

УДК 577.24: 577.25: 591.481.1

Д.В. Максимів, О.М. Макаренко, Я.І. Черник

## КОРЕКЦІЯ РОЗВИТКУ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У МУТАНТІВ *DROSOPHILA MELANOGASTER* ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНОВАНОЇ ПОЕТАПНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ\*

Львівський національний університет імені Івана Франка

**Ключові слова:** дрозофіла, нейродегенерація, нейропротекція, нейроактивація, нейроретардація, тривалість життя.

**Вступ.** У результаті дегенерації нервових клітин центральної нервової системи (ЦНС) виникають нейродегенеративні захворювання (НДЗ) — внаслідок зміни синтезу нейромедіаторів з'являються порушення в її роботі: розлади координації рухів, розумових здібностей, пам'яті. Найбільш поширені НДЗ — хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хорея Гантінгтона, боковий аміотрофічний склероз, хвороба Німана–Піка та ін. Ці захворювання характеризуються прогресивною загибеллю різних типів нервових клітин у різних структурах ЦНС. Незворотній дегенерації підлягають холінергічні нейрони спинного мозку і стовбура головного мозку при боковому аміотрофічному склерозі і спінальний м'язовий атрофії, дофамінергічні нейрони чорної субстанції (*substantia nigra*) при хворобі Паркінсона, ГАВА-ергічні нейрони базальних гангліїв при хорей Гантінгтона, нейрони головного мозку при хворобі Альцгеймера [5, 13, 15, 18]. Підтримання функції нейронів, які охопив патологічний процес, і відновлення втрачених міжклітинних зв'язків нервової тканини можуть суттєво підвищити якість і збільшити тривалість життя хворих. Проблема лікування цих захворювань залишається однією з найважливіших у нейробіології. Сьогодні процес регенерації клітин у ЦНС не вважається нездійсненним. Функціональна значущість нервових клітин для організму передбачає їхню потенційну регенерацію за рахунок стовбурових клітин. Очевидно, що подібні досягнення в нейробіології поряд з прогресом молекулярних і клітинних технологій відкривають широкі перспективи для розробки нових методів лікування НДЗ. Такими перспективними методами вважаються корекція експресії гена, відповідального за розвиток хвороби, трансплантація стовбурових клітин, а також поєднання генної інженерії з клітинною терапією — трансплантація генетично модифікованих стовбурових клітин [15, 21, 26]. Однак ці методи не завжди є доступними, і тому на даному етапі актуальною і загальноприйнятною залишається фармакотерапія. Монотерапія лікарськими засобами хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань недостатньо ефективна і нерідко супроводжується побічною дією та ускладненнями [17, 25]. В останнє десятиліття йде пошук системи препаратів,

які діяли б злагоджено, поетапно, забезпечуючи на кожному етапі лікування процеси регенерації нейронів [18].

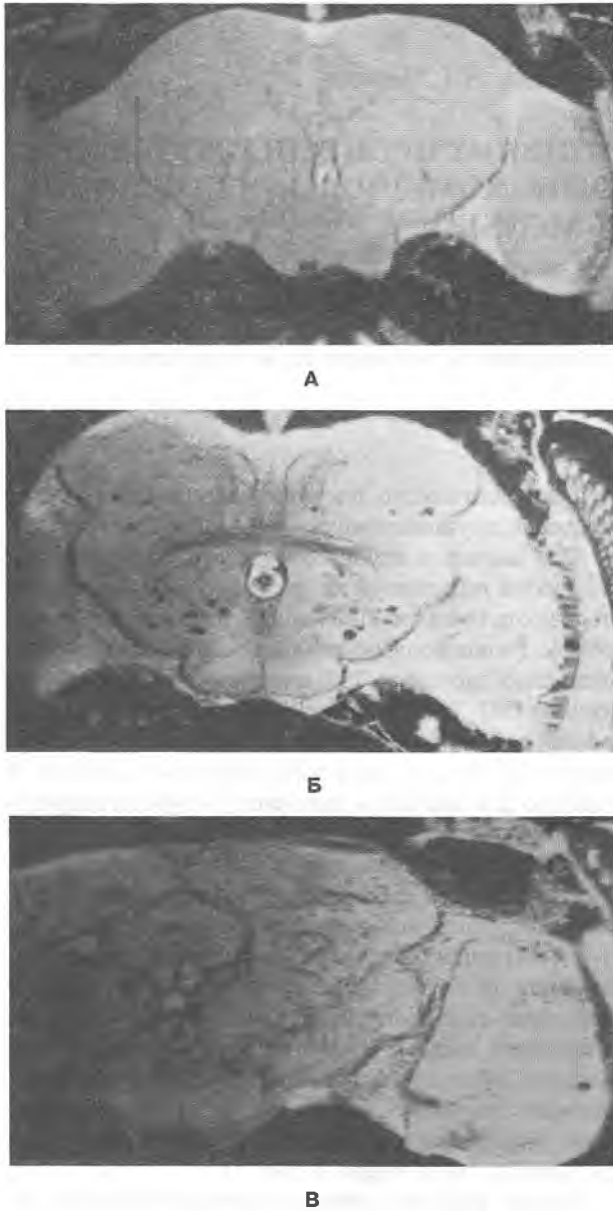
Для вивчення впливу конкретних фармакологічних засобів на розвиток нейродегенерацій широко застосовують мутантні лінії мишей, шурів, а також дрозофіли. Розшифровано геном *Drosophila melanogaster* і виявлено, що він на 75% є гомологічним до геному людини [23]. Тому нейродегенеративні мутанти дрозофіли, одержані за допомогою індукованого мутагенезу [2, 11], були у нашій роботі зручною біологічною моделлю для вивчення патогенезу нейродегенерацій та впливу на них фармакологічних засобів.

### Матеріали і методи

Дослідження проводили на чотирьох лініях мутантів дрозофіли за X хромосомою (*sws*, 76–15, 2–14, 61–7), які характеризувалися вкороченою тривалістю життя та наявністю дегенеративних порушень у структурах головного мозку. Фенотипово нейродегенеративні зміни у мутантів проявлялися у вигляді вакуолей, прогалин, отворів різного розміру, які пронизували тканину головного мозку і нагадували фенотип мозку людини при НДЗ [2]. Контролем була лінія дикого типу Oregon R (рис. 1).

Вплив фармакологічних препаратів вивчали за наведеною схемою (рис. 2). Спочатку методом личинкового згодовування вносили лікарські препарати з нейропротекторним ефектом. Після вильоту мух п'ятиденних імаго переносили на нове середовище з додаванням фармакологічних засобів, що мали нейроактиваторні властивості, а на 10-й день життя особин розміщували на середовищі з препаратами нейроретардаторами. На всіх етапах експерименту контролем була дистильована вода.

На першому етапі ми застосовували такі препарати: донепезил гідрохлорид (аріселт) — інгібітор ацетилхолінестерази, який зупиняє розпад та дегенерацію нейронів; пірацетам (ноотропіл) — 2-оксо-1-піролідинацетамід [9] з групи ноотропів, який змінює швидкість проходження процесів збудження у мозку, покращує нейрональну пластичність і метаболізм, сприяючи активації синтезу ДНК, фосфоліпідів та низки кіназ у нейронах; церебролізін (Ебеве, Австрія) з вираженою нейроспецифічною активністю, нейрометаболічною регуляцією, нейропротекцією та функ-



**Рис. 1.** Фенотип тканини мозку особин дикого типу Oregon (A) та нейродегенеративних мутантів *sws* (B) і 76-15(B) (x 600)

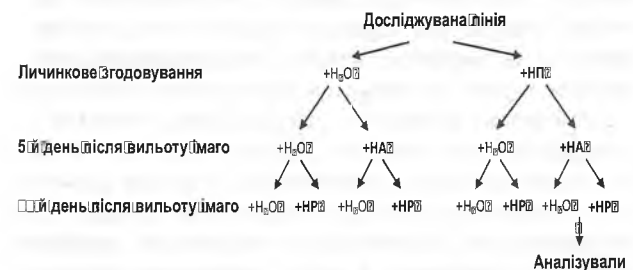
ціональною нейромодуляцією [25]. Як нейроактиватори були використані адреналін — збуджувач усіх типів адренорецепторів, адемент і церебрал. Останнім часом можна відмітити “біологізацію” у пошуку нових лікарських засобів, оскільки в живих організмах виявлено ендогенні сполуки з вираженою фармакологічною активністю [1, 3]. Відомо [4], що реакція нейронів на стресову дію супроводжується певними процесами: гіперплазією мембранних структур, зміною стану рецепторів мембран і трансмембранного транспорту нейромедіаторів, утворенням біологічно активних речовин захисного характеру. Встановлено [4, 6], що у пошкоджених тканинах мозку утворюються травмотрофічні речовини, які прискорюють процес відновлення функції пошкоджених нейронів. Адемент — препарат, виділений із крові пацієнта з хворобою Альцгеймера на стадії ремісії після базової

традиційної терапії, містить низькомолекулярні пептиди (300–600 Да) [3, 6]. Церебрал — екстракт водорозчинних молекул, виділених з цереброкортексу тварин, які успішно перенесли геморагічний інсульт [4]. Після моделювання геморагічного інсульту у тварин відбуваються активні регенеративні та репаративні процеси, стимулюються ріст нейритів і синапсоутворення. Церебрал підсилює синтез фактору росту нейронів і виявляє модулюючі впливи на імунну систему в експерименті [7]. На третьому етапі в якості нейроретардаторів застосовували верапаміл (верапамілу гідрохлід) та німотоп (німодипін). Ці антагоністи  $Ca^{+2}$  каналів нормалізують тонус мозкових судин та гомеостаз нейронів [17]. У роботі ми використовували фармакологічні засоби у концентраціях, які розраховували, виходячи з рекомендованої максимальної добової дози (*dosis therap. max.*) засобу на 1 кг маси тіла пацієнта у перерахунку на кількість поживного середовища: пірацетам — 0,085 мл/100 мл середовища, церебралізін — 3,6 мл/100 мл середовища, арісепт — 2,9 мг/мл (7 мМ); церебрал — 3,6 мг/100 мл середовища, адреналін —  $4,8 \times 10^{-5}$  мг/мл (0,48 мМ), адемент — 0,14 мл/100 мл середовища; верапаміл — 0,28 мл/100 мл середовища, німотоп — 3,43 мг/мл (8 мМ).

Гістологічні препарати головного мозку готували за стандартною методикою [14, 20]. Для цього досліджуваних особин фіксували у розчині Карноя (етанол, хлороформ і оцтова кислота у співвідношенні 6:3:1). Далі проводили дегідратацію і відмивання об'єктів у спиртах з наступною фіксацією у парафінах. З парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи мозку дрозофіли товщиною 7 мкм, які переносили на желатинізовані предметні скельця, висушували при температурі 37° С і відмивали кислотомом парафіну. Готові препарати аналізували в ультрофіолетовому світлі за допомогою мікроскопу Laboval 3 (Carl Zeiss Jena) при збільшенні 15x40. Гістологічні препарати зрізів мозку аналізували на 5, 15, 22, 25 й та 27 й дні життя імаго.

#### Результати та обговорення

Старіння у *D. melanogaster* в нормі починається після 20 днів життя імаго [14]. У досліджуваних мутантів поява нейродегенерації спостерігалася у різні терміни. У мух лінії *sws* вакуолі різного розміру, розкидані по всій мозковій тканині, виявлялися вже на перший день після вильоту імаго (рис.1). Фенотип особин лінії 76-15 проявлявся у вигляді губчасто



**Рис. 2.** Схема дослідження комбінованого впливу фармакологічних засобів на нейродегенеративних мутантів *D. melanogaster*: НП — нейропротектор, НА — нейроактиватор, НР — нейроретардатор

подібної структури мозку з третього дня життя дорослих особин. У імаго ліній 2–14 та 61–7 на третій день з'являлися зміни у вигляді отворів і плям різного розміру по всій структурі головного мозку [2, 12]. У процесі життя особин дегенеративні зміни прогресували.

Теоретичною основою розробленої системи корекції розвитку нейродегенеративних процесів за допомогою фармакологічних речовин з різними механізмами дії є комбінований поетапний їхній вплив. Оскільки всі дегенеративні процеси супроводжуються вираженою втратою нейронів, на першому етапі бажано зупинити ушкодження або сповільнити процеси загибелі клітин, а також забезпечити мінімальну їхню регенерацію. Це завдання можуть здійснювати препарати з нейропротекторною дією. На наступному етапі лікарські засоби повинні посилювати регенерацію, активувати відновлення структурних компонентів нейронів, забезпечувати утворення нових міжнейрональних зв'язків (розвиток спраунтингу). На цьому етапі можуть бути задіяні нейроактиватори. Однак надмірна активація може призвести до утворення гліом, а надлишок фактора росту нейронів — викликати розвиток амілоїдної дегенерації, тому важливо своєчасно призупинити ці процеси. Власне, таке завдання здійснюють на третьому етапі речовини-ретардатори, які є антагоністами  $Ca^{+2}$ -каналів і забезпечують зупинку надмірного розростання нейронів.

Саме така схема поетапного комбінованого впливу фармакологічних засобів з різними механізмами дії (нейропроекція → нейроактивація → нейроретардація) була розроблена нами і досліджена на модельному об'єкті *D. melanogaster* [10, 11]. Принцип досліду полягав у тому, щоб перевірити ефективність препаратів у послідовності нейропротектор+нейроактиватор+нейроретардатор на тих самих особинах. Такими особинами були дорослі 10-денні мухи, які одержали всі заплановані лікарські засоби на кожному етапі.

Ми проаналізували вплив фармакологічних засобів за наведеною схемою (рис. 2) у трьох різних системах: 1 — арісепт+адреналін+німотоп; 2 — церебролізін+адемент+німотоп; 3 — пірацетам+церебрал+верапаміл.

Як видно з наведених даних (табл. 1) без впливу препаратів мутантний фенотип у всіх досліджуваних мутантних ліній проявляється вже до 5-го дня життя імаго, а після введення фармакологічних засобів у послідовності нейропротектор+нейроактиватор+нейроретардатор ще у 15-денних мутантів усіх досліджуваних ліній спостерігається нормальний фенотип тканини мозку.

Найбільш резистентними до фармакотерапії виявилися мутантні лінії sws та 61–7 — незалежно від впливу системи лікарських засобів в особин на 22-й день з'являлися нейродегенерації, хоча при дії системи церебролізін+адемент+німотоп серед 22-денних коммах спостерігали особин, в яких не було у мозку дегенеративних змін. Подібний результат продемонстрували мутанти 2–14, але на відміну від ліній 61–7 та sws поєднання церебролізін+адемент+німотоп відтермінувало появу змін у тканині мозку до 25-го дня життя імаго. І це зрозуміло, оскільки нашими дослід-

Лінія	Препарати	Фенотип мозку мутантів				
		Дні				
		1–5-й	15-й	22-й	25-й	27-й
Oregon	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	N	N	N	N	N
	+Ар+Ад+Н	N	N	N	N	N
	+Ц+А+Н	N	N	N	N	N
	+П+Цр+В	N	N	N	N	N
2–14	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	М	М	М	М	М
	+Ар+Ад+Н	М	М	М	М	М
	+Ц+А+Н	М	М	М	М	М
	+П+Цр+В	М	М	М	М	М
76–15	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	М	М	М	М	М
	+Ар+Ад+Н	М	М	М	М	М
	+Ц+А+Н	М	М	М	М	М/Н
	+П+Цр+В	М	М	М	М	М
61–7	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	М	М	М	М	М
	+Ар+Ад+Н	М	М	М	М	М
	+Ц+А+Н	М	М	М/Н	М	М
	+П+Цр+В	М	М	М	М	М
sws	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	М	М	М	М	М
	+Ар+Ад+Н	М	М	М	М	М
	+Ц+А+Н	М	М	М/Н	М	М
	+П+Цр+В	М	М	М	М	М

Примітка. N — нормальний фенотип мозкової тканини, М — мутантний фенотип, Ар — арісепт, Ад — адреналін, Н — німотоп, П — пірацетам, Ц — церебролізін, Цр — церебрал, В — верапаміл.

женнями [8] по картуванню мутацій 61–7 та 2–14 було показано, що ці мутації і мутація sws є алельними, і їх продукти не несуть амінокислотних замін. Мутанти 76–15 виявилися найбільш чутливими до впливу лікарських засобів — поява дегенеративних змін у тканині мозку не спостерігалася до 25–27 днів життя імаго. Особини лінії 76–15 також несуть алельну форму гена sws, а дана мутація призводить до амінокислотної заміни у білковому продукті [8]. Якщо говорити про ефективність, то найбільш дієвою виявилася комбінація церебролізін+адемент+німотоп. Поетапна дія цих препаратів у всіх досліджуваних ліній сприяла нормальному функціонуванню мозку до 22–25-денного віку коммах, віддаляючи появу дегенеративних змін на 17–20 днів. У лінії 76–15 ці зміни починали з'являтися у деяких особин аж на 27-й день їхнього життя. Відомо, що один день життя мухи прирівнюється до двох років життя людини. Очевидно, що відтермінування появи дегенеративних змін у мозку мутантів на 20–22 дні після впливу поетапної поєднаної дії препаратів може сприяти розробці застосування подібних систем у терапії людини з НДЗ.

У роботах багатьох дослідників [5, 13] було показано, що активне функціонування нервової системи відіграє важливу роль у регуляції процесів старіння, при цьому тривалість життя більшості нейронів корелює із тривалістю життя цілісного організму. Були побудовані криві виживання досліджуваних мутантів, на основі яких визначали параметри тривалості життя без впливу препаратів та після поетапної дії різних лікарських засобів (табл. 2). Максимальну тривалість

життя (МТЖ) серед досліджуваних ліній мав дикий тип Oregon — 62 дні. У лінії нейродегенеративних мутантів цей показник становив 40–50 днів, тобто був на 20–36 % менше від контролю. За даними літератури [14, 16, 19] вкорочена тривалість життя у нейродегенеративних мутантів може бути наслідком порушення процесів метаболізму в організмі комах, а також відмирання певних груп нейронів, МТЖ збільшилася на 10–33%, хоча в лінії дикого типу ці зміни були незначними. Найвищу тривалість життя після впливу фармакологічних засобів виявили особини лінії 76–15. Параметри середньої тривалості життя після впливу препаратів складали: відмирання 25% особин (S75) спостерігалося на 35–45-й день, тоді як без дії препаратів цей показник був у межах 23–32 днів. Відмирання 50% особин (S50) після дії фармакологічних засобів відтермінувалося на 8–18 днів: без дії препаратів половина мутантних особин відмирала впродовж 17–22 днів, а після їхнього впливу таке відмирання відбувалося на 23–35-й день. Цікавим виявилось те, що в особин усіх ліній після дії комбінації препаратів значно підвищилася життєздатність. На кривих виживання спостерігалося характерне плато — активна життєздатність особин до 20-го дня.

Слід зазначити, що застосування фармакологічних препаратів за схемою нейропротектор+нейроактиватор+нейроретардатор є достатньо дієвою, оскільки у цьому випадку поява нейродегенеративних змін у мозку мутантів відтермінувалася, залежно від генотипу лінії, до 22–27-го дня життя імаго, а середня тривалість життя збільшувалася на 10–33%. Найбільшу ефективність проявила система поетапної дії препаратів у складі церебралізину+адемент+німотоп.

Ці результати можуть свідчити про можливість блокади дегенеративних процесів в особин середнього віку і під час старіння мутантів та нормалізацію метаболічних процесів у нервовій системі комах на даних етапах життя.

Таблиця 2

Параметри тривалості життя мутантних ліній в нормі та після поетапного впливу фармакологічних засобів

Лінія	Препарати	Параметри тривалості життя (доба)			
		Середня тривалість життя			МТЖ
		S <sub>75</sub>	S <sub>50</sub>	S <sub>25</sub>	
Oregon	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	27±0,7	32±1,6	40±1,6	62±1,9
	+Ц+А+Н	25±0,9	30±1,4	45±1,4	65±1,3
	+П+Цр+В	25±0,2	37±0,9	52±1,7	66±0,3
2-14	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	20±1,6	28±0,9	32±1,4	49±1,8
	+Ц+А+Н	22±1,0	30±0,7	40±1,5	56±1,2
	+П+Цр+В	21±0,6	30±0,3	40±1,2	60±1,4
76-15	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	20±0,5	23±0,4	36±1,7	49±0,9
	+Ц+А+Н	23±1,2	27±0,4	45±1,9	57±0,1
	+П+Цр+В	23±1,1	27±1,4	40±0,3	57±0,4
61-7	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	23±0,4	31±1,2	25±1,4	53±1,3
	+Ц+А+Н	23±0,6	35±0,2	45±0,8	55±1,7
	+П+Цр+В	25±1,0	34±0,2	48±1,4	60±0,5
sws	+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O+H <sub>2</sub> O	26±1,9	32±0,1	41±1,7	41±0,7
	+П+Цр+В	26±0,9	34±0,5	40±0,5	53±1,1

Примітка: позначення, як в таблиці 1.

## Література

1. Аркадьев В.Г., Макаренко А.Н., Новик Л.В., Пустоваров А.Ю., Максимов Ю.Н. Влияние церебрала — перспективного антиинсультного средства на иммунную систему при геморрагическом инсульте // Эксперим. и клин. фармакология — 2002. — Т. 65, № 2. — С. 20–23.
2. Бобак Я.П., Кімак Н.Я., Максимів Д.В., Черник Я.І., Щербата Г.Р. Пошук морфологічних змін мозку, індукованих етилметансульфонатом, в лінії Oregon *Drosophila melanogaster* // Цитологія і генетика — 2001. — № 6. — С. 34–37.
3. Гасуль Е.Р., Макаренко А.Н., Королев Ю.Н., Деркач И.Ю. Варианты индивидуального лечения больных шизофренией и болезнью Альцгеймера факторами, полученными из аутоплазмы // Актуальні проблеми сучасної психофармакотерапії. — К. — 2001. — С. 69–72.
4. Макаренко А.Н., Королев Ю.Н., Касьянов С.В. Сравнительное исследование аминокислотного состава отдельных субстанций церебрала, постронг и адемент — новой разрабатываемой группы нейротропных средств // Архив психіатрії. — 1998. — № 3. — С. 138–143.
5. Макаренко А.Н., Гасуль Е.Р. Болезнь Альцгеймера. Этиопатологические и клинико-терапевтические аспекты. К., 1999. — 20 с.
6. Макаренко А.Н., Васильева И.Г., Чоник Н.Г. Нейроактивирующий молекулярный механизм действия факторов синтеза секреции ФРН при остром геморрагическом инсульте // Трансплантология. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 69–74.
7. Макаренко А.Н., Григорьева Т.И., Гасуль Е.Р., Королев Ю.Н., Степаненко Л.В. Адемент — новое и эффективное средство для лечения болезни Альцгеймера // Материалы 7-й Международной конференции по биологической психиатрии «Стресс и поведение», М. — 2003. — С. 60.
8. Матийців Н.П., Максимів Д.В. Генетичний аналіз нейродегенеративних X-зчеплених мутантів *Drosophila melanogaster* групи sws // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології: 36.наук.пр. / Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова. — К.: Логос, 2007. — Т. 1. — С. 276–280.
9. Машковський М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина. — 1999. — Т. 1. — С. 732.
10. Радийш В., Ступницька І., Кучеренко М., Плахта О., Макаренко О., Гасуль Е., Максимів Д., Черник Я. Вплив препарату Адемент і його низько-молекулярних фракцій на розвиток нейродегенеративних процесів у мутантів *Drosophila melanogaster* // Цит. і генет. — 2005. — Т. 39, № 4. — С. 45–52.
11. Радийш В.В., Максимів Д.В., Макаренко А.Н. Комплексное влияние фармакологических веществ на дегенеративные процессы в мозге мутантов *Drosophila melanogaster* // Экспер. и клин. фармакол. — 2006. — Т. 69, № 5. — С. 16–19.
12. Щербата Г., Матийців Н., Черник Я., Яценко А., Радийш В., Кучеренко М., Максимів Д. Генетический анализ нейродегенеративных мутантов *Drosophila melanogaster* по X-хромосоме, индуцированных етилметансульфонатом и нитрозоэтилмочевьиной // Генетика. — 2004. — Т. 40, № 9. — С. 1286–1292.
13. Яхно Н., Преображенская И. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 25. — С. 2–14.
14. Ashburner M. *Drosophila* // NY, USA: Cold Spring Harbor Univ. Press. — 1989. — V. 1. — 1331 p.
15. Bullock R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementions // Br. J. Psychiatry. — 2002. — V. 180. — P. 135–139.
16. Driscoll M., Garstbrein B. Dying for a cause: invertebrate genetics takes on human neurodegeneration // Genetics. — 2003. — V. 4. — P. 181–194.
17. Echiren H., Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem // Clin. Pharmacokinetics. — 1986. — V. 11. — P. 425–449.
18. Fanh S. and Sulzer D. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson Disease // The J. Amer. Society for Experim. NeuroTherapeutics. — 2004. — V. 1. — P. 139–154.
19. Greenspan R. Fly pushing. The theory and practice of *Drosophila* genetics // NY, USA. Cold Spring Harbor Lab. Press. — 1997. — P. 23–46.



20. Heisenberg M., Bohl K. Isolation of anatomical brain mutants of *Drosophila* by histological means // *Naturforsch.* — 1979. — V. 34. — P. 143–147.

21. Higgins L., Cordell A. Genetically engineered animal models of human neurodegenerative disease // *Neurodegeneration.* — 1995. — V. 4. — P. 117–129.

22. Hurlley S., Hardy J. Neurodegeneration: Experimental Therapeutics of Neurodegenerative Disorders // *Science.* — 1998. — V. 282. — P. 171–183.

23. Kretschmar D., Hasar G., Sharma S., Heisenberg M., Benzer S. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and

brain degeneration in *Drosophila* // *J. Neurosci.* — 1997. — V. 17. — P. 7425–7432.

24. Mitsuddi M., Nambu J.R. Neural disease: *Drosophila* degenerates for a good cause // *Current Biology.* — 1998. — V. 8. — P. 809–811.

25. Mossler H. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: efficacy and safety of a neurotrophic drug // *Reseach & Preact. Alzheimer's Disease.* — 2000. — № 3. — P. 305–311.

26. Roses A.D. From genes to mechanisms to therapies: lessons to be learned from neurobiological disorders // *Nat. Medicine.* — 1996. — № 2. — P. 267–269.

#### КОРРЕКЦИЯ РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У МУТАНТОВ *DROSOPHILA MELANOGASTER* С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО ПОЭТАПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Д.В. Максимив, А.Н. Макаренко, Я.И. Черник

В результате влияния лекарственными средствами в комбинации нейропротектор+нейроактиватор+нейроретардатор на мутантов дрозофилы выявили задержку появления дегенеративных изменений в мозге особей до 22–27-го дня жизни имаго и возрастание средней продолжительности их жизни на 10–33 % по сравнению с контрольными мухами. Наибольшую эффективность оказало поэтапное действие препаратов в составе церебролизин+адемент+нимотоп.

**Ключевые слова:** дрозофила, нейродегенерация, нейропротекция, нейроактивация, нейроретардация, продолжительность жизни.

#### CORRECTION OF NEURODEGENERATION DEVELOPMENT IN *DROSOPHILA MELANOGASTER* MUTANTS USING COMBINED CONSISTENT INFLUENCE OF MEDICINES

D.V. Maksimiv, O.N. Makarenko, Ya.I. Chernik

As a result of effect of pharmacological drugs in combination neuroprotector+neuroactivator+neurorretardator on drosophila mutants, the delaying of brain degenerative changes to 22–27 days of imago life and increasing of life span to 10–33% compared to control flies, were showed. The most effective influence of drugs was detected using cerebrolysin+adement+nimotop.

**Key words:** drosophila, neurodegeneration, neuroprotection, neuroactivation, neurorretardation, life span.

Надійшла 29.11.2009

УДК 616.89-008.454-003.96

О.Н. Голоденко

#### СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РЕКУРРЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

**Ключевые слова:** социально-психологическая адаптация, психосоциальная реабилитация, рекуррентные депрессивные расстройства.

В последнее время остро стоит вопрос психосоциальной реабилитации больных с хроническими психическими расстройствами. Психосоциальная реабилитация — это процесс, который открывает людям, страдающим психическими расстройствами, возможность достичь своего оптимального уровня самостоятельного функционирования в сообществе [1, 2].

Интеграция больного в общество — одна из основных задач социальной психиатрии. При этом в контексте проблем психосоциальной реабилитации наибольшее значение приобретает социально-психологическая адаптация, под которой понимают процесс, позволяющий человеку устанавливать оптимальные взаимоотношения с окружающей средой и вместе с тем удовлетворять собственные актуальные потребности, не нарушая адекватного соответствия между его

психическими и физиологическими характеристиками, с одной стороны, и требованиями среды — с другой [3]. Понятие социально-психологической адаптации раскрывает динамический аспект функционирования человека в изменяющихся условиях [4].

Одним из тяжелых эндогенных заболеваний в психиатрии является рекуррентная депрессия, распространенность ее составляет 5% среди всех депрессивных расстройств. Это наиболее тяжелая депрессия с длительным и затяжным течением. При этой патологии тоскливые настроения настолько сильны, что люди могут часами просиживать в однообразной согбенной позе, погружившись в свои переживания, иногда совершая медлительные движения, не меняя скорбного выражения на лице с застывшим взглядом. Их трудно вывести даже на обычный разговор,