

УДК 612.159:615.3

ВЛИЯНИЕ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТА ЦИНКА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА В НОРМЕ И ПРИ АКТИВАЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЮМЕКСОМ

Черетаев И. В.¹, Хусаинов Д. Р.¹, Коренюк И. И.¹, Яковлева М. А.²

¹*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия*

²*МБОУ «Молодежненская школа № 2», с. Молодежное Симферопольского р-на,*

Республика Крым, Россия

E-mail: cheretaev86@yandex.ru

В статье представлены результаты изучения влияния сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка на поведение крыс в тесте Порсолта в норме и при активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг). При функционировании дофаминергической системы в норме ацетилсалицилат цинка проявлял антидепрессантные свойства в дозах $4 \cdot 10^{-12}$ и $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг и продепрессантные – в дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг. При активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг) антидепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка в дозах $4 \cdot 10^{-12}$ и $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг усиливался, а продепрессантный в дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг – изменялся на антидепрессантный. Эти результаты подтвердили предположение о том, что дофаминергическая нейромедиаторная система принимает участие в механизме действия ацетилсалицилата цинка на депрессивное поведение животных в сверхмалых дозах.

Ключевые слова: ацетилсалицилат цинка, сверхмалые дозы, тест Порсолта, дофаминергическая система, юмекс.

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе депрессивные расстройства получили настолько широкое распространение, что являются глобальной проблемой всего человечества. Число лиц с психотической депрессией только в странах Европейского союза превышает 20 миллионов жителей [1], а в Российской Федерации, по статистическим данным программы «КОМПАС», частота депрессивных расстройств в общемедицинской практике составляет от 24 до 64 % от общего числа заболеваний [2]. К 2020 г., по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, депрессивные расстройства займут второе место в мире по распространенности в структуре всех заболеваний, а по данным за 2012 г., около 350 миллионов человек в мире страдало депрессией [3, 4].

Согласно ряду исследований [5–7], производные ацетилсалициловой кислоты являются перспективными химическими веществами, которые в различных дозах обладают уникальными эффектами на нервную систему моллюсков и млекопитающих. В частности, ацетилсалицилат цинка в ряде доз оказывает выраженное антидепрессантное действие, которое нивелируется при блокаде D_2

рецепторов дофаминергической нейромедиаторной системы галоперидолом (2,5 мг/кг) [6]. Известно, что механизм действия многих антидепрессантных средств [8, 9] основан на способности изменять функциональную активность дофаминергической нейромедиаторной системы. Однако ее участие в антидепрессантных эффектах сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка еще полностью не доказано, а сравнительный анализ влияния данного химического агента на депрессивное поведение животных в диапазоне сверхмалых доз (10^{-12} – 10^{-7} мг/кг) в норме и в условиях активации дофаминергической системы не проводился.

Следует отметить, что изучение физиологических эффектов и механизмов влияния сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка на депрессивное поведение животных особенно актуально, так как на исследованиях закономерностей воздействия различных химических факторов в сверхмалых дозах в последнее время сфокусировано внимание биомедицины, физиологии и смежных наук [10–17].

Цель работы – изучить влияние сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка на поведение крыс в тесте Порсолта в норме и при активации дофаминергической системы мозга юмексом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 230–250 г (8 групп по 10 особей в каждой) со средним уровнем двигательной активности и низким уровнем эмоциональности в тесте «открытое поле» (установка для крыс НПК «Открытая наука», Россия) [18]. Контрольной группе животных в течение 14 дней внутрибрюшинно вводили физиологический раствор объемом 0,2 мл. Животным трех экспериментальных групп в течение 14 дней ежедневно вводили внутрибрюшинно физиологический раствор (функционирование дофаминергической системы в норме) и на 14-й день осуществляли однократное внутрибрюшинное введение ацетилсалицилата цинка (синтезирован на кафедре общей и неорганической химии Таврической академии ФГАОУ «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», химическая чистота составляла не менее 95 %) в одной из сверхмалых доз ($4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ и $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг, в табл. 1 приведено соответствие этих доз ацетилсалицилата цинка его молярным концентрациям в растворе). Трех другим группам экспериментальных животных для повышения активности дофаминергической системы предварительно в течение 14 дней вводили внутрибрюшинно юмекс («Chinoïn», Венгрия) в дозе 3 мг/кг и на 14-й день также осуществляли внутрибрюшинные инъекции ацетилсалицилата кобальта в дозах $4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ и $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг соответственно. Действующий компонент юмекса селегилин специфически ингибирует моноаминоксидазу Б, разрушающую дофамин [18]. Восьмой группе крыс в течение 14 дней ежедневно вводили внутрибрюшинно только юмекс (3 мг/кг). Инъекции разведенного по методу Ганемана [11] ацетилсалицилата цинка осуществляли за 30 мин. до начала эксперимента.

Поведение животных под влиянием тестируемых веществ исследовали в течение 3 мин. в тесте Порсолта [19] (установка теста для крыс производства НПК «Открытая наука», Россия, рис. 1), который, согласно [21], используется для

обнаружения антидепрессантной активности веществ. Кроме основных показателей теста (латентный период первого зависания животных в воде, время активного и пассивного плавания, количество выпрыгиваний), рассчитывали индекс депрессивности (отношение суммарного времени пассивного плавания животных к суммарному времени активного плавания). Во время тестирования установка теста Порсолта находилась в изолированном от внешних воздействий малом экспериментальном комплексе (НПК «Открытая наука», Россия). Статистическое сравнение результатов осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни [21]. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего.

Таблица 1

Соответствие доз и молярных концентраций ацетилсалицилата цинка в растворе

Доза, мг/кг	Концентрация, моль/л
$4 \cdot 10^{-12}$	10^{-17}
$4 \cdot 10^{-9}$	10^{-14}
$4 \cdot 10^{-7}$	10^{-12}

При выполнении экспериментов соблюдали этические нормы и принципы Хельсинкской декларации 1975 г., пересмотренной и дополненной в 2000 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В норме ацетилсалицилат цинка в дозе $4 \cdot 10^{-12}$ мг/кг (рис. 1, А-Б, 2) по сравнению с контролем увеличивал время активного плавания крыс на $43,7 \pm 10,1$ с ($p \leq 0,01$) и снижал время пассивного плавания на $43,7 \pm 10,1$ с ($p \leq 0,01$), а в дозе $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг (рис. 1, А-Б, 3) увеличивал время активного плавания на $38,4 \pm 8,3$ с ($p \leq 0,01$) и снижал время пассивного плавания крыс на $38,4 \pm 8,3$ с ($p \leq 0,01$). Это свидетельствует, согласно [20], об антидепрессантном эффекте этой соли в указанных дозах. В дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг (рис. 1, А-Б, 4), наоборот, проявлялся продепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка, так как время активного плавания уменьшалось относительно контроля на $14,7 \pm 8,6$ с ($p \leq 0,05$), а время пассивного плавания увеличивалось на $14,7 \pm 8,6$ с.

При активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг) ацетилсалицилат цинка в дозе $4 \cdot 10^{-12}$ мг/кг (рис. 1, А-Б, 5) по сравнению с контролем увеличивал время активного плавания крыс на $70,4 \pm 3,0$ с ($p \leq 0,01$) и снижал время пассивного плавания на $70,4 \pm 3,0$ с ($p \leq 0,01$), а в дозе $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг (рис. 1, А-Б, 6) увеличивал время активного плавания на $67,8 \pm 3,5$ с ($p \leq 0,01$) и снижал время пассивного плавания на $67,8 \pm 3,5$ с ($p \leq 0,01$). Это свидетельствует, согласно [20], об антидепрессантном эффекте этой соли в указанных дозах. В дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг также проявлялся антидепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка (рис. 1, А-Б, 7), так как время активного плавания возрастало относительно контроля на $38,2 \pm 10,7$ с ($p \leq 0,01$), а время пассивного плавания снижалось на $38,2 \pm 10,7$ с ($p \leq 0,01$).

Юмекс в дозе 3 мг/кг оказывал антидепрессантное действие (рис. 1, А-Б, 8), достоверно увеличивая относительно контроля время активного плавания на $16,0 \pm 6,0$ с ($p \leq 0,05$) и снижая на эту же величину время пассивного плавания ($p \leq 0,05$).

Для того чтобы более детально проследить динамику уровня депрессии у крыс под влиянием сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка в норме и при активации дофаминергической нейромедиаторной системы юмексом, рассчитывали индекс депрессивности (табл. 2).

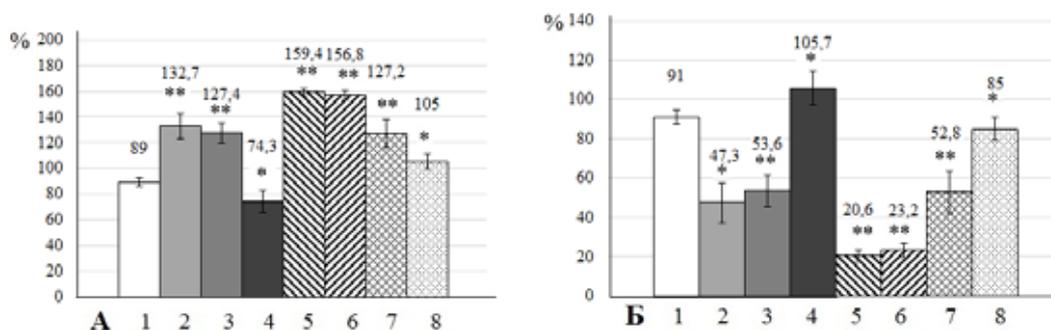


Рис. 2. Влияние сверхмалых концентраций ацетилсалицилата цинка на поведение крыс в тесте Порсолта в норме и при активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг).

Примечание: на рис. А – активное плавание крыс в тесте Порсолта, Б – пассивное плавание соответственно. Цифрами отмечены: 1 – контроль, 2, 3 и 4 – эффекты ацетилсалицилата цинка в дозах $4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ и $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг при функционировании дофаминергической нейромедиаторной системы в норме, 5, 6 и 7 – эффекты ацетилсалицилата цинка в дозах $4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ и $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг при активации дофаминергической нейромедиаторной системы юмексом (3 мг/кг); 8 – эффекты юмекса (3 мг/кг); * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$ – достоверные изменения показателей относительно контроля.

Оказалось, что в норме ацетилсалицилат цинка в сверхмалых дозах ($4 \cdot 10^{-12}$ и $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг) проявлял выраженные антидепрессантные свойства (табл. 2), так как индекс депрессивности был значительно меньше 1 и достоверно ($p \leq 0,01$) отличался от значений этого показателя у животных контрольной группы. Более выраженный антидепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка был обнаружен в дозе $4 \cdot 10^{-12}$ мг/кг. В дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг (табл. 2), наоборот, проявлялся продепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка, так индекс депрессивности был значительно выше 1 и достоверно превышал значения контрольной группы ($p \leq 0,01$).

При активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг) во всех сверхмалых дозах ($4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ и $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг) проявлялся антидепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка (табл.), так как индекс депрессивности существенно снижался относительно значений этого показателя у контрольной группы (табл.). При этом, анализируя данные табл., видно, что по сравнению с функционированием дофаминергической системы в норме антидепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка в дозах $4 \cdot 10^{-12}$ и $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг усиливался, а продепрессантный эффект в дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг изменялся на противоположный.

Таблица 2
Индекс депрессивности крыс ($M \pm m$) в тесте Порсолта под влиянием сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка в норме и при активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг)

Вещество, доза	Индекс депрессивности, усл. ед.
физиологический раствор (контроль)	$0,98 \pm 0,03$
ацетилсалицилат цинка $4 \cdot 10^{-12}$ мг/кг	$0,36 \pm 0,08^{**}$
ацетилсалицилат цинка $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг	$0,43 \pm 0,06^{**}$
ацетилсалицилат цинка $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг	$1,42 \pm 0,07^{**}$
юмекс 3 мг/кг + ацетилсалицилат цинка $4 \cdot 10^{-12}$ мг/кг	$0,13 \pm 0,02^{**}$
юмекс 3 мг/кг + ацетилсалицилат цинка $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг	$0,15 \pm 0,03^{**}$
юмекс 3 мг/кг + ацетилсалицилат цинка $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг	$0,42 \pm 0,08^{**}$
юмекс 3 мг/кг	$0,89 \pm 0,04^*$

Примечание: ** – $p \leq 0,01$ – достоверные изменения показателей относительно контроля.

Таким образом, подтверждено участие дофаминергической нейромедиаторной системы в механизме воздействия ацетилсалицилата цинка на депрессивное поведение животных в сверхмалых дозах. Эти данные согласуются с результатами, полученными в экспериментах с блокированием D_2 рецепторов галоперидолом (2,5 мг/кг) об участии дофаминергической системы в механизме антидепрессантного действия ацетилсалицилата цинка и аспирина – химического предшественника этой соли [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В тесте Порсолта обнаружено, что ацетилсалицилат цинка проявляет выраженные антидепрессантные свойства в дозах $4 \cdot 10^{-12}$ и $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг и продепрессантные – в дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг.
2. При активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг) антидепрессантный эффект ацетилсалицилата цинка в дозах $4 \cdot 10^{-12}$ и $4 \cdot 10^{-9}$ мг/кг усиливался, а продепрессантный в дозе $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг изменялся на антидепрессантный. Следовательно, дофаминергическая нейромедиаторная система принимает участие в механизме воздействия ацетилсалицилата цинка на депрессивное поведение животных в сверхмалых дозах.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания № 2015/701 на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках проекта № 3789 «Обоснование применения оздоровительно-превентивных технологий на основе действия низкоинтенсивных факторов различной природы» базовой части госзадания Минобрнауки России.

Список литературы

1. Sobocki P. Cost of depression in Europe / P. Sobocki, B. Jönsson, J. Angst et al. // J. Ment. Health Policy Econ. – 2006. – V. 9, № 2. – P. 87–98.
2. Оганов Р. Г. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов, Л. И. Ольбинская, А. Б. Смулевич [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 48–54.
3. World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis. / World Federation for Mental Health. – J.: WFMH, 2012. – 32 p.
4. Основные сведения о депрессии (официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru> (дата обращения 15.09.2016).
5. Анализ АТФ-зависимых и кальциевых механизмов в реализации нейротропного действия аспирина и его производных / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 64–69.
6. Яковчук Т. В. Зависимость психотропных эффектов ацетилсалицилатов от функционального состояния дофаминергической системы / Т. В. Яковчук, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 70–74.
7. Psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate cobalt and acetylsalicylate zinc at various doses / T. V. Yakovchuk, O. V. Katiushyna, I. I. Koreniuk [et al.] // Health. – 2012. – Vol.4, No.11. – P. 1041–1045, DOI:10.4236/health.2012.411159
8. Гайдук А. В. Фармакология антидепрессантов / А. В. Гайдук, Н. А. Бизунок // Лечебное дело. – 2012. – № 1. – С. 69–78.
9. Левин Я. И. Нейрохимическая медицина. Часть II. Клинические модели патологии церебральных дофаминергических систем / Я. И. Левин // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 2. – С. 4–9.
10. Бурлакова Е. Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е. Б. Бурлакова, А. А. Конрадова, Е. Л. Мальцева // Химическая физика. – 2003. – № 2. – С. 21–40.
11. Славецкая М. Сверхмалые дозы биологически активных веществ как основа лекарственных препаратов для ветеринарии / М. Славецкая, Н. Капай – М.: Аквариум-Принт, 2012. – 168 с.
12. Алиханов А. Б. Артрофон (сверхмалые дозы антител к ФНО- α) при остеоартрозе: эффективность и переносимость / А. Б. Алиханов, А. Ю. Павленко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8, прилож. – С. 109–112.
13. Эпштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного гомеостаза» / О. И. Эпштейн // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44, № 3. – С. 54–76.
14. Коновалов А. И. Образование наноассоциатов – ключ к пониманию физико-химических и биологических свойств высококонцентрированных водных растворов / А. И. Коновалов, И. С. Рыжкина // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 1. – С. 1–13.
15. Черетаев И. В. Влияние сверхнизких концентраций 2-аминометилбензимидазола на поведение крыс в тесте Порсолта в норме и на фоне активации дофаминергической системы юмексом / И. В. Черетаев // Молодой ученый. – 2014. – № 19 (78). – С. 100–104.
16. Черетаев И. В. Влияние сверхмалых концентраций бензимидазола на поведенческие реакции крыс в тесте Порсолта в норме и на фоне активации дофаминергической системы юмексом / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Т. В. Гамма [и др.]. // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2014. – Т. 27 (66), № 4. – С. 192–199.
17. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat / V. Castagne, M. Lemaire, I. Kheyyfets [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2008. – Vol. 60. – P. 309–316.
18. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
19. Коваленко В. Н. Компендиум – 2005 – лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, А. П. Викторов – К.: МОРИОН, 2005. – 1920 с.

20. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon M. Jalfre // *Nature*. – 1977. – № 5604. – P. 730–732.
21. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
22. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
23. Хусаинов Д. Р. Особенности психоактивного действия различных доз аспирина в условиях блокады D2-, 5HT3- и 5HT4-рецепторов / Хусаинов Д. Р., Кореньюк И. И., Черетаев И. В. [и др.]. // *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки»*. – 2014. – № 3 (59). – С. 267–270.

INFLUENCE ULTRA-LOW DOSES OF ZINC ACETYLSALICYLATE ON THE BEHAVIOR OF RATS IN THE TEST OF PORSOLT IN NORM AND AT ACTIVATION DOPAMINERGIC SYSTEM BY UMEX

Cheretaev I. V., Khusainov D. R., Koreniuk I. I., Yakovleva M. A.

¹*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation*

²*«Molodezhnoe school №2», Molodezhnoe, Simferopol reg., Crimea, Russian Federation*

E-mail: cheretaev86@yandex.ru

In modern society, depressive disorders has so widespread that a global problem of all mankind. The number of persons with psychotic depression only in the countries of the European Union exceeds 20 million inhabitants, and in the Russian Federation according to the statistics of the program "COMPASS", the frequency of depressive disorders in General practice ranges from 24 to 64 % of the total number of diseases. By 2020 according to forecasts of the world health organization depressive disorders will rank second in the world on the prevalence in the structure of all diseases, according to 2012 data, approximately 350 million people worldwide suffered from depression.

According to several studies, derivatives of acetylsalicylic acid are promising chemicals that have unique effects on the nervous system in varying doses. It is known that the mechanism of action of many antidepressant means based on the ability to change functional activity of the dopaminergic neurotransmitter system. It should be noted that the study of the physiological effects and mechanisms of influence of ultra-low doses of acetylsalicylate of zinc on depressive behavior of animals is especially important, since studies of regularities of influence of various chemical factors in ultralow doses recently focused the attention of Biomedicine, physiology and related Sciences.

The aim of this work was to study the effect of ultra-low doses of acetylsalicylate of zinc on the behavior of rats in the test of Porsolt normal and at activation dopaminergic system by umex.

The research was carried out on 80 white mongrel male rats weighing 230-250 g (8 groups of 10 animals each) with average motor activity and low emotionality in open field test (setup for rats NPK "Open science", Russia). The control group animals during 14 days were injected intraperitoneally with physiological solution with a volume of 0.2 ml. Animals of the three experimental groups for 14 days daily was administered intraperitoneally with physiological solution (the functioning of the dopaminergic system in normal) and on the 14th day was carried out by single intraperitoneal injection of

acetylsalicylate zinc (synthesized at the Department of General and inorganic chemistry of the Taurida Academy Crimean Federal V. I. Vernadsky University., chemical purity was at least 95 %) in one of the ultra-low doses ($4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ and $4 \cdot 10^{-7}$ mg/kg). The other three groups of experimental animals to increase the activity of the dopaminergic system previously for 14 days was administered intraperitoneally umex ("Chinoïn", Hungary) at a dose of 3 mg/kg on 14th day were also carried out intraperitoneal injection of acetylsalicylate of cobalt in doses of $4 \cdot 10^{-12}$, $4 \cdot 10^{-9}$ and $4 \cdot 10^{-7}$ mg/kg, respectively. The current component umex selegiline specifically inhibits monoamine oxidase B, deplete dopamine. The eighth group of rats for 14 days daily was administered intraperitoneally, only umex (3 mg/kg). Injections diluted according to the method of Hahnemann acetylsalicylate of zinc was carried out for 30 min before the start of the experiment.

The behavior of animals under the influence of the test substances investigated for 3 min in the test of Porsolt (installation test rats for the research and production company "Open science", Moscow, Russia), which is used to detect antidepressant activity of the substances. In addition to the basic performance test (the latent period of the first unresponsiveness of animals in the water, active and passive swimming, the number jumps out) was calculated index of depression (the ratio of the total time passive swimming animals to the total time of active swimming). While testing the installation test Porsolt was isolated from external influences small experimental complex (NPK "Open science", Russia). Statistical comparison of the results was performed using the nonparametric U-Mann-Whitney test.

When performing experiments comply with ethical norms and the principles of the Helsinki Declaration of 1975, as revised and supplemented in 2000.

In the functioning of dopaminergic systems in the green, acetylsalicylate zinc showed antidepressant properties in doses of $4 \cdot 10^{-12}$ and $4 \cdot 10^{-9}$ mg/kg and preduprezdenie – dose of $4 \cdot 10^{-7}$ mg/kg.

When you activate the dopaminergic system omexom (3 mg/kg) antidepressant effect of acetylsalicylate of zinc in doses of $4 \cdot 10^{-12}$ and $4 \cdot 10^{-9}$ mg/kg increased and protepistatis at a dose of $4 \cdot 10^{-7}$ mg/kg – changed to antidepressant. These results confirmed the hypothesis that the dopaminergic neurotransmitter system participates in the mechanism of action of acetylsalicylate of zinc on depressive behavior of animals in midget doses.

Keywords: acetylsalicylic zinc, ultra-low dose, test Porsolt, dopaminergic system, umex.

References

1. Sobocki P., Jönsson B., Angst J. et al., Cost of depression in Europe, *J. Ment. Health Policy Econ.* **9** (2), 87 (2006).
2. Oganov R.G., Ol'binskaya L.I., Smulevich A.B. [i dr.], Depressii i rasstrojstva depressivnogo spektra v obshchemedicinskoj praktike. Rezul'taty programmy KOMPAS, *Kardiologiya.* **1**, 48 (2004).
3. World Federation for Mental Health. *Depression: A Global Crisis*, 32 p. (Geneva., WFMH, 2012).
4. Osnovnye svedeniya o depressii (oficial'nyj sajt Vsemirnoj Organizacii Zdravoohranenija) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru> (data obrashhenija 15.09.2016).
5. Cheretaev I. V., Korenjuk I. I., Husainov D. R. [i dr.], Analiz ATF-zavisimyh i kal'cievyh mehanizmov v realizacii nejrotropnogo dejstvija aspirina i ego proizvodnyh, *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya.* **4**, 64. (2013).

6. Jakovchuk T. V., Husainov D. R., Korenyuk I. I. [i dr.], Zavisimost' psihotropnyh jeffektov acetilsalicilatov ot funkcional'nogo sostojanija dofaminergicheskoy sistemy, *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, **4**, 70. (2013).
7. Yakovchuk T.V., Katiushyna O. V., Koreniuk I. I. [et al.], Psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate cobalt and acetylsalicylate zinc at various doses, *Health*, **4**, 11. (2012). DOI:10.4236/health.2012.411159
8. Gaiduk A. V., Bisunok N. A., Farmakologiya antidepressantov, *Lechebnoe delo*, **1 (23)**, 69 (2012).
9. Levin Ya. I., Nejrohimicheskaya medicina. Chast' II, Klinicheskie modeli patologii cerebral'nyh dofaminergicheskikh system, *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*, **2**, 4, (2008).
10. Burlakova E. B., Konradova A. A., Maltseva E. L., Dejstvie sverhmalyh doz biologicheskii aktivnyh veshchestv i nizkointensivnyh fizicheskikh faktorov, *Himicheskaya fizika*, **22 (2)**, 21 (2003).
11. Slaveckaya M., Capai N., Sverhmalye dozy biologicheskii aktivnyh veshchestv kak osnova lekarstvennyh preparatov dlya veterinarii, 168 p. (Aquarium-Print, Moskva, 2012).
12. Alihanov A. B., Pavlenko A. Ju., Artrofoon (sverhmalye dozy antitel k FNO- α) pri osteoartroze: jeffektivnost' i perenosimost', *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 8, prilozh. 109 (2009).
13. Jepshtejn O. I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo gomeostaza», *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, **44, 3**, 54 (2013).
14. Konovalov A. I., Ryzhkina I. S. Obrazovanie nanoassociatov – kljuch k ponimaniju fiziko-himicheskikh i biologicheskikh svojstv vyskorazbavlennyh vodnyh rastvorov, *Izvestija Akademii nauk. Serija himicheskaja*, **1**, 1 (2014).
15. Cheretaev I. V., Vliyanie sverhnizkikh koncentracij 2-aminometilbenzimidazola na povedenie kryv v teste Porsolta v norme i na fone aktivacii dofaminergicheskoy sistemy yumeksom, *Molodoj uchyonyj*, **19 (78)**, 100 (2014).
16. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Gamma T. V. [i dr.], Vliyanie sverhmalyh koncentracij benzimidazola na povedencheskie reakcii kryv v teste Porsolta v norme i na fone aktivacii dofaminergicheskoy sistemy yumeksom, *Uchyonye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya, himiya»*, **27, 4**, 192 (2014).
17. Castagne V., Lemaire M., Kheyfets I. [et al.], Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **60**, 309. (2008).
18. Buresh Ja., Bureshova O., H'juston D. *Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija*, 399 p. (Moscow, Vysshaja shkola, 1991).
19. Kovalenko V. N., Viktorov A.P., *Kompendium – 2005 – lekarstvennye preparaty*, 1920 p. (Morion, Kiev, 2005).
20. Porsolt R. D., Le Pinchon M, Jalfre M., Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments, *Nature*, 5604, 730 (1977).
21. Mironov A. N., Bunatjan A. D. I dr. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Ch. 1. 944 s. (Moskva: Grif i K, 2012).
22. Lakin G. F., *Biometriya*, 352 p. (Vysshaya shkola, Moskva, 1990).
23. Husainov D. R., Korenyuk I. I., Cheretaev I. V. [i dr.], Osobennosti psihoaktivnogo dejstviya razlichnyh doz aspirina v usloviyah blokady D₂-, 5HT₃- i 5HT₄-receptorov, *Uchyonye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Estestvennye, tekhnicheskije i medicinskie nauki»*, **3 (59)**, 267 (2014).