

НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВА ИЗ ЖИРА БАЙКАЛЬСКОЙ НЕРПЫ И КОРТЕКСИНА ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

УДК 615.324:017

<https://doi.org/10.7816/RCF17475-78>© Т.И. Сангадиева¹, С.М. Гуляев², Г.П. Ламажапова^{1,3}¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», Улан-Удэ;² ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения РАН», Улан-Удэ;³ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», Улан-Удэ, Россия

Для цитирования: Сангадиева Т.И., Гуляев С.М., Ламажапова Г.П. Ноотропный эффект сочетанного применения средства из жира байкальской нерпы и кортексина при ишемии головного мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 75–78. <https://doi.org/10.7816/RCF17475-78>

Поступила: 17.10.2019

Одобрена: 15.11.2019

Принята: 18.12.2019

Проведена оценка влияния комплексного применения концентрата полиненасыщенных жирных кислот из жира байкальской нерпы (кПНЖК) и Кортексина на когнитивные функции у крыс с ишемией головного мозга. Когнитивные нарушения являются ранними признаками цереброваскулярной недостаточности, в основе которых лежит развитие патобиохимических реакций, вызывающих повреждение липидных и белковых структур клеточных мембран. Предполагается, что введение кПНЖК и Кортексина будет оказывать ноотропный эффект за счет синергизма их действий. Целью исследования явилось определение влияния ПНЖК и Кортексина на когнитивные функции у крыс с ишемией головного мозга. Исследование проводили на крысах линии Вистар обоего пола. Модель ишемии головного мозга воспроизводили путем окклюзии левой общей сонной артерии под эфирным наркозом. Животные получали кПНЖК (20 мг/кг) внутривенно однократно в течение 14 дней до операции и в последующие 10 суток после в сочетании

с внутрибрюшинным введением Кортексина (4 мг/кг). Для сравнительной оценки фармакотерапевтической эффективности комплексного применения кПНЖК и Кортексина использовали три группы животных, получавших соответственно пиррацетам, кПНЖК и Кортексин. Поведенческую активность и когнитивные функции у крыс определяли с помощью методов: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «водный лабиринт Морриса». Установлено, что сочетанное применение кПНЖК и Кортексина стимулировало поисковую, двигательную активность и исследовательскую деятельность, снижало показатели тревожности у животных, оказывало более выраженный ноотропный эффект по сравнению с показателями у крыс, получавших монотерапию.

◆ **Ключевые слова:** ишемия головного мозга; байкальская нерпа (тюлень); *Phoca (Pusa) Sibirica Gmel*; полиненасыщенные жирные кислоты; Кортексин; ноотропное действие.

NOOTROPIC EFFECT OF COMBINED APPLICATION OF MEANS FROM BAIKAL SEAL FAT AND CORTEXIN AT CEREBRAL ISCHEMIA

© T.I. Sangadieva¹, S.M. Gulyaev², G.P. Lamazhapova^{1,3}¹ D. Banzarov Buryat State University, Ulan-Ude, Russia;² Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, Russia;³ East Siberian State University of Technology and Management, Ulan-Ude, Russia

For citation: Sangadieva TI, Gulyaev SM, Lamazhapova G.P. Nootropic effect of combined application of means from Baikal seal fat and cortexin at cerebral ischemia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):75-78. <https://doi.org/10.7816/RCF17475-78>

Received: 17.10.2019

Revised: 15.11.2019

Accepted: 18.12.2019

In the present study, influence of the complex use of concentrate of polyunsaturated fatty acid (PUFA) from a fat of Baikal seal and cortexin on cognitive functions in rats with cerebral ischemia was evaluated. Cognitive impairments are early signs of cerebrovascular insufficiency, which are based on the development of pathobiochemical reactions that cause damage to the lipid and protein structures of cell membranes. It has been suggested that the administration of PUFA and cortexin will have a nootropic effect due to the synergy of their actions. The aim of the study was to determine the effect of PUFA and Cortexin on cognitive function in rats with cerebral ischemia. The study was performed

on Wistar rats of both sexes. A model of cerebral ischemia was reproduced by occlusion of the left common carotid artery under ether anesthesia. Animals received PUFA (20 mg/kg) intragastrically once day for 14 days before surgery and for the next 10 days after in combination with administration of cortexin (4 mg/kg, i.p). For a comparative evaluation of the therapeutic efficacy of the complex use of PUFA and cortexin, three groups of animals were used: piracetam and monotherapy with PUFA, and Cortexin. Behavioral activity and cognitive functions in rats were determined using the methods: "open field", "elevated plus maze", "Morris water maze". It has been established that com-

bined use of PUFA and Cortexin stimulated locomotor and exploratory activity, reduced anxiety in animals and had a more effective nootropic effect as compared with monotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства когнитивных функций существенно влияют на качество жизни больных цереброваскулярными заболеваниями [1]. При нарушении мозгового кровообращения происходит повышение продукции свободных радикалов, активация процессов перекисного окисления липидов и снижение активности эндогенной антиоксидантной системы защиты [2]. Свободные радикалы, активно вступая в реакции с липидными/белковыми структурами клеточных мембран, неизбежно вызывают их деструкцию, что, в конечном счете, приводит к формированию когнитивного дефицита [3]. Применение противоишемических, ноотропных препаратов и средств, направленных на восстановление мембранных структур, усиление антиоксидантной защиты нередко сопровождается развитием побочных явлений [4]. В этой связи актуальным в фармакологии и медицине остается разработка и изучение безопасных нейропротективных средств. В последнее время отмечается большой интерес к натуральным веществам, в частности, эссенциальным полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) как средствам коррекции ряда неврологических расстройств [5]. Богатыми источниками ПНЖК являются водные биологические объекты. Обнаружено, что в подкожном жире байкальской нерпы (тюлень) (*Phoca (Pusa) Sibirica Gmel*) содержится целый комплекс биологически активных веществ, эссенциальных ПНЖК, включая ω -3 жирные кислоты [6]. На базе Биотехнологического центра Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления (г. Улан-Удэ) разработан способ получения концентрата ПНЖК из жира байкальской нерпы (кПНЖК). Предполагается, что применение кПНЖК вместе с Кортексином будет оказывать синергетическое влияние на нейронные структуры головного мозга при ишемии.

Целью исследования явилось определение влияния концентрата из жира байкальской нерпы (кПНЖК) и Кортексина на когнитивные функции у крыс с ишемией головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на крысах линии Вистар обоего пола с массой 180–220 г согласно правилам, принятым на Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях, в соответствии с Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследований согласован с этическим

◆ **Keywords:** cerebral ischemia; Baikal seal; *Phoca (Pusa) Sibirica Gmel*; polyunsaturated fatty acids; Cortexin; nootropic action.

комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 2 от 05.05.2019). Эвтаназию животных осуществляли путем декапитации под эфирным наркозом. Объектами исследований являлись концентрат ПНЖК из жира байкальской нерпы (кПНЖК), полученный в Биотехнологическом центре Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления (г. Улан-Удэ) и Кортексин (ООО «Герофарм», Россия). Животные были распределены на шесть групп (по $n = 10$). Первую группу составили ложнооперированные крысы, подвергнутые оперативному вмешательству, но без перевязки общей сонной артерии (ЛОЖ). Вторую группу — крысы с ишемией головного мозга (Контроль). Животные третьей группы получали кПНЖК (20 мг/кг, в/ж) в течение 14 дней до операции и в течение 10 дней после (кПНЖК). В четвертую группу вошли животные с ишемией головного мозга, получавшие Кортексин (в дозе 4 мг/кг, в/б) 10 дней после операции (Кортексин). Животным пятой группы вводили кПНЖК (по 20 мг/кг, в/ж) в течение 14 дней до операции и 10 дней после в сочетании с Кортексином (кПНЖК + Кортексин). Шестую группу составили животные с ишемией головного мозга, получавшие пиррацетам (в дозе 8 мг/кг, в/б) 10 дней после операции (Пиррацетам). Ишемию головного мозга у крыс воспроизводили путем окклюзии левой общей сонной артерии под эфирным наркозом в операционных условиях. Введение крысам испытуемых средств осуществляли однократно в утренние часы до кормления. Крысы первой и второй групп получали воду, очищенную по той же схеме. Поведенческие реакции и когнитивные функции у крыс определяли с помощью методов: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Водный лабиринт Морриса» [7]. Тестирование проводили через 10 сут после операции в утренние часы.

Данные экспериментов обрабатывали статистическими методами с применением t -критерия Стьюдента. Различия показателей сравниваемых групп считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании в тестах «Открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» установлено стимулирующее влияние испытуемого средства на двигательную, ориентировочно-исследовательскую активность у опытных крыс (табл. 1, 2). Курсовое введение ПНЖК + Кортексин животным

повышало общую двигательную активность, увеличивало показатели вертикальной и горизонтальной активности, уменьшало признаки тревожности в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$). Время нахождения крыс в открытых рукавах и на центральной площадке «Приподнятый крестообразный лабиринт» было больше, а количество заходов в открытые и закрытые рукава лабиринтов и на центральную площадку было больше в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$). У крыс, получавших монотерапию ПНЖК, Кортиксоном и пирарцетамом, показатели были сопоставимы или незначительно ниже по сравнению с таковыми показателями крыс, получавших кПНЖК.

Сочетанное введение кПНЖК с Кортиксоном оказывало ноотропное действие (табл. 3): количество выходов крыс на платформу были в 3,5 раза выше по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) и превосходило данный показатель у крыс, получавших монотерапию. Время, затраченное опытными крысами на поиск платформы, было меньше по сравнению с контролем и незначительно меньше в сравнении с таковым показателем у крыс, получавших Кортиксин или кПНЖК.

В результате проведенных исследований установлено, что сочетанное введение кПНЖК и Кортиксина оказывает более выраженный ноотропный эффект по сравнению с монотерапией. Ноотропный

■ Таблица 1. Влияние полиненасыщенных жирных кислот и Кортиксина на поведенческую активность крыс с ишемией головного мозга в тесте «Открытое поле»

Показатели	Группы животных					
	ЛОЖ	Контроль	ПНЖК	Кортиксин	кПНЖК + Кортиксин	Пирацетам
Общая двигательная активность	56,5 ± 3,2	43,2 ± 5,3	74,1 ± 6,7*	74,8 ± 6,7*	81,5 ± 6,9*	71,4 ± 6,3*
Горизонтальная активность	46,8 ± 2,8	37,4 ± 1,9	65,9 ± 6,1*	67,8 ± 6,3*	77,6 ± 5,6*	63,4 ± 5,0*
Вертикальная активность	6,6 ± 1,0	4,6 ± 0,9	7,1 ± 1,3*	7,4 ± 1,4*	8,8 ± 2,0*	7,4 ± 1,7*
Количество выходов в центр	2,3 ± 0,7	1,4 ± 0,4	4,2 ± 1,4*	4,1 ± 1,1*	5,8 ± 1,2*	4,1 ± 1,4*
Дефекация	7,5 ± 1,3	11,9 ± 1,5	4,9 ± 1,1*	5,3 ± 1,6*	2,7 ± 1,01*	5,7 ± 1,7*
Груминг	2,5 ± 1,1	4,6 ± 1,4	1,8 ± 0,9*	1,6 ± 1,1*	1,2 ± 0,6*	1,7 ± 0,9*

Примечание. Здесь и далее различия значимы по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$, ЛОЖ — ложнооперированные крысы, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, * число актов.

■ Таблица 2. Влияние полиненасыщенных жирных кислот и Кортиксина на поведенческую активность крыс с ишемией головного мозга в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Показатели	Группы животных					
	ЛОЖ	Контроль	кПНЖК	Кортиксин	кПНЖК + Кортиксин	Пирацетам
Пребывание в ОР, с	103,0 ± 0,8	87,4 ± 1,4	130,2 ± 2,0*	149,9 ± 2,3*	174,2 ± 2,0*	143,6 ± 2,8*
Пребывание в ЗР, с	140,8 ± 1,4	155,3 ± 2,6	89,3 ± 2,3*	99,2 ± 2,4*	73,2 ± 2,1*	87,2 ± 2,2*
Пребывание на ЦП, с	56,2 ± 0,5	57,3 ± 0,4	80,5 ± 0,6*	50,9 ± 0,4*	52,6 ± 0,6*	69,2 ± 0,4*
Количество заходов в ОР	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,1	3,6 ± 0,2*	3,4 ± 0,2*	6,5 ± 0,4*	3,5 ± 0,2*
Количество заходов в ЗР	3,1 ± 0,2	3,8 ± 0,2	2,8 ± 0,2*	2,8 ± 0,2*	2,1 ± 0,2*	2,5 ± 0,1*

Примечание. ОР — открытые рукава, ЗР — закрытые рукава, ЦП — центральная площадка, ЛОЖ — ложнооперированные крысы, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, * число актов.

■ Таблица 3. Влияние полиненасыщенных жирных кислот и Кортиксина на пространственную память крыс с ишемией головного мозга в тесте «Водный лабиринт Морриса»

Показатели	Группы животных					
	ЛОЖ	Контроль	кПНЖК	Кортиксин	кПНЖК + Кортиксин	Пирацетам
Число выходов на платформу	6,6 ± 1,0	5,6 ± 0,6	9,3 ± 0,9*	8,6 ± 1,1*	11,8 ± 1,4*	8,5 ± 1,2*
Время поиска платформы, с	6,6 ± 0,8	7,5 ± 1,3	4,8 ± 0,7*	5,1 ± 0,7*	4,0 ± 0,3*	5,3 ± 0,4*

Примечание. ЛОЖ — ложнооперированные крысы, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, * число актов.

эффект комплекса кПНЖК + Кортиксин обусловлен сочетанным влиянием действующих компонентов на липидные и пептидные структуры мембран при ишемии мозга. Благоприятное влияние Кортиксина на когнитивные функции обусловлено его многовекторным нейропротективным действием [9]. По данным литературы, ПНЖК метаболизируются до эйкозаноидов, участвующих в регуляции воспаления, передаче нервных импульсов; вазоактивное свойство ω -3 ПНЖК улучшает микроциркуляцию в мозге; докозаееновая кислота является предшественником эндогормона — нейропротектина D, оказывающего нейропротективное действие [10, 11]. Учитывая комплекс свойств данных веществ, можно предполагать о синергизме действий, обуславливающим ноотропный эффект у крыс при ишемии головного мозга.

Таким образом, сочетанное применение концентрата ПНЖК с Кортиксином оказывает выраженный ноотропный эффект благодаря комплексному действию при ишемии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 1. – С. 74–79. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairments. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;(1):74-79. (In Russ.)]
2. Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – № 1. – С. 30–36. [Skvortsova VI, Nartsissov YaR, Bodykhov MK, et al. Oxidative stress and oxygen status in ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2007;107(1):30-36. (In Russ.)]
3. Singh RP, Sharad SS, Kapur S. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *JIAMC*. 2004;5(3):218-225.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1988. [Mashkovsky MD. *Lekarstvennyye sredstva*. Moscow: Meditsina; 1988. (In Russ.)]
5. Bazinet RP, Laye S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(12):771-785. <https://doi.org/10.1038/nrn3820>.
6. Аверина Е.С. Исследование жирнокислотного состава жира байкальской нерпы *Phoca (Pusa) Sibirica Gmel.* и разработка новых путей его применения // Вестник Бурятского Университета. Химия. Физика. – 2009. – № 3. – С. 61–66. [Averina ES. Issledovanie zhirkislotnogo sostava zhira baykal'skoy nerpy *Phoca (Pusa) Sibirica Gmel.* i razrabotka novykh putey ego primeneniya. *Vestnik Buryatskogo Universiteta. Khimiya. Fizika*. 2009;(3): 61-66. (In Russ.)]
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Ed. by R.U. Khabriyeva. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)]
8. Hamazaki K, Kim HY. Differential modification of the phospholipid profile by transient ischemia in rat hippocampal CA1 and CA3 regions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;88(4):299-306. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.01.003>.
9. Смолко Д.Г. Динамика когнитивных функций и биомаркеров ишемии мозга при лечении кортиксином пациентов с хронической сосудисто-мозговой патологией // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 128–133. [Smolko DH. The dynamics of cognitive functions and biomarkers of cerebral ischemia during the cortexin treatment of patients with chronic cerebrovascular pathology. *International neurological journal*. 2017;(1):128-132. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22141/2224-0713.1.87.2017.96548>.
10. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(2):115-121. <https://doi.org/10.1097/00075197-200503000-00003>.
11. Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(2):136-141. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32802b7030>.

♦ Информация об авторах

Татьяна Ильинична Сангадиева — аспирант, кафедра фармакологии и традиционной медицины, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», Улан-Удэ. E-mail: sagakc@mail.ru.

Сергей Миронович Гуляев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной фармакологии, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Галина Петровна Ламажалова — д-р биол. наук, кафедра фармакологии и традиционной медицины, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова», Улан-Удэ; кафедра биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», Улан-Удэ. E-mail: lamazhap@mail.ru.

♦ Information about the authors

Tatyana I. Sangadieva — Postgraduate, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, D. Banzarov Buryat State University, Russia. E-mail: sagakc@mail.ru.

Sergey M. Gulyaev — PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Galina P. Lamazhapova — Doctor of Biological sciences, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, D. Banzarov Buryat State University, Ulan-Ude, Russia; Department of Biotechnology, East Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude, Russia. E-mail: lamazhap@mail.ru.