

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АМНЕСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ (ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

УДК 612.821+615.21

© Т. Н. Соллертинская, М. В. Шорохов

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

## Ключевые слова:

антиамнестическое действие; когнитивные функции; следовые условные реакции; церебропротекция; невроз; пептидные биорегуляторы.

## Резюме

В статье представлены результаты изучения антиамнестического действия биорегуляторов пептидной природы последнего поколения (Кортексина, Семакса и Селанка) на нарушенные когнитивные функции в восходящем ряду млекопитающих. Получены новые данные, что на низших этапах эволюции млекопитающих (насекомоядные) компенсаторное влияние Кортексина, Семакса и Селанка более значительно в восстановлении врождённых форм поведения на нарушенные высшие нервные функции. Влияние изученных препаратов у них носит неспециализированный, общеоблегчающий, кратковременный характер. Обнаружено, у грызунов, по сравнению с насекомоядными, возрастает роль изученных препаратов в компенсации нарушенных процессов памяти и приобретает черты специфичности. У приматов антиамнестические эффекты Кортексина, Семакса и Селанка носят дифференцированный характер влияния на нарушенные функции мозга и различные виды памяти. Спектр церебропротективного действия Селанка более обширен и длителен. Получены новые данные, что церебропротективное влияние пептидных биорегуляторов при различных заболеваниях нервной системы дифференцировано по выраженности и длительности эффектов. Обсуждён вопрос о возможности более специализированного применения Кортексина, Семакса и Селанка в неврологической клинике.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что амнестические расстройства являются одними из наиболее распространённых проявлений функционального или органического поражения мозга, ведущих к дезадаптации людей в повседневной жизни. Они характеризуются нарушением интегративных функций ЦНС, памяти, внимания, способности к принятию решений. В настоящее время особое внимание клиницисты придают лёгким или «мягким» когнитивным нарушениям (mild

cognitive impairment — MCI) [8, 31]. Последние выходят за рамки возрастной патологии, но не вызывают дезадаптации в повседневной жизни. Согласно зарубежным данным [29, 30], отсутствие терапевтического воздействия у больных с лёгкими когнитивными нарушениями приводит к трансформации их в умеренные и тяжёлые, а также к развитию транзиторной стадии болезни Альцгеймера (у пожилых — является её предшественником). Поиск лекарственных средств, обладающих экспериментально (нейрофизиологически доказанным) избирательным церебропротективным действием без побочных эффектов на нарушенные психо-неврологические функции различного генеза является одной из актуальных проблем современной неврологии и медицины в целом. Изучение амнестических расстройств и их терапевтическая коррекция у животных различного филогенетического уровня развития исследовано недостаточно; у приматов в доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствует. Между тем, экспериментальное изучение этого вопроса на приматах представляет собой особый интерес. Известно, что морфофункциональная организация мозга обезьяны в целом соответствует таковой у человека [22]. На уровне приматов различные виды памяти наиболее полно представлены [10, 11]. По мнению Л.А. Фирсова [23], обезьяны, в особенности их высшие представители, обладают мышлением, напоминающим человеческое. Эти закономерности связаны с дифференциацией новой коры, прогрессивным развитием её ассоциативных зон, в первую очередь с фронтальной областью, в цитоархитектоническом составе которой имеются «нейроны памяти» [3]. Обнаружено, что память приматов по своим основным процессам (фиксация, хранение и воспроизведение следов, клиника нарушений мнестических и когнитивных функций мозга) наиболее близки к таковым у человека [4]. Согласно положению А. И. Карамяна [11], различные виды памяти имеют разный филогенетический возраст и различный морфофункциональный субстрат в своей основе.

Известно, что в компенсации нарушенных функций мозга (в том числе и памяти) в настоящее время большую роль придают нейропептидам и нейрогормонам гипоталамуса [1, 2]. Экспериментальные

данные по изучению влияния нейропептидов у млекопитающих многочисленны, выполнены преимущественно на грызунах в плане исследования их регулирующих эффектов на различные формы поведения и компенсации невротических нарушений. В последние годы в клинике сосудистых поражений и органической патологии мозга применяют биологически активные вещества пептидной природы: Семакс (синтетический аналог АКГ4–7), Селанк (основанный на тафсине) и Кортексин (комплексный препарат на основе природных пептидов) [5, 6, 24]. Экспериментальные данные по изучению влияния этих препаратов на функции мозга единичны, выполнены в плане изучения влияния их на определённые виды памяти — условно-рефлекторную [20, 21]. Сравнение возможности фармакологической коррекции амнестических расстройств различных видов памяти у представителей эволюционного ряда млекопитающих в отечественной и зарубежной литературе не проведено. Между тем, сравнение полученных на приматах данных с фактами, установленными на более низкоорганизованных млекопитающих (насекомоядных, грызунах), будет способствовать пониманию эволюционных закономерностей нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, лежащих в основе общего компенсаторного действия изучаемых веществ на нарушенные когнитивные и мнестические функции мозга.

Одним из дискуссионных вопросов является проблема специфического действия биологических регуляторов пептидной природы при различных неврологических заболеваниях. Известно, что клиника, патогенез различных неврологических расстройств и нарушений мнестической деятельности (ишемия мозга, энцефалопатия, последствия инсульта и др.) различны. Однако, несмотря на применение вышеуказанных препаратов в клинике, нейрофизиологическое изучение их специфического действия проведено в единичных работах. Так в систематических исследованиях П. Д. Шабанова [25, 26, 27] установлено, что на уровне грызунов спектр антиамнестического, антиагрессивного, анксиолитического действия Семакса, Селанка и Кортексина различен. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего сообщения явилось сравнительное изучение церебропротективной роли Семакса, Селанка и Кортексина в купировании амнестических расстройств в восходящем ряду млекопитающих и определение их специфического спектра действия.

## МЕТОДИКА

Опыты выполнены на насекомоядных (ежи), грызунах (крысы) и приматах (обезьяны) в двух сериях опытов: в условиях свободного поведения и «мягкой» фиксации животных в специальных станках. Использована модель пищевого поведения. У на-

секомоядных и грызунов в условиях свободного поведения помимо моторных регистрировали вегетативные показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхательных движений (ЧДД). Регистрацию дыхательного компонента проводили с помощью прикреплённого к полотнянной манжете датчика из силиконовой ниппельной трубки, заполненного графитовым порошком. Сама манжета одевалась на брюшную область животных. Электрокардиограмму (ЭКГ) у ежей отводили при помощи посеребрённых микробраслетов от 3 конечностей, у крыс — от грудной области и 2 конечностей, у обезьян в приматологическом кресле — от электрода расположенного в 4 межреберье по среднеключичной линии и от нижней конечности. Для исключения электрических помех при регистрации ЭКГ у свободно передвигающихся животных был разработан специальный операционный усилитель с режекторными фильтрами на симметричном входе. Невротические нарушения у низших млекопитающих вызывали путём повышенной нагрузки на аналитико-синтетическую деятельность мозга. Кроме этого невроз у крыс вызывали «жёсткой» фиксацией в станке или «вынужденным» плаванием (холодовой стресс).

Опыты на обезьянах проведены проведены на 5 особях в двух сериях: 1) в условиях свободного поведения, 2) в приматологическом кресле с одновременной компьютерной регистрацией и анализом ЭЭГ, вегетативных (ЭКГ, ЧДД) и моторных показателей ВНД, а также фото- и видеомониторингом. Для детального анализа полученных данных (особенно амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ) разработан особый алгоритм работы компьютерной программы PowerGraph Pro v.3.3.0 и применён математический анализ полученных данных.

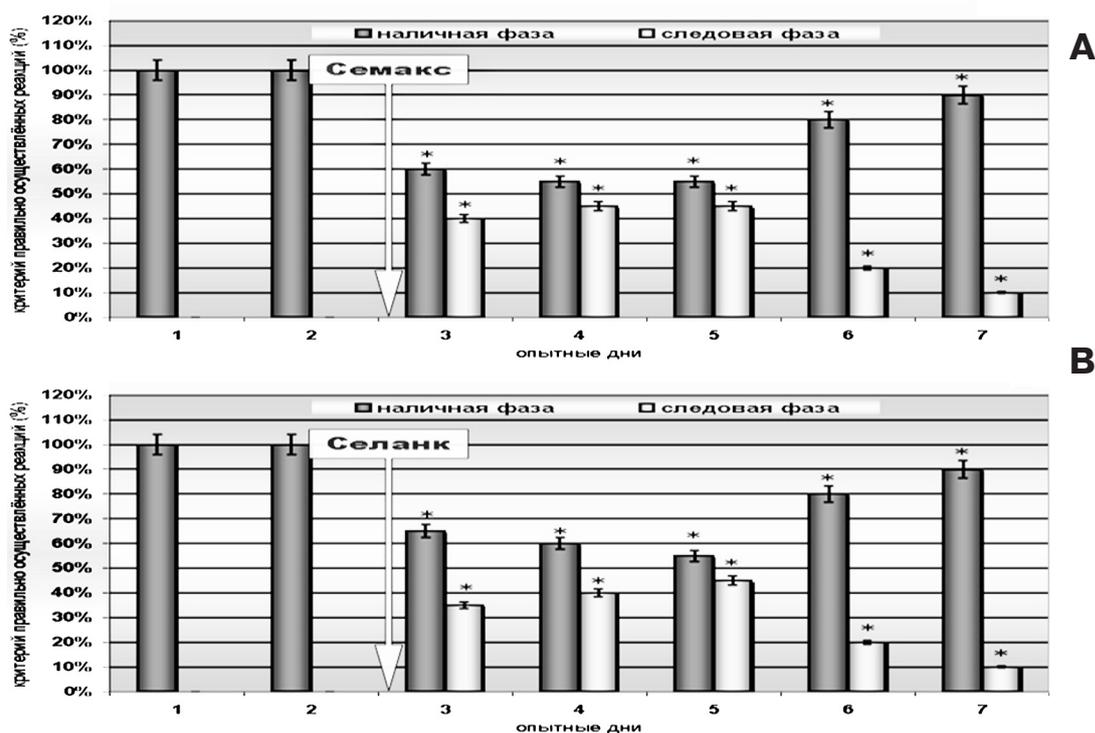
Препараты Семакс, Селанк и Кортексин вводили интраназально и внутримышечно в дозах 0,1–5,0 мкг/кг, 30–100 мкг/кг и 10 мг/животное соответственно. В контрольных опытах вводили физиологический раствор в дозах эквивалентных по объёму препарата.

Для математической обработки полученных результатов были использованы стандартные статистические показатели и приёмы обработки, в том числе t-критерий Стьюдента. Анализ экспериментальных данных проводился с помощью стандартного пакета компьютерных программ (MS Excel 2003, Original v.8.1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Влияние Кортексина, Семакса и Селанка на ВНД у насекомоядных*

Установлено, что у ежей влияние Кортексина, Семакса и Селанка на ВНД однонаправленного, кратковременного, общеоблегчающего характера. Эффекты препаратов более выражены на врождённые формы нервной деятельности: моторная,



■ Рисунок 1. Влияние Семакса (0,3 мкг/кг) — А и Селанка (30 мкг/кг) — В в восстановлении нарушенных следовых условных реакций у ежей. По оси абсцисс — опытные дни в цифрах; по оси ординат — критерий правильно осуществлённых реакций в %. Черный столбик — наличная фаза следовых условных реакций; белый столбик — следовая фаза. Стрелка-выноска — момент введения препаратов. \*  $p < 0,05$

ориентировочно-исследовательская деятельность кратковременно (3–5 дней) усиливаются. На фоне препаратов формирование условных пищедобывательных реакций происходит быстрее, в особенности по моторному компоненту. На вегетативные условные реакции дифференциация во влиянии препаратов проявляется как тенденция. Эффекты Семакса больше проявляются на показатели сердечной деятельности насекомых. Так фоновая ЧСС под влиянием Семакса увеличивалась до 295–297 серд. уд./мин. Однако облегчение формирования сердечных условных реакций кратковременно (1 день после введения препарата).

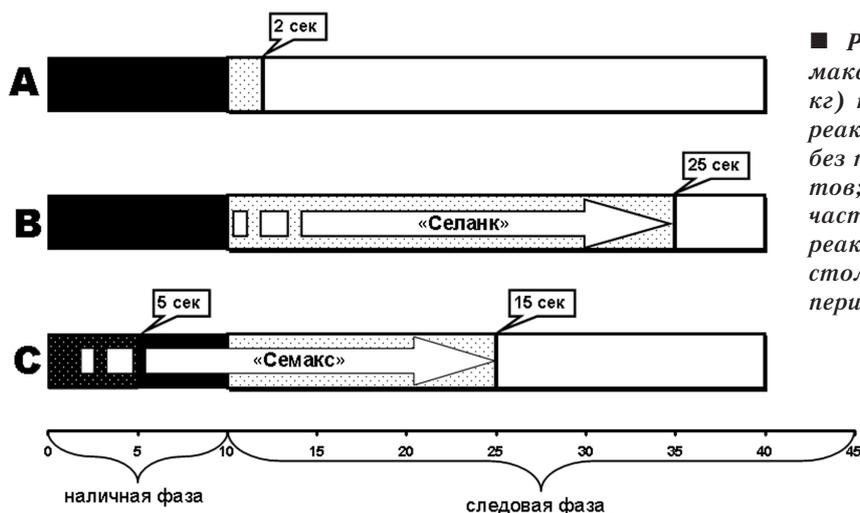
Установлено, что у ежей формирование следовых условных реакций (СУР) затруднено и возможно лишь при коротком (10–15 с) времени отсрочки. Типичной формой вегетативных СУР является налично-следовой рефлекс без определённого паттерна ответа. Обнаружено, что выработка СУР с временем отсрочки свыше 15 с, увеличение числа сочетаний (свыше 12) является для ежей трудной условно-рефлекторной задачей и приводит к развитию невротических явлений. Они заключаются в хаотичных стереотипных моторных реакциях, большом количестве вертикальных стоек, маневренных движениях или двигательной заторможенности, снижении уровня правильно осуществляемых пищедобывательных условных реакций, отсутствием СУР, наличии вегетативных нарушений.

Показано, что антиамнестическое влияние препаратов на нарушенные процессы памяти носит

неспециализированный, общеоблегчающий, кратковременный (до 3 дней) характер. По объективным показателям ВВД, СУР кратковременно (на 1–2 дня) восстанавливаются, однако паттерн ответа (налично-следового) и время отсрочки не меняются (рис. 1). Дифференциация в компенсаторных эффектах Кортиксина, Семакса и Селанка выражена в более длительном (до 3 дней) купирующем эффекте Селанка на нарушенные СУР. Следует отметить, что специализация влияния Селанка более выражена на нарушенные врождённые формы поведения и носит выраженный анксиолитический характер. На фоне Селанка у ежей с двигательными моторными реакциями, агрессивностью, частыми вертикальными стойками регистрируется общее успокоение и нормализация поведенческой деятельности.

#### Влияние Кортиксина Семакса и Селанка на ВВД у грызунов

У грызунов компенсаторное влияние Кортиксина, Семакса и Селанка на нарушенные функции мозга более выражено с отчётливой тенденцией к специфичности действия. Эта закономерность проявляется как в отношении процессов ВВД, так и врождённых форм поведения. Установлено, что у невротизированных крыс регистрируется большее количество вертикальных стоек, наблюдаются бесконечные реакции груминга, агрессивное поведение по отношению к другим особям. Согласно литературным данным [9], эти реакции свидетельствуют о наличии невротического состояния.



■ Рисунок 2. Сравнительное влияние Семакса (0,5 мкг/кг) и Селанка (30 мкг/кг) на восстановление следовых условных реакций у невротизированных крыс. А — без препаратов; В и С — на фоне препаратов; на горизонтальных столбиках черная часть — наличная фаза следовых условных реакций; белая — следовая фаза. Цифры на столбиках и по оси абсцисс — латентный период в секундах (с)

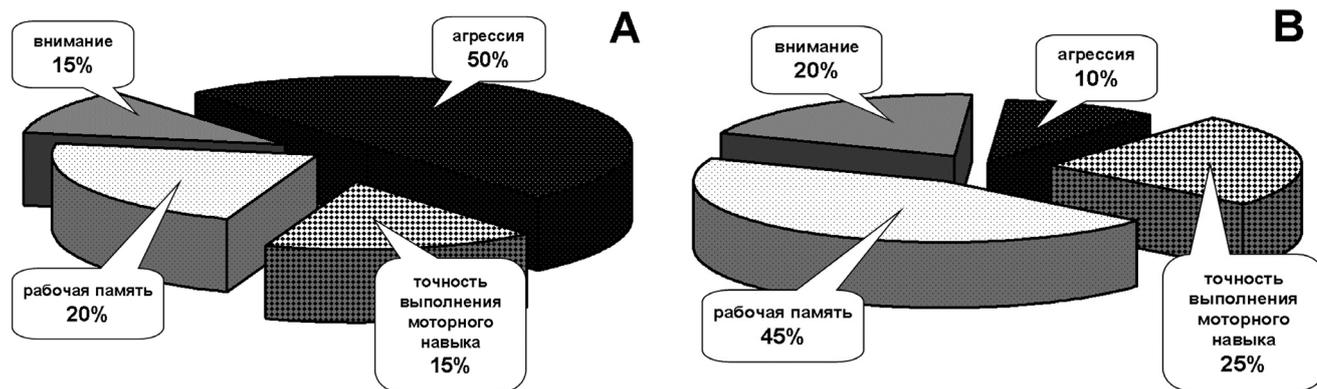
На фоне Селанка количество вертикальных стоек значительно уменьшается, реакции груминга и агрессия постепенно исчезают. Это свидетельствует об анксиолитическом действии Селанка. По сравнению с ежами у крыс антиамнестическое влияние препаратов более выражено, длительно и обладает чертами специфичности. На фоне Семакса восстановление СУР у невротизированных крыс происходит быстрее. Однако паттерн ответа (налично-следовая реакция) и время отсрочки не меняются. Церебропротективное действие Семакса кратковременно (2–3 дня). Действие Кортиксина на нарушенные СУР более длительно (5 дней). На фоне препарата СУР постепенно восстанавливаются и регистрируются в форме чисто следовых условных реакций. Отличия в компенсаторных эффектах Семакса и Кортиксина проявляются в условиях холодного стресса. Предварительно введённый Кортиксин не предотвращает развитие невротического состояния и сохранение условных рефлексов у крыс, на фоне же предварительно введённого Семакса сохраняются простые условные рефлексы и нарушенные СУР с коротким (10 с) интервалом задержки быстро восстанавливаются. По сравнению с Кортиксином и Семаксом влияние Селанка на нарушенные СУР у невротизированных крыс выражено более значительно. На его фоне СУР восстанавливаются полностью и регистрируются в форме чисто следовых условных реакций, время отсрочки увеличивается до 20 с (рис. 2). Компенсаторные эффекты длительны (до 7 дней). Специфичность в эффектах Семакса и Селанка особенно ярко проявляется на модели межполушарной асимметрии (выбор стороны подкрепления). Изучение особенностей моторной асимметрии у крыс (25 особей) позволило разделить их на 3 группы: крысы с правым профилем поведения (т.н. «правши» — 8 особей), левым (т.н. «левши» — 7 особей) и «амбидекстры» (10 особей). Обнаружено, что эффекты Семакса особенно значительны и длительны

у крыс «правшей» (до 5–6 дней). Они заключаются в постепенном изменении доминирующего профиля поведения к противоположному (т.е. крысы становятся «левшами»). У «амбидекстров» имела место постепенная смена профиля поведения с доминирующей на противоположную. Действие Селанка на моторную асимметрию у крыс иного характера. Установлено, что изменение межполушарных отношений имеет место у всех 3 исследованных групп животных. У «правшей» и «левшей» оно кратковременно (до 3 дней). Более значительны изменения у крыс «амбидекстров». На фоне Селанка профиль их поведения четко изменяется на левую или правую стороны (до 7–8 дней). Получены новые данные о снятии эффектов Селанка на моторную асимметрию после введения Налаксона.

#### Особенности церебропротективного действия Кортиксина, Семакса и Селанка на нарушенные процессы памяти у приматов

Установлено, что развитию выраженных невротических изменений у обезьян предшествовала стадия «предневроза». На этой стадии амнестические и общеповеденческие изменения в целом у всех обезьян однотипны — наблюдаются уменьшение (до 30–40 с) времени отсрочки СУР с укорочением их латентных периодов, доминирование правильных ответов в наличную фазу, флюктуирование ЧСС и ЧДД по знаку и выраженности, нестабильность и рассогласованность проявлений ЭЭГ условных реакций в различных ассоциативных зонах новой коры, феномен «дисбалансировки» межполушарных взаимоотношений.

Невроз у обезьян развивался по двум условно названным основным типам ВНД: «возбудительному» и «тормозному». Вегетативные изменения в обоих случаях были однотипны — значительное ( $p < 0,05$ ) возрастание основных (ЧСС и ЧДД) показателей, на ЭКГ появлялись аритмии и экстрасистолы. При «возбудительном» типе невроза вегетативные реакции характерны



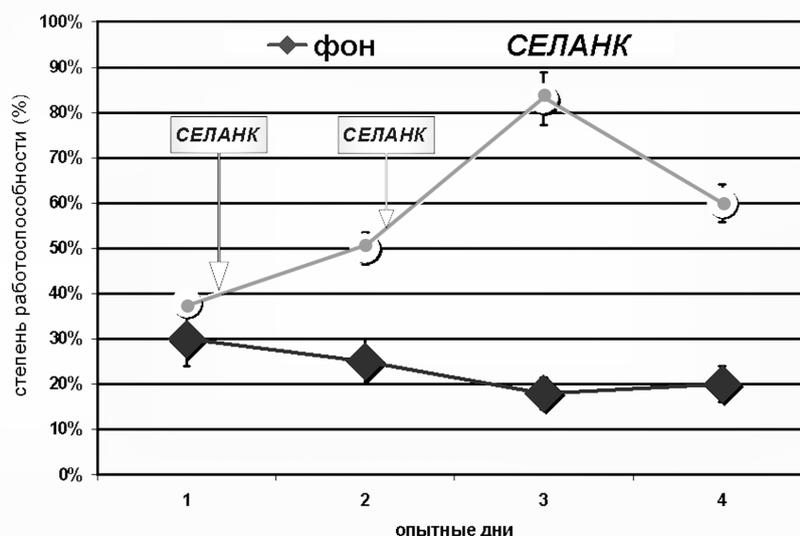
■ Рисунок 3. Влияние Селанка (30 мкг/кг) у обезьян с мягкими когнитивными нарушениями. А — до введения препарата, В — на фоне Селанка. Выноски над частями диаграмм — показатели изучаемых компонентов ВНД обезьян в %

ризовались коротким латентным периодом, значительным учащением ЧСС с выпадением сердечных ударов в первые 3–4 с условной реакции. Дыхательные условные реакции флюктуировали по знаку — учащение дыхания чередовалось с его урежением. ЭЭГ отличалась полиморфизмом, неустойчивостью и диффузностью проявлений активности мозга. При «возбудительном» типе невроза у обезьян наблюдалось двигательное беспокойство, большое количество межсигнальных реакций, повышенная агрессия, отсутствие СУР или короткие ответы в наличную фазу, доминирование в ЭЭГ спектра частот «быстрых волн». При «тормозном» типе невроза у обезьян регистрировалась арефлексия, полное отсутствие СУР по всем изученным компонентам ВНД, снижение пищевой мотивации, подавление ориентировочно-исследовательской и двигательной активности.

Установлено, что все изученные пептидные биорегуляторы (Кортексин, Семакс, Селанк) обладают антиамнестическим спектром действия на нарушенные процессы памяти. Церебропротективные эффекты препаратов особенно значительны при применении их на ранних «каскадах» неврологических нарушений и использовании их малых доз. Однако, детальный нейрофизиологический анализ показал, что спектр их антиамнестического воздействия различен по выраженности эффектов на разные когнитивные функции, разные виды памяти, длительности компенсаторных эффектов, а также их терапевтическому действию при разных типах неврологической патологии.

Обнаружено, что из всех изученных пептидных биорегуляторов наиболее выраженными антиамнестическими церебропротективными эффектами обладает Селанк. Они проявляются при всех типах когнитивных, невротических эмоциональных нарушений и носят длительный (до 8 месяцев) характер. Предварительно введённый в малых (30 мкг/кг) дозах Селанк повышал устойчивость обезьян к воздействию экстремальных стимулов.

Церебропротективное влияние Селанка выявляется при средних и тяжёлых формах невротических нарушений, отличаясь в целом по своей динамике. При тяжёлых формах невроза в начале (в 1–3-е сутки) восстанавливались врождённые формы поведения, затем (на 5–6-е сутки) — простые условные реакции. К 7–9-м суткам происходило восстановление СУР, выявлялось увеличение времени отсрочки до 40–60 с (при неврозе — 10 с). У обезьян с «возбудительным» типом невроза на фоне Селанка нормализация врождённых форм нервной деятельности происходила в первые 3 суток. При этом хаотичная межсигнальная активность исчезала, расширялись коммуникационные и зоосоциальные отношения, handling-реакции облегчались. На фоне Селанка регистрировалась нормализация фоновой ЭЭГ по амплитудно-частотному спектру. Реакции десинхронизации, в ответ на предъявление условных стимулов, инициировались по выраженности. Во фронтальной коре эта закономерность особенно выражена. Время отсрочки СУР у обезьян с этим типом невроза к 4–5-му дню после введения Селанка увеличивалось до 90–120 с. На фоне Селанка у невротизированных обезьян процессы рабочей памяти (working memory) возрастали. Работоспособность увеличивалась (рис. 3). Количество условных сочетаний с 100% критерием осуществления достигало 30–35 сочетаний (при неврозе — не более 10). Селанк восстанавливал процессы оперативной памяти (реакции выбора стороны подкрепления). На фоне препарата выявлялось значительное улучшение процессов долговременной памяти — СУР с временем отсрочки до 40–45 с сохранялись даже после 5-месячного перерыва в работе. Установлено, что наиболее выраженные антиамнестические эффекты Селанка имеют место при введении его малых доз на ранних «каскадах» невротических нарушений. У обезьян с «мягкими» когнитивными нарушениями малые дозы Селанка осуществляли выраженный терапевтический эффект — функция внимания и её



■ Рисунок 4. Изменение степени работоспособности у обезьян на фоне Селанка (30 мкг/кг). По оси абсцисс — опытные дни в цифрах; по оси ординат — степень работоспособности в %. Черная с квадратами линия — обезьяна в неврозе; серая с кружками — на фоне Селанка. Стрелки-выноски — моменты введения

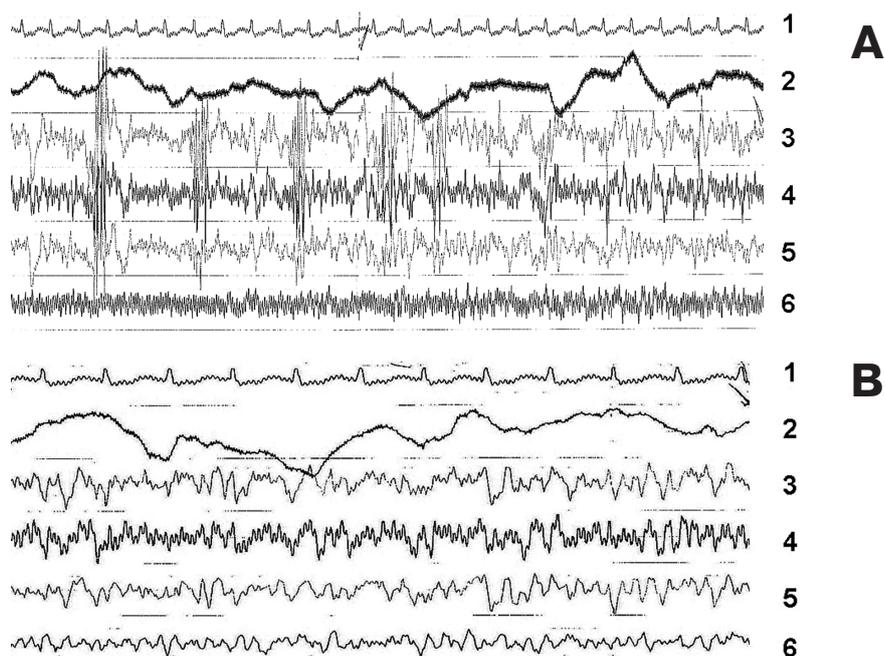
концентрация, а также рабочая память улучшались. Точность выполнения тонких моторных навыков возрастала. Анализ, полученного в ходе исследований, коэффициента продуктивности выявил его достоверное ( $p < 0,005$ ) возрастание (рис. 4).

Обнаружено, что при действии сильных стрессовых стимулов в неизбежном положении у 2 молодых обезьян в лобной коре (по ЭЭГ-показателям) развивалась эпилептиформная активность — так называемая «лобная эпилепсия» с пиками острых волн и, как следствие этого, выраженными когнитивными расстройствами. При «лобной эпилепсии» в ЭЭГ лобной коры регистрировались доминирование эпилептиформных разрядов, генерализованные билатерально синхронные комплексы, острые медленные пик-волновые паттерны. В моторных и париетальных зонах новой коры выявлялось подавление медленных ритмов с увеличением амплитуды и частоты быстрых волн (рис. 5 а). Без фармакологической церебропротекции у обезьян в ЭЭГ-показателях высокоамплитудные острые волны синхронизировались и регистрировались генерализованно во всех зонах новой коры. Клинически это проявлялось спастическими судорогами передних конечностей, нарушением прослеживания и фиксации взора, когнитивными и поведенческими изменениями.

Установлено, что после интраназального введения малых доз Селанка у обезьян с выше описанными изменениями на ЭЭГ исчезали патологические формы с очаговой активностью (пик-волновый комплекс) в лобных отделах коры с нормализацией амплитудно-частотного спектра. Нормализация электрической активности мозга происходила постепенно. К 20-й минуте после введения Селанка на ЭЭГ отмечается появление медленных волн низкой амплитуды в моторных и париетальных зонах

новой коры, уменьшение количества быстрых волн бета-диапазона, редуцирование (по выраженности) и снижение амплитуды пик-волновых комплексов. К 30-й минуте — выявляется исчезновение эпилептиформной активности в лобных отделах и нормализация ЭЭГ, вегетативного и психологического статуса. Однако анализ амплитудно-частотного спектра ЭЭГ и математическая обработка полученных данных показали, что полная компенсация когнитивного дефицита имеет место лишь на 3-е сутки после введения Селанка. Церебропротективное действие Семакса в большей степени проявляется при «возбудительном» типе невроза, максимально выражено на фоне его малых (0,1–0,5 мкг/кг) доз. Под влиянием Семакса ЭЭГ теменной и префронтальной новой коры у невротизированных обезьян восстанавливаются. Эффекты Семакса на разные показатели СУР различны: на ЭЭГ оно кратковременно (до 10 суток), на вегетативные значительно (до 25 суток). При выраженных вегетативных нарушениях Семакс осуществляет антигипоксическое влияние. На нарушенную оперативную память эффекты Семакса особенно выражены и носят дозозависимый характер. На фоне введенного в дозе 3–5 мкг/кг препарата выявляется кратковременное (1 сутки) увеличение реакций выбора подкрепления на ранее доминирующую сторону. После неоднократных введений Семакса в дозе 0,3 мкг/кг его компенсаторные эффекты проявляются на обе стороны с длительностью до 25 суток (рис. 5). Ультрамалые (0,01 мкг/кг) дозы Семакса вызывали у обезьян длительный (до 14 суток) седативный эффект.

В отличие от Семакса и Селанка компенсаторные эффекты Кортексина более выражены при «тормозном» типе невротических нарушений. Препарат усиливал у обезьян ориентировочно-



■ Рисунок 5. Антиэпилептическое влияние Селанка у обезьяны с эпилептиформной активностью в лобной коре. А — наличие эпилептиформной активности в лобной коре; В — динамика купирования эпилептиформной активности в лобной коре обезьяны через 30 минут после интраназального введения Селанка (30 мкг/кг) с увеличенным масштабом изображения. 1 — ЭКГ, 2 — сфигмограмма, 3 — ЭЭГ лобной коры слева, 4 — ЭЭГ лобной коры справа, 5 — ЭЭГ моторной коры слева, 6 — ЭЭГ моторной коры справа

исследовательскую активность, повышал их эмоциональную устойчивость. На 7-е сутки после курса (10 инъекций) внутримышечных инъекций Кортесина у обезьян повышалась функция внимания, её концентрация, усиливалась зрительная память. Компенсаторные эффекты Кортесина на СУР значительны и длительны — до 1,5 месяцев. У животных регистрировались «чистые» СУР с временем отсрочки 60–90 с. Антиамнестические эффекты Кортесина на оперативную память (выбор стороны подкрепления) кратковременны 7–9 дней), на образную память — до 15 дней.

Обнаружено, что при «возбудительном» типе невроза у обезьян Кортесин оказывал противоположные эффекты, т.е. наблюдалась повышенная дискоординация, общее двигательное беспокойство.

Получены новые данные, что у 2 обезьян с клиническими признаками ишемии мозга после неоднократного (4–5 инъекций) введения Кортесина наблюдался значительный регресс неврологических симптомов, отчётливое улучшение неврологического статуса, постепенное восстановление когнитивных способностей и двигательной активности.

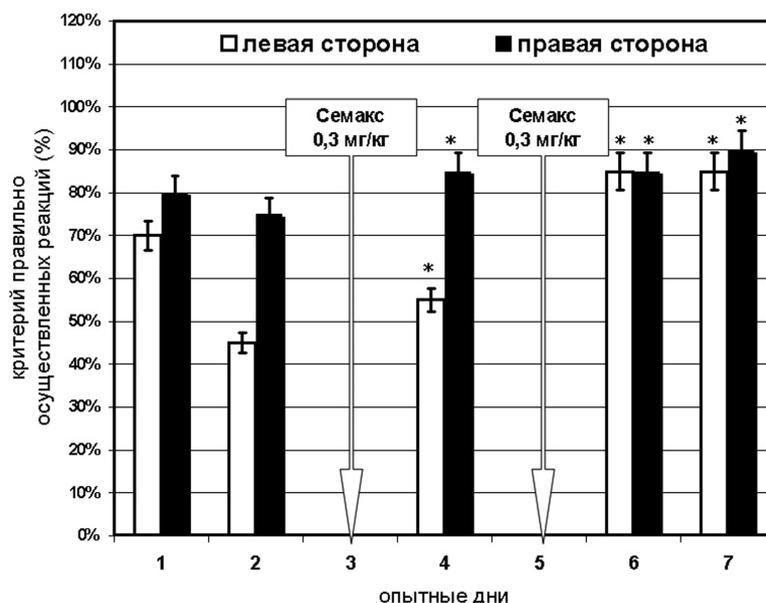
## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, изложенные данные, во-первых, свидетельствуют об определенных закономерностях в формировании антиамнестического церебропротективного влияния Кортесина, Семакса и Селанка на нарушенные когнитивные функции в восходящем

ряду млекопитающих. Во-вторых, установленные на приматах закономерности указывают на специфичность в терапевтическом действии изученных препаратов на различные формы неврологических заболеваний.

Установлено, что на ранних этапах эволюционного развития млекопитающих (у насекомоядных) роль Кортесина, Семакса и Селанка в регуляции врождённых форм нервной деятельности более значительна и в целом однонаправленна. На нарушенные СУР антиамнестическое влияние препаратов носит общеактивирующий неспециализированный кратковременный характер. Следует отметить, что установленные нами данные в целом согласуются с результатами других авторов по изучению различных нейропептидов на ВНД ежей. Так показано, что общей закономерностью для мет-энкефалина, бета-эндорфина, вазопрессина на уровне насекомоядных является более выраженное и длительное влияние на врождённые формы нервной деятельности, чем на приобретённые [7, 12]. О преимущественном влиянии нейрогормонов и нейропептидов на фоновые вегетативные показатели у ежей свидетельствуют и другие данные [18].

Установлено, что по сравнению с насекомоядными у грызунов церебропротективное влияние Кортесина, Семакса и Селанка на нарушенные высшие нервные функции носит отчётливый характер (рис. 6). Однако компенсаторные эффекты препаратов на СУР различны по выраженности и длительности действия. На фоне Селанка антиамнестическое

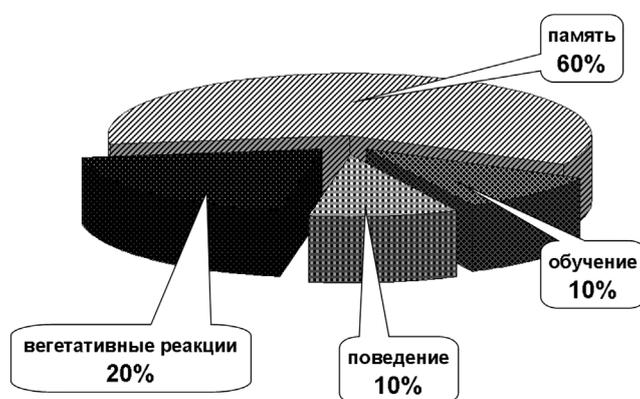


■ Рисунок 6. Влияние малых (0,3 мг/кг) доз Семакса на оперативную память (реакции выбора стороны подкрепления) у обезьян. По оси абсцисс — опытные дни в цифрах; по оси ординат — критерий правильно осуществленных реакций в %. Белый столбик — левая сторона; черный — правая сторона. Стрелки-выноски — моменты введения Семакса. \* —  $p < 0,05$

действие препарата особенно выражено и длительно. Анализ полученных данных показал, что дифференцированы эффекты Кортиксина, Семакса и Селанка и на другие функциональные системы и формы поведения. Селанк обладает выраженным анксиолитическим спектром действия. На его фоне реакции агрессии и страха подавляются. Семакс проявляет выраженные антигипоксические и антиоксидантные свойства. Эти закономерности особенно выражены в опытах с регистрацией ЭКГ и пневмограммы, изучением роли Семакса в предотвращении развития и последствий холодового стресса. Кортиксин осуществляет психоактивирующее действие, в особенности у крыс с «тормозным» типом невроза. Следует отметить, что установленные нами у грызунов закономерности коррелируют с результатами иссле-

дований других авторов [15, 25, 26, 27] по изучению особенностей и анализу психофармакологического действия Семакса и Селанка на поведение крыс.

У обезьян антиамнестические эффекты Кортиксина, Семакса и Селанка дифференцированно проявляются на различные нарушенные виды памяти и осуществляют разный по длительности и выраженности церебропротективный эффект при «тормозном» и «возбудительном» типах невроза (рис. 7). Спектр компенсаторного антиамнестического влияния Селанка более обширен и длителен. Таким образом, по мере эволюции возрастает компенсаторная роль биологически активных веществ пептидной природы в компенсации невротических нарушений, которая на уровне приматов достигает высокой степени специфичности в церебропротективных и ан-



■ Рисунок 7. Диаграмма-иллюстрация распределения церебропротективного влияния Кортиксина на важнейшие показатели ВНД у невротизированных обезьян

тиамнестических эффектах. Вопрос о механизмах возрастания и специфичности влияния пептидных биорегуляторов в эволюции сложен.

Анализируя полученные в 1980-е годы данные о более значительном и длительном купировании невротических состояний при иммунизации конъюгатом бета-эндорфина приматов по сравнению с насекомоядными и хищными А.И. Карамян [12] связывал эти закономерности с развитием и деятельностью новой коры. Согласно А.И. Карамяну, одним из самых главных показателей эволюционного прогресса в восходящем ряду млекопитающих является развитие неокортекса. И.Н. Филимонов [22] отмечает, что «у разных представителей млекопитающих неокортекс представлен по-разному: у ежа он составляет 32% поверхности коры, у кролика — 56%, у собаки — 84%, у человека — 96%». Согласно Stephan и Andy [32], в ряду млекопитающих от насекомоядных до приматов наблюдается усложнение внутренней структуры неокортекса. У низших млекопитающих шестислойная структура коры слабо развита или отсутствует. По данным Bishop [28], Полякова [17] и Саркисова [19] в процессе филогенетической эволюции коры головного мозга отмечается возрастающее усовершенствование её ассоциативных полей, дифференцировка нейронной организации, связанная с появлением в ней разнообразных форм нейронов, увеличением их количества, изменением типа синаптических контактов, развитием шипикового аппарата. По мнению Бериташвили [4], Саркисова [19], факт нарастания звёздчатых нейронов с короткими аксонами в новой коре у высших млекопитающих (в том числе приматов) соответствует развитию психонервной деятельности, т.к. по их мнению звёздчатые нейроны являются носителями памяти и следовых процессов. Эти клетки наибольшей степени дифференциации достигают у приматов. В целом эти положения созвучны с поведенческими наблюдениями Л.А. Фирсова [23] о наличии у обезьян психической деятельности.

При анализе нейрофизиологических особенностей пептидной компенсации нарушенных функций мозга не следует забывать и о возможных биохимических механизмах, лежащих в основе наблюдаемых эффектов. В настоящее время показана способность нейротрофических факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез различных физиологически активных веществ. Постулируется адаптивная роль нейтрофинов в формировании пластичности мозга и определении его отношений с окружающей средой. Нейротрофические факторы участвуют в регуляции состояний, связанных с тревожностью, стрессом, страхом и депрессией. По мнению Левицкой [15] в основе антидепрессивного действия Семакса лежат регулирующие влияния нейротрофинов. Важную роль играет и система аминов, которая зна-

чительно влияет на процессы обучения и памяти. Показано, что Семакс приводит к увеличению серотонина и его метаболитов в мозге.

Изучение механизма действия Семакса на молекулярном уровне установило, что Семакс на генном уровне включает синтез регуляторов роста и дифференциации нервной ткани (фактора BDNF) и трофический фактор роста нейрона TFTN [5, 16].

Изучение возможного нейрохимического механизма Селанка на ЦНС выявило вовлечённость серотонин-, норадреналин- и дофаминергических нейромедиаторных систем и способность препарата модулировать баланс активности моноаминовых систем мозга [13, 14].

В нашей работе показано преимущественное компенсаторное влияние Кортексина при «тормозном» типе невроза. Основываясь на иммунохимических данных, В.Н. Цыган [24] предполагает, что Кортексин снижает интенсивность свободно-радикального окисления в гомогенате коры головного мозга и оказывает антиоксидантное воздействие на нервную ткань. Однако каковы бы не были нейрохимические механизмы, лежащие в основе компенсаторного действия Кортексина, Семакса и Селанка при нарушении функций мозга, несомненно одно, что они являются нейропротекторными препаратами с мощными антиоксидантными, стресспротекторными и антиамнестическими свойствами, обеспечивающими защиту от гибели нервных клеток при стрессе.

В целом изложенные данные свидетельствуют о том, что в процессе эволюции млекопитающих роль нейрохимической антиамнестической компенсации нарушенных высших нервных функций возрастает и приобретает черты специфичности. Роль препаратов в регуляции процессов памяти у низших представителей млекопитающих кратковременна и не столь значительна. Возможно, длительные эффекты Селанка у обезьян связаны с большим взаимодействием с классическими нейромедиаторами, с большей каскадной регуляцией [1]. Известно, что Селанк обладает иммуномодулирующими свойствами. По гипотезе И.И. Мечникова, по мере эволюции способность к образованию антител, иммунные функции организма возрастают. Можно предположить, что более обширный спектр действия Селанка на нарушенные функции мозга связан с большим взаимодействием нервной, иммунной и эндокринной систем.

Анализ всех полученных сравнительно-физиологических данных приводит нас к предположению о существовании двух механизмов влияния пептидных биорегуляторов на деятельность мозга. Один — более древний, интергрированный на гипоталамо-гиппокампальном уровне, регулирует двигательную активность, пищевую мотивацию, агрессивное поведение, реакции страха. Он наиболее ярко проявляется в отсутствии новой коры или недостаточно сформированной её дея-

тельностью. Второй — филогенетически более молодой механизм формируется на уровне новой коры. Он наиболее ярко проявляется у высокоорганизованных млекопитающих в условиях невротических состояний, стрессорных расстройств. Однако эта гипотеза нуждается в дальнейших исследованиях.

Церебропротективное влияние пептидных биорегуляторов при различных заболеваниях нервной системы дифференцированно по выраженности и длительности терапевтических эффектов. У приматов Селанк обладает выраженным антиэпилептическим и антидепрессивным спектром действия, Семакс — антигипоксическим, Кортексин — терапевтическим действием при ишемии мозга.

Можно предположить, что установленные закономерности могут служить нейрофизиологической основой для более специализированного применения Кортексина, Семакса и Селанка в неврологии и нейрохирургии.

Поддержано РФФИ, грант № 12-08-00786.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Каразеева Е. В. Нейропептиды. СПб., 1999. — С. 232–260.
2. Ашмарин И. П., Незавибацько В. Н., Мясоедов Н. Ф. Ноотропный аналог адренорекортикопропина 10 — Семакс // Журн. Внд. — 1997. — Т. 47, № 3. — С. 420–430
3. Батуев А. С. Высшие интегративные системы мозга. Л.: Наука. — 1981.
4. Бериташвили И. С. Память позвоночных животных, её характеристика и происхождение. Тбилиси: Мецниереба. — 1968.
5. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Мясоедов Н. Ф. Эффективность Семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследование) // Журн. неврологии и психиатр. — 1997. — Т. 97, № 6. — С. 26–54.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Журн. нервн. бол. — 2002. — № 2. — С. 3–7.
7. Жуковская Е. В. Участие тиролиберина и метэнкефалина в регуляции следовых условных реакций у ежей и кроликов: Автореф. дис... канд. биол. наук. СПб., 2000.
8. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. М.: Геопармед. — 2003. — 150 с.
9. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение. Киев: Энгима. — 1998. — 95 с.
10. Карамян А. И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. Л.: Наука. — 1970.
11. Карамян А. И. Эволюция конечного мозга позвоночных. Л.: Наука. — 1976.
12. Карамян А. И., Соллертинская Т. Н. Влияние опиоидных нейропептидов и их дериватов в регуляции поведенческой деятельности в восходящем ряду млекопитающих. Олигопептиды как регуляторы функций мозга. М., 1987. — С. 42–45.
13. Козловский И. И. Психофизиологическое и нейрофармакологическое исследование синтетического гептапептида Селанка: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2000.
14. Козловская М. М., Козловский И. И., Вальдман Е. А., Середенин С. Б. Селанк и короткие пептиды семейства тафсина в регуляции активного поведения при стрессе // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 4. — С. 264–268.
15. Левицкая Н. Г. Физиологические эффекты синтетических аналогов меланокортинов: структурно-функциональное исследование: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2007.
16. Мясоедов Н. Ф., Скворцова В. И. и др. Изучение механизмов нейропротективного действия Семакса в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии. — 1999. — № 5. — С. 15–19.
17. Поляков Г. И. Проблемы происхождения рефлекторных механизмов мозга. М., 1964.
18. Постникова Т. Ю. Сравнительное исследование регуляции вегетативных компонентов следовых условных реакций ежей и кроликов: Автореф. дис... канд. биол. наук. СПб., 2005.
19. Саркисов С. А. Очерки по структуре и функции мозга. М., 1986.
20. Соллертинская Т. Н. Эволюционные аспекты памяти: Тр. межвед. науч. совета по эксперим. и прикладной физиологии. М., 2000. — Т. 7. — С. 84–102.
21. Соллертинская Т. Н., Шорохов М. В., Козловская М. М., Козловский И. И., Судаков К. В. Компенсаторные и антиамнестические эффекты гептапептида Селанк у обезьян // Журн. эволюц. биохимии и физиол. — 2008. — Т. 44, № 3. — С. 285–291.
22. Филимонов И. Н. Сравнительная анатомия большого мозга млекопитающих. М., 1949.
23. Фирсов Л. А. Эволюция интеллекта. СПб., 2004
24. Цыган В. Н. Память, внимание, сон... и Кортексин (коррекция нарушений интегративных функций мозга) // Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб., 2005. — С. 185–197.
25. Шабанов П. Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008.
26. Шабанов П. Д., Роик Р. О., Стрельцов В. Ф. Активируют ли антидепрессанты подкрепляющие системы мозга // Наркология. — 2005. — Т. 4, № 6. — С. 27–30.
27. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Корнилов В. А. и др. Психофармакологический профиль ноотропноподобных пептидов // Психофармакол. и биол. наркол. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 2517–2523.
28. Bishop J. H. The organization of cortex with respect to it's afferent supply // Ann. N. J. Acad. Sci. — 1961. — Vol. 94. — P. 559–609.
29. Jelic V., Kivepelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2006. — Vol. 77, N 7. — P. 892.
30. Knopman D. S. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2006. — Vol. 6, N 5. — P. 365–371.
31. Kurshner H. S. Mild cognitive impairment: to treat or no to treat? // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2005. — Vol. 5, N 6. — P. 455–457.
32. Stepha H. O., Andy F. Quantitative comparison of brain structures from insectivores to primates // J. Academic zool. — 1964. — Vol. 4. — P. 59–67.

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF AMNESTIC DISORDERS IN MAMMALIANS (EVOLUTIONARY ASPECTS OF INVESTIGATION)

Sollertinskaya T. N., Shorokhov M. V.

◆ **Summary:** The present work is devoted to the study of the peptides bioregulators of new generation (Cortexin, Semax, Selank) in the compensation of the disturbed Higher Nervous Functions in the ascending row of mammals (insectivores, rodents, primates). The new data have been established that at the early stage of mammals (in

insectivores) Cortexin, Semax and Selank induced the more significant and long lasted effect on inherent forms of behaviour. Their effects on the compensation of the disturbed Higher Nervous Functions have nonspecific, facilitatory short time lasted character. Contrary to insectivores, rodents have a clear tendency to compensation for Higher Nervous Function disturbances. At the Semax and Selank background, the delayed conditional reflexes were restored. It has been established that the cerebroprotective effects of Selank exerted more significant influences upon the brain function disturbances in neurotic rats. Contrary to the results found in lower mammals, the application of Cortexin, Semax and Selank to neurotic monkeys exerted different effects upon the Higher Nervous Functions disturbances. The compensatory effects of drugs are dose dependant in nature being more effective with in-

tranasal administration and having different effects on the various types of neurosis. The long duration compensation of the mental disturbances (the EEG homeostatic parameters of memory processes) took place during the Selank (30 mkg/kg) administration. The cerebroprotective effects of Semax are especially significant on the operative memory. Cortexin anti-amnesic and cerebroprotective effects especially significant at the inhibitory type of neurosis. The data collected on the compensatory Cortexin, Semax and Selank influences on the disturbed memory processes and cognitive deficit of monkey's may serve as neurophysiological basis for the more intensive and specific role of these drugs in the neurological clinic.

◆ **Key words:** neurosis; cognitive functions cerebroprotection; memory; peptide drugs; anti-amnesic effects.

◆ Информация об авторах

*Соллертинская Татьяна Николаевна* — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова» РАН. 194233, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 44. E-mail: tns-peptidus@mail.ru.

*Sollertinskaya Tatyana Nikolayevna* — Dr. Med. Sci. (Physiology), Professor, Leading Researcher, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. 194233, St. Petersburg, Morisa Toreza prospect, 44, Russia. E-mail: tns-peptidus@mail.ru.

*Шорохов Мстислав Владиленинович* — д.м.н., младший научный сотрудник ФГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова» РАН. 194233, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 44. E-mail: tns-peptidus@mail.ru.

*Shorokhov Mstislav Vladilenovich* — Junior Researcher, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. 194233, St. Petersburg, Morisa Toreza prospect, 44, Russia. E-mail: tns-peptidus@mail.ru.