УДК 577.112.6

ВЛИЯНИЕ СЕМАКСА И СЕЛАНКА НА МЕЖПОЛУШАРНУЮ АСИММЕТРИЮ МОЗГА У КРЫС С РАЗНЫМ ПРОФИЛЕМ МОТОРНОЙ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕСТРУКЦИИ ПОЛЯ CA1 ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА

Латынова И.В.[1], Купрюшин А.С.[1], Вишнякова Ж.С.[1]

[1]*ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия, e-mail: latynovai@mail.ru*

Проведено изучение влияния синтетических пептидных препаратов семакса и селанка на межполушарную асимметрию мозга у крыс с разным профилем моторной латерализации в условиях деструкции поля CA1 дорсального гиппокампа. В настоящем исследовании установлено, что деструкция гиппокампа вызывает изменения межполушарных отношений, они заключаются в подавлении условных моторных реакций на ранее доминирующую сторону. Исследуемые пептиды обладают способностью к восстановлению нарушенных функций мозга и изменяют моторную асимметрию у крыс. Установлена зависимость влияния семакса и селанка на показатель моторной асимметрии от профиля моторной латерализации животных: семакс более активен к изменению межполушарных отношений у крыс «правшей» и крыс «левшей»; селанк более активен к изменению межполушарных отношений у крыс «левшей»; амбидекстры подвержены влиянию пептидов в одинаковой степени.

Ключевые слова: семакс, селанк, межполушарная асимметрия мозга, пептид, гиппокамп

THE INFLUENCE OF SEMAX AND SELANK ON HEMISPHERIC ASIMMETRY OF THE BRAIN IN RATS WITH DIFFERENT PROFILES OF MOTOR LATERALIZATION AT DESTRUCTION OF THE FIELD CA1 OF THE DORSAL HIPPOCAMPUS

Latynova I.V.[1], Kupryushin A.S.[1], Vishnyakova Z.S.[1]

[1] *Penza State University, Penza, Russia, e-mail: latynovai@mail.ru*

The study of influence of synthetic peptide drugs semax and selank on hemispheric asymmetry of the brain in rats with different profiles of motor lateralization at destruction of the field CA1 of the dorsal hippocampus. In the present study it is established that destruction of the hippocampus causes changes of hemispheric relations, they are in the suppression of a conditional motor reaction to the previously dominant side. The investigated peptides possess the ability to restore damaged brain functions and changes of motor asymmetry in rats. The dependence of the effect of semax and selank indicator on the motor asymmetry of the profile of motor lateralization animals: semax more active to changes in hemispheric relations in rats "right-handed" rats and "lefties"; selank more active to changes in hemispheric relations in rats "lefties"; the ambidextrous subject to the influence of the peptides to the same extent.

Keywords: semax, selank, hemispheric asymmetry of the brain, peptide, hippocampus

В современной нейрофизиологии и нейрохимии особое внимание уделяется изучению механизмов пластичности нервной системы, с помощью которых обеспечиваются такие важнейшие функции, как обучение и память. Исследование молекулярных основ этих процессов необходимо как для понимания механизмов высших нервных функций, так и для поиска способов влияния на патологические состояния нервной системы. В связи с этим изучение механизмов действия факторов, влияющих на пластичность нервной системы, является одной из актуальных задач нейробиологии.

В качестве средств коррекции нарушенных функций мозга все чаще рассматривается особый класс веществ – регуляторные пептиды, которые являются важнейшими компонентами в функционировании основных систем организма: нервной, иммунной и

эндокринной [1, 8]. Помимо широкого спектра фармакологических свойств, этот класс веществ обладает такими преимуществами, как полное отсутствие токсических и побочных влияний, гормональной активности, как правило, мягкий модуляторный характер действия [1, 8].

В Институте молекулярной генетики РАН под руководством академика Н.Ф. Мясоедова разработаны и синтезированы лекарственные средства на основе регуляторных пептидов: аналог адренокортикотропного гормона (АКТГ4-10) – семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и производное тафцина – селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro). В клинических исследованиях показана их высокая эффективность при лечении ителлектуально-мнестических расстройств, а также терапевтическая роль при сосудистых заболеваниях головного мозга, в комплексной терапии при черепно-мозговых травмах [1, 3]. Однако результаты исследований последних лет не дают полного представления о спектре физиологической активности препаратов и о механизмах их нейротропного действия.

Известно, что первостепенная роль в формировании различных интегративных реакций организма, прежде всего, в мотивационно-эмоциональной сфере, отводится одному из важнейших элементов лимбической системы – гиппокампу. Участие данной структуры в развитии мотивационных состояний отчетливо проявляется в пищедобывательном поведении [5]. В частности, поле CA1 гиппокампа принимает непосредственное участие в формировании пространственной памяти животных. Гиппокампальная регуляция памяти и обучения зависит от активности нейромедиаторных и нейромодуляторных церебральных механизмов, важными агентами которых являются регуляторные пептиды [8]. Однако роль пептидергической системы в организации различных функциональных состояний мозга, включая функциональное состояние в процессе обучения, недостаточно изучена.

Интегративная деятельность мозга находит свое отражение в межполушарной асимметрии. Известно, что асимметрия может проявляться на морфологическом, структурном и нейрохимическом уровнях, а ее характер зависит от гормонального статуса и функционального состояния организма [7]. Межполушарная асимметрия может претерпевать изменения при различных внешних воздействиях, что играет существенную роль в процессах памяти и обучения [7]. Высказывается предположение о неравном участии полушарий мозга и в реализации эффектов различных лекарственных веществ, включая аналоги пептидных биорегуляторов [7]. Однако нейрохимические аспекты этого вопроса практически не изучены.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение влияния семакса и селанка на функциональную межполушарную асимметрию (ФМА) мозга

у крыс с разным профилем моторной латерализации в условиях деструкции поля CA1 дорсального гиппокампа.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на 36 самцах белых беспородных крыс массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, 12-часовом световом режиме.

Для интраназальных инстилляций применялись 1% растворы семакса и селанка. Пептиды вводились курсом (в течение 3 дней) в дозе 250 мкг/кг за 10 минут до начала эксперимента.

При определении степени межполушарной асимметрии на фоне введения семакса и селанка животные предварительно отбирались по критерию моторной латерализации. Для этого использовали следующую схему эксперимента: у животных в течение 7 дней вырабатывали условный пищедобывательный рефлекс (УПР) [5] в камере, состоящей из двух отсеков: стартового и рабочего. В рабочем отсеке располагалась площадка с лесенкой, на которой размещалась выдвижная кормушка. Животных с пищевой депривацией помещали в стартовый отсек. Через 30-60 секунд после посадки открывали дверцу стартового отсека. Звуковой сигнал служил условным раздражителем. Во время действия звукового сигнала крыса должна была подняться на площадку для пищевого подкрепления, выдвинуть кормушку за рычаг и достать из нее пищу. В этом случае решение задачи считали верным. Для анализа регистрировалось число верных решений (в процентах от числа сочетаний за один опытный сеанс). В качестве критерия выработки рефлекса выбиралось более 80% правильных реакций от числа предъявляемых сочетаний.

У крыс с выработанным УПР подсчитывали число манипуляторных движений правой и левой конечностью. Вычисляли коэффициент асимметрии (Кас), который определялся как отношение разности правосторонних (R) и левосторонних (L) манипуляторных навыков к их сумме: Кас = (R–L)/(R+L) [14]. По значению Кас животных относили к одной из групп: «правши» ($0,4<Кас\leq1$), «левши» ($-1\leq Кас<-0,4$) и амбидекстры ($-0,4\leq Кас\leq0,4$).

Билатеральное разрушение поля CA1 гиппокампа осуществляли электролитическим путем [2]. С этой целью крысу помещали в стереотаксический станок и в эту структуры согласно координатам атласа мозга (AP–3,3 мм, L±1,6 мм, D±2,8 мм относительно брегмы) [10], последовательно под углом 80 градусов вводили стальной электрод, изолированный на всем протяжении, кроме кончика (диаметр кончика 2 мкм). У крыс осуществляли электрокоагуляцию изучаемого отдела мозга путем пропускания постоянного тока силой 5 мА в течение 30 секунд. Хирургическое вмешательство проводили под нембуталовым наркозом (40 мг/кг).

Изучение изменения Кас у каждой из групп при трехкратном введении пептида проводили в течение 5 дней.

Оценку степени разрушения исследуемого отдела мозга изучали методом световой микроскопии с окраской фронтальных срезов мозга по Нисслю [4].

Полученные данные подвергали статистической обработке с применением программного обеспечения Statistica 6 (StatSoft, USA) с использованием t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа.

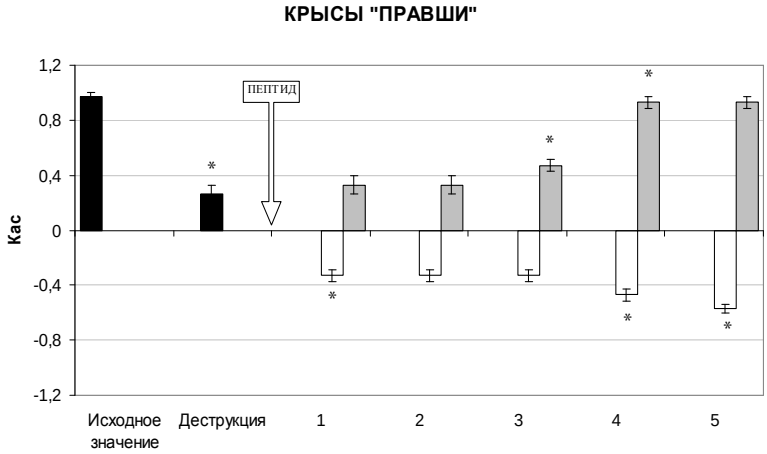
Результаты исследования и их обсуждение

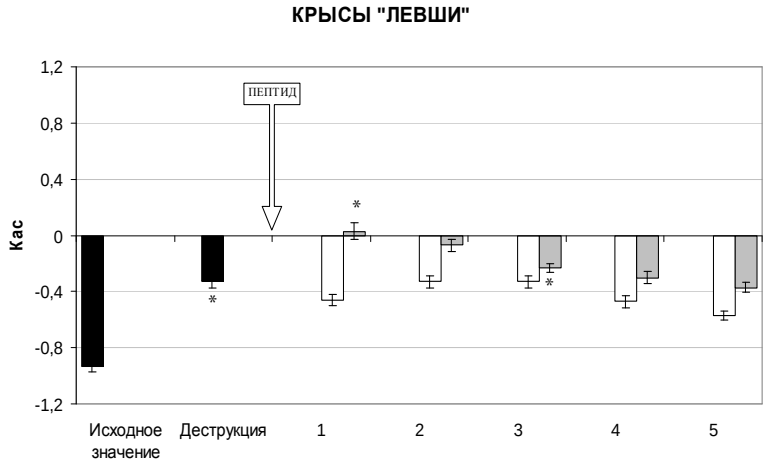
В настоящем исследовании деструкция поля CA1 дорсального гиппокампа вызывала значительные изменения межполушарных отношений (МО), они заключались в подавлении условных моторных реакций на ранее доминирующую сторону (рис. 1).

Так, разрушение поля CA1 гиппокампа вызвало изменение Кас у крыс «правшей» на 73% в сторону уменьшения относительно исходного значения ($p<0,05$), у крыс «левшей» и крыс амбидекстров значение Кас увеличилось в 2,8 раза ($p<0,05$).

Изучение влияния селанка и семакса на изменение МО у крыс показало наличие дифференциации в их эффектах. При введении селанка особенно выражена тенденция к изменению МО у крыс «правшей». В 1 день инстилляции препарата отмечалась инверсия знака Кас, его значение было достоверно ниже в 2,3 раза относительно значения Кас после деструкции поля CA1 гиппокампа ($p<0,05$). Такой эффект сохранялся в течение 3 опытных дней. Уже на 4-е сутки наблюдалась тенденция в сторону дальнейшего уменьшения Кас на 42%, относительно предыдущего значения ($p<0,05$). На 5 день опыта показатель был равен –0,57±0,033. Это свидетельствует о приобретении животными левосторонней моторной латерализации.

У крыс «левшей» после инстилляции селанка в 1 день опыта Кас достоверно уменьшился на 39% относительно его значения в условиях деструкции поля CA1 гиппокампа ($p<0,05$). На 2 день опыта Кас достоверно увеличился на 39% относительно предыдущего значения ($p<0,05$). К 4 дню эксперимента наблюдалось достоверное уменьшение Кас на 40% ($p<0,05$). Так, на 5 день Кас равнялся –0,57±0,033, что свидетельствует о восстановлении изначального профиля поведения у крыс – моторные реакции преимущественно осуществлялись левой конечностью.





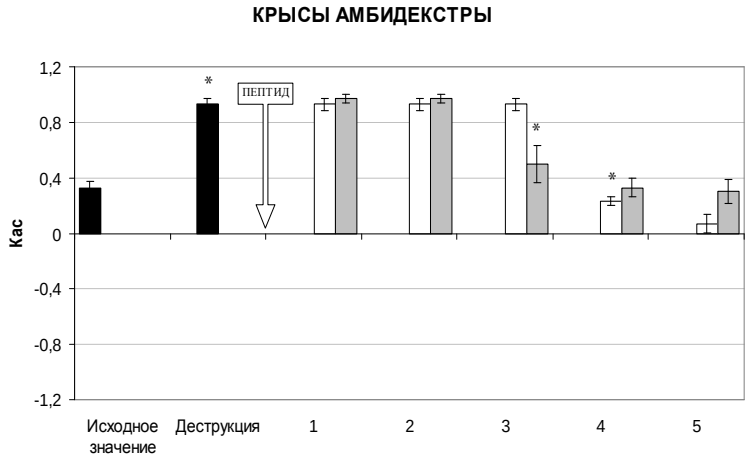


Рис. 1 Изменение Кас у крыс после разрушения поля CA1 дорсального гиппокампа при интраназальном введении пептидов (M±m, n=6). Здесь: ось абсцисс – дни опыта, ось ординат – коэффициент асимметрии, ■ – исходное значение Кас, □ – введение селанка, ▒ – введение семакса, * – $p<0,05$ относительно предыдущего значения Кас

Селанк способствовал изменению профиля поведения у крыс амбидекстров к 4 дню опыта. Наблюдалось достоверное уменьшение Кас на 77% относительно предыдущего значения ($p<0,05$). На 5 день опыта Кас был равен 0,07±0,067.

Введение семакса крысам «правшам» способствовало постепенному восстановлению изначального профиля поведения, правильные условные реакции осуществлялись преимущественно на правую сторону. В 1 день опыта Кас достоверно увеличивался на 27% относительно значения показателя в условиях деструкции поля CA1 гиппокампа ($p<0,05$). На 3 день эксперимента Кас был выше на 42% по сравнению с предыдущим значением ($p<0,05$). К 4 и 5 дню эксперимента Кас был равен 0,93±0,042.

Семакс не оказывал значительного влияния на МО у крыс «левшей». Манипуляторные движения осуществлялись животными с использованием как правой, так и левой конечности.

У крыс амбидекстров влияние семакса на МО носило отсроченный характер. К 4 дню тестирования регистрировалось достоверное уменьшение Кас на 48,5% относительно предыдущего значения ($p<0,05$). К 5 дню Кас был ниже на 69% по сравнению со значением показателя в условиях деструкции ($p<0,05$).

Избирательное влияние изучаемых пептидных препаратов на деятельность правого или левого полушария головного мозга играет важную роль при смене функционального состояния организма, способствуя его адаптации к изменениям окружающей среды. Известно, что при умеренном стрессе функциональная активность чаще перемещается в субдоминантное полушарие, что сопровождается изменением центральной регуляции гомеостаза [7]. Вероятно, такое переключение является своеобразным отдыхом для деятельности доминантного полушария. Однако при некоторых видах патологии, а возможно и при нормальном старении, подобное переключение затруднено, что, по-видимому, является одним из факторов снижения качества адаптационных процессов [6, 7]. Можно предположить, что семакс и селанк оказывают свое нейропротекторное действие через восстановление способности полушарий головного мозга к такому переключению.

Таким образом, полученные в работе данные свидетельствуют о том, что проявление фармакологических эффектов семакса и селанка может осуществляться через регуляцию межполушарной асимметрии головного мозга.

Заключение

В результате исследования установлено компенсаторное действие семакса и селанка при физической деструкции поля CA1 дорсального гиппокампа.

Исследуемые пептиды отличаются по степени выраженности фармакологических эффектов. Установлены различия в их влиянии на межполушарную асимметрию у крыс с разным профилем моторной латерализации. Полученные данные подтверждают выдвинутое нами предположение о том, что одним из механизмов положительного действия пептидов на деятельность мозга является их участие в регуляции межполушарной асимметрии.

Список литературы

1. Ашмарин, И.П. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10-Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) / И.П. Ашмарин, В.Н. Незавибатько, Н.Ф. Мясоедов, А.А. Каменский, И.А. Гривенникова, М.А. Пономарева-Степная, Л.А. Андреева, А.Я. Каплан, В.Б. Кошелев, Т.В. Рясина // Журн. высш. нерв. деят. – 1997. – Т. 47. – № 2. – С. 420-429.

2. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. – М., 1991. – 268 с.

3. Козловский, И.И. О компенсаторных свойствах селанка при мнестических нарушениях функций, вызванных нейротоксическим воздействием на норадренергическую систему мозга крыс / И.И. Козловский, Ф.Ю. Белозерцев, Т.П. Семенова, А.В. Зуйков // Эксперим. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71. – № 2. – С. 3-7.

4. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.

5. Кухтевич И.И. Дифференцированная нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта / Кухтевич И.И., Алешина Н.И., Левашова О.А. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – №4. – С. 46-53.

6. Михеев, В.В. Нейрофармакологический анализ межполушарной асимметрии мозга в регуляции поведения, болевой чувствительности и анальгезии у мышей разных генетический линий / В.В. Михеев, П.Д. Шабанов // Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7. – № 3–4. – С. 2131-2145.

7. Фокин, В.Ф. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии: руководство по функциональной межполушарной асимметрии / В.Ф. Фокин, А.И. Боравова, Н.С. Галкина, Н.В. Пономарева, И.А. Шимко. – М.: Научный мир, 2009. – С. 389-428.

8. Хавинсон, В.Х. Пептидная регуляция основных функций организма / В.Х. Хавинсон, Г.А. Рыжак // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 6. – С. 58-62.

9. Чуян, Е.Н. Изменение коэффициента моторной асимметрии у крыс при адаптации к гипокинетическому стрессу / Е.Н. Чуян, О.И. Горная // Физика живого. – 2009. – Т. 17. – № 1. – С. 165-168.

10. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – Fourth Edition, Academic Press, 2007.

Рецензенты:

Микуляк Н.И., д.м.н., профессор, зав. каф «Физиология человека» Медицинского института ПГУ, г. Пенза;

Мельников В.Л., д.м.н., зав. кафедрой «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» Медицинского института ПГУ, г. Пенза.