

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МНЕСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ КОМПЛЕКСНЫМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ У МЫШЕЙ С ПЕРЕВЯЗАННЫМИ ОБЩИМИ СОННЫМИ АРТЕРИЯМИ

Вик. В. Яснецов¹, Ю. В. Иванов²

Установлено, что семакс и мексидол существенно повышают выживаемость белых беспородных мышей-самцов после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Семакс практически полностью предупреждал развитие ретроградной амнезии у выживших мышей, вызванной комплексным экстремальным воздействием (плавание животных в холодной воде с одновременным вращением колеса до изнеможения), а также увеличивал продолжительность жизни этих животных в гермокамере.

Ключевые слова: комплексное экстремальное воздействие, двусторонняя перевязка общих сонных артерий, вещества с ноотропной активностью

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами был предложен метод воспроизведения амнезии у мышей с помощью комплексного экстремального воздействия (КЭВ) и показано, что некоторые вещества с ноотропной активностью (мексидол, семакс, ХТОС-404 и др.) предупреждают развитие ретроградной амнезии у животных [3]. Продолжая указанные исследования, в настоящей работе оценивали на этой модели амнезии эффективность названных веществ с ноотропной активностью у мышей с перевязанными общими сонными артериями.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 189 белых беспородных мышей-самцов (масса 31–38 г, возраст 11–13 мес) производили одномоментную перевязку (под эфирным наркозом) обеих общих сонных артерий. Животных после операции наблюдали в течение 1–2 нед. Через 6–10 сут после операции животные по ориентировочно-исследовательской реакции и эмоциональному статусу (тест “открытое поле”) практически не отличались от контрольных (ложнооперированных, $n = 20$). В связи с этим их использовали в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ), который является наиболее информативным из применяемых в настоящее время методов оценки эффективности веществ с ноотропной активностью [1, 2]. Сразу после обучения УРПИ применяли КЭВ (плавание животных в холодной воде с одновременным вращением колеса до изнеможения). Более подробно методика описана ранее [3].

Оценивали также противогипоксическую активность веществ. Животных (поодиночке) помещали в гермокамеру, где у них развивалась нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией [1]. Регистрировали продолжительность жизни мы-

шей (до остановки дыхания) в гермокамере. Эксперимент проводили через 3–4 сут после теста УРПИ.

В исследовании были использованы следующие вещества: мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), производное 9-аминоакридина ХТОС-404 [9-бутиламино-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-он, гидрохлорид; ВНЦ БАВ], оригинальный отечественный аналог АКТГ(4–10) — АКТГ(4–7)-Pro-Gly-Pro (семакс, Институт молекулярной генетики РАН), новое производное 3-оксипиридина СК-170 (2-изотиуронийметил-3-оксипиридина дихлоргидрат), синтезированное Л. Д. Смирновым и В. И. Кузьминым в НИИ фармакологии РАМН (авторы благодарят проф. Л. Д. Смирнова за предоставленное соединение). Исследуемые вещества и изотонический раствор натрия хлорида (NaCl; контроль) вводили внутривентриально за 10–60 мин до обучения мышей или помещения их в гермокамеру, а также до и после перевязки общих сонных артерий у животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из табл. 1 видно, что выживаемость животных контрольной группы через 6 сут после двусторонней перевязки обеих сонных артерий составила 83 % (из 98 погибли 17 мышей). Мексидол (100 мг/кг) и семакс

Таблица 1. Влияние веществ на выживаемость мышей через 6 сут после двусторонней перевязки общих сонных артерий

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Число выживших мышей, %
Изотонический раствор NaCl (контроль)	98	81 (83)
Мексидол (100)	29	28(97)*
Семакс (0,05)	28	27(96)*
ХТОС-404 (0,5)	14	11 (79)
СК-170 (100)	20	18 (90)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с контролем (точный метод Фишера).

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва, 103473, ул. Делегатская, 20/1.

² Клиническая больница № 83 Федерального управления “Медбиоэкстрем” при МЗ РФ, Москва, 115682, Ореховый бульвар, 28.

Таблица 2. Влияние веществ на амнестический эффект, вызванный у мышей с помощью комплексного экстремального воздействия (КЭВ)

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ, %	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 ч после КЭВ, %
Изотонический раствор NaCl + ложное КЭВ (контроль 1)	34	29 (85)	6 (21)
Изотонический раствор NaCl + КЭВ (контроль 2)	37	32 (86)	21 (66)
Мексидол (100) + КЭВ	14	13(93)	5(38)
Семакс (0,05) + КЭВ	16	15(94)	3(20)*
ХТОС-404 (0,5) + КЭВ	15	13(87)	7(54)
СК-170 (100) + КЭВ	21	19(90)	9(47)

(0,05 мг/кг) значимо ($p < 0,05$) увеличивали число выживших мышей до 96 – 97 %. СК-170 (100 мг/кг) и ХТОС-404 (0,5 мг/кг) выживаемость животных достоверно не изменяли.

Как видно из табл. 2, КЭВ вызывало у большей части мышей ретроградную амнезию навыка пассивного избегания: у 66 % животных ($p < 0,001$) через 24 ч наблюдалась амнезия УРПИ. Семакс (0,05 мг/кг) практически полностью предупреждал развитие амнезии УРПИ. Мексидол и СК-170 в дозе 100 мг/кг уменьшали выраженность амнезии в 1,4 – 1,7 раза, но достоверно. ХТОС-404 (0,5 мг/кг) незначительно влиял на амнезию.

Оценка противогипоксической активности у испытанных веществ показала, что только у семакса имеются отчетливые противогипоксические свойства. Так, он значимо ($p < 0,05$) увеличивал продолжительность жизни мышей в гермокамере на 14 % (табл. 3).

Таким образом, было установлено, что семакс и мексидол способны существенно повышать выживаемость мышей после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Сходные данные в опытах на крысах в отношении мексидола и семакса были получены ранее другими авторами [2, 4]. Семакс практически пол-

Таблица 3. Влияние веществ на продолжительность жизни мышей в гермокамере ($M \pm m$)

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Продолжительность жизни, мин
Изотонический раствор NaCl (контроль)	23	14,8 ± 0,2
Семакс (0,05)	19	16,9 ± 0,9*
ХТОС-404 (0,5)	15	15,6 ± 0,6
Мексидол (100)	14	15,9 ± 0,7
СК-170 (100)	18	16,1 ± 1,1

Примечание. * $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с контролем (критерий Стьюдента).

ностью предупреждал развитие мнестических нарушений, вызванных КЭВ. Это благоприятное действие препарата, по-видимому, отчасти обусловлено наличием у него противогипоксической активности.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол и семакс способны существенно повышать выживаемость мышей после двусторонней перевязки общих сонных артерий.

2. Семакс способен практически полностью предупредить развитие ретроградной амнезии, вызванной у мышей комплексным экстремальным воздействием с перевязанными общими сонными артериями, а также увеличивать продолжительность их жизни в гермокамере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, В. П. Фисенко (ред.), Москва (2000), сс. 153 – 158.
2. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС*, Институт биомедицинской химии РАН, Москва (1995).
3. Вик. В. Яснецов, Н. А. Проворнова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(3), 66 – 68 (2003).
4. В. В. Яснецов, И. Н. Крылова, Н. А. Проворнова, *Авиакосм. и экол. мед.*, **32**(1), 55 – 60 (1998).

Поступила 29.09.03

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF MEMORY IMPAIRMENT CAUSED BY A COMPLEX EXTREMAL ACTION IN MICE WITH BILATERAL LIGATION OF COMMON CAROTID ARTERIES

Vik. V. Yasnetsov¹ and Yu. V. Ivanov²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 103473 Russia

² Clinical Hospital No. 83, Orekhovyi Boulevard 28, Moscow, 115682 Russia

Semax and mexidol significantly increase the survival of white mongrel male mice upon bilateral ligation of common carotid arteries. Semax virtually completely prevented retrograde amnesia development in ligated mice under conditions of a complex extremal action (emaciating swim in cold water with simultaneous wheel rotation) and increased the lifetime of these animals in altitude test chamber.