

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЛАНКА ПРИ НАРУШЕНИИ МНЕСТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ, ВЫЗВАННОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДОЙ СИНТЕЗА БЕЛКА

И. И. Козловский<sup>1</sup>, Ф. Ю. Белозерцев<sup>2</sup>, Л. А. Андреева<sup>3</sup>, М. М. Козловская<sup>4</sup>

Изучено свойство гептапептида селанка (Thr-Lyz-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) компенсировать нарушение мнестических функций, вызванное введением актиномицина-Д, ингибирующего синтез белка, через блокаду ДНК-зависимой РНК-полимеразы, в опытах на белых лабораторных крысах. Использовали метод обучения крыс адаптивному навыку пространственных зрительных ориентировок, в 16-дверцовом лабиринте, на основе реакции избегания электрокожного раздражения, при чередовании мест реализации реакции избавления (“реакция на место”). Селанк (0,5 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) предупреждал и/или компенсировал вызванные актиномицином-Д (250 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) расстройства процессов становления, упрочения и консолидации следа памяти, при выработке комплексной “реакции на место”, сокращал время обучения адаптивному навыку пространственных зрительных ориентировок в 16-дверцовом лабиринте и восстанавливал нарушенный актиномицином-Д процесс переобучения адаптивному навыку, при смене чередования мест избавления, в условиях свободного выбора.

**Ключевые слова:** селанк; актиномицин-Д; обучение; переобучение; память; консолидация; пространственная зрительная ориентировка

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема адекватной и безопасной фармакокоррекции и терапии нарушений мнестических функций до настоящего времени сохраняет свое приоритетное значение. Одним из перспективных направлений в создании лекарственных средств, способных эффективно восстанавливать мнестические функции, связанные, в частности, с процессами обучения и памяти, не оказывая, при этом, нежелательных побочных эффектов, является разработка и изучение регуляторных биологически активных пептидных соединений и их синтетических аналогов.

Селанк (Thr-Lyz-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) – гептапептид, синтезированный на основе эндогенного, регуляторного тетрапептида тафтсина (Thr-Lyz-Pro-Arg), путем добавления стабилизирующей группы (Pro-Gly-Pro) с С-конца молекулы. Гептапептид селанк разре-

шен для клинического применения в качестве быстро действующего, безопасного анксиолитика (ИМГ РАН, ФГБУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН).

Расширенное экспериментальное изучение свойств селанка позволило установить – спектр его фармакологического действия (противотревожное, антидепрессивное, психостимулирующее, иммуностимулирующее, противовирусное) [3, 7 – 10]. Ранее выполненные нами экспериментальные исследования выявили также антиамнестическое действие селанка [1, 4, 8, 11]. Было показано, что селанк обладает свойством оптимизировать мнестические, когнитивные функции, процессы обучения и памяти у интактных лабораторных животных и при нейротоксическом воздействии на ЦНС (гиперкапническая гипоксия, нарушение синтеза норадреналина и серотонина в структурах мозга, блокада  $Ca^{++}$ каналов нейрональных клеток головного мозга, введение налоксона) [3, 5, 6, 15]. Поведенческие показатели оптимизирующего действия селанка на процессы становления, выработки и упрочения следа памяти условнорефлекторных реакций (мыши, крысы) коррелируют во времени с динамикой нейробиохимических показателей функционального состояния нейрональных структур, участвующих в формировании процессов обучения и памяти (неокортекс, гипоталамус, гиппокамп, ствольные отделы мозга) [1, 5, 11].

<sup>1</sup> Кафедра теории и методики физического воспитания и адаптивной физической культуры (зав. — проф. Г. Н. Германов) ПИФКиС ГОУ ВПО МГПУ, 117303, Москва, Балаклавский пр., 32, к. 4.

<sup>2</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Ю. А. Белозерцев) ЧГМА, 622090, Чита, ул. Горького, 39а.

<sup>3</sup> Отдел химии физиологически активных веществ (зав. — акад. РАН Н. Ф. Мясоедов) Института молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. академика Курчатова, 2.

<sup>4</sup> Лаборатория фармакологической регуляции состояний зависимости (зав. — Л. Г. Колик) ФГБУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

В настоящее время обнаружено, что в процессах обучения и памяти значительную роль играют нейротрофины мозга и, в частности, белок BDNF (brain-derived neurotrophic factor), синтез которого в гиппокампе увеличивается в процессе обучения. Снижение уровня эндогенного BDNF в мозге крыс сопровождается ухудшением обучения [2, 13, 14]. По данным литературы, введение селанка вызывает повышение количества мРНК BDNF и уровня самого белка BDNF в гиппокампе [2, 10].

Представленные данные являются обоснованием дальнейшего изучения действия гептапептида селанка на мнестические функции в условиях их глубокой патологии, вызванной нарушением синтеза белка в структурах мозга.

Цель работы состояла в изучении действия селанка на мнестические функции в эксперименте, при их нарушении, вызванном нейротоксическим действием актиномицина-Д, ингибирующего синтез белка в нейрональных клетках через блокаду ДНК-зависимой РНК-полимеразы, с использованием метода обучения адаптивному навыку пространственных зрительных ориентировок и его переделки (переобучение) при смене стратегии проведения эксперимента.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на белых лабораторных крысах-самцах массой 200–230 г ( $n = 80$ , питомник РАМН “Столбовая”). Содержание животных и проведение экспериментов соответствовало Правилам лабораторной практики работы с животными (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Изучение действия гептапептида селанка на мнестические процессы, связанные с обучением и памятью, проводили с использованием ранее опубликованного метода обучения крыс адаптивному навыку пространственных зрительных

ориентировок, в 16-дверцовом лабиринте и его переделок [3, 5, 11]. Лабиринт включает стартовый отсек, с электродным полом, 4 направляющих аллеи (коридоры), с боковыми перегородками и 4-я дверцами в каждой. Согласно методу, подробно представленному в предыдущих публикациях [1, 5, 7], выработка навыка пространственных зрительных ориентировок проводилась на основе первоначального обучения крыс реакции избавления, в условиях свободного 4-кратного выбора пути побега к “безопасному месту” в лабиринте, при полностью открытых дверцах в перегородках. Параметры выработки реакции избавления: электрокожное раздражение (ЭКР) 1,5 мА, 10 с, условный световой сигнал 10 с, 6 проб обучения, с интервалом 90 с и повтором сеанса через 1 ч, в течение 1-го дня. Перед каждой новой пробой использованный выход (дверца) закрывали, и крысы осуществляли реакцию избегания через другой выход. После закрытия 3-х из 4-х дверей в каждой перегородке, приступали к выработке “реакции на место” в новых условиях, при дополнительном 4-кратном изменении возможного маршрута движения животного через лабиринт к “безопасному месту”, в условиях нового выбора пути реализации реакции избавления. Переделку обучения (переучивание) проводили в течение 3–5 суток. Сохранность выработанного адаптивного навыка пространственных зрительных ориентировок тестировали через 24 ч.

Регистрировали: число проб, необходимых для выполнения “реакции на место” впервые дважды подряд (критерий-1 — становление реакции); число проб, необходимых для выполнения 6-и безошибочных “реакций на место” подряд (критерий-2 обученности — упрочение локомоторной реакции пространственной зрительной ориентировки; время поиска (выбора) пути к безопасному месту в 1-й и 2-й пробах (в с); общее время выполнения локомоторной реакции обучения до критерия-2 обученности (в с). В процессе пере-

Таблица 1. Влияние гептапептида селанка на поведенческие показатели процесса обучения адаптивному навыку пространственных зрительных ориентировок у крыс в лабиринте, до и на фоне введения блокатора синтеза белка актиномицина-Д ( $M \pm m$ )

Группа животных (мг/кг)	Показатели процесса обучения адаптивному навыку зрительной ориентировки у крыс в лабиринте				Общее время выполнения ранее выработанного адаптивного навыка пространственной зрительной ориентировки, с
	Скорость обучения адаптивному навыку (число проб, затраченных на обучение)		Время поиска первого правильного ответа, с		
	Критерий обученности		Проба-1	Проба-2	
– 1 становление	– 2 упрочение				
Физиологический раствор (контроль)	19,0 ± 0,8	26,2 ± 1,0	88,4 ± 5,0	30,4 ± 3,0	2,4 ± 0,2
Селанк (0,5)	16,0 ± 1,62	17,1 ± 0,7*	116,6 ± 4,6	25,6 ± 30,7	4,8 ± 0,2*
Актиномицин (250)	28,2 ± 1,2*	38,0 ± 4,1*	412,0 ± 89,0	28,5 ± 5,0	6,2 ± 1,1
Актиномицин (250) + селанк (0,5)	18,7 ± 0,9	20,7 ± 1,0*	186,0 ± 27,6*	33,7 ± 3,8	5,6 ± 0,6

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: в группе 10 крыс; \* —  $p < 0,05$ ; критерий обученности-1 (становление временной связи) — выполнение “реакции на место” впервые дважды подряд; критерий обученности-2 (упрочение) — выполнение 6 безошибочных “реакций на место” подряд. Изолированное действие селанка и актиномицина сопоставляли по показателям каждого критерия оценки, с соответствующим контролем (физиологический раствор). Действие селанка, при сочетанном введении с актиномицином, по показателям каждого критерия оценки, сопоставляли с действием актиномицина при его изолированном введении.

делок адаптивного навыка пространственной ориентировки регистрировали число проб, затраченных на переделку навыка в новых условиях, время поиска очередной открытой дверцы к безопасному месту. Сохранность выработанного адаптивного навыка пространственной зрительной ориентировки, определяющую состояние процесса консолидации, оценивали по числу ошибок, при его выполнении в отдельных пробах (сериях) через 24 ч после последнего, основного, экспериментального дня.

Фармакологические соединения, использованные в настоящем исследовании: гептапептид селанк — субстанция (ИМГ РАН), в дозе 0,5 мг/кг, оптимальной для проявления нейрорепрессивной активности гептапептида селанка, внутривентрикулярно; физиологически высокоактивное соединение группы актиномицинов, актиномицин-Д, в стандартной дозе 250 мг/кг, ингибирующей синтез белка, путем нарушения транскрипции ДНК на U-РНК в клеточном ядре, внутривентрикулярно. В группе контроля крысам вводили физиологический раствор. Все вещества вводили однократно, в объеме 0,5 мл, внутривентрикулярно, за 20 мин до тестирования. Изолированное действие селанка и актиномицина сопоставляли по показателям каждого критерия оценки, с соответствующим контролем (физиологический раствор). Действие селанка при сочетанном введении с актиномицином — по показателям каждого критерия оценки сопоставляли с действием актиномицина при его изолированном введении. Статистическую достоверность различий между группами оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и стандартных программ статистики после проверки данных на нормальность распределения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучено действие нейрорепрессивного селанка на мнестические функции, нарушенные введением блокатора синтеза белка актиномицином-Д. Опыты выполнены на белых лабораторных крысах, с использованием поведенческой модели обучения (выработки) сложному адаптивному навыку пространственных зрительных

ориентировок и условнорефлекторной “реакции на место” с активным поиском (выбором) пути избавления в 16-дверцовом лабиринте, а также переобучения (переделки) реакции выработанного навыка при смене стратегии ведения эксперимента.

Результаты исследования показали, что нейрорепрессивный селанк (0,5 мг/кг, внутривентрикулярно, однократно), при сочетанном введении с актиномицином-Д (250 мг/кг, однократно) ослаблял вызванные актиномицином-Д нарушения процессов выработки, упрочения и сохранности (консолидация следа памяти) адаптивного навыка пространственной зрительной ориентировки в лабиринте и ускорял процесс его переделки (переобучение).

При изолированном введении, селанк оказывал оптимизирующее действие на ряд показателей процесса обучения и памяти (табл. 1). На стадии обучения адаптивному навыку число проб, затрачиваемых крысами для достижения критерия-1 (становление реакции), уменьшалось, суммарно, на 26 %. Общее время выполнения выработанного адаптивного навыка сокращалось в 2 раза ( $p < 0,05$ ). При переделках “реакции на место”, обусловленных чередованием мест избавления (открытых дверей лабиринта), число проб, необходимых для выполнения 6 правильных реакций подряд уменьшалось в 1,3 раза (на 25 %).

Актиномицин-Д при изолированном введении, замедлял процесс обучения адаптивному навыку пространственной зрительной ориентировки и выполнение “реакции на место” в 16-дверцовом лабиринте. Число проб, затраченных крысами на становление (критерий-1) и упрочение (критерий-2) адаптивного навыка возрастало в 1,48 раза ( $p < 0,05$ ). Общее время поиска правильного ответа возрастало в период становления реакции в 4,6 раза, в 1-й пробе, и, суммарно, в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Для достижения критерия выработки реакции в условиях ее переделки при смене стратегии ведения эксперимента, крысы затрачивают на 67 % больше проб, по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2. Влияние гептапептида селанка на переобучение адаптивному навыку крыс в условиях переделок пространственных зрительных ориентировок, до и на фоне действия блокатора синтеза белка актиномицина-Д ( $M \pm m$ )

Группа животных (мг/кг)	Число проб, затраченных на переделку (переобучение) адаптивного навыка и выполнение 6-и правильных реакций подряд			Изменения числа проб, суммарно по всем сериям, %	Число проб при воспроизведении ранее выработанного адаптивного навыка через 24 ч		
	Серии обучения				Серии обучения		
	1 + 2	3 + 4	5 + 6		2	4	6
Физиологический раствор (контроль)	38,5 ± 2,5	20,2 ± 2,2	29,0 ± 2,1	100	19,4 ± 1,8	8,2 ± 1,4	10,3 ± 1,1
Селанк (0,5)	29,3 ± 1,4*	15,4 ± 1,0	21,0 ± 2,1*	- 25,1	16,1 ± 1,6	6,1 ± 1,1	8,1*
Актиномицин-Д (250)	58,0 ± 3,1*	37,9 ± 2,8*	50,8 ± 3,8	+ 79,5	37,6 ± 6,0*	23,5 ± 5,0*	14,7 ± 2,1
Актиномицин-Д (250) + селанк (0,5)	29,4 ± 3,3*	15,0 ± 2,1*	25,0 ± 1,9*	- 20,9	18,9 ± 1,6*	10,1 ± 1,2*	8,6 ± 0,9*

Селанк, при сочетанном введении с актиномицином-Д, не только предупреждал вызванные блокатором синтеза белка нарушения процесса обучения адаптивному навыку, но и стимулировал этот процесс по ряду показателей.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что скорость обучения на начальных этапах выработки адаптивного навыка, с реализацией “реакции на место” возрастает в 1,5 раза (по критерию-1) и в 1,88 раза (по критерию-2), по сравнению с их замедлением на фоне актиномицина-Д (табл. 1). Увеличенное актиномицином-Д суммарное время поиска правильного ответа уменьшалось селанком в 2 раза, относительно действия актиномицина-Д.

Свойство селанка ускорять процесс переобучения, при переделках адаптивного навыка пространственных зрительных ориентировок сохранялось в опытах с его сочетанном введении с актиномицином-Д (табл. 2). Селанк восстанавливал сниженные актиномицином-Д показатели процесса переобучения ранее выработанного адаптивного навыка до значений, близких к контрольным (табл. 2). Общее число проб, затраченных на переделку (переобучение), уменьшалось селанком в 2,14 раза, относительно действия актиномицина-Д ( $p < 0,05$ ), во всех сериях переобучения и оказалось на 20,9 % меньше, по сравнению с контролем (табл. 2). Сохранение вновь выработанного навыка реализации комплексной “реакции на место” в лабиринте, тестируемого по числу ошибочных действий, при воспроизведении адаптивного навыка через 24 ч, уменьшалось при введении селанка в 2 раза, по сравнению с их увеличением при введении актиномицина-Д.

Представленное в настоящем исследовании оптимизирующее действие селанка на процессы обучения, памяти и консолидации следа памяти и его свойство предупреждать и/или корректировать глубокие нарушения этих процессов, вызванные снижением синтеза белка в нервных клетках при введении актиномицина-Д, соответствуют представленным ранее данным опытов, выполненных с использованием разных моделей выработки условнорефлекторных реакций разной сложности, при отрицательном (электрошоком) и положительном (пищевом) подкреплении (УРПИ, УРАИ, условная двигательная пищедобывательная реакция, реакция избавления в методе Хендерсона и др.) [1, 8, 11]. Показана высокая эффективность действия селанка на процессы обучения и памяти при их ослаблении, вызванном нейротоксическими нарушениями обмена моноаминов в структурах мозга участвующих в реализации когнитивных и мнестических функций [5, 11, 15]. В условиях блокады синтеза норадреналина, вызванной введением дисульфирама, и/или его хронического нарушения, при введении 6-ОНДА (нейротоксический аналог дофамина), селанк оказывал стимулирующее действие на процессы обучения уже в первых пробах сеанса обучения. Воспроизведение навыка через длительные интервалы времени (от 7 до

30 сут) свидетельствовало о выраженном упрочении или консолидации следа памяти. Показано также, что нейропептид селанк предупреждает развитие глубоких нарушений выработки адаптивного навыка пространственной зрительной ориентировки, вызванных деструктивным действием блокатора  $Ca^{2+}$ -зависимых каналов L-типа верапамилом. Согласно литературным данным, следствием блокады кальциевых каналов является изменение обмена и метаболизма нейромедиаторов, обеспечивающих нейрональные процессы в структурах мозга, связанных с обучением и памятью (гиппокамп, диэнцефалон) [5, 12].

Результаты исследования позволили установить, что селанк (0,5 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, однократно) оптимизирует процессы выработки сложного адаптивного навыка пространственных зрительных ориентировок у интактных животных и уменьшает вызванные блокатором синтеза белка актиномицином-Д (250 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, однократно) нарушения процессов обучения и памяти, тестируемые на этапах становления, упрочения, консолидации следа памяти и переобучения ранее выработанного навыка в условиях смены стратегии ведения эксперимента. Учитывая современные литературные данные, указывающие на то, что селанк способен регулировать уровень мРНК BDNF в гиппокампе, в дозах 250 мкг/кг и 500 мкг/кг, соответствующих использованным в наших опытах, и повышать, в определенные временные интервалы, уровень белка BDNF, можно полагать, что одним из факторов компенсаторного действия селанка на мнестические функции, связанные с обучением и памятью, может быть его способность предупреждать нарушения синтеза белка в нейрональных структурах мозга, связанных с обучением и памятью. Эти результаты, также как и ранее полученные данные о свойствах селанка устранять фармакологически вызванную блокаду  $Ca^{++}$  каналов, восстанавливая процессы обучения и памяти в эксперименте, свидетельствуют о выявлении новых мишеней в реализации корректирующего действия селанка на мнестические функции.

## ВЫВОДЫ

1. Гептапептид селанк, синтетическое производное эндогенного тетрапептида тафтсина, в дозе 0,5 мг/кг, стимулирует обучение адаптивному навыку пространственных зрительных ориентировок, на основе чередования мест реализации реакции избавления (“реакции на место”) у крыс, в 16-дверцовом лабиринте и процесс консолидации долговременной памяти, при тестировании выработанного навыка через 24 ч, у интактных животных.

2. Селанк облегчает процесс переобучения ранее выработанного адаптивного навыка при его переделках в условиях изменения стратегии ведения опыта, при смене чередования мест реализации реакции избавления (“реакции на место”). Селанк сокращает число проб, затрачиваемых на переобучение и снижает

число ошибочных пробежек на стадии упрочения следа памяти через 24 ч.

3. Блокатор синтеза белка актиномицин-Д (250 мг/кг, внутривенно, однократно) нарушает обучение адаптивному навыку пространственных зрительных ориентировок и процесс переобучения, в условиях изменения стратегии ведения опыта на всех этапах развития этих процессов у крыс.

4. Селанк при его сочетанном действии с блокатором синтеза белка актиномицином-Д компенсирует и/или предупреждает вызванные актиномицином-Д нарушения мнестических функций, связанных с процессами обучения, памяти и консолидации следа памяти. Селанк снижает депримирующее действие актиномицина-Д, уменьшая сниженную актиномицином-Д скорость обучения адаптивному навыку, время поиска правильного ответа, преимущественно в 1-й пробе (в 2 раза), уменьшая также увеличенное актиномицином-Д число проб, затраченных на переобучение.

5. Стимулирующее действие гептапептида селанка на процессы выработки адаптивного навыка пространственных зрительных ориентировок (обучение и переобучение) и свойство селанка корректировать нарушения этих процессов, вызванные введением блокатора синтеза белка актиномицина-Д, отражают, по-видимому, зависимость оптимизирующего действия гептапептида селанка на мнестические функции, связанные с обучением, памятью и консолидацией, со свойством пептида повышать уровень белка в структурах мозга (гиппокамп), участвующих в процессе обучения и формирования памяти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. Ю. Белозерцев, И. И. Козловский, М. М. Козловская, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **9**(3–4), 2591–2597 (2009).
2. Л. С. Иноземцева, Е. А. Карпенко, О. В. Долотов и др., *Докл. АН*, **421**(6), 842–844 (2008).
3. И. И. Козловский, Л. А. Андреева, М. М. Козловская, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(2), 10–13 (2012).
4. И. И. Козловский, Н. Д. Данчев, *Журн. высш. нервн. деят.*, **52**(5), 579–584 (2002).
5. И. И. Козловский, Ф. Ю. Белозерцев, Т. П. Семенова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(2), 3–7 (2008).
6. И. И. Козловский, А. В. Надорова, М. М. Козловская, Л. Г. Колик, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(2), 10–13 (2012).
7. М. М. Козловская, С. Б. Середенин, И. И. Козловский и др., *Психофармакол. и биол. наркол.*, **2**(1–2), 2003–2010 (2002).
8. М. М. Козловская, И. И. Козловский, Е. А. Вальдман, С. Б. Середенин, *Рос. физиол. журн.*, **88**(6), 751–761 (2002).
9. М. М. Козловская, С. Б. Середенин, И. И. Козловский и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 3–5 (2001).
10. Т. А. Коломин, Н. А. Шадрин, П. А. Сломинский и др., *Генетика*, **47**(5), 711–714 (2011).
11. Т. П. Семенова, И. И. Козловский, Н. М. Захарова, М. М. Козловская, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(8), 2–5 (2010).
12. М. Н. Левина, С. Б. Середенин, *Бюл. экспер. биол.*, **129**(3), 304–305 (2000).
13. M. Alonso, M. R. Vianna, A. M. Depino, et al., *Gippokampus*, **12**(4), 551–560 (2002).
14. S. F. Barret, A. R. Rittenhouse, *J. Gen. Physiol.*, **115**(3), 277–286 (2000).
15. R. Czabak-Gorbacz, B. Cygan, L. Walenski, *Pharmacol. Rept.*, **58**(4), 5062–5067 (2006).

Поступила 07.02.13

## PROTECTIVE EFFECT OF SELANK ON THE MODEL OF MNESTIC FUNCTION VIOLATION INDUCED BY PHARMACOLOGICAL BLOCKADE OF PROTEIN SYNTHESIS

I. I. Kozlovskii<sup>1</sup>, F. Yu. Belozertsev<sup>2</sup>, L. A. Andreeva<sup>3</sup>, and M. M. Kozlovskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Adaptive Physical Activity Department, Moscow State Pedagogical University, Balaklavskii prosp. 32/4, Moscow, 117303, Russia

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Chita State Medical Academy, ul. Gorkogo 39a, Chita, 622090, Russia

<sup>3</sup> Department of Chemistry of Physiologically Active Compounds Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, pl. Kurchatova 2, Moscow, 123182, Russia

<sup>4</sup> Laboratory of Pharmacological Regulation of Addiction States, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Moscow

We have studied the ability of peptide anxiolytic selank (Thr-Lyz-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) to compensate for mnesic dysfunction caused by the administration of actinomycin D, which inhibits protein synthesis by blocking DNA-dependent RNA polymerase. The experiments were performed on white rats with acquired adaptive ability of spatial visual orientation in a 16-door labyrinth. The learning was based on the avoidance of electric skin irritation at alternating sites of escape reaction (site reflex). Selank (0.5 mg/kg, i.p.) prevented or compensated for actinomycin D (250 mg/kg, i.p.) induced violation of the process of acquisition, improvement, and consolidation of memory trace during the development of a complex site reflex. The drug administration also reduced the time required for acquisition of the adaptive ability of spatial visual orientation in the labyrinth and restored the actinomycin D violated process of re-learning upon a change in the alternation of escape sites under free-choice conditions.

**Keywords:** selank; actinomycin D; learning; re-learning; memory; consolidation; spatial visual orientation