

УДК 615.324:017

**ИССЛЕДОВАНИЕ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРТЕКСИНА С КОНЦЕНТРАТОМ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**© Сангадиева Татьяна Ильинична**

аспирант

Бурятский государственный университет  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
E-mail: sagakc@mail.ru

**© Ламажапова Галина Петровна**

доктор биологических наук, доцент

Бурятский государственный университет  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления  
Россия, 670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40 в, стр. 1  
E-mail: lamazhap@mail.ru

Известно, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к увеличению скорости потребления тканями мозга глюкозы и кислорода, возникновению состояния кислородного голодаания, вследствие которого происходит нарушение внутриклеточного метаболизма белка, активируются свободнорадикальные процессы. В результате наблюдается избыточное содержание свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов в клетке, приводящее к структурно-функциональному повреждению нейрона. В то же время белково-липидный комплекс является основной составляющей клеточной мембраны, нарушение целостности которого приводит к ряду неврологических расстройств. Целью работы являлось исследование ноотропного действия комплексного применения препарата полипептидов кортексина с концентратом полиненасыщенных жирных кислот на основе жира нерпы на модели хронической алкогольной интоксикации. Исследование было проведено на белых крысах обоего пола линии Вистар. Хроническую алкогольную интоксикацию воспроизводили согласно руководству по доклиническим исследованиям. Фармакологические эффекты лекарственных средств оценивали в тесте «открытое поле». Полученные результаты достоверно свидетельствовали, что при комплексном применении средств у крыс значительно повышалась общая двигательная активность, в основном за счет увеличения уровня вертикальной активности, наряду с этим снижались акты дефекации и груминг по сравнению с контрольной группой. Результаты теста показали снижение уровня тревожности и стресса, а также времени адаптации к новым условиям у этих подопытных животных на фоне алкогольной интоксикации. Выявлено, что применение используемых лекарственных средств в комплексе было наиболее эффективным и продолжительным, тем самым обладающим более выраженным ноотропным влиянием по сравнению с применением их по отдельности.

**Ключевые слова:** кортексин, полиненасыщенные жирные кислоты, хроническая алкогольная интоксикация, ноотропные средства, белково-липидный комплекс.

В настоящее время хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) является актуальной социально-экономической проблемой населения. Ежегодно в России погибает более ста тысяч людей от острой и хронической интоксикации этианолом.

Высок риск последствий этого явления в форме хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и инвалидизации. Наиболее частым и ранним осложнением ХАИ является нарушение когнитивных функций. В настоящее время в лечении последних наиболее часто применяются синтетические ноотропные препараты, но зачастую они обладают рядом негативных побочных действий, поэтому перспективным является поиск новых лекарственных препаратов природного происхождения.

Известно, что при ХАИ происходит дисбаланс между ГАМК-ergicеской и серотонинергической системами [6]. Одним из представителей препаратов на основе природных полипептидов является кортексин [1], обладающий ноотропным, нейропротективным, антиоксидантным и тканеспецифическим действиями, оказывает стабилизирующее действие между тормозными и активирующими системами. Доказано, что такие лекарства улучшают процессы обучения, защищают от нейротоксического действия ядов, ингибируют перекисное окисление липидов, активизируют метаболические процессы в клетках головного мозга [5].

Известно о высокой биологической активности длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно  $\omega$ -3 ряда. Выявлена их положительная роль в структуре фосфолипидов плазматических мембран нервных клеток головного мозга, реализации неспецифического иммунного ответа, противовоспалительных реакций и др. [4]. Они являются предшественниками физиологических веществ, вырабатываемых самим организмом, обеспечивающих многоуровневую регуляцию систем организма, проявляя тем самым высокий терапевтический эффект и повышая неспецифическую резистентность организма [11]. Основными природными источниками  $\omega$ -3 ПНЖК являются водные биологические ресурсы. Исследования жирнокислотного состава липидов байкальской нерпы (*Phoca (Pusa) Sibirica Gmel.*) показали, что ее подкожный жир богат ПНЖК, в том числе эссенциальными (содержание эйкозапентаеновой кислоты достигает 4%) [7]. Эти данные указывают на высокую биологическую ценность и перспективность использования жира как источника для получения биологически активных добавок. Предполагается, что комплексное применение препаратов полипептидов с ПНЖК будет более эффективным и длительным, чем использование этих средств по отдельности.

Цель работы: определение степени выраженности ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кортексина с концентратом ПНЖК из жира нерпы на модели хронической алкогольной интоксикации.

#### **Материалы и методы**

Исследование было проведено на белых крысах обоего пола линии Wistar, массой 180–220 г, полученных из питомника НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарская государственная техническая академия». Предварительно все животные, использованные в эксперименте, получали стандартный рацион вивария и воду adlibitum. Животные содержались в виварии в условиях, соответствующих «Правилам лабораторной практики» (GLP), а также приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследования были проведены по Правилам, принятым «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 г. (Страсбург, 1986). Протокол исследований согласован с этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол

№ 2 от 05.09.2013 г.). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Объектами исследований являлись концентрат полиненасыщенных жирных кислот на основе жира нерпы, полученный путем комплексообразования с мочевиной [12], препарат полипептидов головного мозга крупного рогатого скота — кортексин (ООО ГЕРОФАРМ, Россия) и препарат сравнения из пирролидоновой группы ноотропов — пирацетам (ФП АО ОБОЛЕНСКОЕ, Россия). Животные получали концентрат ПНЖК перорально в дозе 20 мг/кг ежедневно в течение 21-х суток. Кортексин вводился внутримышечно 1 раз в день в дозе 4 мг/кг в течение 10-ти дней. Пирацетам вводился в виде внутримышечных инъекций ежедневно в дозе 8 мг/кг 10 дней.

Экспериментальную хроническую алкогольную интоксикацию воспроизвели путем внутрижелудочного введения животным 40%-ного этанола в объеме 9 мл/кг один раз в сутки в течение 45 дней [3]. Экспериментальные животные были разделены на шесть групп:

- 1-я группа — интактная (животные не подвергались никакому воздействию);
- 2-я группа — контрольная (животные получали атерогенную диету);
- 3-я группа — после атерогенной диеты животные получали инъекции пирацетама;
- 4-я группа — после атерогенной диеты животные получали инъекции кортексина;
- 5-я группа — после атерогенной диеты животные получали концентрат ПНЖК;
- 6-я группа — после атерогенной диеты животные получали концентрат ПНЖК и инъекции кортексина в тех же режимах, что и 4-я и 5-я группы.

Животные были проверены в teste «Открытое поле». Открытое поле представляло собой площадку ( $100 \times 100$  см) с непрозрачными границами высотой 30 см. Тестирование проводили в течение 5 минут. Фиксировали вертикальную (количество вставаний на задние лапки) и горизонтальную (количество пересеченных квадратов центральной зоны) активность, количество актов дефекации и груминг.

Количественные показатели, полученные в результате исследований, были обработаны статистическими методами, применяемыми для малых выборок, с определением средних величин ( $M$ ) и стандартных ошибок ( $m$ ). Степень достоверности ( $P$ ) результатов была оценена с помощью критерия  $t$ -Стюдента. Достоверными различиями между данными  $d$  в сравниваемых группах считали при вероятности, равной 95% ( $P \leq 0,05$ ).

### **Результаты и обсуждение**

Полученные данные исследования указывают на положительное влияние комплексного применения изучаемых препаратов по сравнению с применением их в режиме монотерапии. Результаты, полученные в ходе эксперимента, представлены в таблице.

*Таблица*  
Влияние комплексного применения концентрата ПНЖК с кортексином  
на поведенческую активность крыс в teste «открытое поле»

Показа- тели	Группы животных					
	Интакт	Контроль	Пирацетам	Кортексин	ПНЖК	ПНЖК+ Кортексин
Груминг	7,24±0,12	1,67±0,15	3,05±0,81	65,34±5,31	80,74±5,20	
Дефекация	9,73±0,8*	1,37±0,13*	1,15±0,69*	59,13±5,1	63,36±5,35*	
Количество выходов в централь-						
вертикаль- ной актив- ности						
Горизон- тальной ак- тивность						
Общая двига- тельная ак- тивность						
3,65±0,29						
4,67±0,3*						
2,91±0,27**						
2,84±0,23**						
2,71±0,21**						
1,77±0,16**						

*Примечание:* различия достоверны по сравнению с данными:

\* — в интактной группе; \*\* — в контрольной группе при  $p \leq 0,05$ .

По данным таблицы 1 видно, что в контрольной группе по сравнению с интактной показатели общей двигательной активности снизились в целом на 25,6%. Курсовое введение комбинации препаратов кортексина с концентратом ПНЖК оказывало существенное положительное влияние, так, показатели общей двигательной активности увеличились на 45,2%, по сравнению с контролем, в основном за счет повышения вертикальной активности. Количество вертикальных стоек в данной

группе было в 4,8 раза выше, а горизонтальная активность увеличилась на 26,9%. В группе комплексного применения показатели общей двигательной активности были выше на 7,2% по сравнению с группами, получавшими кортексин и концентрат в режиме монотерапии, и на 7,3% выше, чем в группе препарата сравнения пирацетам. Полученные данные указывают на стимулирование ориентировочно-познавательной активности у крыс, также снижение уровня тревожности и укорочение периода адаптации. Так, количество выходов в центральную зону у опытной группы увеличилось в 4,5 раза, в то же время отмечалось снижение количества болясов и груминга на 48% и 39% по сравнению с данными контрольной группы. Также эти показатели были в 1,2 раза выше по сравнению с применением по отдельности. Таким образом, комплексное применение оказывало наиболее выраженное ноотропное действие, улучшило когнитивные функции мозга, способствовало снижению тревожности и укорочению периода адаптации к новым условиям среды. В целом комплексное применение не уступало по эффективности, а по некоторым показателям и превосходило ноотропное действие препарата сравнения — пирацетама.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что при комплексном применении исследуемых средств ноотропное влияние является более быстрым и продолжительным. Как известно, при ХАИ происходит нарушение ГАМК-ergicической и серотонинергической регуляции, что приводит к дисбалансу нейромедиаторных систем и как следствие запуску перекисного окисления липидов. Недостаточное поступление в организм длинноцепочечных жирных кислот приводит к нарушению липидного обмена, что разрушает целостность белково-липидного комплекса клетки. Поэтому при комплексном применении средств, содержащих пептидную и жирнокислотную компоненты, происходит восстановление баланса этих клеточных комплексов, так как осуществляется влияние сразу на два компонента — белковую и липидную составляющие нейрона, что позволяет ему наиболее быстро и «качественно» включиться в нейрометаболические процессы.

### **Заключение**

Результаты проведенного исследования показали, что комплексное применение Кортексина и концентрата ПНЖК на основе жира нерпы оказывает более выраженное ноотропное и адаптогенное действие, чем использование этих же средств в качестве монотерапии, в условиях нарушения деятельности центральной нервной системы, вызванного хронической алкогольной интоксикацией.

### **Литература**

1. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта / В. М. Алифирова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 4. С. 41–46.
2. Буров Ю. В., Веденникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М., 1985. 240 с.
3. Воронина Т. А., Островская Р. У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 153–161.
4. Гладышев М. И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2012. Т. 4. № 5. С. 352–386..

5. Дьяконов М. М., Шабанов П. Д. Многолетний опыт низкодозированной пептидной нейропротекции в медицине // Вестник Казанского медуниверситета. 2015. № 2. С. 371–372.
6. Зиматкин С. М. Окисление алкоголя в мозге Гродно: Изд-во Гродненского государственного медицинского университета, 2006. С. 200.
7. Исследование химического состава жира байкальской нерпы // Химия в интересах устойчивого развития / Л. Д. Раднаева [и др.] 1999. № 7. С. 713–717.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
9. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления // Наркология. 2002. № 6. С. 8–11.
10. Яхно Н. Н. Когнитивные нарушения в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. № 11. С. 4–12.
11. Bazan N. G. (2009). Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81, 205–211.
12. Zhamsaranova S. D., Lamazhapova G. P., Syngueva E. V. (2014). Development of a Method to produce a concentrate of polyunsaturated fatty acids. *BBRA — Biosciences Biotechnology Research Asia*, 11, 59-64. DOI: 10.13005/bbra/144.

**STUDYING THE NOOTROPIC EFFECT OF THE COMPLEX  
APPLICATION OF CORTEXIN WITH A CONCENTRATE  
OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE CONDITIONS  
OF EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION**

**Tatyana I. Sangadieva**

Post-graduate student,  
Buryat State University  
36a Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, 670002 Russia  
E-mail: sagakc@mail.ru

**Galina P. Lamazhapova**

Doctor of Biological Sciences, Associate Professor,  
Buryat State University,  
36a Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, 670002 Russia  
East Siberia State University of Technology and Management  
40v Klyuchevskaya st., b.1, Ulan-Ude, 670013 Russia  
E-mail: lamazhap@mail.ru

It is known that chronic alcohol intoxication leads to an increase in the rate of consumption of glucose and oxygen by the brain tissues, there is a state of oxygen starvation, which leads to a violation of intracellular protein metabolism, and activates free radical processes. As a result, there is an excessive content of free radicals and products of lipid peroxidation in the cell, resulting in structural and functional damage to the neuron. At the same time, the protein-lipid complex is the main constituent of the cell membrane, the violation of its integrity leads to a number of neurological disorders. The aim of the work was to study the nootropic effect of the complex application of the preparation of cortexin polypeptides with a concentrate of polyunsaturated fatty acids based on the fat of the seal on the model of chronic alcohol intoxication. **Materials and methods:** the study was conducted on white rats of both

sexes in the Wistar line. Chronic alcoholic intoxication was reproduced according to the preclinical research guidelines. Pharmacological effects of drugs were evaluated in the "open field" test. **Results:** the obtained results reliably testified that in complex application of the drugs in rats the general motor activity was significantly increased, mainly due to the increase in the level of vertical activity, along with the de-smoking and grooming acts decreased, in comparison with the control group. **Conclusions:** the results of the test showed a decrease in the level of anxiety and stress, as well as the time of adaptation to new conditions in these experimental animals against the background of alcohol intoxication. It was revealed that the use of the medicines used in the complex was the most effective and long lasting, thus having a more pronounced nootropic effect, as compared to using them separately.

**Keywords:** cortexin, polyunsaturated fatty acids, chronic alcohol intoxication, nootropic agents, protein-lipid complex.