

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ ДНК-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ НА ФУНКЦИОНАЛЬНО НАРУШЕННУЮ ПАМЯТЬ У КРЫС

А.В. Новоселецкая, Н.А. Тушмалова, А.Н. Иноземцев

(кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ, лаборатория эволюции механизмов памяти; e-mail: neuron1211@rambler.ru)

В опытах на самках белых беспородных крыс установлено положительное влияние дерината (вытяжка из молок осетровых рыб, содержащая натриевую соль ДНК) на выработку условного рефлекса активного избегания и на его обратимые функциональные нарушения, вызываемые сбоем причинно следственных и пространственных отношений. Сделан вывод о наличии у дерината ноотропоподобных свойств.

Ключевые слова: деринат, реакция избегания, память, функциональное нарушение.

Поиск фармакологических веществ, оказывающих нейропротективное действие на память и когнитивные функции человека при различных патологиях ЦНС, и анализ механизмов их действия составляют важное направление современной нейробиологии. В течение ряда лет проводятся исследования по анализу закономерности регуляции процессов памяти биологически активными соединениями природного происхождения. Одной из особенностей этих исследований является использование соединений с макромолекулярными компонентами (ДНК, РНК и белки), определяющими спектр механизмов действия. Данный подход позволяет прогнозировать новые мнемотропные свойства у ранее изученных биологически активных соединений [1]. Проведение этих исследований составляет необходимое условие для расширения возможности дальнейшего использования в медицинской практике природных биологически активных соединений.

В последнее время в клинической практике успешно используется препарат деринат, в частности в психиатрии при терапии последствий нейроинфекционных и черепно-мозговых травм [2]. Деринат — это натриевая соль ДНК, деполимеризованная ультразвуком до частиц с молекулярной массой 270—500 кД в 0,1%-м растворе хлорида натрия. Благодаря оптимальной молекулярной массе деринат проникает в клетки пиноцитозом, т.е. без разрушения их мембран. Препарат получают из молок осетровых и лососевых рыб.

Так как одним из ключевых показателей состояния психики пациентов психиатрических клиник служит память, то представляло интерес исследовать влияние дерината на условно-рефлекторную память у крыс в норме и при ее функциональных нарушениях.

Материалы и методы

Опыт проводили на 17 белых беспородных крысах-самках массой 200—230 г. У животных в течение 14 дней (по 25 предъявлений ежедневно) выработывали условный рефлекс активного избегания (УРАИ) в челночной камере, оборудованной перегородкой с двумя дверцами. Опыт протекал по следующей схеме: включали условный раздражитель (звук) и через 10 с — безусловный (ток). Перебегание животного в другую половину камеры выключало оба стимула. Межсигнальный период составил 25—30 с. В работе использованы два приема функциональных нарушений УРАИ, которые вызывались внезапным изменением условий опыта.

После достижения животными критерия обученности (более 80% реакций избегания от числа предъявлений) осуществляли функциональное нарушение выработанной реакции. Первоначально проводили сбой УРАИ, вызываемый изменением причинно-следственных отношений между раздражителем, реакцией и подкреплением [3]. Для его осуществления в опыт вводили следующие изменения: перебегание животного в ответ на условный или безусловный раздражитель не приводило к их выключению при 5 перебежках, так что оно получало удары током. После 5-й реакции ток выключался немедленно, а звук — спустя 2 с. Затем опыт проводили в прежних условиях (20 предъявлений), в которых тестировали уровень УРАИ. На следующий день восстанавливали УРАИ до необходимого уровня (более 80% реакций избегания от числа предъявлений).

Второе функциональное нарушение выработанной реакции достигалось за счет изменения пространственных отношений в условиях опытов [4]. Для этого проксимальное отверстие, через которое крысы переходили на вторую половину камеры, закрывалось, открывалось дистальное и в течение

20 предъявлений тестировали воспроизведение реакции в новых условиях.

Препарат экспериментальным и физиологический раствор контрольным животным вводили внутривенно в течение 5 дней до выработки УРАИ и один раз за 30 мин перед первым функциональным нарушением.

Результаты экспериментов обработаны на персональном компьютере с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Динамика обучения животных представлена на рис. 1, где показано, что деринат ускоряет выработку УРАИ.

Все опытные и контрольные животные достигли заданного критерия обученности, что позволило провести у них функциональное нарушение УРАИ. Сбой вызвал глубокое нарушение выработанного навыка как у контрольных, так и у опытных животных (рис. 2). Но под действием препарата нарушение было менее выражено. Непосредственно после сбоя в 1—5 предъявлениях уровень воспроизведения реакции под действием дерината был выше в 1,6 раз относительно контроля. Положительное влияние препарата на УРАИ проявляется и в последующих блоках предъявлений, так что восстановление нарушенного рефлекса в опытной группе происходило быстрее, чем в контроле. На следующий экспериментальный день уровень реакций избегания в обеих группах достиг 100% (рис. 3), что позволило провести второе функциональное нарушение

Применение препарата уменьшило и другие последствия сбоя — предотвратило генерализованную двигательную активность в виде прыжков, хаотичного бега, вокализации и других реакций, характеризующих срыв ВВД, кроме этого нарушение выработанной реакции у опытных животных было меньше, чем в контроле.

Перемена местоположения отверстия, как и в случае сбоя, привела к резкому нарушению выработанного навыка у контрольных животных, что выразилось в уменьшении величины УРАИ в 3,1 раза относительно исходного уровня (рис. 3). Как и в случае сбоя, деринат статистически значимо уменьшил разрушающий эффект, вызванный пространственной переделкой навыка, обеспечив более высокий уровень воспроизведения реакции избегания в 1—5 и последующих предъявлениях по сравнению с контролем.

В наших опытах после функционального нарушения, вызванного пространственной переделкой, осуществление “старой” реакции было физически

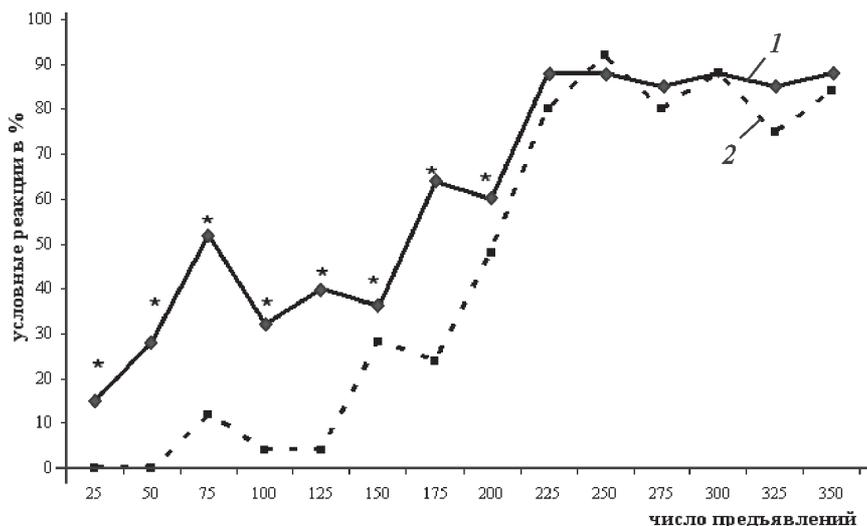


Рис. 1. Динамика формирования условного рефлекса. По оси ординат — величины условных реакций в % от числа предъявлений; по оси абсцисс — число предъявлений стимулов. 1 — деринат, 2 — физраствор. * — $p < 0,05$ относительно контроля

невозможно, поскольку старое отверстие закрывалось. Но попытки перейти на противоположную половину камеры через закрытое отверстие осуществлялись в первых пяти предъявлениях как в опытной, так и в контрольной группе животных. В последующих блоках предъявлений на фоне действия препарата данные реакции исчезали.

Полученные нами данные говорят о возможности влияния дерината на более быстрое забывание потерявшего значимость навыка и усвоения новой реакции, что находится в соответствии с ускорением угашения старой и усвоением новой реакции под влиянием ноотропов, наблюдаемых в опытах Иноземцева с сотр. [5].

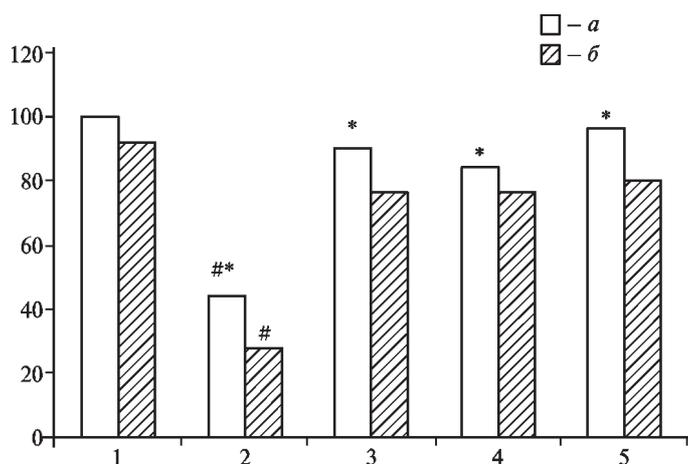


Рис. 2. Влияние дерината на функциональное нарушение УРАИ, вызванное сбоем.

По оси ординат — величины реакций в % от числа предъявлений; по оси абсцисс — блоки предъявлений: 1—5 последних предъявлений перед сбоем; 2, 3, 4, 5 — блоки 1—5, 6—10, 11—15, 16—20 после функционального нарушения. а — деринат, б — контроль. * $p < 0,05$ относительно контроля; # $p < 0,05$ относительно средней величины до функционального нарушения

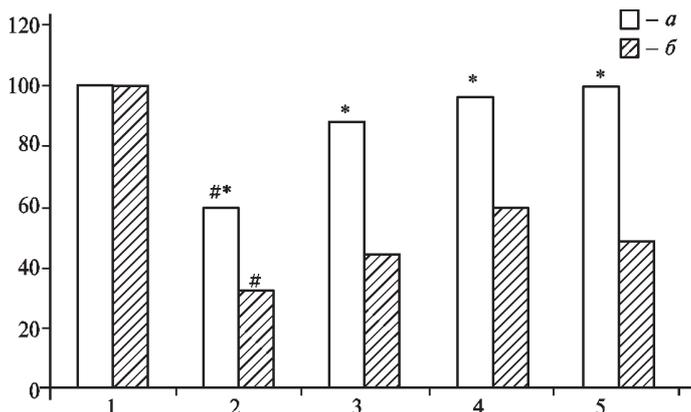


Рис. 3. Влияние дерината на функциональное нарушение УРАИ, вызванное пространственной переделкой.

По оси ординат — величины реакций в % от числа предъявлений; по оси абсцисс — блоки предъявлений: 1 — 5 последних предъявлений перед сбоем; 2, 3, 4, 5 — блоки 1–5, 6–10, 11–15, 16–20 после функционального нарушения. *a* — деринат, *b* — контроль. **p* < 0,05 относительно контроля; # *p* < 0,05 относительно средней величины до функционального нарушения

В наших опытах установлено, что деринат помимо положительного влияния на выработку УРАИ у крыс оказался эффективным как при сбое, так и при пространственной переделке навыка. Ранее с помощью этих функциональных нарушений изу-

чали эффекты ноотропов и анксиолитиков. Было показано, что в условиях сбоя были эффективны и ноотропы различного химического строения [6–8], и анксиолитики [5, 9, 10]. Указанное сходство в эффектах препаратов различных групп не позволяет сделать вывод о том, к какой из них может быть отнесено исследуемое соединение. Это означает, что на основе положительного влияния дерината в условиях сбоя невозможно судить, за счет каких его свойств обеспечивается положительное влияние на воспроизведение УРАИ.

В отличие от сбоя при пространственной переделке навыка эффективны только ноотропы, в то время как анксиолитики, уменьшая генерализованную двигательную активность, не способствуют избеганию электрического тока в видоизмененных условиях [11, 12]. Это может говорить в пользу того, что наблюдаемое в наших опытах положительное влияние дерината на пространственную переделку УРАИ обусловлено ноотропными свойствами в спектре активности этого препарата.

Таким образом, на основе сопоставления положительного влияния дерината на УРАИ в условиях сбоя и пространственной переделки выработанной реакции избегания можно сделать вывод о наличии у препарата ноотропоподобных свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тушмалова Н.А. Общебиологическая гипотеза механизмов влияния различных психотропных средств, оптимизирующих память // Журн. высш. нервн. деятельности. 1994. Т. 44. № 1. С. 3–8.
2. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга, 2007. 240 с.
3. Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л. Обратимое нарушение реакции избегания как экспериментальная модель изучения действия психотропных препаратов на высшую нервную деятельность // Журн. высш. нервн. деятельности. 1989. Т. 39. № 4. С. 764–766.
4. Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л. Методические приемы стрессогенных воздействий для исследования ноотропных влияний на обучение и память // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. 1992. № 4. С. 23–31.
5. Иноземцев А.Н., Капица И.Г., Гарибова Т.Л., Бокиева С.Б., Воронина Т.А. Сопоставление влияния ноотропов и анксиолитиков на функциональные нарушения реакции избегания у крыс // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. 2004. № 3. С. 25–30.
6. Буров Ю.В., Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л., Литвинова С.В., Карлукшина О.В., Тушмалова Н.А. Влияние амридина и пирарцетама на память, нарушенную экспериментальными стрессовыми воздействиями // Бюл. эксперимент. биол. 1993. № 2. С. 155–157.
7. Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л., Фирова Ф.А., Трофимов С.С., Гудашева Т.А., Тушмалова Н.А., Островская Р.У., Воронина Т.А. Сравнительный анализ влияния ноотроп-

ных препаратов различной химической структуры на сбой реакции избегания у крыс // Эксперимент. клинич. фармакол. 1995. Т. 58. № 3. С. 15–16.

8. Иноземцев А.Н., Трофимов С.С., Борликова Г.Г., Фирова Ф.Ф., Прагина Л.Л., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Тушмалова Н.А., Воронина Т.А. Эффект нового ноотропного препарата ГВС-111 при различных функциональных нарушениях реакции избегания // Эксперимент. и клинич. фармакол. 1998. Т. 61. № 3. С. 10–13.

9. Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б., Воронина Т.А., Тушмалова Н.А. Обратимое функциональное нарушение реакции избегания как модель для изучения влияния транквилизаторов // Эксперимент. и клинич. фармакол. 1996. Т. 59. № 2. С. 3–5.

10. Inozemtsev A.N., Garibova T.L., Kapitsa I.G., Voronina T.A. Effects of nootropics and anxiolytics on repeated functional disruptions of avoidance responses in rat // 8th European College of Neuropsychopharmacology, Regional Meeting, Moscow, 2005. P. 201–202.

11. Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б., Воронина Т.А., Тушмалова Н.А. Сопоставление влияния транквилизаторов и ноотропов на выработку и функциональное нарушение реакции избегания // Бюл. эксперимент. биол. 1996. Т. 122. № 8. С. 152–155.

12. Иноземцев А.Н., Воронина Т.А., Прагина Л.Л., Крутикова И.А., Тушмалова Н.А. Различия в эффектах пирарцетама и феназетама при эмоциональном напряжении, вызываемом пространственной переделкой навыка // Эксперимент. и клинич. фармакол. 1996. Т. 59. № 6. С. 3–5.

Поступила в редакцию
19.02.2010

EFFECTS OF THE DNA-CONTAINING DRUG DERINAT ON FUNCTIONALLY DISTURBED MEMORY IN RATS

A.V. Novoseletskaia, N.A. Tushmalova, A.N. Inozemtsev

Experiments on females of nonlinear white rats have been carried out to examine effects of the drug derinat (extract from sturgeon milt containing sodium salt of DNA) on two-way avoidance response and its reversible functional disturbances caused by sudden changes of cause-effects and spatial relations in experimental environments. It is concluded that the drug displays nootropic-like properties.

Key words: *derinat, avoidance learning, memory, functional disturbances.*

Сведения об авторах

Новоселецкая Анна Владимировна — науч. сотр. кафедры высшей нервной деятельности (ВНД) биологического факультета МГУ. Тел. (495)939-50-01; e-mail: neuron1211@rambler.ru

Тушмалова Нина Александровна — докт. биол. наук, проф. кафедры ВНД биологического факультета МГУ. Тел. (495)939-50-01; e-mail: neuron1211@rambler.ru

Иноземцев Анатолий Николаевич — докт. биол. наук, вед. науч. сотр. кафедры ВНД биологического факультета МГУ. Тел. (495)939-50-01; e-mail: neuron1211@rambler.ru