УДК 615.015

С.В.Юнцев, Ф.Ю.Белозерцев, Ю.А.Белозерцев

СРАВНЕНИЕ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ВИЛОНА И ТИМОГЕНА С ЭФФЕКТАМИ ТИМАЛИНА

Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Резюме. *Показано, что при хроническом введении препарат тималин улучшает выработку и запоминание активного избегания, тимоген - реакций локомоторного избавления и пассивного избегания, а вилон - адаптивных реакций локомоторного избавления, активного и пассивного избегания. Вилон и тимоген устраняют амнезию, вызванную электрошоком и холинолитиком скополамином, восстанавливая краткосрочное и долгосрочное припоминание условной реакции пассивного избавления.*

Ключевые слова: вилон, тимоген, тималин, обучение, амнезия, мыши

В процессе организации адаптационных реакций предполагается согласованное участие нервных, нейроэндокринных и иммунных механизмов[1, 2]. Известно, что иммунопептиды вовлечены в регуляцию иммунологической и неврологической памяти в условиях острого стресса и при ряде психоневрологических заболеваний [3, 5, 7, 10, 11]. Очевидно, при этих патологических состояниях более эффективными потенциально-терапевтическими возможностями будут обладать средства, проявляющие иммунотропные и ноотропные эффекты. Потребность в таких средствах ощущается при нейротоксикозах инфекционного происхождения и некоторых психических заболеваниях, протекающих с дефицитом когнитивных способностей [4, 5, 6].

В настоящее время интенсивно исследуется роль полипептидов тимуса в процессах обучения и памяти. Экспериментально установлена способность иммуноактивных пептидов тимуса улучшать некоторые простые формы обучения и запоминания [4, 10]. В последние годы синтезированы дипептиды тимоген и вилон, обладающие значительной иммуномодулирующей активностью и проявившие терапевтическую эффективность при иммунодефицитных состояниях [8, 9]. С другой стороны, спектр их ноотропных свойств изучен недостаточно. С этой целью в настоящей работе проведен анализ мнестической и нейропротекторной активности дипептидов вилона и тимогена.

Методы и материалы. Эксперименты выполнены на мышах линии СБА массой 20-24 г в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных" (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755). Определение ноотропных свойств вилона и тимогена проведено в условиях "агрессивного действия" на мозг животных различных повреждающих воздействий сразу после сеанса обучения. Амнезию, вызывали нанесением максимального электрошока, дозированной нормобарической гипоксии с гиперкапнией и введением холинолитика скополамина в дозе 1,5 мг/кг [4].

В опытах изучены ноотропные эффекты вилона (1, 5, 10 мкг/кг), тимогена (10, 50 и 100 мкг/кг) и тималина (100, 500 мкг/кг). В качестве препаратов сравнения контрольной группе животных вводили пирацетам в дозе 200 мг/кг. Все исследуемые вещества растворяли в физиологическом растворе и вводили внутрибрюшинно за 30 минут до начала экспериментов в течение 7-14 дней.

Для оценки влияния веществ на мнестические и когнитивные функции использованы следующие методики: выработка и отсроченное воспроизведение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) в камере с темным и светлым отсеком, условной реакции активного избегания (УРАИ) на звуковой сигнал в камере с двумя дверцами и простой локомоторной реакции избавления (ЛРИ) [6].

Когнитивные эффекты препаратов оценивали по динамике показателей латентного периода, времени обучения и числа проб, затраченных на выработку условных ответов до критерия обучения. Оценку состояния памяти производили по показателям воспроизведения выработанных реакций через 1 час (кратковременная память) и 7 суток после сеанса обучения (долговременная память).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ "Microsoft Office 2000". Соответствие полученных данных гаусовскому распределению определяли по кри-

терию Фишера. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна - Уитни.

Результаты и обсуждение. В первой серии экспериментов исследовали действие дипептидов и тималина на выполнение локомоторной реакции избавления у мышей. Вилон в дозе 10 мкг/кг и тимоген в дозе 50 мкг/кг в наибольшей степени сокращали латентный период ЛРИ (соответственно на 16,9% и 22,7%, p<0,05). Тималин в дозе 500 мкг/кг был неэффективен.

Во второй серии экспериментов установлено, что 14-дневное введение тималина, вилона и тимогена приводило к изменению динамики выработки активного избегания на основе различения биологической значимости условного раздражителя. Максимальные сдвиги обнаружены при курсовом введении 10 мкг/кг вилона, 50 мкг/кг тимогена и 500 мкг/кг тималина (табл. 1). Установлено, что животным требовалось соответственно в 4,9, 7,7 и 2 раза меньше проб, чтобы выполнить первое избегание в ответ на условный звуковой стимул в экспериментальной камере (таблица 1). По сравнению с контролем достижение критерия стабильного выполнения УРАИ под действием вилона в дозе 10 мкг/кг отмечено на 65% быстрее, а тимогена (50 мкг/кг) - 60%. Тималин (500 мг/кг) не изменял существенно на

Таблица 1

Влияние вилона, тимогена и тималина на выработку условной реакции активного избегания.

Вещество и доза	Количество проб, затраченных на обучение		Среднее время поиска безопасного отсека (сек)	Время выполнения условного ответа (сек)
	До 1-го условного ответа	До критерия		
Физиологический раствор /контроль/, n=25	15,4±2,4	20,8±3,3	5,55±0,37	2,83±0,32
Пирацетам 200 мг/кг, n=26	14,5±2,8	20,6±3,2	5,82±0,86	3,24±0,48
Тималин 100 мкг/кг, n=21	11,4±3,4	17,8±4,1	4,3±0,39	2,88±0,36
Тималин 500 мг/кг, n=20	7,9±2,3*	15,1±2,8	4,1±0,41*	2,7±0,36
Вилон 10 мкг/кг, n=20	3,1±0,6**	7,3±1,5**	3,89±0,37*	1,85±0,32*
Тимоген 50 мкг/кг, n=20	2,0±1,2**	8,3±4,5**	2,9±0,52*	1,54±0,37*
Тимоген 100 мкг/кг, n=21	3,3±1,1*	23,5±4,4	3,06±0,55*	2,32±0,41

* - p<0,05 ; ** - p <0,01

Таблица 2

Влияние вилона, тимогена и тималина на выработку условной реакции пассивного избегания

Вещество и доза (мг/кг)	Показатели выработки поведенческих реакций			
	До обучения УРПИ (сек)		После выработки УРПИ (сек)	
	Латентный период	Среднее время пребывания в темном отсеке	Латентный период	Среднее время пребывания в темном отсеке
Физиологический раствор /контроль/, n=26	16,3±2,8	129,3±11	96,3±11	56,4±11
Тималин (однократно 500 мкг/кг), n=25	14,6±3,4	130,4±9	85,7±14	97,8±16
Тималин (однократно 100 мкг/кг), n=24	16,8±4,1	131,7±8	102,5±12	67,8±11
Вилон (однократно 5 мкг/кг), n=25	12,2±3,7	134,2±8,6	159,7±21*	19,8±10*
Вилон (однократно 10 мкг/кг), n=23	10,0±2,3	142,1±9,1	200,0**	0**
Тимоген (14 дней по 10 мкг/кг), n=24	30,3±6,9	169,7±6,9	157,9±23*	39,3±22*
Тимоген (14 дней по 50 мкг/кг), n=24	30,6±6,9	140,4±7,7	200,0**	0**
Пирацетам (14 дней по 200 мкг/кг), n=24	25,6±5,1	120,3±11	121,3±15*	62,8±14

*- p<0,05; **- p 0,01;

скорость выработки УРАИ.

Вилон и тимоген достоверно уменьшали время поиска безопасного отсека в первых пробах обучения. Анализ показателей выработки УРАИ свидетельствует о более раннем становлении и запоминании адаптивного навыка на фоне вилона и тимогена. На процесс упрочения выполнения активного избегания оба препарата не оказали влияния.

В третьей серии экспериментов определено влияние тималина и дипептидов на выработку УРПИ (таблица 2).

Показатели реакций после сеанса обучения свидетельствуют, что вилон и тимоген при курсовом введении обладали примерно равным и выраженным стимулирующим действием на запоминание места, где животным наносили болевое электрораздражение. Время пребывания в нем было отчетливо меньшим, чем в контроле. Тималин был неэффективен, т.к. не изменяет показателей выработки УРПИ (таблица 2).

Таким образом, установлено, что вилон и тимоген обладают отчетливым стимулирующим действием на простые формы обучения.

Нанесение электрошокового или скополаминового воздействия сразу после сеанса обучения УРПИ оказывало амнезирующее влияние на воспроизведение УРПИ.

У животных установлено исчезновение различий между пребыванием в светлом и темном отсеке, что указывает на нарушение запоминания места нанесения болевого электрораздражения в сеансе обучения (таблица 3 и 4).

Отсроченное припоминание УРПИ через 1 час после электрошока (ЭШ) было почти полным на фоне пирацетама и частичным (на 71-80%) после применения вилона в дозе 5 мкг/кг и 10 мкг/кг. Пирацетам восстанавливал воспроизведение условной реакции пассивного избегания у 84,3% животных, а вилон (5 и 10 мкг/кг) - на 78,1% и 99%. Через 7 суток животные, которым перед сеансом выработки УРПИ и нанесения ЭШ вводили пирацетам, избегали темный отсек в течение 64,2% времени тестирования. На фоне действия вилона (5-10 мкг/кг) животные находились в светлом отсеке камеры в течение 84,8% времени тес-

Таблица 3

Влияние вилона, тимогена и тималина на запоминание условной реакции пассивного избегания после амнезирующего воздействия электрошока

Группа животных, вещество и доза	Латентный период условного ответа (сек)	
	Через 1 час после обучения УРПИ и электрошока	Через 7 суток после обучения УРПИ и электрошока
Интактная (физиол. р-р), n=27	183,3±10,6	151,4±11,6
Контрольная (физиол. р-р + ЭШ), n=24	21,4±4,2	15,9±3,7
Тималин, 500 мкг/кг, n=22	145,4±19,6*	147,4±21,9*
Тимоген, 100 мкг/кг, n=23	102,5±21,8*	97,5±15,5*
Вилон, 10 мкг/кг, n=23	144,6±24,3*	169,5±25,5*
Пирацетам, 200 мг/кг, n=21	171,3±20,3*	107,7±18,4*

Примечание. *p<0,05 при сравнении контроль (электрошок) - опыт.

Таблица 4

Влияние иммуноактивных пептидов на запоминание условной реакции пассивного избегания на фоне амнезии, вызванной скополамином

Вещество и доза	Латентный период условного ответа (сек)	
	Через 1 час после выработки УРПИ	Через 7 суток после выработки УРПИ
Интактная (физиол. р-р), n=17	183,3±10,6	151,4±11,6
Контрольная скополамин, 1,5 мг/кг, n=18	72,6±12,8	61,6±8,2
Тималин, 500 мкг/кг + скополамин, 1,5 мг/кг, n=17	122,7±25,3*	125,3±16,8*
Тимоген, 100 мкг/кг + скополамин, 1,5 мг/кг, n=15	104,5±18,7	109,0±18,2*
Вилон, 10 мкг/кг + скополамин, 1,5 мг/кг, n=16	172,2±17,3*	135,6±17,3*
Пирацетам, 200 мг/кг + скополамин, 1,5 мг/кг, n=15	164,4±15,7*	73,2±6,9

Примечание. *p<0,05 при сравнении контроль (скополамин) - опыт

тирования, тимогена (100 мкг/кг)- 51,2%, а тималина (500 мкг/кг) - 41,2%. Таким образом, вилон, тимоген и тималин не уступают пирацетаму по эффективности антиамнезирующей активности через 1 час и 7 суток (табл. 3).

Введение скополамина (1,5 мг/кг) сразу после сеанса обучения нарушало припоминание УРПИ. При тестировании через 1 час и 7 суток показатели пребывания в темном и светлом отсеке мало отличались от аналогичных показателей необученных животных. 14-дневное введение пирацетама в дозе 200 мг/кг восстанавливало воспроизведение УРПИ через 1 час также эффективно, как и применение вилона, тимогена и тималина. Через 7 суток после сеанса обучения действие вилона в дозе 10 мкг/кг превышало эффект эталонного ноотропа пирацетама (табл.4).

Следовательно, курсовое введение вилона и тимогена эффективно восстанавливает отсроченное воспроизведение реакции пассивного избегания, устраняя амнезирующее воздействие скополамина и электрошока. Действие этих препаратов превосходит влияние эталонного ноотропа пирацетама при воспроизведении условных реакций через 7 суток, т.е. при тестировании состояния долговременной памяти.

Очевидно иммуноактивные дипептиды в большей степени, чем тималин способны модулировать специфические функции нервной системы, в том числе когнитивные и мнестические. На основании полученных фактов, можно предположить, что, изменяя содержание в крови гуморальных факторов тимуса или их синтетических аналогов, можно синхронно регулировать приобретение адаптационных и иммунных реакций у больных психоневрологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. // Иммунология.-1999.- №3.- С. 62-67.
2. Ашмарин И.П., Кругликов Р.И. // Нейрохимия.1983. -Т.2.- №3.- С. 327-341.
3. Бахарев В.Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов. -Свердловск, 1989.
4. Белозерцев Ю.А// В кн:Ноостимуляторы.- Чита, 1988.- С. 4-10.
5. Васильева О.В., Семке В.Я. // Иммунология.- 1998.- №6.- С. 50-52.
6. Воронина Т.А., Островская Р.У. // Ведомости Фармакологического Комитета. - 1998.- №2.- С.25-31.
7. Девойно Л.В., Ильюченок Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. - Новосибирск, 1993.- 126 с.
8. Киселева Е.П. // Иммунология - 1998.- №6. - С. 105-107.
9. Кузник Б.И, Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. - СПб.,1998.=
10. Невидимова Т.И, Суслов Н.И. // Бюл. экспер. биол. -1995.- №2- С. 199-200.
11. De Wied D., Gispen W.H. // Peptides in Neurobiology. London. -1977.- P. 397-448.