

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИНТРАЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КОШЕК ПОСРЕДСТВОМ НОРМАЛИЗАЦИИ ЭЛЕКТРОГРАММ ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕМАКСА

Ю.В. Фокин*, М.М. Борисова, С.Ю. Харитонов

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

Выполнялись нормализация и нормирование БПФ-преобразованных электрограмм мозга при действии семакса. Показана адекватность подхода к оценке фармакодинамики ноотропных препаратов, оказывающих активирующее влияние на интрацентральные отношения головного мозга. Подтверждено, что высокочастотные компоненты энцефалограмм (особенно γ -диапазон) являются важнейшими показателями эффектов психотропных средств.

Ключевые слова: нейровизуализация, нормализация (нормирование), кошки, электроды, электрограммы головного мозга (ЭГМ), нормализованная ЭГМ (НЭМ), быстрое преобразование Фурье (БПФ), Семакс

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фокин Ю.В., Борисова М.М., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация интрацентральных отношений головного мозга кошек посредством нормализации электрограмм при действии семакса. *Биомедицина*. 2021;17(3):74–78. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-74-78>

Поступила 20.04.2021

Принята после доработки 17.05.2021

Опубликована 10.09.2021

NEUROIMAGING OF THE INTRACENTRAL BRAIN OF CATS BY NORMALIZATION OF ELECTROGRAMS UNDER THE ACTION OF SEMAX

Yuriy V. Fokin*, Mariya M. Borisova, Sergey Yu. Kharitonov

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

Normalization of FFT-transformed brain electrograms under the action of Semax was performed. The adequacy of the approach to assessing the pharmacodynamics of nootropic drugs exhibiting an activating effect on intracentral relations of the brain was shown. The high-frequency components of encephalograms (the γ -range in particular) were confirmed to be the most important indicators of the effects of psychotropic drugs.

Keywords: neuroimaging, normalization, cats, electrodes, brain electrograms, normalized brain electrograms, fast Fourier transform, Semax

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Fokin Yu.V., Borisova M.M., Kharitonov S.Yu. Neuroimaging of the Intracentral Brain of Cats by Normalization of Electrograms under the Action of Semax. *Journal Biomed*. 2021;17(3):74–78. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-74-78>

Submitted 20.04.2021

Revised 17.05.2021

Published 10.09.2021

Введение

Семакс является одним из первых отечественных лекарственных препаратов пептидной природы, разработанных в Институте молекулярной генетики РАН. Синтетический аналог адренокортикотропного гормона, полностью лишен гормональной активности [8, 9, 10, 12]. Проявляет адаптагенное, антиоксидантное, ангиопротективное, нейротрофическое и выраженное ноотропное действие. Способствует улучшению энергетических процессов мозга, повышает устойчивость к гипобарической и сосудистой гипоксии, к стрессовым воздействиям. Он действует на функции переднего мозга: улучшает консолидацию памяти, повышает способность к обучению. Семакс не оказывает истощающего действие на ЦНС, отрицательного влияния на параметры сердечно-сосудистой и других важных систем организма, не влияет на метаболизм других лекарств, не снижает резистентность организма к психическим и физическим нагрузкам, не вызывает лекарственную зависимость, привыкание и синдром отмены [1, 2].

Фармакологическая коррекция интрацентральных отношений с помощью нейропсихоактивных средств и анализ получаемых данных посредством инновационных технологий детекции и распознавания может иметь большое значение для исследований сложных преобразований электрограммы мозга (ЭГМ), прогнозирования психоактивных свойств биологически активных соединений и их комбинаций [3, 4, 5] и повышения информативности результатов доклинических исследований.

Целью работы явилась оценка влияния и нейровизуализация эффектов психоактивного средства ноотропного действия (семакс) на интрацентральные отношения головного мозга кошек посредством анализа электрограмм, проводимого с помощью

современного высокотехнологичного оборудования и программного обеспечения.

Материалы и методы

Объектами исследований явились взрослые кошки обоего пола в возрасте более трех лет, не имеющие признаков чистопородности, массой тела 4–6 кг. Вживление электродов в головной мозг животных производилось стереотаксическим путем в виде разработанных электродных конструкций. Регистрация и анализ параметров электрограмм с последующим нормированием осуществлялись с помощью разработанных в НЦБМТ ФМБА России инновационных технических средств и программного обеспечения (микромодуль) [6, 7, 11].

Нейровизуализация параметров ЭГМ

Получаемые данные представлены на трех графиках, нанесенных на круговую векторную диаграмму и отражающих средние значения:

- 1) фоновых измерений — синие линии;
- 2) воздействия (экспериментальных данных) — красные линии;
- 3) нормализованная ЭГМ (НЭМ) нормированных данных (десятичный логарифм) — желтые линии.

На диаграмме отмечены:

- цифровое кодирование по периметру — частоты ЭГМ (1–64 Гц);
- спектральные характеристики ЭГМ (круговые сектора) — от 0 (внутренний сектор) до $\lg 10^6$ (внешний сектор);
- базисная линия нормирования принята за единицу. Расположение кривой НЭМ внутри (ближе к внутреннему сектору диаграммы) свидетельствует о снижении мощности частот ЭГМ при воздействии по сравнению с фоновыми данными, расположение снаружи (ближе к внешнему сектору) — о повышении мощности частот ЭГМ по сравнению с фоном.

На диаграммах указаны все частоты ЭГМ анализируемого диапазона, и для удобства восприятия материала специалистами, привыкшими к традиционной форме интерпретации ЭГМ, мы разграничили частоты согласно принятой классификации на дельта — δ (1–4 Гц), тета — θ (4–8 Гц), альфа — α (8–12 Гц), сигма — σ (12–16 Гц), бета — β (16–30 Гц) и гамма — γ (30–64 Гц) — диапазоны.

Оценка нейропсихоактивных средств осуществлена с применением препарата «Семакс» — синтетический аналог кортикотропина — нейропептид, без гормональной активности (все аминокислоты L-формы). Ноотроп, улучшает когнитивные процессы, умственную работоспособность, восстановление клеток головного мозга после гипоксии, наркоза, инсульта, черепно-мозговой травмы.

Препарат применялся интраназально в эквивалентных человеку терапевтических дозах, режим регистрации параметров ЭГМ определялся согласно имеющимся фармакокинетическим и фармакодинамическим данным (C_{\max} = 5–40 мин, $T_{1/2}$ = 2–4 ч при интраназальном введении), на графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

Результаты и их обсуждение

Посредством регистрации и анализа ЭГМ определены информативные параметры, свидетельствующие об изменении биоэлектрической активности мозга при действии тестируемого нейропсихоактивного средства. Результаты влияния семакса на параметры ЭГМ и НЭМ (наиболее яркие эффекты в компетентных областях мозга) представлены на рис. 1, 2.

Пиковое действие препарата наблюдается через 5 мин после введения: на ЭГМ

отмечается преобладание мощности частот около 40–43 Гц, которые по принятой классификации относятся к γ -диапазону, а также регистрируются всплески мощности частот около 5–8, 17–20 и 60–63 Гц, относящиеся к θ -, β - и γ -диапазонам соответственно. Препарат характеризуется активирующим действием, достигающим 20–100%. Элементы угнетения — в виде единичных эпизодов, на частоте около 52–56 Гц (около 5–20%). Наиболее выраженные активирующие реакции прослеживаются в переднем отделе гиппокампа, а в заднем ядре гипоталамуса, контролирующем преимущественно депримирующие процессы, наблюдается близкий к фоновому уровень активности, что отражает минимальный седативный компонент препарата.

Заключение

В действии семакса, улучшающего когнитивные функции, отмечается выраженная общая активация γ -ритма на частотах выше 40 Гц, при этом, как и у многих психостимуляторов, отмечаются незначительные депримирующие эпизоды в области 55 Гц. Наблюдаемые сходства и различия с этими областями в общем графике ЭГМ могут свидетельствовать об информативности получаемых данных в высоких частотных диапазонах, которые ранее слабо изучались.

Выраженные стабильные эффекты в ЭГМ, характеризующиеся однонаправленностью действия, совпадают с данными фармакодинамики и фармакокинетики.

Показано, что изменения параметров НЭМ, наблюдаемые при воздействии различных нейропсихоактивных средств, информативно и убедительно отражают активность анализируемых участков мозга и являются маркерами преобразований интрацентральных отношений головного мозга животных.

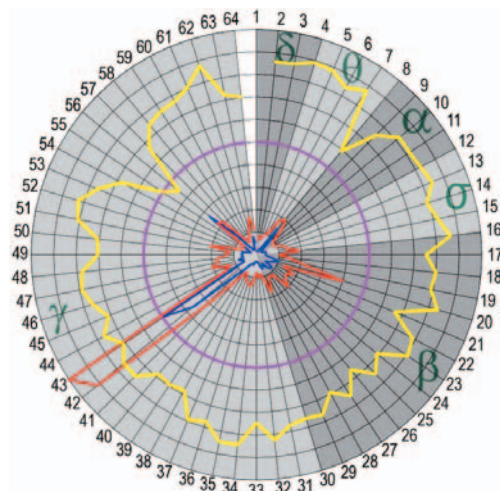


Рис. 1. Параметры ЭГМ и НЭМ в области мозга HIPa (hippocampus anterior — вентральный гиппокамп) через 5 мин после введения семакса.

Синяя кривая — фоновые измерения, красная кривая — воздействие, желтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование по периметру — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики ЭГМ.

Fig. 1. BE and NBE parameters in the HIPa brain area (hippocampus anterior) 5 min after the administration of Semax. The blue curve — background measurements; the red curve — impact, the yellow curve — NBE. The pink contour is the baseline of evaluation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE.

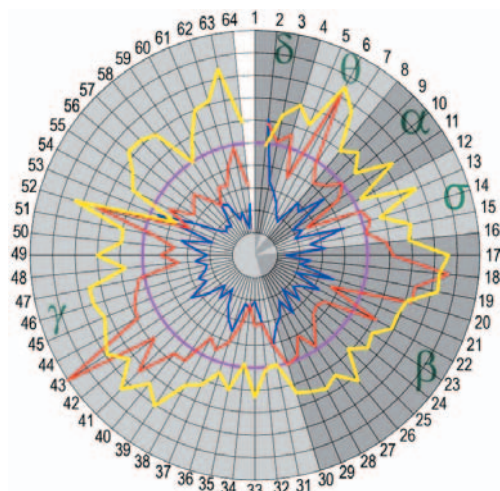


Рис. 2. Параметры ЭГМ и НЭМ в области мозга NHPp (nucleus hyphothalamicus posterior — заднее ядро гипоталамуса) через 5 мин после введения семакса.

Все обозначения — как на рис. 1.

Fig. 2. BE and NBE parameters in the NHPp brain area (nucleus hyphothalamicus posterior) 5 min after the administration of Semax.

For all designations, refer to Fig. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ашмарин И.П., Незавибатко В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренотропного гормона 4-10-Семакс (15-летний опыт разработки и изучения). Журнал ВНД. 1997;47(3):420-430. [Ashmarin I.P., Nezavibat'ko V.N., Myasoedov N.F., et al. Nootropic analogue of adrenocorticotropin 4-10-Semaks (15-letnij opyt razrabotki i izucheniya) [Nootropic analogue of adrenocorticotropin 4-10-Semaks (15 years of experience in development and study)]. *J. of Higher nervous activity*. 1997;47(3):420-430. (In Russian)].
2. Воробьева О.В. Ноотропные препараты — новые возможности известных лекарств. Consilium Medicum (Ревматология и неврология). 2008;10(2):7-11. [Vorobieva O.V. Nootropic drugs — new possibilities of known drugs]. *Consilium Medicum (Rheumatology and Neurology)*. 2008;10(2):7-11. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Изд-во ВПК, 2007:448. [Karkischenko N.N. *Alternativy biomeditsiny*. T. 2. *Klassika i alternativy farmakotoksikologii* [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology]. Moscow: VPK Publ., 2007:448. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н. Психонитропизм лекарственных средств. М.: Медицина, 1993:208. [Karkischenko N.N. *Psikhonitropizm lekarstvennykh sredstv* [Psychonitropism of medicines]. Moscow: Medicina Publ., 1993:208. (In Russian)].
5. Каркищенко Н.Н. Фармакология системной деятельности мозга. Ростов: Ростиздат, 1975:152. [Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemnoj deyatelnosti mozga* [Pharmacology of systemic activity of the brain]. Rostov: Rostizdat Publ., 1975:152. (In Russian)].

6. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Таболякова Л.А., Мокроусов М.И., Алимкина О.В. Конвергентная валидация интрацентральных отношений головного мозга животных. *Биомедицина*. 2017;3:16–39. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Mokrousov M.I., Alimkina O.V. Convergentnaya validatsiya intratsentral'nykh otnosheniy golovnoy mozga zhivotnykh [Convergent validation of intracental relationships of the brain of animals]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2017;3:16–39. (In Russian)].
7. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Таболякова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек. *Биомедицина*. 2018;4:4–17. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V. Novye podhody k ocenke intratsentral'nykh otnosheniy po pokazatelyam operantnogo povedeniya i ehlektrogramm mozga koshek [New approaches to the assessment of intracental relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2018;4:4–17. (In Russian)].
8. Ковалев Г.В., Музыченко А.П. Применение ноотропных средств в психиатрии и наркологии. *Ноотропные средства*. Волгоград, 1990:217–294. [Kovalev G.V., Muzychenko A.P. Primenenie nootropnykh sredstv v psixiatrii i narkologii [The use of nootropic drugs in psychiatry and narcology]. *Nootropic drugs*. Volgograd, 1990:217–294. (In Russian)].
9. *Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России*. М.: АстраФармСервис, 2002:1488. [Spravochnik Vidal': Lekarstvennyye preparaty v Rossii [Vidal Handbook: Medicines in Russia]. Moscow: AstraFarmServis Publ., 2002:1488. (In Russian)].
10. *Неврология. Национальное руководство*. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. 2-е изд., перераб. и доп., в двух томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018–2019. [Neurology. National leadership. Ed. by E.I. Gusev, A.N. Konovalov, V.I. Skvortsova, A.B. Hecht. 2nd ed., revised and enlarged, in two vol. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2018–2019. (In Russian)].
11. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010:358. [Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010:358. (In Russian)].
12. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А., Шетова И.М. *Применение нейропротектора «Семакс 1%» в первые часы и дни острого церебрального инсульта. Метод. реком. для практического здравоохранения*. М., 2011:44. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Efremova N.M., Shamalov N.A., Shetova I.M. Primenenie nejroprotektora «Semaks 1%» v pervye chasy i dni ostrogo tserebral'nogo insul'ta [Application of the neuroprotector “Semax 1%” in the first hours and days of acute cerebral stroke]. Methodical recommendations for practical health care. Moscow, 2011:44. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фокин Юрий Владимирович*, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Борисова Мария Михайловна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: borisova_mm@mail.ru

Харитонов Сергей Юрьевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: zetroks5@gmail.com

Yuriy V. Fokin*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Mariya M. Borisova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: borisova_mm@mail.ru

Sergey Yu. Kharitonov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: zetroks5@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author