

ВЛИЯНИЕ ТРИПЕПТИДА ПИНЕАЛОНА НА РЕАБИЛИТАЦИЮ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ МАКАК-РЕЗУСОВ (*MACACA MULATTA*)

Старение – постепенный биологический процесс, связанный со снижением обмена веществ, нестабильностью работы организма на системном и органном уровнях, заметными изменениями в работе головного мозга. Особенно страдает префронтальная зона коры, что ведет к нарушению когнитивных (познавательных) функций. Эти нарушения затрудняют обучение и социализацию субъектов. Именно поэтому коррекция когнитивной деятельности с помощью лекарственных препаратов является актуальной проблемой. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии изучается влияние пептидных препаратов на процессы старения. Учитывая большое сходство в протекании психофизиологических процессов обезьян и человека, проведено исследование влияния пептида Пинеалон на когнитивную деятельность макак.

Материал и методы. Работа проведена на двух здоровых макаках-резусах ($13 \pm 0,9$ лет) в два этапа с использованием модифицированной методики различения зрительных стимулов [Бонгард, 1967], адаптированной нами для исследований когнитивной деятельности у приматов. До начала исследования у макак формировался инструментальный условный рефлекс – нажатие на нейтральное изображение зрительного стимула на сенсорном экране монитора. Затем им предъявлялись задачи на различение информативного признака (цвет или форма) в стимулах с одним элементом в стимуле до достижения ими 75% уровня успешности. После этого давалось контрольное задание – выбор стимулов, включающих 4 элемента с теми же информативными признаками. Перед вторым этапом был проведен 10-дневный курс Пинеалона *per os* и эксперимент повторился с набором новых стимулов. Сравнивались скорость, успешность обучения и способность к сосредоточению до и после применения пептида Пинеалона.

Результаты. После применения Пинеалона установлено: достоверное ($p < 0,01$) сокращение длительности обучения; достоверное ($p < 0,001$) сокращение времени моторных реакций при выборе зрительных стимулов; выявлена прямая корреляция между увеличением количества реакций сосредоточения перед осуществлением выбора и успешностью выполнения задания.

Заключение. Показано, что: а) макаки-резусы способны формировать обобщенный образ информативного признака и переносить полученный опыт в усложненные ситуации; б) пептид Пинеалон улучшил пространственную ориентацию при выборе зрительных стимулов; в) Пинеалон способствовал сокращению времени моторной реакции, вероятно, за счет повышения уровня энергетического обеспечения мышечной ткани и увеличения окислительной способности скелетных мышц; г) улучшению функции избирательного внимания как за счет снижения общей возбудимости макак, так и укрепления связей между лобно-височно-теменными структурами мозга обезьян, ответственными за когнитивные свойства субъекта.

Ключевые слова: макаки-резус; пептид Пинеалон; информативный зрительный признак; успешность обучения; внимание; когнитивные способности; старение

Введение

Старение – постепенный биологический процесс, связанный со снижением обмена веществ, нестабильностью работы организма на системном и органном уровнях, но наиболее заметные изменения происходят в работе головного мозга. И, хотя вес мозга и число нейронов в нем практически не снижается, страдает префронтальная зона коры. Происходит срыв функции моноаминовых систем лобной доли, нарушается экспрессия и структуры генов, расстраиваются нейроиммунноэндокринные механизмы, обусловленные различными причинами (стрессы, экология и др.) [Анисимов, 2008], что ведет к нарушению когнитивных (познавательных) функций. Сходные изменения в работе лобных структур наблюдаются и у гиперактивных детей. При этом у тех и других изменяется поведение, ухудшается память, увеличивается время моторных реакций и время принятия решений, нарушается избирательность и устойчивость внимания, снижается способность к сосредоточению и запоминанию, расстраивается процесс восприятия, узнавания (опознания) и сличения наличного раздражителя со следами, хранящимися в памяти [Бадалян, 2000; Кропотов, 2005; Erwin et al, 2001; Faraone, 2006]. Эти нарушения затрудняют обучение и социализацию субъектов. Именно поэтому коррекция когнитивной деятельности с помощью лекарственных препаратов, а в данном случае пептидов, является актуальной проблемой для различных возрастных групп. Необходимо отметить, что J. Herndon вскрыл природный механизм поддержания физиологических функций организма посредством введения эндогенных регуляторных пептидов в процессе старения [Herndon et al., 1999].

Однако, несмотря на то, что коррекция когнитивного старения с помощью эндогенных пептидов является актуальной проблемой, практически нет моделей и препаратов, направленных на предупреждение, лечение и/или нормализацию подобных возрастных расстройств человека.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии был разработан новый трипептид Пинеалон (Glu-Asp-Arg) с выраженными нейропротективными свойствами [Khavinson et al., 2011]. Влияние этого препарата на функциональную активность центральной нервной системы изучалось в экспериментальной модели пренатальной гипергомоцистеинемии у крыс. Известно, что индукция окислительного стресса *in vivo* связана с высоким уровнем гомоцистеина в крови животных, снижением когнитивных способностей и нарушением глутаматергических систем в головном мозге. Инъекции Пинеалона беременным самкам крыс способствовали улучшению про-

странственной ориентации и способности к обучению их потомства в тесте «водный лабиринт Морисса» [Arutjunyan et al., 2012]. Защитный эффект Пинеалона связан с его способностью к подавлению накопленных активных форм кислорода в нейронах, а также к снижению количества некротических клеток в популяции нейронов [Arutjunyan et al., 2012]. Подтверждением этого вывода были результаты, полученные на различных клеточных моделях крыс (клетках мозжечка, нейтрофилах и клетках феохромоцитомы РС-12). Оказалось, что Пинеалон ограничивает накопление АФК и предотвращает апоптоз, вызванный гомоцистеином или H_2O_2 [Khavinson et al., 2011]. Таким образом, стало возможным предположение, что Пинеалон может оказаться перспективным препаратом не только для лечения нейродегенеративных изменений, но и для нормализации когнитивных функций (внимания, памяти, функции обобщения и обучения) приматов вообще и в человеческой популяции, в частности.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что обезьяна – это «лабораторный двойник человека» [Лапин, 1963]. В контексте исследования психофизиологических процессов и реабилитации когнитивных функций человека при старении наиболее оптимальными моделями являются шимпанзе и гориллы, но более доступными оказываются макаки-резус [Tara et al., 2005], что и обусловило наш выбор этих обезьян в качестве биологической модели для исследования влияния трипептида Пинеалона на когнитивную деятельность приматов.

Учитывая, что обобщение является продуктом мыслительной деятельности, отражающей общие признаки и качества явлений действительности, были поставлены две задачи: 1) исследовать способность 12-13-летних макак-резусов (*macaca-mulatta*) формировать обобщенный образ информативного признака и переносить полученный опыт в новые, усложненные ситуации; 2) выявить влияние трипептида Пинеалон на качество и скорость обучения обезьян выбору зрительных стимулов и на избирательную направленность их внимания при восприятии и выявлении информативных признаков в зрительных стимулах.

Материалы и методы

Исследование проводилось в течение двух лет. Двух здоровых макак-резусов в возрасте $13 \pm 0,9$ лет (соотношение возраста макак резусов и человека 1:3) из биocolлекции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принад-



Рисунок 1. Макак-резус за экспериментальной установкой при обучении выбору информативного стимула по цвету (черное или белое) и форме (с острыми углами или закругленными)

Figure 1. Rhesus monkey in an experimental setup forming a generalized principle of choosing an informative stimulus by color (black or white) and by shape (sharp or rounded corners)

лежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России, обучали распознаванию и выявлению информативных признаков в зрительных стимулах. Содержание животных, проведение манипуляций, предусмотренных дизайном эксперимента, проводилось в соответствии с нормами биоэтики (Приказ, 2003; CIOMS and ICLAS, 2012) и под контролем Этической комиссии ФГБУ «МГНЦ» РАН.

В работе использовалась модифицированная методика различения зрительных стимулов, разработанная для компьютерных программ, моделирующих способность к зрительному узнаванию определённых знаков [Бонгард, 1967], адаптированная для исследований когнитивной деятельности у человека и обезьян [Дудкин, 2007; Кузнецова с соавт., 2013; Кузнецова с соавт., 2015; Голубева с соавт., 2018].

Перед началом исследования у макак-резусов формировался инструментальный условный рефлекс – нажатие на нейтральное изображение зрительного стимула на сенсорном экране монитора (LCD Pro Life, разрешение 1920x1080, диагональ 242) и сдвигание его в сторону. За правильные решения обезьяна получала натуральное подкрепление (лакомство) (рис. 1).

Затем приступали к основной части работы, включающей две задачи. В первой задаче в различных зрительных стимулах информативным («правильным», подкрепляемым) признаком служил черный цвет, стимулы белого цвета (дистракторы) были ошибочными и не подкреплялись. Во второй задаче «правильным» был выбор стимулов с острыми углами, а изображения со сглаженными углами считались ошибочными (рис. 2А, В). Для каждого задания использовался свой уникальный алфавит, включающий 30 пар неповторяющихся изображений. Обучение осуществлялось методом «проб и ошибок». Первый выбор, как правило, был случайным. В процессе обучения макаки должны были усвоить, обобщить и «понять» который из двух признаков информативный, т.е. «правильный», а который – дистрактор.

После того, как обезьяны обучились, т.е. продемонстрировали не менее, чем 75% уровень правильных ответов при выборе информативного признака в стимулах с одним элементом, необходимо было ответить на вопрос: способны ли они, обобщив полученный опыт, перенести его на новую, более сложную задачу. Для этого проводилось однократное контрольное тестирование, в котором обезьянам предъявлялся новый

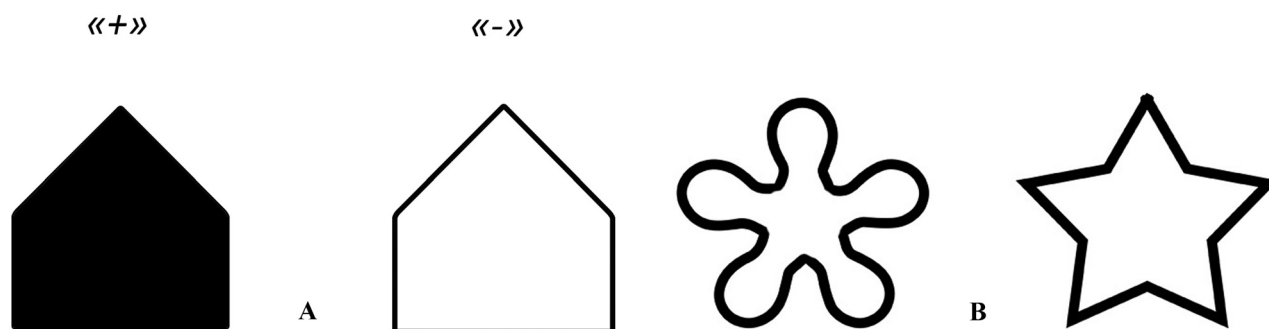


Рисунок 2 А, В. Примеры предъявляемых стимулов (изображений) с одним элементом в ходе формирования обобщенного образа информативного признака

Figure 2 A, B. Examples of presented stimuli (images) with one element during the formation of a generalized image of an informative feature

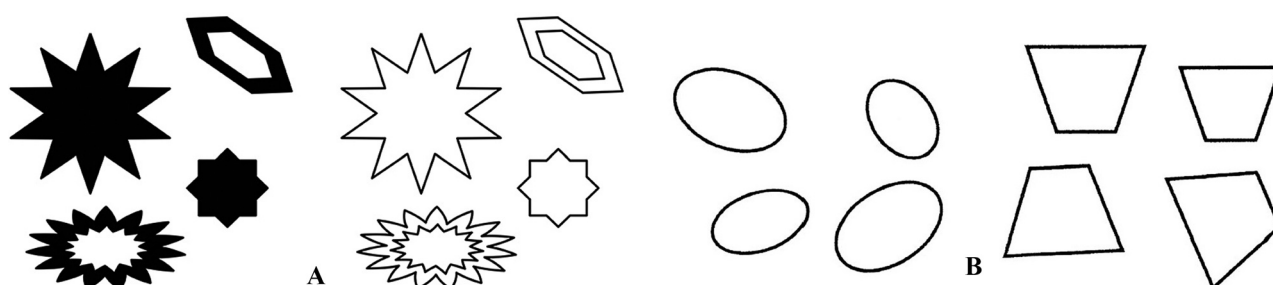


Рисунок 3 А, В. Примеры предъявляемых стимулов с четырьмя элементами для проверки усвоенного обобщенного образа информативного признака

Figure 3A, B. Examples of presented stimuli with four elements for checking the learned generalized image of an informative feature

Примечания к рисункам 2,3. Фигуры черная и с острыми углами – (+) подкрепляются, белая фигура и с острыми углами (-) – дистрактор.

Notes for Figures 2, 3. Black shapes and shapes with sharp corners are reinforced (+), white shapes and shapes with acute angles are distractors (-).

набор из 30 зрительных стимулов, содержащих по четыре элемента (вместо одного), но с тем же информативным признаком (рис. 3А,В).

Задание считалось выполненным, если макаки достигали 75% правильных ответов за 30 первых предъявлений стимулов. В противном случае задача полагалась не решённой, а обобщения не произошло.

Далее, учитывая успешное применение Пинеалона [Башкирева, Артамонова, 2012] при восстановлении и поддержании механизмов психологической адаптации у профессиональных водителей грузового автотранспорта, была выдвинута гипотеза, что данный пептид должен улучшить и когнитивные возможности макак: повысить успешность выполнения заданий, способствовать концентрации внимания и сократить время моторной реакции при выборе стимулов.

Для этого, спустя год, у этих же обезьян был проведён десятидневный курс Пинеалона из расчёта 0,1 мг/мл в сутки сублингвально, после чего

исследование повторилось. Эта часть работы заключалась в сопоставлении результатов обучения выбору информативных признаков в зрительных стимулах, полученных до применения пептида Пинеалона и после него.

Анализировали: а) длительность обучения, т.е. необходимое количество (N) предъявлений стимулов для усвоения обезьянами принципа выбора и обобщения информативного признака с одним элементом до и после применения пептида; б) время (сек) моторной реакции до применения пептида Пинеалона и после него в процессе обучения и в контрольном тестировании и при повторной процедуре проведения эксперимента; в) количество реакций сосредоточения, проявившихся при выявлении и выборе информативного признака в стимулах в каждой задаче до применения пептида и после него и корреляция этих реакций с успешностью выполнения заданий.

Статистическая обработка времени моторной реакции заключалась в подсчете среднего ариф-

Таблица 1 Длительность обучения выявлению информативного признака и его выбора *до и после* применения Пинеалона у двух обезьян при выполнении двух различных задач
Table 1. The duration of learning to identify an informative trait and its selection *before and after* the use of Pineal on in two monkeys when performing two different tasks

Самка “Кроха”				Самец “Нюрен”			
Первая задача		Вторая задача		Первая задача		Вторая задача	
Количество предъявлений стимула (длительность обучения) при обучении выявлению информативного признака в зрительных стимулах							
цвет		форма		цвет		форма	
<i>до</i>	<i>после</i>	<i>до</i>	<i>после</i>	<i>до</i>	<i>после</i>	<i>до</i>	<i>после</i>
300	210	330	270	270	240	480	180
Δn _{1,2} =90		Δn _{1,2} =60		Δn _{1,2} =30		Δn _{1,2} =300	

Примечания. $\Delta n_{1,2}$ – разность между числом предъявлений *до* и *после* применения Пинеалона у каждой обезьяны.

Notes. $\Delta n_{1,2}$ – the difference between the number of presentations *before* and *after* the use of Pineal on in each monkey.

метического, стандартного отклонения от среднего и доверительного интервала для каждой ситуации и проводилась в программе «Statistica 7.0» и t-критерий Вилкоксона при определении количества предъявлений, необходимых для достижения критерия обученности на основе программного пакета StatSoft Statistica 6.0. Для оценки корреляции успешности выполнения задания и реакций сосредоточения использовали электронные таблицы «Microsoft®Excel-2005». Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Первая часть исследования показала, что макаки-резусы успешно обучились выбирать информативный признак в задачах с одним элементом и, обобщив признак, перенесли его в задания, где в стимуле было четыре элемента (табл. 1).

Для проверки влияния Пинеалона на когнитивную деятельность макак во второй части исследования было проведено сопоставление результатов обучения макак *до и после* применения пептида.

Сопоставление длительности обучения обезьян *до* проведения курса Пинеалона и *после* него обнаружило достоверное ($p < 0,01$) сокращение количества предъявлений зрительных стимулов, необходимых для усвоения принципа выявления и выбора информативного признака и его обобщения при повторном обучении.

Несмотря на существенные индивидуальные различия в длительности обучения (количество необходимых применений стимулов) оказалось, что после проведения курса Пинеалона количе-

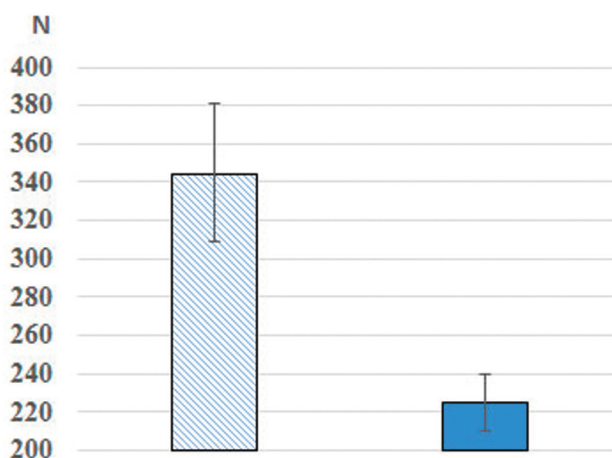


Рисунок 4. Усреднённое количество стимулов, необходимых обезьянам для усвоения принципа выявления информативного признака в процессе обучения *до и после* использования Пинеалона
 Figure 4. The average number of incentives necessary for monkeys to master the principle of identifying an informative trait in the learning process *before and after* using Pineal on

Примечания. N – количество предъявлений зрительных стимулов, столбик с редкой серой штриховкой – количество применённых стимулов *до* введения Пинеалона, столбик с серой частой штриховкой – количество применённых стимулов *после* введения Пинеалона; «звездочки» – уровень достоверности – *** $p < 0.01$.

Notes. N – the number of presentations of visual stimuli, a column with a rare gray shading – the number of applied stimuli *before* the introduction of Pineal on, a column with gray frequent shading – the number of applied stimuli *after* the introduction of Pineal on, "asterisks" – the level of confidence – *** $p < 0.01$.

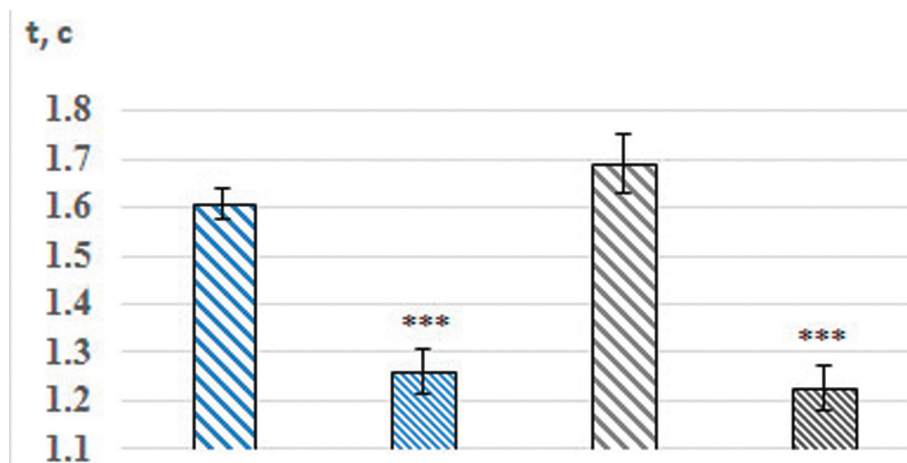


Рисунок 5. Изменение времени выполнения задания до и после применения Пинеалона

Figure 5. Changes in the task execution time before and after applying Pinealon

Примечания. По оси ординат время (t, c); левые столбики – обучение: синяя редкая косая штриховка – время выполнения задания при выборе изображений с одним элементом до применения пептида, синяя частая косая штриховка – то же после его применения; правые столбики – контроль: черная редкая косая штриховка – время, затраченное на выполнение усложнённого теста с выбором изображений с четырьмя элементами до применения пептида, черная частая косая штриховка – то же после его применения; звёздочки над столбами – уровень достоверности $***p < 0,001$ оценка по критерию t-Стьюдента.

Notes. Ordinate time (t, s); left columns – learning: blue oblique hatching - the task execution time when selecting images with one element before applying the peptide, solid blue fill – the same after its application; right bars – control: black vertical hatching – time taken to perform a complicated test with a choice of images with four elements before applying the peptide, solid fill – the same after applying it; asterisks above the posts - confidence level $*** p < 0.001$, assessment by the criterion of t-student.

ство предъявлений стимулов, необходимых для обучения выбору и обобщению признака, сократилось у каждой из обезьян (табл. 1) после проведения курса Пинеалона. Особенно чётко это проявилось при контрольном тестировании самца во второй задаче, где количество необходимых применений стимулов для обобщения информативного признака сократилось почти 2,7 раза, т.е. на 63%. У самки различия оказались менее выраженными, но и у неё количество необходимых для обучения стимулов после применения Пинеалона сократилось в первой задаче на 30%, а во второй на 13%. Несколько более худшие результаты в длительности обучения самки макаки можно объяснить тем, что у стареющих самок макак-резусов когнитивные возможности и память снижаются раньше, чем у самцов [Peters, et al., 1996].

Тем не менее, усреднённые данные продемонстрировали достоверное ($p < 0,01$) сокращение длительности обучения в 1,53 раза у обеих обезьян двум задачам после применения Пинеалона с 345 до 225 предъявлений (рис. 4).

Одним из существенных показателей перестройки нервных механизмов при выполнении обезьянами заданий является время, необходимое им для осуществления выбора стимула. Именно поэтому на следующем этапе было проанализи-

ровано время моторной реакции обезьян при правильном выборе информативных признаков в стимулах.

Этот показатель, как и предыдущий, характеризовался индивидуальными различиями. Так, при выполнении первой задачи время моторной реакции самки при обучении до введения Пинеалона составляло 1,668 сек, а после него сократилось до 1,387 сек ($p < 0,005$). Аналогичная картина наблюдалась и в контрольных тестированиях: до применения пинеалона время моторной реакции самки составляло 1,419 сек, а после него сократилось до 1,186 сек. Близкие результаты фиксировались и у самца.

Анализ же усреднённого времени моторной реакции при выборе информативного признака отображен на рисунке 5. Оказалось, что у обеих обезьян время моторной реакции до применения Пинеалона было достоверно выше ($p < 0,001$), чем после его использования, как при обучении выбору стимулов с одним элементом, так и в контрольном усложнённом тестировании при выборе стимулов с четырьмя элементами.

Однако нас беспокоил вопрос – как отразится на повторном обучении макак предыдущий опыт, будет ли время моторной реакции определяться введением Пинеалона или следами от экспери-

мента, проведенного годом раньше, учитывая способность макак к длительному хранению информации в долгосрочной памяти [Никитин, Фирсов, 1986]. Но сравнение времени обучения выбору в первый год и при повторном исследовании оказалось примерно одинаковым как при обучении, так и в контрольных тестированиях. Это позволило считать, что задачи, предъявленные им при повторном исследовании, воспринимались как новые, и обучение происходило «по-новому», а не являлось результатом извлечения из памяти прошлых следов, и, следовательно, полученные результаты следует отнести на счет воздействия пептида.

Таким образом, можно заключить, что применение пептидного препарата Пинеалон у обезьян способствовало не только сокращению длительности обучения, т.е. ускоренному формированию обобщенного представления о выбираемом признаке, но и непосредственному сокращению времени моторной реакции при осуществлении выбора.

При дальнейшем анализе полученных результатов перед нами встал ещё один вопрос – оказывает ли влияние Пинеалон на избирательную направленность внимания при восприятии информативного признака, т.е. на способность макак сосредотачивать внимание на выбираемом стимуле или они осуществляют выбор случайно?

С этой целью было решено выявить наличие связи между количеством реакций сосредоточения, предшествующих каждому выбору, и успешностью его выполнения обезьянами *до и после* применения Пинеалона.

На рисунке 6 приведены графики, отражающие связь между числом реакций сосредоточения и успешностью выполнения задания у обезьян в процессе обучения двум задачам *до* применения Пинеалона, *после* него и при *совершении ошибок* в ситуациях, когда обезьяны *отвлекались* от выполнения задачи.

В процессе обучения методом «проб и ошибок», коэффициент корреляции (R^2) между числом реакций сосредоточения и успешностью выполнения задания составил 0,1 (рисунок 6А), хотя и просматривалась некоторая тенденция к установлению связи между этими показателями. После того, как была сформирована когнитивная структура – обобщение информативного признака – и обезьяны достигли 75% порога правильных ответов *после* курса Пинеалона коэффициент корреляции между этими показателями достиг значимых величин и равнялся 0,56 (рисунок 6В). И совершенно иная картина выявилась на фоне включения поведенческих реакций саморегуляции: отвлечения от деятельности, переключении и т.д., характеризующих утомление обезьян и/или снижение

мотивации (рисунок 6С), когда R^2 не превышал 0,09, что свидетельствовало об отсутствии направленной реакции сосредоточения при выборе информативного стимула.

Обсуждение

В возрасте 40–45 лет у человека могут проявляться первые, мягкие признаки старения мозга и нарушения памяти и внимания. Возраст испытуемых макак-резусов примерно соответствует этой возрастной группе человеческой популяции. Именно поэтому своевременная нормализация когнитивных функций человека приобретает особую актуальность.

Проведённое исследование показало, что макаки-резусы способны формировать обобщённый образ информативного признака и переносить полученный опыт в новые, усложнённые ситуации. Выяснилось, что трипептид Pinealon lingual способствовал достоверному сокращению длительности обучения (количество применённых зрительных стимулов). Этот факт можно объяснить улучшением пространственной ориентации макак при осуществлении ими выбора зрительных стимулов с различной ориентацией информационных признаков, что созвучно с представлениями ряда авторов [Arutjunyan et al. 2012; Хавинсон с соавт., 2015].

Второй факт касается сокращения времени моторной реакции при осуществлении выбора значимых стимулов *после* применения Пинеалона, что согласуется с данными других авторов, полученных на медоносной пчеле [Хавинсон с соавт., 2015], где установлено, что пептид EDR, составной частью которого является Пинеалон, повышал уровень энергетического обеспечения мышечной ткани за счет увеличения экспрессии генов PPARA и PPARG, кодирующих белки, которые, в свою очередь, увеличивали окислительную способность скелетных мышц. Подобный эффект наблюдался и у людей. В целом же, полученные результаты дают основание для заключения о сходных, глубинных модулирующих воздействиях Пинеалона не только на когнитивную деятельность обезьян, но и на их локомоцию.

Целенаправленное внимание обеспечивает «помехоустойчивость» сознания, организацию поведения индивида и его взаимодействия с другими людьми. Внимание принимает участие в процессах памяти, в воспроизведении, восстановлении или формировании образа объекта и при этом из памяти извлекаются наиболее актуальные в

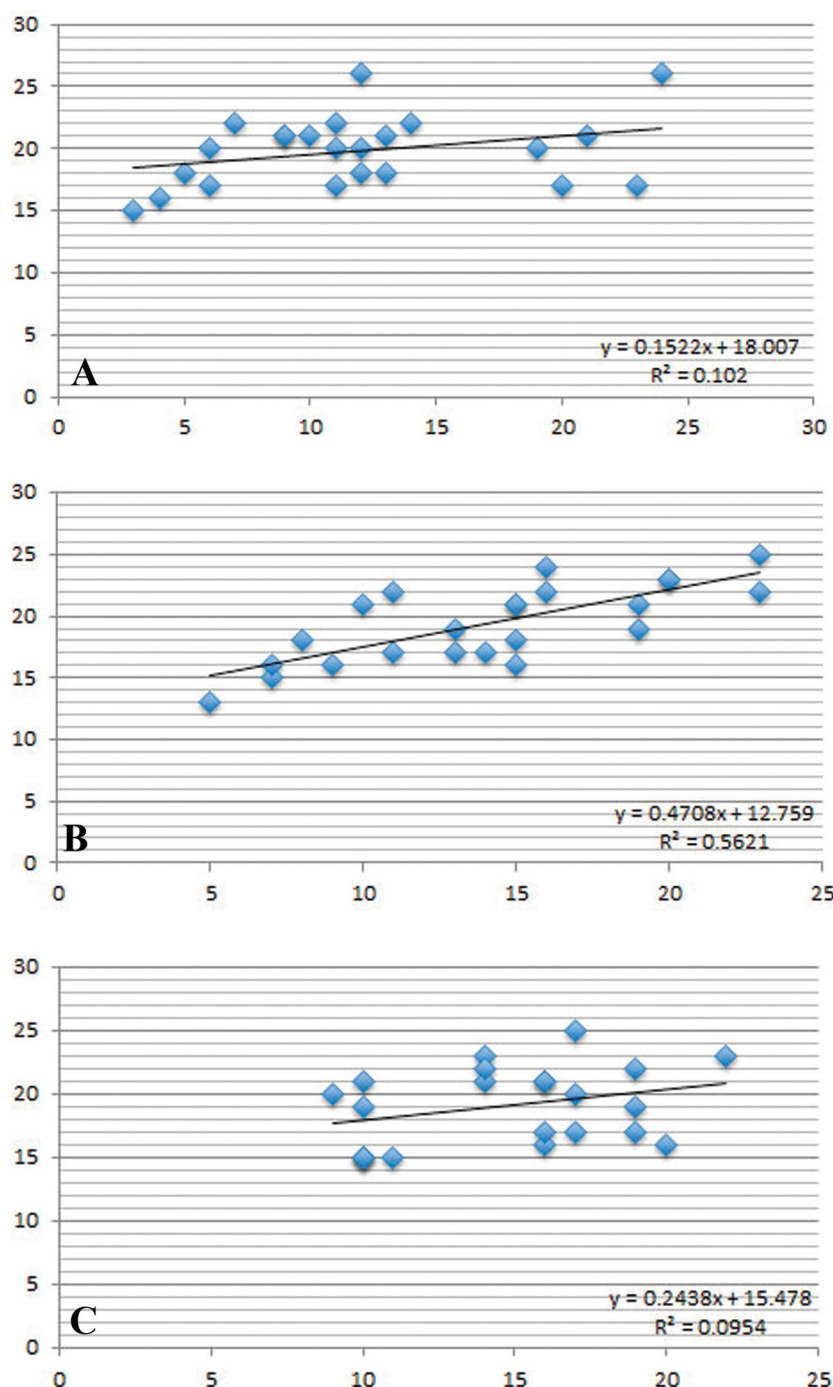


Рисунок 6, а, б, с. Усреднённая корреляционная связь количества правильно выполненных заданий макаками при обучении до применения Пинеалона (а), при обучении *после* него (б) и при ошибочных выборах информативного признака (с)

Figure 6, a, b, c. The averaged correlation between the number of correctly performed tasks of macaques when training before using Pinealon (a), when training after him (b) and when there are erroneous choices of the informative feature (c)

Примечания. По оси ординат – число правильных решений при поиске информативного признака, по оси абсцисс – число реакций сосредоточения перед осуществлением выбора стимула.

Notes. Ordinate – the number of correct decisions when searching for an informative feature, on the abscissa – the number of concentration reactions before making a choice of stimulus.

данный момент времени образы объектов (предметы, люди, даты, звуки и др.). По мере старения человека и/или людей с гиперактивностью (часто это наблюдается у детей) и синдромом неустойчивого внимания, связи между этими структурами оказываются ослабленными [Дубровинская, 1985; Бадалян, 2000; Peters et al., 1996; Herndon et al., 1999; Erwin et al., 2001].

Улучшение избирательной направленности внимания под влиянием трипептида при восприятии и выявлении информативных признаков в зрительных стимулах можно объяснить с нескольких позиций. Наиболее очевидная причина улучшения сосредоточения это снижение возбудимости макак-резусов. Это предположение является вполне обоснованным, поскольку установлена возможность пептидной регуляции ряда функций головного мозга в экспериментальных условиях [Хавинсон с соавт., 2012; Arutjunyan et al., 2012] и клинике [Рыжак с соавт., 2003; Умнов с соавт., 2013].

Вместе с этим, у приматов, включая человека, за реакцию сосредоточения (внимания), как одной из ведущих реакций саморегуляции, отвечают теменные структуры мозга, которые участвуют не только в переключении пространственного внимания, но и в формировании готовности к действию [Treisman, Gelade, 1980; Harris et al., 2008].

Таким образом, полученный эффект положительной корреляции между успешностью выявления информативных признаков в зрительных стимулах и увеличением количества реакций сосредоточения даёт основание для заключения, что используемый трипептид способствовал усилению связей между когнитивными структурами мозга обезьян, создавая условия для концентрации внимания, удержанию в памяти обобщённых признаков и «переносу» сформированной когнитивной модели в новую более сложную ситуацию.

Дополнительный интерес представляет близость коэффициентов корреляции между успешностью выполнения заданий и числом реакций сосредоточения в процессе обучения и в ситуациях, когда обезьяны отвлекались от заданий. В том и другом случаях обезьянами допускались ошибочные решения задачи, но, с нашей точки зрения, эти ошибки имеют разную природу: если в процессе обучения ошибочные реакции определялись новизной, трудностью задания и поиском правильного решения, то допущенные ошибки во втором случае определялись торможением системы сосредоточения, отвлечением от предлагаемых задач. Сходные результаты были получены и у детей в ситуациях, когда у них включались такие реакции саморегуляции, как отвлечение, переключение или отказ от работы и уход. При

этом изменялось не только поведение, но и биоэлектрическая активность мозга, и регуляция сердечного ритма [Кузнецова с соавт., 2013].

Учитывая анатомическое сходство в строении мозга и психофизиологической деятельности обезьян и человека, проведённое исследование даёт основание к заключению, что макаки-резусы являются наиболее удобной биологической моделью для исследования лекарственных препаратов, направленных на предупреждение, лечение и нормализацию когнитивных расстройств у любой возрастной категории человека, что согласуется с выводами зарубежных исследователей [Peters et al., 1996; Tara et al., 2005.], а пептид Пинеалон может быть рекомендован для дальнейшего изучения и последующего применения в клинических условиях.

Выводы

1. Макаки-резусы в возрасте 12-13 лет способны формировать обобщённый образ информативного признака.
2. После применения трипептида Пинеалон сократилась длительность обучения (количество необходимых применений стимулов для обучения) в 1,53 раза.
3. После применения трипептида Пинеалон время моторной реакции сократилось на 20% в процессе обучения выбору информативного признака, а в контрольном тестировании оно сократилось на 30%.
4. После применения трипептида Пинеалон у макак-резусов повысилась устойчивость внимания при выполнении поиска информативного признака в зрительных стимулах, на что указывает повышение коэффициента корреляции до 0,56 между числом реакций сосредоточения перед осуществлением выбора стимула и успешностью выполнения последующего задания.

Библиография

- Анисимов В.И. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 1. 481 с. Т. 2 434 с.
- Бонгард, М.М. Проблема узнавания. М.: Наука, 1967. 321 с.
- Бадалян Л.О. Невропатология. М.: Академия, 2000. 380 с. ISBN 5-7695-0324-6.
- Башкирева А.С., Артамонова В.Г. Пептидергическая коррекция невротических состояний у водителей грузового автотранспорта // Успехи геронтологии, 2012. Т. 25 (4). С. 718-728.

- Голубева И.Ю., Горбачева М.В., Кузнецова Т.Г. Сравнительный анализ успешности выполнения задач зрительного дифференцирования у макак и детей 6-7 лет // Вестник психофизиологии. Приложение, 2018. Т. 1 (1). С. 67-70.
- Дудкин, К. Н. И.П. Павлов и нейрофизиология познавательных процессов. Санкт-Петербург. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2007. 296 с.
- Дубровинская Н.В. Нейрофизиологические механизмы внимания: онтогенетическое исследование. Л. Наука, 1985. 144 с.
- Кропотов Ю.Д. Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания: (нейрометрия, электромагнитная томография и нейротерапия). СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. 148 с. ISBN 978-5-93979-108-3.
- Кузнецова Т.Г., Голубева И.Ю., Горбачева М.В. Дифференцирование зрительных стимулов макакой и шимпанзе // Наука и мир, 2015. № 11 (27). С. 47-48.
- Кузнецова Т.Г., Горбачева М.В., Голубева И.Ю. Диагностика психофизиологического состояния дошкольников с разным уровнем тревожности на основе анализа сердечного ритма // Гигиена и санитария, 2013. № 2. С. 95-98.
- Лапин Б.А. Обезьяны – объект медицинских и биологических экспериментов. Сухуми, 1963. 331 с.
- Никитин В.С., Фирсов Л.А. Организация сложных форм мнестической деятельности у обезьян // Механизмы адаптивного поведения. Л., Наука, 1986. с. 38-46.
- Приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.; CIOMS and ICLAS, 2012
- Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга: монография. 2-е изд. доп. СПб.: Фолиант, 2003. 206 с. ISBN 5-86581-066-X.
- Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей разного возраста: обзор литературы // Успехи геронтологии, 2013. Т. 26 (4). С. 671-678.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтологии, 2012. Т. 25 (4). с. 696-708.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы - эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Издательство РГПУ, 2014. 271 с.
- Хавинсон В.Х., Лопатина Н.Г., Чалисова Н.И., Зачипило Т.Г., Линькова Н.С., Халимов Р.И., Камышев Н.Г. Трипептид модулирует условно-рефлекторную деятельность медоносной пчелы *apis mellifera* L // Фундаментальные исследования, 2015. № 2 (ч. 3). С. 492-496.

Сведения об авторах

Кузнецова Тамара Георгиевна, д.б.н.;
ORCID ID: 0000-0002-0196-0519; r.tamara.kuznetsva@gmail.com;
Голубева Инна Юрьевна, к.б.н.; ORCID ID: 0000-0003-3698-9036;
antropoid-kiu@yandex.ru;
Трофимова Светлана Владиславовна, д.м.н., проф.;
ORCID ID: 0000-0002-5190-1824; dr.s.trofimova@gmail.com;
Хавинсон Владимир Хацкелевич, д.м.н., проф.;
ORCID ID: 0000-0001-5798-255X; vladimir@khavinson.ru;
Шуваев Вячеслав Тимофеевич, д.б.н.;
ORCID ID: 0000-0002-7073-8073.

Kuznetsova T.G.¹⁾, Golubeva I.Yu.¹⁾, Trofimova S.V.²⁾, Khavinson V.Kh.^{1, 2)}, Shuvaev V.T.¹⁾

¹⁾ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova, 6, St. Petersburg, 190034, Russia;

²⁾ Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Ave. Dynamo, St. Petersburg, 197110, Russia

THE INFLUENCE OF THE PINEALON TRIPEPTIDE ON THE REHABILITATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN THE AGING PROCESS USING THE EXAMPLE OF RHESUS MONKEYS (*MACACA MULATTA*)

Age-related changes in human cognitive activity require an appropriate medicated correction. The St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology studies the effect of peptides on aging processes. Taking into account the high similarity of the psychophysiological processes of monkeys and humans we studied the influence of Pinealon on the cognitive activity of macaques.

Material and methods. *The work was carried out on two healthy rhesus macaques (13 ± 0.9 years) in two stages using a modified visual stimuli distinction method [Bongard, 1967] that was adapted for cognitive studies in primates. Prior to the beginning of the study, an instrumental conditioned reflex was formed in macaques – pressing a neutral image of a visual stimulus on the touch screen of a monitor. Then they were given the task of distinguishing an informational sign in stimuli with one element in the stimulus before they reached 75% level of success. Then a control study was conducted, including 4 elements in stimuli with the*

same informational signs. Before the second stage, the 10-day course of peptide Pinealon per os was held and the experiment was repeated with a set of new incentives. We compared the speed, success of training and the ability to concentrate before and after the use of peptide Peinealon.

Results. After the use of Peinealon macaques had: a significant ($p < 0.01$) reduction in the duration of training; a significant ($p < 0.001$) reduction in the time of motor reactions when choosing stimuli. Also, a direct correlation was found between the increasing number of concentration reactions prior to the choice making and the success of the task.

Conclusion. Rhesus monkeys are able to form a generalized image of an informative trait and transfer the experience gained to new situations; Pinealon improved spatial orientation in the implementation of the selection of visual stimuli; the use of the peptide led to a reduction in the motor response time due to an increase in the level of energy supply of the muscle tissue; Pinealon led to the improvement of selective attention by reducing the overall excitability of macaques and enhancing the connections between the frontal-temporal-parietal structures of the monkey brain responsible for the cognitive properties of the subject.

Keywords: Macaca mulatta; peptide Pinealon; earning success; attention; cognitive abilities; aging

References

- Anisimov V.I. *Molekulyarnyye i fiziologicheskiye mekhanizmy starenia* [Molecular and physiological mechanisms of aging] In 2 vol. St. Petersburg, Nauka Publ., 2008, 481 + 434 p. (In Russ.).
- Bongard, M.M. *Problema uznvaniya* [Recognition problem]. Moscow, Nauka Publ., 1967. 321 p. (In Russ.).
- Badalyan L.O. *Nevropatologiya* [Neuropathology]. Moscow, Akademiya Publ., 2000. 380 p. ISBN 5-7695-0324-6. (In Russ.).
- Bashkireva A.S., Artamonova V.G. Peptidergicheskaya korrektsiya nevroticheskikh sostoyaniy u voditeley gruzovogo avtotransporta [Peptidergic correction of neurotic conditions in truck drivers]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in gerontology], 2012, 25 (4), pp. 718-728. (In Russ.).
- Golubeva I.YU., Gorbacheva M.V., Kuznetsova T.G. Sravnitel'nyy analiz uspekhov vopleneniya zadach zritel'nogo differentsirovaniya u makak i detey 6-7 let [Comparative analysis of the success of the tasks of visual differentiation in macaques and children 6-7 years old]. *Vestnik psikhofiziologii. Prilozheniye* [Journal of psychophysiology. Application], 2018, 1 (1), pp. 67-70. (In Russ.).
- Dudkin, K. N. I.P. Pavlov i neyrofiziologiya poznavatel'nykh protsessov [I.P. Pavlov and the neurophysiology of cognitive processes]. St. Petersburg. Institut fiziologii im. I.P. Pavlova RAN Publ., 2007. 296 c. (In Russ.).
- Dubrovinskaya N.V. *Neyrofiziologicheskiye mekhanizmy vnimaniya: ontogeneticheskoye issledovaniye* [Neurophysiological mechanisms of attention: ontogenetic research]. Leningrad. Nauka Publ., 1985. 144 p. (In Russ.).
- Kropotov YU.D. *Sovremennaya diagnostika i korrektsiya sindroma narusheniya vnimaniya: (neyrometrika, elektromagnitnaya tomografiya i neyroterapiya)* [Modern diagnostics and correction of attention disorder syndrome: (neurometrics, electromagnetic tomography and neurotherapy)]. St. Petersburg. ELBI-SPb Publ., 2005. 148 p. ISBN 978-5-93979-108-3. (In Russ.).
- Kuznetsova T.G., Golubeva I.YU., Gorbacheva M.V. Differentsirovaniye zritel'nykh stimulov makakoy i shimpanze. *Nauka i mir* [Science and world], 2015, 11 (27), pp. 47-48. (In Russ.).
- Kuznetsova T.G., Gorbacheva M.V. Golubeva I.YU. Diagnostika psikhofiziologicheskogo sostoyaniya doskol'nikov s raznym urovnem trevozhnosti na osnove analiza serdechnogo ritma. [Differentiation of visual stimuli by macaques and chimpanzees]. *Gigiyena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2013, 2, pp. 95-98. (In Russ.).
- Lapin B.A. *Obez'yany – ob'yekt meditsinskikh i biologicheskikh eksperimentov* [Monkeys - the object of medical and biological experiments]. Sukhumi, 1963. 331 p. (In Russ.).
- Nikitin V.S., Firsov L.A. Organizatsiya slozhnykh form mnesticheskoy deyatel'nosti u obezyan [Organization of complex forms of mnemonic activity in monkeys]. In *Mekhanizmy adaptivnogo povedeniya* [Mechanisms of adaptive behavior]. Leningrad: Nauka Publ., 1986, pp. 38-46. (In Russ.).
- Prikaz Minzdrava RF* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation] № 267 ot 19.06.2003; CIOMS and ICLAS, 2012. (In Russ.).
- Ryzhak G.A., Malinin V.V., Platonova T.N. *Korteks i regulatsiya funktsiy golovnoy mozga* [Cortex and the regulation of brain function: a monograph]. 2-ye izd. dop. St. Petersburg, Foliant Publ., 2003. 206 c. ISBN 5-86581-066-X. (In Russ.).
- Umnov R.S., Lin'kova N.S., Khavinson V.Kh. Neyroprotektornyye efekty peptidnykh bioregulyatorov u lyudey raznogo vozrasta: obzor literatury [Neuroprotective effects of peptide bioregulators in people of different ages: a review of the literature]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in gerontology], 2013, 26 (4), pp. 671-678. (In Russ.).
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptidnyye bioregulyatory – novyy klass geroprotektorov. Soobshcheniye 1. Rezul'taty eksperimental'nykh issledovaniy [Peptide bioregulators are a new class of geroprotectors. Report 1. The results of experimental studies]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in gerontology], 2012, 25 (4), pp. 696-708. (In Russ.).
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. *Peptidnyye geroprotektory – epigeneticheskiye regulatory fiziologicheskikh funktsiy organizma* [Peptide geroprotectors - epigenetic regulators of the physiological functions of the body]. St. Petersburg, Izdatel'stvo RGPU Publ., 2014. 271 p. (In Russ.).
- Khavinson V.Kh., Lopatina N.G., Chalisova N.I., Zachipilo T.G., Lin'kova N.S. et al. Tripeptid moduliruyet uslovno-reflektornuyu deyatel'nost' medonosnoy pchely apis mellifera I [Tripeptide modulates the conditioned-reflex activity of the honeybee apis mellifera I]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental research], 2015, 2 (part 3), pp. 492-496. (In Russ.).
- Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S., Bulygina Y., Mashkina A., Khavinson V.Kh. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia. *Int. J. Clon. Exp. Med.*, 2012. 5 (2), pp. 179-185.
- Erwin J.M., Nimchinsky E., Gannon P.J., Perl D.P., Hof P.R. *The study of brain aging in great apes*. In P. R. Hof and C. V. Mobbs (eds.). *Functional Neurobiology of Aging*. Academic Press, San Diego. 2001. pp. 447-456.

- Faraone S.V., Khan S.A. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clinical Psychiatry*, 2006; 67 (8), pp. 13-20.
- Fayyad J., De Graaf R., Kessler R., Alonso J., Angermeyer M. Crossnational prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2007, 190, pp. 402-419.
- Harris I. M., Benito C. T., Ruzzoli M., Miniussi C. Effects of right parietal transcranial magnetic stimulation on object identification and orientation judgments // *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20, pp. 916-926.
- Herndon J.G., Tigges J., Anderson D.C., Klumpp S.A., McClure H.M. (Brain weight throughout the life span of the chimpanzee. *J. Comp.Neurol.*, 1999, 409, pp. 567-572.
- Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N. *Health and aging in Russia. Global health and global aging* / Ed. M. Robinson et al. 2007. pp. 226-237.
- Khavinson V, Ribakova Y, Kulebiakin K, Vladychenskaya E, Kozina L., Arutjunyan A., Boldyrev A. Pinealon increases cell viability by suppression of free radical levels and activating proliferative processes. *Rejuvenation Res.*, 2011, 14, pp. 535-541.
- Peters A., Rosene D.L., Moss M.B., Kemper T.L., Abraham C.R., Tigges J., Albert M.S. Neurobiological bases of age-related cognitive decline in the rhesus monkey. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, 55, pp. 861-874.
- Moore T.L., Schettler S.P., Killiany R.J., Herndon J.G., Luebke J.I., Moss M.B., Rosene D.L. Research report. Cognitive impairment in aged rhesus monkeys associated with monoamine receptors in the prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 2005, 160, pp. 208—221.
- Treisman, A.M., Gelade, G. A Feature-Integration Theory of Attention. *Cognitive Psychology*, 1980, 12, pp. 97-136.

Information about Authors

Kuznetsova Tamara G., D.Sci. of Biology, MD;
ORCID ID: 0000-0002-0196-0519; dr.tamara.kuznetspva@gmail.com;
Golubeva Inna Y., PhD; ORCID ID: 0000-0003-3698-9036;
antropoid-kiu@yandex.ru;
Trofimova Svetlana V., MD, professor;
ORCID ID: 0000-0002-5190-1824; dr.s.trofimova@gmail.com;
Khavinson V., MD, professor; ORCID ID: 0000-0001-5798-255X;
vladimir@khavinson.ru;
Shuvaev Vyacheslav T., D.Sci. of Biology, MD,
ORCID ID: 0000-0002-7073-8073.