

## **Влияние семакса на дефолтную сеть головного мозга**

*И.С.Лебедева, Я.Р.Паникратова, О.Ю.Соколов, Д.А.Куприянов\*, А.Д.Румишская,  
Н.В.Кост, Н.Ф.Мясоедов*

ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, РФ; \*ООО "Филипс",  
Москва, РФ

Изучалось влияние ноотропа "Семакс" на нейрональные сети головного мозга с использованием функциональной МРТ покоя (фМРТ покоя). Обследованы две группы здоровых добровольцев (11 мужчин, 13 женщин, средний возраст —  $43.9 \pm 9.5$  года). фМРТ покоя проводили трижды — непосредственно перед, а также через 5 и 20 мин после интраназального введения 1% семакса (14 человек) или плацебо (10 человек). Анализировали топографию дефолтной сети оперативного покоя, (Default Mode Network — DMN). В основной группе по сравнению с контрольной обнаружено увеличение объема рострального (медиальная лобная кора) субкомпонента сети DMN. Методом фМРТ покоя подтверждено влияние семакса на нейрональные сети головного мозга и выявлена топография этих эффектов.

**Ключевые слова:** *семакс, дефолтная сеть, функциональная МРТ покоя, головной мозг*

**Адрес для корреспонденции:** panikratova@mail.ru. Паникратова Я.Р.

В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях подтверждена высокая эффективность пептидного ноотропа "Семакс" в области неврологии и психиатрии [2,12]. Однако нейрофизиологические механизмы этих эффектов до конца не ясны.

Метод функциональной МРТ (фМРТ) основан на регистрации изменения гемодинамических показателей головного мозга (blood oxygenation level dependent, BOLD-сигнала), которые, как предполагается, отражают динамику соответствующей нейрональной активности. Одним из широко распространенных подходов здесь является анализ взаимосвязей между указанными показателями в разных топографических локусах, что дает возможность выделить функционально специфичные нейрональные сети с привязкой к определенным мозговым структурам [6-9].

Дефолтная сеть головного мозга (Default Mode Network, DMN) объединяет группу структур (как правило, это медиальная лобная кора, медиальная теменная кора, латеральная теменная кора) с максимальной функциональной связанностью в состоянии покоя, при отсутствии любой эксплицитной (внешне заданной) задачи.

Сеть ассоциируется с процессами общей оценки информации о внутренней и внешней среде [8], обработкой информации о состоянии организма и свободным потоком мыслей (о прошлом, будущем и т.д.), с переживанием эмоций [6], эпизодической памятью [4], способностью человека к социальным взаимодействиям [5].

Цель данной работы — исследовать степень и характер воздействия семакса на DMN.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 14 практически здоровых испытуемых: 7 мужчин и 7 женщин в возрасте 27-59 лет (основная группа; средний возраст —  $42.6 \pm 9.5$  года). В контрольную группу вошли 10 практически здоровых испытуемых: 4 мужчин и 6 женщин в возрасте 27-61 года (средний возраст —  $45.8 \pm 9.8$  года). Статистически значимых межгрупповых различий по возрасту ( $t=-0.8$ ,  $p=0.4$ ) и полу (точный критерий Фишера,  $p=0.69$ ) выявлено не было.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось на томографе Philips Ingenia 3T. На первом этапе были получены анатомические T1-изображения: 170 срезов, размер воксела  $1 \times 1 \times 1$  мм, MPR (TR/TE/FA 8 мс/4 мс/ $8^\circ$ ). Функциональные T2\*-изображения фМРТ покоя были получены с помощью последовательности EPI (TR/TE/FA 3 с/35 мс/ $90^\circ$ ), 35 срезов, матрица  $128 \times 128$  вокселей, размер воксела  $1.8 \times 1.8 \times 4$  мм. После получения структурных изображений трижды проводили фМРТ — непосредственно перед введением (точка "0"), через 5 и 20 мин после однократного введения 1% семакса по 60 мкл в каждую ноздрю, доза 1.2 мг (основная группа) или плацебо (3% нипагин, по 60 мкл; контрольная группа). Препараты были безвозмездно предоставлены ЗАО "Пептоген".

Испытуемых делили на основную и контрольную группу в случайном порядке. Во время фМРТ-сканирования испытуемые лежали неподвижно с открытыми глазами, фиксируя взгляд на белом кресте в центре серого поля монитора в течение 5 мин. Испытуемым была дана инструкция избегать любой систематической мыслительной деятельности.

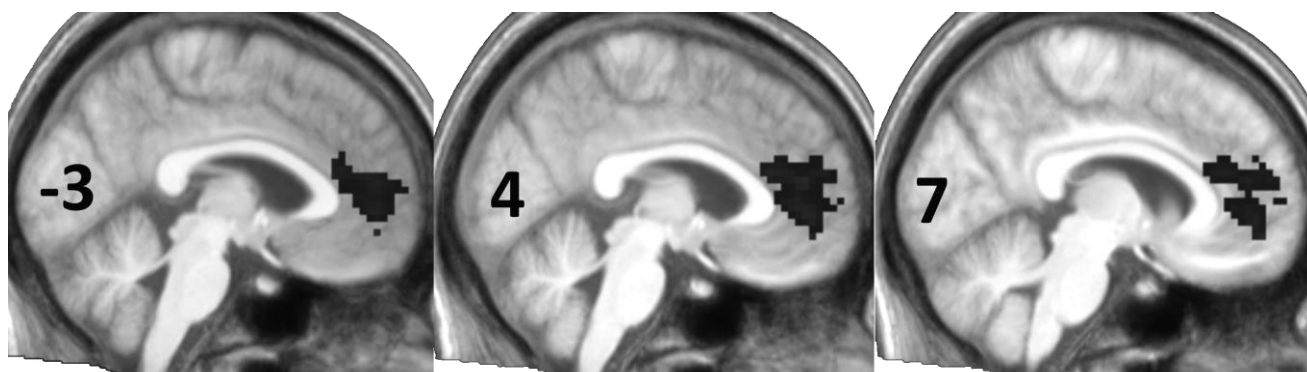
Предобработку изображений проводили с использованием пакета SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Обработка данных фМРТ покоя заключалась в выявлении корреляций спонтанных низкочастотных ( $<0.1$  Гц) флуктуаций BOLD-сигнала в разных зонах головного мозга и глубинных структурах. Данные фМРТ покоя обрабатывали с помощью пакета GIFT 3.0a

(<http://icatb.sourceforge.net>) методом выделения независимых компонент (по умолчанию  $n=20$ ; порог  $z>1$ ) на групповом уровне (было выделено 6 групп, по 3 обследования для основной и контрольной группы). Затем извлекали индивидуальные компоненты, из которых с помощью пространственной сортировки на основе данных о DMN [11], а также экспертной оценки выделялись те из них, которые можно было отнести к дефолтной сети. Анализ пространственной топографии элементов сети проводился только для областей, соответствующих этой сети [11], с использованием пакета SPM12, сравнивали данные основной и контрольной группы до введения препаратов, затем отдельно в каждой группе проводили сравнение попарно-связанных данных для каждого обследования.

В качестве порога статистической значимости было принято значение  $p<0.001$  на уровне воксела с кластерной поправкой на множественные сравнения FDR ( $q(\text{FDRc})<0.05$ ), учитывали кластеры объемом более 20 вокселей.

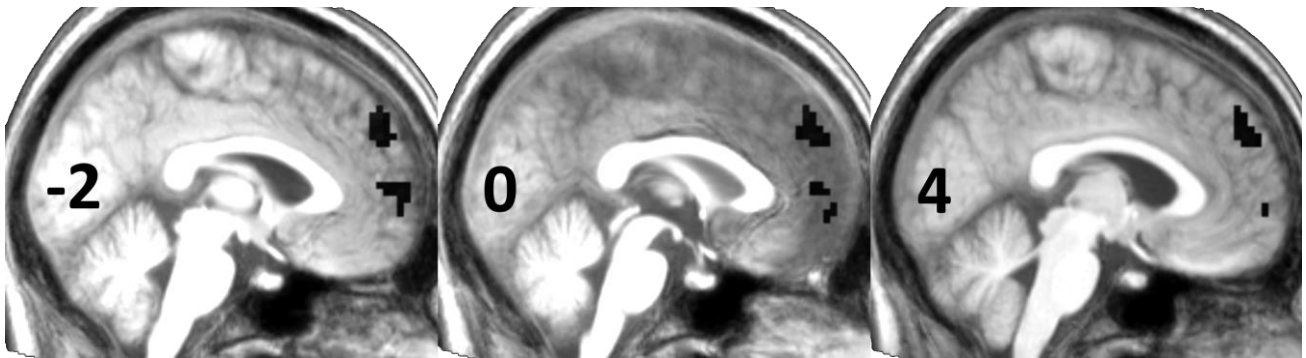
### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистически значимых межгрупповых различий по топографии DMN в точке "0" выявлено не было. В основной группе через 5 мин после введения семакса (относительно точки "0") значимых изменений в топографии DMN зафиксировано не было. Однако к 20-й минуте (по сравнению с 5-й минутой) выявлено статистически значимое увеличение объема лобного субкомпонента сети DMN (кластер, отражающий топографию статистически значимых изменений, имел объем 9693 мм<sup>3</sup> и располагался в лобных отделах головного мозга) (рис. 1). Статистически значимых изменений теменных субкомпонентов выявлено не было.



*Рис. 1. Результаты сравнения данных, полученных через 20 и через 5 мин после введения семакса испытуемым основной группы. Черным выделен топографический кластер статистически значимых различий. Объем кластера — 9693 мм<sup>3</sup>, координаты пиков (3;47;14); (6;53;-10); (3;32;17). Компоненты показаны на усредненном по группе изображении головного мозга. Приведено расположение кластера на нескольких срезах головного мозга.*

В группе плацебо отмечалось увеличение объема субкомпонента в лобных отделах к 5-й минуте по сравнению с точкой "0": объем кластеров, отражающих топографию статистически значимых изменений — 2187 и 702 мм<sup>3</sup> (рис. 2).

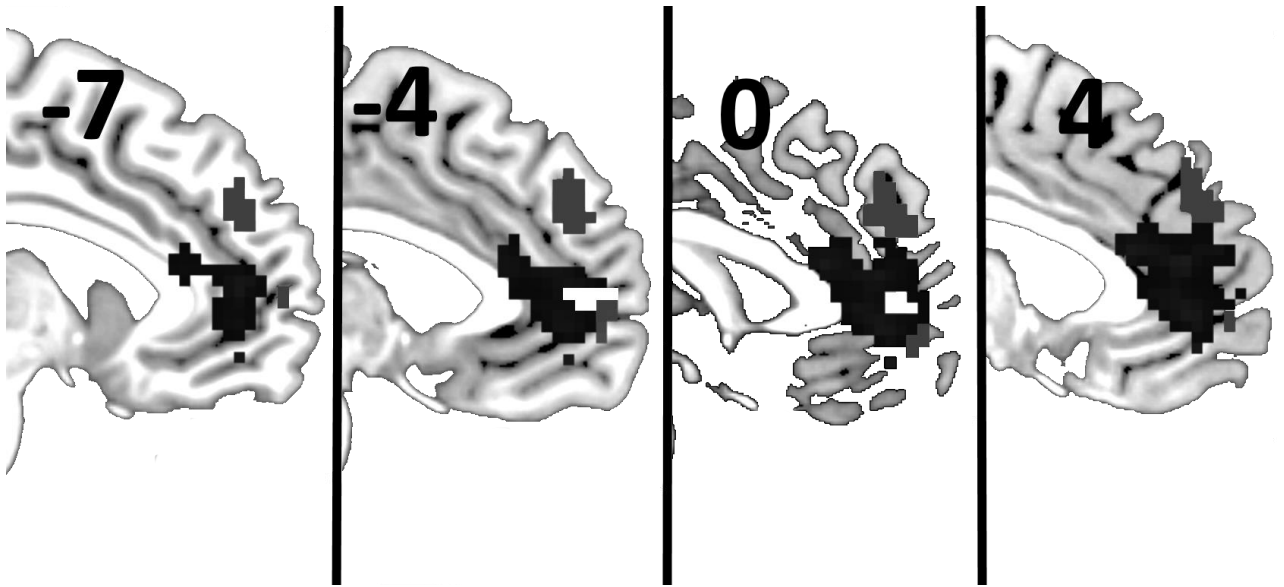


*Рис. 2. Результаты сравнения данных, полученных через 5 мин после и до введения плацебо в контрольной группе. Черным выделен топографический кластер статистически значимых различий. Объем кластеров — 2187 мм<sup>3</sup>, координаты пиков (-3;47;38), (-3;50;29), (6;50;32); 702 мм<sup>3</sup>, координаты пиков (-3;59;5), (0;59;-4). Компоненты показаны на усредненном по группе изображении головного мозга. Приведено расположение кластеров на нескольких срезах головного мозга.*

К 20-й минуте в этой группе происходило снижение объема лобных и теменных субкомпонентов по сравнению с 5-й минутой (кластеры, отражающие топографию статистически значимых изменений, имели объем 729 и 621 мм<sup>3</sup>).

Увеличение пространственного объема субкомпонентов DMN под действием семакса может отражать два вида эффектов. В первую очередь это может быть следствием включения в сеть (в результате синхронизации активности) большего числа нейронных популяций. Также возможны локальные изменения гемодинамических параметров, влияющих на уровень BOLD-сигнала. Данные об увеличении лобного субкомпонента к 5-й минуте под действием нипагина интерпретировать затруднительно. Возможно, здесь проявился эффект плацебо (в пользу этого свидетельствует и последующая редукция компонента).

При этом стоит отметить несовпадающие локусы наблюдаемых эффектов. Так, увеличение лобного субкомпонента DMN в основной группе представляло собой большой кластер, включавший парацингулярную извилину, переднюю поясную кору, лобный полюс, в то время как в группе плацебо наблюдали два кластера (один — частично перекрывающийся с указанным выше, включал парацингулярную извилину, лобный полюс, лобную медиальную кору, другой — верхнюю лобную извилину) (рис. 3).



*Рис. 3. Зона пространственного перекрытия (белый цвет) результатов в основной (черный) и контрольной (серый) группах. Кластеры наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI, использованы изображения нескольких срезов головного мозга.*

Следует отметить, что мы не проводили какой-либо дополнительной оценки состояния головного мозга, однако в литературе есть данные о функциональной значимости увеличения функциональной связанности относительно лобного субкомпонента DMN. Подобное явление наблюдалось при улучшении когнитивных функций вследствие соответствующего тренинга у пожилых людей [3]. Также проведенный метаанализ по данным молодых испытуемых показал, что успешный когнитивный тренинг увеличивает активацию медиальной префронтальной коры — области, входящей в лобный субкомпонент DMN [7]. Основная функция медиальной коры, тесно связанной с лимбической системой и ретикулярной формацией, заключается в "регуляции состояний мозга, модификации тонуса коры, влечений и аффективной жизни" [1].

Обнаруженный топографический локус эффекта однократного введения семакса в лобных отделах головного мозга перекликается с данными о тропности его эффектов во фронтальной коре у животных при хроническом введении [10], а также о высокой его эффективности именно при каротидной форме ишемического инсульта [3].

Таким образом, проведенное исследование методом фМРТ покоя подтвердило влияние семакса на нейрональные сети головного мозга и выявило топографию этих эффектов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности и высокоинформативности метода фМРТ покоя в изучении механизмов действия пептидных нейротропных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. М., 2003.
2. *Применение пептидного нейропротектора "Семакс 1%" в первые часы и дни церебрального инсульта // Под ред. В.И.Скворцовой.* М., 2011.
3. *Cao W., Cao X., Hou C., Li T., Cheng Y., Jiang L., Luo C., Li C., Yao D.* Effects of cognitive training on resting-state functional connectivity of default mode, salience, and central executive networks // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. P. 70. doi: 10.3389/fnagi.2016.00070.
4. *Greicius M.D., Menon V.* Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation // *J. Cogn. Neurosci.* 2004. Vol. 16, N 9. P. 1484-1492.
5. *Li W., Mai X., Liu C.* The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 74. doi: 10.3389/fnhum.2014.00074.
6. *Mazoyer B., Zago L., Mellet E., Bricogne S., Etard O., Houde O., Crivello F., Joliot M., Petit L., Tzourio-Mazoyer N.* Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man // *Brain Res. Bull.* 2001. Vol. 54, N 3. P. 287-298.
7. *Patel R., Spreng R.N., Turner G.R.* Functional brain changes following cognitive and motor skills training: a quantitative meta-analysis // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2013. Vol. 27, N 3. P. 187-199.
8. *Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L.* A default mode of brain function // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98, N 2. P. 676-682.
9. *Reineberg A.E., Andrews-Hanna J.R., Depue B.E., Friedman N.P., Banich M.T.* Resting-state networks predict individual differences in common and specific aspects of executive function // *Neuroimage.* 2015. Vol. 104. P. 69-78.
10. *Shadrina M., Kolomin T., Agapova T., Agniullin Y., Shram S., Slominsky P., Lymborska S., Myasoedov N.* Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action // *J. Mol. Neurosci.* 2010. Vol. 41, N 1. P. 30-35.
11. *Shirer W.R., Ryali S., Rykhlevskaia E., Menon V., Greicius M.D.* Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns // *Cereb. Cortex.* 2012. Vol. 22, N 1. P. 158-165.

12. *Tsai S.J.* Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4-10), is a potential agent for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and Rett syndrome // *Med. Hypotheses*. 2007. Vol. 68, N 5. P. 1144-1146.