Исследование ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кортексина с концентратом полиненасыщенных жирных кислот в условиях экспериментальной дислипидемии

Сангадиева Т.И.¹, Ламажапова Г.П.^{1,2}, Сынгеева Э.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия); ² ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Сангадиева Татьяна Ильинична, e-mail: sagakc@mail.ru

Резюме

Проведено исследование по влиянию сочетанного применения концентрата омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на основе жира нерпы с парентеральным введением препарата полипептидов коры головного мозга скота – кортексина – на ориентировочно-исследовательские реакции и адаптационные возможности крыс на модели экспериментальной гиперлипидемии. Как известно, состав миелиновых оболочек нейронов представлен сложным белково-липидным комплексом, входящим в состав клеточной мембраны, нарушение баланса которого приводит к ряду неврологических заболеваний. Целью исследования явилось экспериментальное подтверждение предположения о том, что сочетанное воздействие лекарственных средств на основе эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот и полипептидов на нейрометаболические процессы в нейронах будет более быстрым и «качественным», по сравнению с их применением по отдельности. Эксперимент проведен на крысах линии Wistar, у которых воспроизводили модель гиперхолестеринемии специальной атерогенной диетой. Фармакологические эффекты лекарственных средств оценивали в тестах «Открытое поле» и «Водный лабиринт Морриса». В ходе эксперимента выявлено, что крысы, находившиеся на атерогенной диете и получавшие сочетание концентрата ПНЖК с инъекциями кортексина, показывали повышение общей двигательной активности при снижении количества актов дефекации и груминга. Результаты тестов указывали на увеличение уровня пространственной памяти и ориентации, что говорит о высоком уровне приспособляемости и адаптации к новым условиям, снижении уровня тревожности. Полученные результаты выявили более выраженное и продолжительное ноотропное и адаптогенное действия комплексного использования, по сравнению с применением исследуемых средств в режиме монотерапии.

Ключевые слова: кортексин, полиненасыщенные жирные кислоты, гиперлипидемия, нейропротекция

Для цитирования: Сангадиева Т.И., Ламажапова Г.П., Сынгеева Э.В. Исследование ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кортексина с концентратом полиненасыщенных жирных кислот в условиях экспериментальной дислипидемии. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 150-154. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.23

Nootropic and Adaptogenic Effect of Combined Use of Cortexin with Polyunsaturated Fatty Acids Concentrate under Experimental Dislipidemia

Sangadiev T.I.¹, Lamazhapova G.P.^{1,2}, Syngeeva E.V.²

¹ Buryat State University (ul. Smolina 24a, Ulan-Ude 670000, Russian Federation); ² East Siberia State University of Technology and Management (ul. Klyuchevskaya 40v, Ulan-Ude 670013, Russian Federation)

Corresponding author: Tatyana I. Sangadiev, e-mail: sagakc@mail.ru

Abstract

Background. We studied the effect of combined application of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate, based on seals fat, with parenteral administration of brain cortex polypeptide preparation on cognitive-research reactions and adaptation of rats under experimental hyperlipidemia. The composition of the myelin sheaths of neurons is represented by a protein-lipid complex, which is a part of the cell membrane, the imbalance of which leads to a number of neurological diseases. The aim of the study was to confirm experimentally that the combined use of drugs, based on essential polyunsaturated fatty acids and polypeptides, would influence more effectively on neurometabolic processes in neurons, compared to their application separately.

Materials and methods. Wistar rats were used. They were on a special atherogenic diet to build the model of hypercholesterolemia. The pharmacological effects of drugs were evaluated in the Open Field and Morris Water Maze tests.

Results. The study found that in rats, who received a combination of polyunsaturated fatty acids concentrate with Cortexin injections, and undergoing atherogenic diet, the overall motor activity increased significantly in the Open field test, at the same time the number of acts of defecation and grooming decreased. The Morris Water Maze test results indicated an increase in the level of spatial memory and orientation, which shows a high level of adaptability and adaptation to new conditions, a decrease in the level of anxiety.

Conclusions. The results demonstrated a more pronounced and prolonged nootropic and adaptogenic action of the complex use in comparison with the use of the studied agents as monotherapy.

Key words: Cortexin, polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, neuroprotection.

For citation: Sangadiev T.I., Lamazhapova G.P., Syngeeva E.V. Nootropic and adaptogenic effect of combined use of Cortexin with polyunsaturated fatty acids concentrate under experimental dislipidemia. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 150-154. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.23

Отмечающиеся в последнее время активный рост промышленности и урбанизации населения, а также связанное с ним социально-экономическое напряжение в обществе приводят к развитию патологий со стороны нервной системы, среди которых первое место занимает группа цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность и инвалидизация населения от ЦВЗ занимает ведущее место [2, 3, 4]. Основными патогенетическими факторами при этом являются наследственная предрасположенность, стрессы, расстройства мозгового кровообращения, эндокринная и соматическая патология, длительный приём психотропных препаратов, экологическая обстановка [1, 2, 5]. Отмечается тенденция к увеличению количества детей с церебрально-органической патологией, возникающей на фоне внутриутробной гипоксии, асфиксии плода, родовых травм и др. [6]. Нарушения когнитивных функций считаются одними из первых и частых осложнений ЦВЗ, значительно влияющих на качество жизни [4, 7]. В настоящее время в арсенале препаратов, применяемых в лечении когнитивных нарушений, находятся лекарственные средства, влияющие на высшие нейронные функции, такие как ноотропы, нейропротекторы, адаптогены и витамины. Однако зачастую у синтетических препаратов имеется ряд побочных действий, которые ограничивают их применение [8]. Поэтому проблема разработки и внедрения в клиническую практику новых эффективных ноотропных средств преимущественно природного происхождения стоит в настоящее время особо остро [9, 10, 11].

Одним из представителей препаратов на основе природных полипептидов является кортексин [12, 13], который обладает ноотропным, нейропротективным, антиоксидантным и тканеспецифическим действиями. Установлено, что такие лекарства улучшают процессы обучения, защищают от нейротоксического действия, ингибируют перекисное окисление липидов, активируют метаболические процессы в клетках головного мозга [10].

Известно о высокой биологической активности длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно ω -3 ряда [9]. Выявлена их положительная роль в структуре фосфолипидов плазматических мембран нервных клеток головного мозга, реализации неспецифического иммунного ответа, противовоспалительных реакций и др. [14]. Они являются предшественниками физиологических веществ, вырабатываемых самим организмом, обеспечивающих многоуровневую регуляцию систем организма, проявляя тем самым высокий терапевтический эффект и повышая неспецифическую резистентность организма [15, 16, 17]. Основными природными источниками ω -3 ПНЖК являются водные биологические ресурсы. Исследования жирнокислотного состава липидов байкальской нерпы *Phoca (Pusa) Sibirica Gmel* показали, что её подкожный жир богат ПНЖК, в том числе эссенциальными (содержание эйкозопентаеновой кислоты достигает 4%) [18]. Эти данные указывают на высокую биологическую ценность и перспективность использования жира как источника для получения биологически активных добавок. Предполагается, что комплексное применение препаратов полипептидов с ПНЖК будет наиболее эффективным и длительным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение степени выраженности ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кор-

тексина с концентратом ПНЖК из жира нерпы на модели экспериментальной гиперхолестеринемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на белых крысах обоего пола линии Wistar массой 180–220 г, полученных из питомника НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарская государственная техническая академия». Предварительно все животные, использованные в эксперименте, получали стандартный рацион вивария и воду *ad libitum*. Животные содержались в виварии в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (GLP), а также с Приказом МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследования были проведены, согласно правилам, принятым «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 (Страсбург, 1986). Протокол исследований согласован с этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 2 от 05.09.2013 г.). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под лёгким эфирным наркозом.

Объектами исследования являлись концентрат ПНЖК на основе жира нерпы (СПК «Сухинский», Россия), полученный методом комплексобразования с мочевиной [19], а также препарат полипептидов коры головного мозга Кортексин (ООО ГЕРОФАРМ, Россия) и препарат сравнения из пирролидоновой группы ноотропов – Пирацетам (ФП АО ОБОЛЕНСКОЕ, Россия). Животные получали концентрат ПНЖК перорально в дозе 20 мг/кг ежедневно в течение 21 суток. Кортексин вводился внутримышечно 1 раз в день в дозе 4 мг/кг в течение 10 дней. Пирацетам вводился в виде внутримышечных инъекций ежедневно в дозе 8 мг/кг в течение 10 дней.

Экспериментальную гиперлипидемию вызывали согласно МУК 2.3.2.721-98.2.3.2 с использованием модели атерогенной гиперлипидемии с применением диеты, содержащей 5 % холестерина (BioChemica, Applichem), 0,3 % 6-метил-2-тиоурацила (Alfa Aesar), 1 % холевой кислоты (Sigma) и свиное сало в количестве 5 % от общей массы рациона животных взамен части зерновой смеси, в течение 21 дня.

Экспериментальные животные были разделены на шесть групп:

- 1-я группа – интактная (животные не подвергались никакому воздействию);
- 2-я группа – контрольная (животные получали атерогенную диету);
- 3-я группа – после атерогенной диеты животные получали инъекции Пирацетама;
- 4-я группа – после атерогенной диеты животные получали инъекции Кортексина;
- 5-я группа – после атерогенной диеты животные получали концентрат ПНЖК;
- 6-я группа – после атерогенной диеты животные получали концентрат ПНЖК и инъекции Кортексина в тех же режимах, что и 4-я и 5-я группы.

Крысы были протестированы в тесте «Открытое поле» [20]. «Открытым полем» служила площадка (100 × 100 см) с границами в виде непрозрачных бортов высотой 30 см. Площадка была разделена на 25 одинаковых квадратов. Наблюдение за поведением животных производили в течение 5 минут. Регистрировали уровень

горизонтальной активности – по количеству пересечённых периферических и центральных квадратов, а также вертикальной активности – по количеству вставания на задние лапки, число дефекаций, груминг.

Исследование пространственной ориентации и уровня памяти определяли в тесте «Водный лабиринт Морриса» [20]. Использовался бассейн диаметром 150 см и высотой 50 см. Бассейн был заполнен непрозрачной водой (подбеленной молоком) с температурой 26–28 °С. В бассейн была помещена круглая керамическая платформа высотой 14 см. Сначала крысу на 20 с помещали на платформу, после чего её помещали в воду на противоположной стороне бассейна и в течение 60 секунд животному позволяли найти платформу и взобраться на неё. Затем животное повторно опускали в воду на противоположной стороне бассейна и позволяли искать платформу. О пространственной ориентации и памяти судили по количеству выходов на платформу.

Количественные показатели, полученные в результате исследований, были обработаны статистическими методами, применяемыми для малых выборок, с определением средних величин (M) и стандартных ошибок (m). Степень статистической значимости (P) результатов была оценена с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия между данными в сравниваемых группах считали при вероятности, равной 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов проведённого исследования влияния изучаемых средств на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» установлено их положительное действие, которое было наиболее выраженным после введения комбинации полипептидного препарата и ПНЖК. Результаты, полученные в ходе эксперимента, приведены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в контрольной группе, по сравнению с интактными животными, отмечалось снижение показателей общей двигательной активности в целом на 21,2 %. Курсовое введение кортексина в сочетании с концентратом ПНЖК оказывало существенное положительное влияние в отношении двигательной активности подопытных животных после воспроизведённой гиперлипидемии. У крыс этой группы увеличился уровень общей двигательной активности, по сравнению с контролем, в

целом на 41,9 %, в большей степени благодаря увеличению уровня вертикальной активности. Так, число стоек увеличилось в 4,7 раза, в то время как горизонтальная активность – на 29,5 %. В группе комплексного применения исследуемых средств уровень общей двигательной активности был выше на 6,5 %, по сравнению с группами крыс, получавших ПНЖК и кортексин в режиме монотерапии. У этих же животных уровень общей двигательной активности был выше на 8 %, по сравнению с группой крыс, получавших пирацетам. Повышение двигательной активности происходило преимущественно благодаря увеличению вертикальной активности и количества выходов в центральную зону. Полученные данные указывают на то, что комплексное применение кортексина и концентрата ПНЖК стимулировало ориентировочно-исследовательскую активность подопытных крыс. На ускорение процесса адаптации под влиянием сочетанного применения Кортексин + ПНЖК указывало и повышение исследовательской реакции. Так, возросло число выходов крыс этой группы в центральную зону: в 3,19 раза – в сравнении с контролем; в 1,9 раза – в сравнении с группой крыс, получавших кортексин; в 1,3 раза – в сравнении с группой, получавшей концентрат ПНЖК в качестве монотерапии. Помимо этого, под влиянием комплексного применения исследуемых средств отмечалось уменьшение груминга на 60 % и числа болюсов – на 47 %, по сравнению с этими же показателями в контроле, что указывает на снижение уровня тревожности, а также на укорочение периода адаптации к новым предъявляемым условиям. Таким образом, комплексное применение кортексина и концентрата ПНЖК на фоне гиперхолестеринемии оказывало выраженное нейропротективное действие, улучшая когнитивную способность мозга при нормализации поведенческих реакций, снижении уровня тревожности и уменьшении периода адаптации к новым условиям среды. В целом положительное влияние комплексного применения по эффективности не уступало, а по некоторым показателям превосходило нейропротективное действие препарата сравнения – пирацетам.

Влияние комплексного применения на пространственную ориентацию и память

Наличие эффекта у тестируемых средств на обучение пространственной ориентации и памяти подопытных животных выявляли в модели «водный лабиринт Морриса», применяя протокол без предварительного

Таблица 1
Влияние комплексного применения концентрата ПНЖК с Кортексином на поведенческую активность крыс в тесте «Открытое поле»

Table 1
Influence of combined use of polyunsaturated fatty acids concentrate with Cortexin on behavior of rats in the "open field" test

Показатели	Группы животных					
	Интакт	Контроль	Пирацетам	Кортексин	ПНЖК	ПНЖК + Кортексин
Общая двигательная активность	81,83 ± 5,20	64,47 ± 5,35*	84,19 ± 8,32**	85,8 ± 6,2**	84,1 ± 7,8**	91,5 ± 7,9**
Горизонтальная активность	68,28 ± 5,31	61,1 ± 5,1	75,25 ± 6,09**	76,1 ± 6,5**	74,8 ± 5,9	79,11 ± 8,51**
Вертикальная активность	3,65 ± 0,81	1,34 ± 0,69*	4,92 ± 0,95**	5,4 ± 1,8*	4,7 ± 1,9**	6,42 ± 1,39**
Количество выходов в центральную зону	1,87 ± 0,15	1,45 ± 0,13*	2,51 ± 0,22**	2,40 ± 0,21**	3,61 ± 0,33**	4,67 ± 0,44**
Дефекация	8,13 ± 0,12	10,8 ± 0,8*	4,26 ± 0,39**	4,14 ± 0,66**	4,48 ± 0,39**	3,23 ± 0,37**
Груминг	3,21 ± 0,29	4,8 ± 0,3*	2,81 ± 0,27**	2,51 ± 0,23**	2,64 ± 0,21**	1,82 ± 0,16**

Примечание. Различия статистически значимы, по сравнению с данными * – в интактной группе, ** – в контрольной группе при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Показатели пространственной ориентации и памяти крыс в тесте «водный лабиринт Морриса»
(без предварительного ознакомления)

Table 2

Indices of spatial orientation and memory of rats in the "Morris water maze" test (without prior knowledge)

Показатели	Группы животных					
	Интакт	Контроль	Пирацетам	Кортексин	ПНЖК	ПНЖК + Кортексин
Число выходов на платформу	5,21 ± 1,03	2,53 ± 0,61*	5,27 ± 1,21**	6,15 ± 1,08**	5,21 ± 0,98**	7,34 ± 1,43**
Время нахождения платформы, с	4,01 ± 0,84	6,62 ± 1,34*	3,21 ± 0,41**	3,14 ± 0,69**	2,90 ± 0,72**	2,63 ± 0,30**

Примечание. Различия статистически значимы, по сравнению с данными * – в интактной группе, ** – в контрольной группе при $p \leq 0,05$.

ознакомления. Данные исследования приведены в таблице 2.

По результатам теста видно, что количество выходов на платформу в контрольной группе животных было в 2,06 раза ниже, чем в группе интакта. Также результаты теста «водный лабиринт Морриса» указывают на то, что при комплексном применении Кортексина с ПНЖК количество выходов на платформу у животных увеличилось в 2,9 раза, по сравнению с контрольной группой. Данный показатель у этой же группы животных был в среднем на 30,1 % больше, чем у крыс, принимавших оба средства в качестве монотерапии (в группе «Кортексин» – на 19,35 %, в группе «ПНЖК» – на 40,9 %), и на 39,3 % выше, чем в группе препарата сравнения. Что касается времени, которое требовалось животным для нахождения платформы, то у крыс, у которых было вызвано состояние гиперлипидемии, оно увеличилось на 65 %, по сравнению с интактом. В то же время данный показатель у животных при комплексном применении исследуемых средств был в 2,5 раза ниже, по сравнению с контрольной группой, и на 18 % ниже, по сравнению с группой крыс, принимавших пирацетам. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня пространственной памяти и ориентации при комплексном применении.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что при комплексном применении концентрата ПНЖК и кортексина происходит влияние сразу на два компонента клеточной мембраны – липидную и белковую. Известно, что в условиях гиперлипидемии происходит изменение соотношения фракций холестерина в атерогенную сторону, что в свою очередь приводит к нарушениям обмена нейроактивных молекул в центральной нервной системе (ЦНС), угнетению развития нейронов в гиппокампе [17]. В условиях патологии со стороны белковой части происходит дисбаланс между тормозными и активирующими системами, приводящий к нейродегенерации. При недостаточном поступлении в организм длинноцепочечных жирных кислот происходит нарушение липидного обмена. Как известно, в клетках верхних слоёв коры головного мозга здорового организма содержится 13 % докозагексаеновой кислоты (ДГК) и 9 % эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) – это одни из самых значимых концентраций для тела человека [16]. Важнейшая функция ЭПК и ДГК заключается в том, что они являются предшественниками синтеза тканевых гормонов – эйкозаноидов, – обладающих противовоспалительным, антиагрегационными эффектами. ДГК может превращаться в эндогормон – докозаноид, называемый нейротрофическим D [14]. Его основная функция заключается в защите нейронов от повреждений, например, от окисления. Аминокислотный состав кортексина, пред-

ставленный L-формами аминокислот и полипептидами массой до 1 Да, также обогащён такими микроэлементами, как магний, селен, литий, цинк, которые играют немаловажную роль в окислительно-восстановительных процессах клетки, регулируют работу ферментативных систем. Полипептидный состав кортексина оказывает влияние на восстановление баланса между ГАМК-ергической и серотонинергической системами, нарушение которого приводит к оксидативному стрессу и гибели нейрона [6]. Поэтому достаточное содержание ПНЖК в клетках мембран позволяет аминокислотному составу кортексина быстрее включиться в нейрометаболические процессы клетки и более «качественно», так как происходит восстановление нейрона сразу на двух уровнях – липидном и белковом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования показали, что комплексное применение кортексина и концентрата ПНЖК на основе жира нерпы оказывает более выраженное ноотропное и адаптогенное действие, чем использование этих же средств по отдельности, в условиях нарушения деятельности ЦНС, вызванного дислипидемическим состоянием организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Эпидемиология инсульта в России. В: Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Евзельман М.А. (ред.). *Неотложные состояния в неврологии: Труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России*. М.: Фаворъ, 2002: 16-21.
2. Сковцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005; (1): 10-12.
3. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России. В: Пирадова М.А., Фоякина А.В. (ред.). *Труды I Национального конгресса «Кардионеврология»*. М.: ООО «Диалог»; 2008: 7-10.
4. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives Neurology*. 1999; 56(3): 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
5. Гусев Е.И., Сковцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
6. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66697. doi: 10.1371/journal.pone.0066697
7. Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006; (11): 4-12.
8. Одинак М.М., Вознюк И.А. *Нарушения мозгового кровообращения: медикаментозная коррекция повреждения сосудов русла*. СПб.: Военно-медицинская академия; 2006.
9. Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека.

Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2012; 5(4): 352-386.

10. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. Многолетний опыт низко-дозированной пептидной нейропротекции в медицине. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015; 2(26): 147-153.

11. Яременко К.В. Адаптогены в фитотерапии. / *Российский фитотерапевтический съезд: сборник научных трудов (Москва, 14–16 марта 2008 года)*. М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения; 2008: 363-364.

12. Алифиров В.М., Дадасева М.Н., Доронин Б.М., Коваленко А.В., Локштанова Т.М., Мартынов М.Ю., и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; (4): 41-46.

13. Герасимова М.М. Влияние кортексина на терапию острого периода ишемического инсульта. В: Скоромец А.А., Дьяконов М.М. (ред.). *Кортексин. 5-летний опыт отечественной неврологии*. М.: Наука; 2006: 82-89.

14. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry*. N.Y.: Worth Publishers; 1993.

15. Bazan NG. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3): 205-211. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.024

16. Dyall SC, Michael-Titus A. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med*. 2008; 10(4): 219-235. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z

17. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(6): 595-605. doi: 10.2146/ajhp060164

18. Раднаева Л.Д., Пестерева О.В., Чиркина Т.Ф., Аверина Е.С., Бодоев Н.В. Исследование химического состава жира байкальской нерпы. *Химия в интересах устойчивого развития*. 1999; (7): 713-717.

19. Zhamsaranova SD, Lamazhapova GP, Syngееva EV. Development of a method to produce a concentrate of polyunsaturated fatty acids. *Biosci Biotech Res Asia*. 2014; 11(2): 59-64. doi: 10.13005/bbra/1440

20. Миронов А.Н. (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К; 2012.

REFERENCES

1. Vereshchagin NV, Varakin YuYa. Stroke epidemiology in Russia. In: Vereshchagin NV, Piradov MA, Evzelman MA. (eds.). *Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii: Trudy Vserossiyskogo rabocheego soveshchaniya nevrologov Rossii*. M.: Favor, 2002: 16-21. (In Russ.)

2. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Ayrinyan NYu. Stroke epidemiology in the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii*. 2005; (1): 10-12. (In Russ.)

3. Suslina ZA. Vascular diseases of brain. In: Piradova MA, Fon-yakina AV. (eds.). *Trudy Natsional'nogo kongressa «Kardioneurologiya»*. M.: ООО «Dialog». M.: ООО «Диалог»; 2008: 7-10. (In Russ.)

4. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and

outcome. *Archives Neurology*. 1999; 56(3): 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303

5. Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.)

6. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66697. doi: 10.1371/journal.pone.0066697

7. Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006; (11): 4-12. (In Russ.)

8. Odinak MM, Voznyuk IA. Cerebral circulation disorders: medically induced correction of injured bloodflow. SPb.: Voenno-meditsinskaya akademiya; 2006. (In Russ.)

9. Gladyshev MI. Essential polyunsaturated fatty acids and their food sources for people. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya*. 2012; 5(4): 352-386. (In Russ.)

10. Dyakonov MM, Shabanov PD. Long-term experience of low-dose peptide neuroprotection in medicine. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2015; 2(26): 147-153. (In Russ.)

11. Yaremenko KV. Adaptogens in phytotherapy. / *Rossiyskiy fitoterapevticheskiy sjezd: sbornik nauchnykh trudov (Moskva, 14–16 marta 2008 goda)*. M.: Izd-vo Federal'nogo nauchnogo kliniko-eksperimental'nogo tsentra traditsionnykh metodov diagnostiki i lecheniya; 2008: 363-364. (In Russ.)

12. Alifirova VM, Dadasheva MN, Doronin BM, Kovalenko AV, Lokshanova TM, Martynov MYu, et al. Clinical effectiveness and pharmacoeconomic characteristics of neuroprotection using low doses of Cortexin in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; (4): 41-46. (In Russ.)

13. Gerasimova MM. Effect of Cortexin on the treatment of acute period of ischemic stroke. In: Skoromets AA, Dyakonov MM. (eds.). *Korteksin. 5-letniy opyt otechestvennoy nevrologii*. M.: Nauka; 2006: 82-89. (In Russ.)

14. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry*. N.Y.: Worth Publishers; 1993.

15. Bazan NG. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3): 205-211. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.024

16. Dyall SC, Michael-Titus A. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med*. 2008; 10(4): 219-235. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z

17. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(6): 595-605. doi: 10.2146/ajhp060164

18. Radnaeva LD, Pestereva OV, Chirkina TF, Averina ES, Bodoev NV. Studying the chemical composition of Baikal seal fat. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*. 1999; (7): 713-717. (In Russ.)

19. Zhamsaranova SD, Lamazhapova GP, Syngееva EV. Development of a method to produce a concentrate of polyunsaturated fatty acids. *Biosci Biotech Res Asia*. 2014; 11(2): 59-64. doi: 10.13005/bbra/1440

20. Mironov AN. (ed.). *Guidelines on preclinical researches of medicinal products. Part 1*. M.: Grif i K; 2012. (In Russ.)

Сведения об авторах

Сангадиева Татьяна Ильинична – аспирант кафедры фармакологии и традиционной медицины, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», e-mail: Sagakc@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1167-0179>

Ламазхапова Галина Петровна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой «Биотехнология», ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: lamazhap@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Сынгеева Эржэна Владимировна – старший научный сотрудник Биотехнологического центра, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: syngееva@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4001-4047>

Information about the authors

Tatyana I. Sangadiev – Postgraduate at the Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Buryat State University, e-mail: Sagakc@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1167-0179>

Galina P. Lamazhapova – Dr. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Department of Biotechnology, East Siberia State University of Technology and Management, e-mail: lamazhap@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Erzhena V. Syngееva – Senior Research Officer at the Biotechnological Center, East Siberia State University of Technology and Management, e-mail: lamazhap@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4118-215X>