



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

1 (75) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

1 (75)

2025

январь

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.12.2024, Accepted: 03.01.2025, Published: 10.01.2025

УДК 591.48:615.015

**ДЕЙСТВИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ДОЗ
ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
МАКАК РЕЗУСОВ 13-14 ЛЕТ**

Аргун С.Н. <https://orcid.org/0009-0007-7885-7580>
Вязовая И.В. <https://orcid.org/0000-0003-1414-4067>

ГНУ ИЭПиТ «Институт экспериментальной патологии и терапии» АНА РА г. Сухум, ул.
Н.Я. Марра 9. ИНН1120021 Тел: +7840 226 79 27 Email: akademana@mail.ru
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
МЗ РФ 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121; Телефон: +7 (8512) 66-94-80;
e-mail: post@astgmu.ru.

✓ **Резюме**

Изучено влияние физиологических доз дегидроэпиандростерона (ДГЭА) на состояние высшей нервной деятельности (ВНД) низших обезьян (макак резусов) 13-14 лет. Целью явилось выявить влияние стероидного гормона ДГЭА на состояние ВНД до и после введения в различные периоды отдыха. Доказано, что эффект ДГЭА в физиологических дозах зависит как от возраста животных, так и от длительности введения нейростероидного гормона. У обезьян 13-14 лет наблюдалось улучшение показателей долговременной и оперативной памяти после введения препарата в течении коротких сроков (1месяц) и длительного сохранения эффекта (на протяжении двух и трех лет).

Ключевые слова: нейростероидный гормон, нервная деятельность, дегидроэпиандростерон, высшая, макаки резусы, память.

**EFFECT OF PHYSIOLOGICAL DOSES OF DEHYDROEPIANDRO STERONE ON
HIGHER NERVOUS ACTIVITY OF RHESUS MACACA 13-14 YEARS OLD**

Argun S.N. <https://orcid.org/0009-0007-7885-7580>
Vyazovaya I.V. <https://orcid.org/0000-0003-1414-4067>

State Scientific Institution IEPiT "Institute of Experimental Pathology and Therapy" ANA RA
Sukhum, st. N.Ya. Marra 9. INN1120021 Tel: +7840 226 79 27 Email: akademana@mail.ru
FSBEI HE "Astrakhan State Medical University"
Ministry of Health of the Russian Federation 414000, Astrakhan, Baku, 121; Phone: +7 (8512) 66-
94-80; e-mail: post@astgmu.ru.

✓ **Resume**

The influence of physiological doses of dehydroepiandrosterone (DHEA) on the state of higher nervous activity (HNA) of lower monkeys (rhesus monkeys) 13-14 years old was studied. The aim was to identify the effect of the steroid hormone DHEA on the state of GNI before and after administration during various periods of rest. It has been proven that the effect of DHEA at physiological doses depends on both the age of the animals and the duration of administration. In monkeys 13-14 years old, there was an improvement in long-term and operative memory after administration of the drug for a short period of time (1 month) and long-term preservation of the effect (for two and three years).

Key words: neurosteroid hormone, higher nervous activity, dehydroepiandrosterone, rhesus monkeys, memory.

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН ФИЗИОЛОГИК ДОЗАЛАРНИНГ 13-14 ЁШДАГИ РЕЗУС МАЙМУНЛАРИНИНГ ЮҚОРИ АСАБ ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИ

Аргун С.Н. <https://orcid.org/0009-0007-7885-7580>
Вязовая И.В. <https://orcid.org/0000-0003-1414-4067>

ИЕПит Давлат илмий муассасаси "Экспериментал патология ва терапия институти" АНА РА Сухум, ст. Н.Я. Марра 9. ИНН 1120021 Тел: +7840 226 79 27 Email: akademana@mail.ru
ФСБЕИ ҲЕ "Астрахан давлат тиббиёт университети"

Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги 414000, Астрахан, Боку, 121; Телефон: +7 (8512) 66-94-80; e-mail: post@astgmu.ru

✓ Резюме

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) нинг физиологик дозаларининг 13-14 ёшдаги настки маймунларнинг (резус макакалар) юқори асаб фаолияти (ЮАФ) ҳолатига таъсири ўрганилди. Мақсад ДГЭА стероид гормонининг турли хил дам олиш даврларида юборишдан олдин ва кейин ВНД ҳолатига таъсирини аниқлаш эди. ДГЭА нинг физиологик дозаларда таъсири ҳайвонларнинг ёшига ҳам, нейростероид гормонини қабул қилиш муддатига ҳам боғлиқлиги исботланган. 13-14 ёшдаги маймунлар препаратни қисқа муддат (1 ой) ва таъсирни узоқ муддатли сақлаб қолиш (икки ва уч йил) учун қўллашдан кейин узоқ муддатли ва операцион хотирада яхшиланишни кўрсатди.

Калит сўзлар: нейростероид гормон, асабий фаолият, Дегидроэпиандростерон, юқори, резус маймунлар, хотира.

Актуальность

Интерес к дегидроэпиандростерону (ДГЭА) стал значительно выше, после публикации результатов клинических исследований с применением физиологических (50 мг/сутки) и фармакологических (200-400 мг/сутки) доз препарата людям, старше 60 лет со значительным изменением качества жизни на фоне терапии в положительную сторону. Несмотря на массу публикаций (за последние 10 лет более 8000 научных работ), ответа на вопрос о биологическом значении ДГЭА так и нет [3]. Установлено также, что у обезьян наблюдаются возрастное снижение секреции гормона [2, 4]. В отличие от других, изученных стероидов, рецепторов специфического характера к ДГЭА не найдено. Недавно появились данные о наличии рецепторов к ДГЭА в эндотелии сосудов, но клонирование их пока не проведено.

В ходе исследований было открыто, что ДГЭА синтезируется у всех приматов, включая многие виды полубезьян. У грызунов гормон образуется в большом количестве мозговой тканью, а надпочечниками, практически не синтезируется. Полученные данные привели к оценке важной роли ДГЭА и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) в формировании и адекватном функционировании нервной ткани [7, 8].

Открытие зависимости выработки ДГЭА у человека от возраста, сыграло важную роль. Пик циркуляционной концентрации достигается в 25-30 лет, а потом к 65-70 годам, происходит его угасание (примерно 20% от пиковых концентраций). На этот возраст приходится повышенная частота заболеваний [37, 42], связанных с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой, костно-мышечной и нервной систем, что коррелирует с физиологическим снижением концентрации ДГЭА в организме человека. Проведенные исследования, позволяют также обозначить эффект ДГЭА в развитии эндокринных нарушений. 90% ДГЭА и ДГЭА-С синтезируется надпочечниками, остальные 10% образуется в гонадах [17, 35, 39].

При исследовании, в крови определяются самые высокие дозы ДГЭА-С из всех стероидов, включая кортизол. У мужчин он выше тестостерона более чем в 500 раз, у женщин – почти в 25000 раз превышает 17 β-эстрадиол. В 25 лет мужчины показывали уровень нейростероида в диапазоне 6-8 мкмоль/л, с возрастом стероид снижается, к 80 годам - ДГЭА-С был не выше 1,5 мкмоль/л [16, 21, 22, 28, 47-49].

Понимая особенности синтеза ДГЭА и ДГЭА-С, как нейрогормона, в условиях стресса можно зафиксировать его значительное сокращение. Величина кортизола при этом практически неизменна. Соотношение ДГЭА/кортизол уменьшается, что и формирует устойчивость

организма к факторам агрессии, а уменьшение соотношения ДГЭА-С/кортизол, способствует развитию и прогрессированию нарушений когнитивной сферы [23, 25, 33, 44, 45]. Полученные данные возродили интерес к более глубокому изучению ДГЭА.

Исследования показали, что приём ДГЭА улучшает память как у животных [20, 27], так и у молодых здоровых мужчин [14, 18]. Продукция глюкокортикостероидов надпочечниками у обезьян и человека исходная [12]. ДГЭА и ДГЭА-С, претерпевают с возрастом у обезьян одинаковые с человеком изменения. В эмбриогенезе, развитие надпочечников у обезьян идентично таковому у человека [19, 22, 24, 34, 40, 41, 46]. Нельзя опускать сходство у макак резусов и человека морфологического развития надпочечников в фетальных зонах, существующих в эмбриональном периоде только у приматов [38, 40, 42], корковое вещество надпочечников имеет четко выраженное разделение на три зоны (клубочковую, пучковую и сетчатую) [15, 38]. В старческом возрасте снижение уровня ДГЭА-С у обезьян имеет более значимый характер, по сравнению со снижением ДГЭА [1, 4-7, 11, 28, 30-32].

При хроническом стрессе, также как при онкогематологических заболеваниях [1, 6, 9, 10] у людей и приматов наблюдалось снижение уровня ДГЭА, прегненолона и 17-оксипрегненолона в крови [1, 6]. При исследовании у молодых обезьян и людей разного пола, при гемобластозе нарушения функционирования коры надпочечников были наиболее выраженными [13, 26, 29, 36, 43].

В связи с тем, что, пик концентрации ДГЭА приходится на возраст 25-30 лет, было интересно введение гормона обезьянам 13-14 лет. Уровень ДГЭА у них находился на пике, согласно возрасту, т.к. затем наблюдается физиологическое возрастное снижение его секреции [20, 47]. Данных о влиянии ДГЭА на обезьян макак резусов в возрасте его пиковых концентрации нет, так же не описаны влияния физиологических доз нейростероида на организм приматов. В научном мире высокий интерес вызывает его действие на когнитивные способности макак резусов, в период наибольшего циркуляционного пика.

Цель исследования - изучить влияния физиологических доз нейростероида на состояние высшей нервной деятельности низших обезьян 13-14 летнего возраста.

Материал и методы исследований

В исследовании участвовали 6 самцов макак резусов, содержащихся в привычной, знакомой обстановке. Нейрогормон ДГЭА вводился из расчета 1 мг/кг в персиковом масле раз в два дня, два месяца.

Высшую нервную деятельность (ВНД) изучали с использованием методики условных двигательных пищевых рефлексов (УДПР), которая дает возможность оценить условно-рефлекторную, долговременную память примата, а результат теста отсроченных реакций (ОР), давал оценку оперативной, кратковременной памяти (ОП).

Определяли: количество правильных и неправильных ответов - основной показатель, характеризующий общий уровень абстрактного мышления (оценивали в %); количество повторных (персеверативных) ответов – показатель ригидности мыслительных процессов, «застреваний» на неправильном варианте; латентность ответов с позитивным подкреплением после правильного ответа; латентность после неправильных ответов.

Тесты оперативной памяти выполнялись с задержкой 5 и 10 секунд с использованием специальной тестовой тарелки. Задержка при таком тестировании является основным функциональным звеном дистанционного поведения, так как в это время основные признаки условного раздражителя продолжают фиксироваться в кратковременной памяти.

Основными параметрами теста ОР был уровень положительных ответов (УПО) по назначенным дням тестирования: средний УПО по всем опытам (4-5 на каждом животном) при обеих отсрочках; определяли разницу по УПО между первым и последним днями тестирования, что дало возможность для определения положительной и отрицательной динамики выполнения теста.

Стереотип состоял из 14 выделенных положительных и 6 тормозных стимулов. Реагируя на положительный стимул (тон 1000 Гц), обезьяна нажимала на рычаг и получала пищевое вознаграждение (фрукты, печенье, конфеты). При подаче тормозного сигнала (тон 400 Гц) обезьяна должна была «выдержать дифференцировку» (не трогать рычаг). УДПР, как и все приобретенные рефлексы, вырабатывались поэтапно. Условно-рефлекторную деятельность

оценивали по степени управляемости рефлексов на оба сигнала в %, продолжительности скрытых условных рефлексов и количестве межсигнальных реакций. Во время эксперимента, обезьяны находились в клетке и могли свободно перемещаться. Тест проводился до введения ДГЭА (фоновый период), далее - после введения в дозе 1 мг/кг в течение одного, двух месяцев, а затем, в определенные дни, после прекращения инъекций. В фоновом периоде у всех 6 обезьян наблюдалось увеличение УВ теста ОР во все дни тестирования при 5- и 10-секундной задержке (Рисунок 1-6, Таблица 1).

При 5-ти секундной отсрочке, фиксировались показатели от 67% до 83%, а при 10-секундных отсрочках, показатели колебались в диапазоне от 53% до 75% (Рисунок 1-6). Через 1 месяц после инъекции показатели ОП по тесту ОР составил 67% - 93% при 5-секундных отсрочках и при 10-секундных 72% - 95 % (Рисунок 1-6).

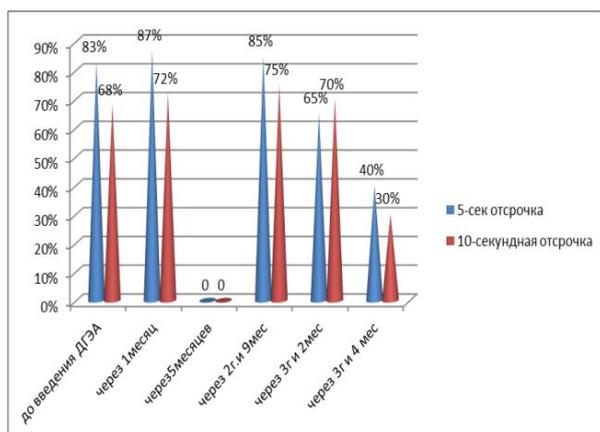


Рисунок 1 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке, обезьяна № 31623

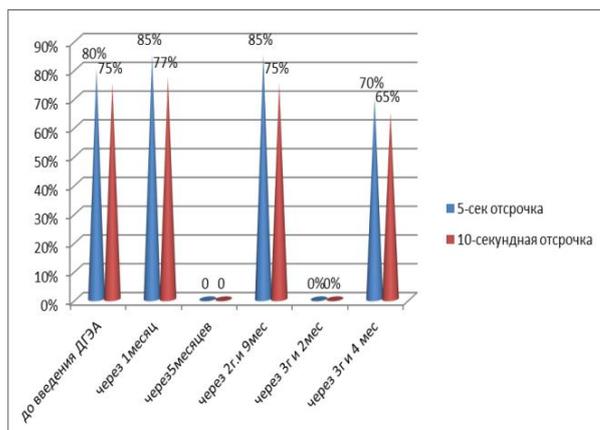


Рисунок 2 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке, обезьяна № 31635

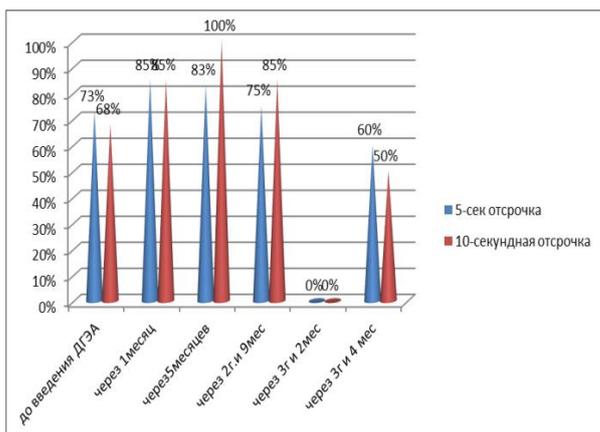


Рисунок 3 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке, обезьяна № 31636

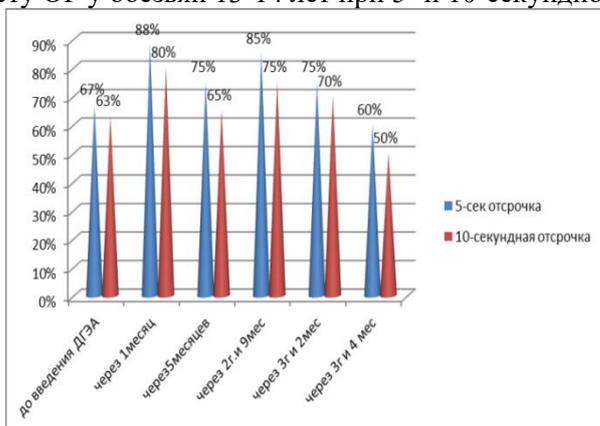


Рисунок 4 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке, обезьяна № 31631

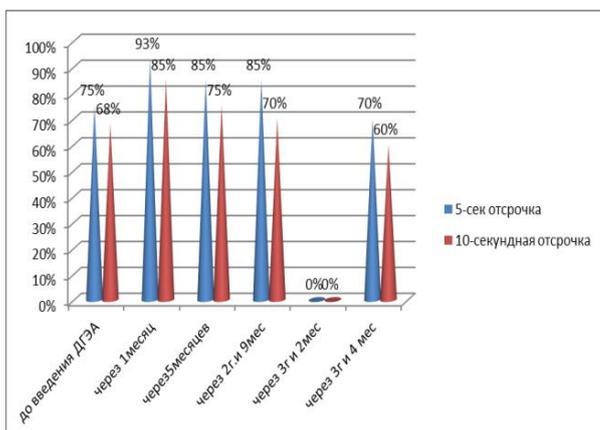


Рисунок 5 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке, обезьяна № 31670

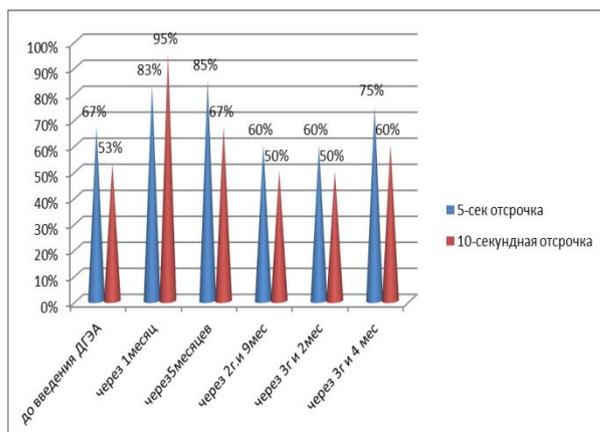


Рисунок 6 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке, обезьяна № 31662

Таблица 1 - Показатели состояния ОП до и после введения ДГЭА в течение 1 месяца, по тесту ОР у обезьян 13-14 лет при 5- и 10-секундной отсрочке

№	5 секунд (%)						10 секунд (%)					
	фон	1 мес.	5 мес.	2,9 лет	3,2 года	3,4 года	фон	1 мес.	5 мес.	2,9 лет	3,2 года	3,4 года
31623	83	7	0	5	5	0	68	2	0	0	5	0
31635	80	5	0	5	0	0	75	7	0	5	0	5
31631	67	8	5	5	5	0	63	0	5	5	0	0
31636	73,3	5	3	5	0	0	68,3	5	0	5	0	0
31662	67	3	5	0	5	5	53,3	5	8	0	0	0
31670	75	3	5	5	0	0	68,3	5	5	0	0	0

Как показали данные анализа экспериментального материала, в исходном периоде у всех обезьян 13-14 лет отмечался 100% уровень выполнения положительных условных рефлексов (Рисунок 7-12).

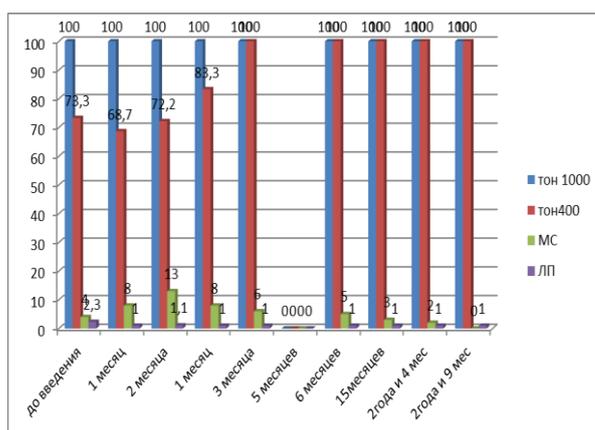


Рисунок 7 - УДПР обезьян 13-14 лет до и после введения ДГЭА в течение 1 и 2 мес., через 1, 3, 5, 6, 15 мес., 2,4 г. и 2,9 лет после окончания введения нейростероида, обезьяна № 31623

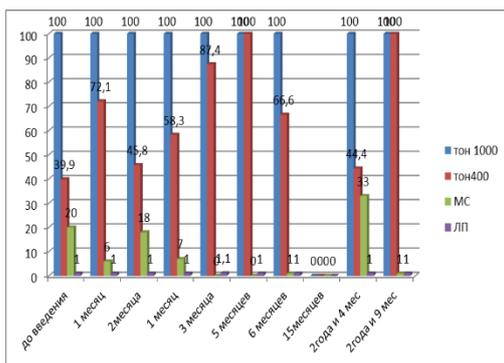


Рисунок 8 - УДПР обезьян 13-14 лет до и после введения ДГЭА в течение 1 и 2 мес., через 1, 3, 5, 6, 15 мес., 2,4 г. и 2,9 лет после окончания введения нейростероида, обезьяна № 31631

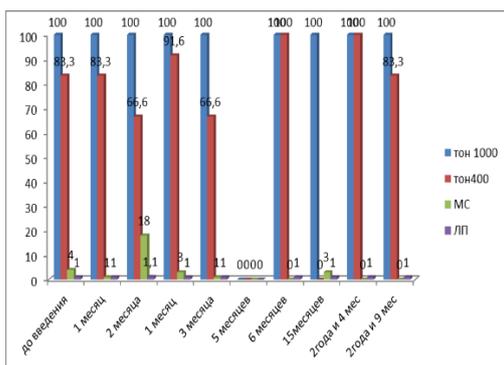


Рисунок 9 - УДПР обезьян 13-14 лет до и после введения ДГЭА в течение 1 и 2 мес., через 1, 3, 5, 6, 15 мес., 2,4 г. и 2,9 лет после окончания введения нейростероида, обезьяна № 31635

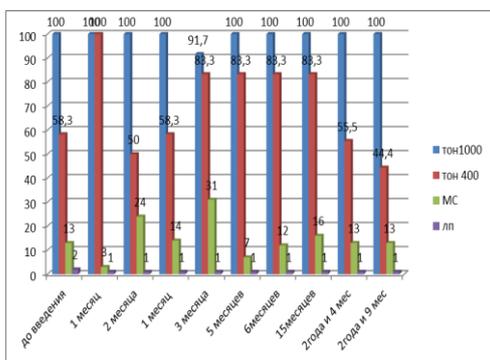


Рисунок 10 - УДПР обезьян 13-14 лет до и после введения ДГЭА в течение 1 и 2 мес., через 1, 3, 5, 6, 15 мес., 2,4 г. и 2,9 лет после окончания введения нейростероида, обезьяна № 31636

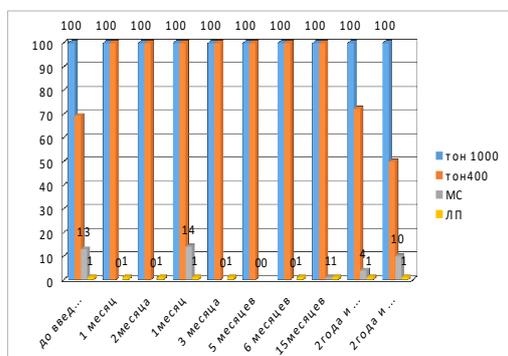


Рисунок 11 - УДПР обезьян 13-14 лет до и после введения ДГЭА в течение 1 и 2 мес., через 1, 3, 5, 6, 15 мес., 2,4 г. и 2,9 лет после окончания введения нейростероида, обезьяна № 31662

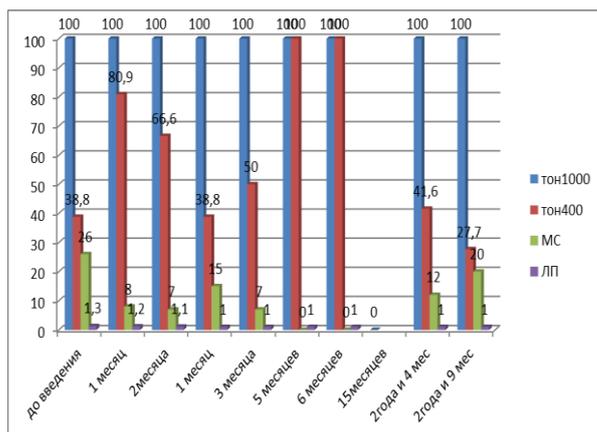


Рисунок 12 - УДПР обезьян 13-14 лет до и после введения ДГЭА в течение 1 и 2 мес., через 1, 3, 5, 6, 15 мес., 2,4 г. и 2,9 лет после окончания введения нейростероида, обезьяна № 31670

Уровень тормозных рефлексов был довольно высоким у 2/3 обследуемых животных от 58% до 83%, а у 1/3 (Рисунок 7, 9-11), составил 38% - 39% (Рисунок 8, 12). У этих обезьян отмечалось большое количество межсигнальных реакций (в среднем 20-26) и короткие латентные периоды 1-1,3 сек., т. е. у данных обезьян преобладал процесс возбуждения. Наиболее продолжительный латентный период был у животного № 31623 - 2,3 сек. (Рисунок 7). Высокий уровень тормозных рефлексов (выше 70%) и малое число межсигнальных реакций (Рисунок 4), свидетельствует об уравновешенности основных нервных процессов этой обезьяны.

Через 1 месяц после инъекций препарата у всех животных 13-14 лет отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение количества межсигнальных реакций, причем у половины обезьян, они полностью отсутствовали (Рисунок 8-10). Латентные периоды рефлексов были довольно короткими до начала введения, а после 1 месяца введения ДГЭА, составляли 1 с. у всех особей (Рисунок 7-12). Выполнение положительных рефлексов сохранялось на 100% уровне.

Тормозные рефлексы у обезьян изменялись неодинаково. У 2/3 особей величины показателя достоверно возросли (Рисунок 10, 11), причем у 2-х животных с наиболее низким УВ «дифференцировок» в 2 раза (Рисунок 8, 12).

Обезьяна с высоким исходным УВ рефлекса, показала отсутствие изменений его величины (Рисунок 9), а у другой, УВ снизился (Рисунок 7). После 2-х месяцев введения у 3-х животных УВ тормозных рефлексов возвращался к исходному (Рисунок 10, 11), у 2-х животных эффект ДГЭА сохранялся (Рисунок 11, 12). У особи № 31635, с наиболее высоким исходным УВ (свыше 80%) через 1 месяц после инъекций показатели выполнения тормозных рефлексов не изменялись, после 2 месяцев - достоверно снижались (до 66% ($p < 0,01$)), а к 6 месяцам, от начала эксперимента - фиксировалось постепенное повышение до 91,6-100% (Рисунок 9). На фоне введения препарата в течение 2-х месяцев, количество МСР резко увеличивалось до 18 по сравнению с показателем 4 - до начала введения ДГЭА (Рисунок 9). Таким образом, у этой обезьяны отмечался выраженный сдвиг нервных процессов в сторону доминирования возбуждения. Интересно, что через 5 и 6 месяцев после окончания инъекций («отдыха») у большинства животных, УВ тормозных рефлексов повышался до 100% (Рисунок 7-12), что на 30-40 % превышало как исходные показатели, так и УВ после 2- месячного введения ДГЭА. Количество МСР у половины обезьян не изменилось, а у второй половины, значительно увеличивалось ($p < 0,001$) (Рисунок 10) по сравнению с исходными данными и показателями после месячного введения препарата. Для этих животных характерным было повышение общего двигательного возбуждения и проявление агрессии на экспериментатора на фоне инъекций препарата. На протяжении всех этапов эксперимента УВ положительных рефлексов сохранялся на 100% уровне. Латентные периоды двигательных реакций оставались минимальными.

Таким образом, у животных 13-14 лет эффект ДГЭА был более выраженным после введения препарата в течение одного месяца. Два месяца терапии, приводили к увеличению анализируемых параметров выполнения УДПР, характеризующих состояние нервных

процессов возбуждения (Рисунок 7-12). После введения ДГЭА в течение 1 месяца у большинства животных анализируемые параметры ОП улучшались ($p < 0,001$) (Рисунок 4-6). По прошествии 2 месяцев инъекций показатели ОП у всех особей группы были сопоставимы с исходным. Через 5 месяцев после прекращения введения препарата, параметры ОП вновь улучшались ($p < 0,05$) также, как и показатели условно-рефлекторной деятельности. Через 3,2 года параметры снижались по сравнению с показателями после 2,9 лет отдыха (Рисунок 6, 8).

Результат и обсуждения

Исследования показали, что для обезьян макак - резусов 13-14 лет является закономерным устойчивостью протекторного действия в течение продолжительного времени (до 2-3 лет) после окончания введения ДГЭА. После плановых инъекции в течение двух месяцев данные о дальнейшем безинъекционном периоде от 1 до 6 месяцев показатели, что УДПР и ОП носят индивидуальный характер и зависят, в большей степени от фоновых данных. Получены достоверно улучшающиеся параметры тестов по сравнению с исходными после 6 месяцев и до 2,9 лет после прекращения инъекций.

По данным литературы, нейропротекторный эффект ДГЭА дозозависимый (низкие дозы - положительные эффекты, высокие дозы - нейротоксический эффект). [45]. Ежедневный прием 25-50 мг ДГЭА для пожилых пациентов с низким уровнем ДГЭА-С эффективен и безопасен. Прием высоких доз ДГЭА в молодом возрасте, может приводит к чрезмерному увеличению концентрации стероида в крови. Доза, которая применялась для эксперимента (50 мг/сут), признана оптимальной, меньшая доза (25 мг/сут), не дала достоверно значимых повышений уровня гормонов и не имела различий с группой плацебо [49].

Гончаров Н.П. с соавторами в исследовании обезьян «старческого» возраста после инъекций препарата в течение 1 месяца сделали вывод, что показатели ОП у всех макак были очень высокими (80%-95%). Отмечалась одинаковая последовательность и направленность положительных изменений исследуемых параметров выполнения УДПР и ОР. Отмечалась значимое увеличение реактивности центральной нервной системы на фоне сокращения латентного периода у обезьян после введения ДГЭА. У возрастных животных улучшились ОП и когнитивные характеристики.

Отсрочено, через 2-3 месяцев, уровень выполнения рефлекса (УВР) на положительные сигналы у обезьян достигал 100%, уменьшилось количество межсигнальных реакции. Нейропротекторный эффект ДГЭА у обезьян «старческого» возраста сохранялся на протяжении длительного периода после отмены ДГЭА.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую нейропротективную эффективность ДГЭА при его дефиците у низших обезьян различных возрастных групп. У старых животных он был выражен на протяжении длительного введения физиологических доз ДГЭА, и в отдаленный период, после прекращения введения. У подавляющего большинство обезьян 13-14 лет, происходило улучшение показателей долговременной и оперативной памяти после введения гормона в течение коротких сроков и сохранялось длительное время, после отмены инъекций. Физиологические дозы ДГЭА оказывали положительное влияние на ВНД в организме «старых» обезьян уже через месяц после введения. Двигательная активность, соматическое состояние, пищевая мотивация, густота и блеск шерстного покрова, также показали положительный потенциал.

Заключение

На нейропротекторный эффект ДГЭА у макак-резусов влияет не только возраст животных, но и длительность введения нейрого르몬а, что подтверждено в литературных источниках.

Обезьяны 13-14 лет и стареющие приматы показали в эксперименте закономерность устойчивости протекторного действия после окончания введения препарата в течение продолжительного времени (2-3 года).

После 2-месячных инъекции и далее от одного до шести месяцев отдыха у макак-резусов 13-14 лет динамика показателей УДПР и ОП носит индивидуальный характер и зависит от фоновых данных.

После 6 месяцев и до 2,9 лет после прекращения введения ДГЭА, происходит достоверное повышение параметров тестов сравнительно с исходными данными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анциферова Н. Д. Функция стероидпродуцирующих желез при старении, хроническом стрессе и коррекция репродуктивных нарушений: /Автореф. дис. д-ра биол. наук. - Новосибирск, 1997.
2. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Джокуа А.А., Баркая В.С., Кулава З.Я., Миквабия З.Я. Влияние нейростероида дегидроэпиандростерона на состояние высшей нервной деятельности старых обезьян. //Физиология человека, 2014;40(2):1-8.
3. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни- «Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение» ООО «Издательство товарищество «Адамант», 2004; 157 с.
4. Гончарова Н. Д., Лапин Б. А., Хавинсон В. Х. //Бюл. exper. биол. 2002;134(11):484-489.
5. Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А. //Пробл. эндокринологии. 1996;42(2-3):37-41.
6. Гончарова Н. Д. //Бюл. exper. биол. 1976;124(8):207-210.
7. Гончарова Н. Д. //Журн. эволюц. биохим. 1997;33(1):44-51.
8. Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. //Вопр. онкол. 1986;31(11):54-59.
9. Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. //Пробл. эндокринологии. 1988;34(6):27-31.
10. Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. //Экспер. онкол. 1985;7(3):47-50.
11. Гончарова Н.Д., Оганян Т.Э., Венгерин А.А., Лапин Б.А. // Альманах Геронтол. и гериатр. 2003;2:66-70.
12. Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А. //Пробл. эндокринологии. 1993;116(1):51-54.
13. Горлушкин В. М. Характеристика гормональной функции стероидпродуцирующих желез у самок павианов гамадрилов в норме и в условиях экстремальных воздействий: /Автореф. дис. канд. биол. наук. - Л., 1981.
14. Alhaj NA, Massey AE, McAllister-Williams RH. Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study. //Psychopharmacology (Berl). 2006;188(4):541-551.
15. Antsiferova N. D., Oganian T. E., Krylova R. I. //Advanc. Gerontol. (St Petersburg). 2000;5:32.
16. Arlt W., Haas J., Callies F., Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: Significant increase in circulating estrogens //J. Clin. Endocrinol. Me-tab. 1999;84(6):2170-2176.
17. Baulieu E.E., Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. //J Endocrinol. 1996;150:221-239. Review.
18. Baulieu E.E., Thomas G., Legrain S. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000;97(8):4279-4284
19. Baulieu E E¹, Thomas G., Legrain S., Lahlou N., Roger M., Debuire B., Faucounau V., Girard L., Hervy M P., Latour F., Leaud M C., Mokrane A., Pitti-Ferrandi H., Trivalle C., O de Lacharrière., Nouveau S., Rakoto-Arison B., Souberbielle J C., Raison J., Y Le Bouc., Raynaud A., Girerd X., Forette F Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000;97(8):4279-4284.
20. Bazin M-A, Kihel LE et al. The effects of DHEA, 3-hydroxy-5-androstane-6,17-dione, and 7-amino-DHEA analogues on short term and long term memory in the mouse. //Steroids, 2009;74:931-937.
21. Belanger A., Candas B., Dupont A., Cusan L., Diamond P., Gomez J.L., Labrie F. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40-to 80-year-old men. //Clin Endocrinol Metab., 1994;79(4):1086-1090.
22. Birkenhager-Gillesse E.G., Derksen J., Lagaay A.M. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. //Ann NY Acad Sci., 1994;719:543-552.
23. Bologna L., Sharma J., Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative reduce neuronal death and enhance astrocytic differentiation in brain cell cultures //J.Neurosci. Res.1987;17:225.
24. Buster J.E., Cassor P.R., Straudhn A.B., Dale D, Umstot E.S, Chiamori N, Abraham G.E. Postmenopausal steroid replacement with micronized dehydroepiandrosterone : preliminary oral bioavailability and dose proportionality studies. //Am J Obstet Gynec 1992;4:1163-1168.

25. Casson P.R., Santoro N., Elkind-Hirsch K. , Carson S. A., , Hornsby P. J., G. Abraham G., Buster J.E. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a sixmonth trial. //Fertil Steril 1998;70(1):107-10.
26. Christeff N., Gharakhanian S., Thobie N. , Rozenbaum W , Nunez EA. Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection. //J. Acquired Immune Defic. Syndr. 1992;5:841-846.
27. Ducharme N, Banks WA et al. Brain distribution and behavioral effects of progesterone and pregnenolone after intranasal or intravenous administration. //European Journal of Pharmacology, 2010;641:128-134.
28. Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C., Longcope C., McKinlay J.B. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. //Jclin Endocrinol Metab., 1994;79(5):1310-1316.
29. Goncharov N. P., Tavadian D. S., Powell J. E., Stevens V. C. //Endocrinology. 1984;115:129-135.
30. Goncharova N. D., Lapin B. A. //Baltic. J. Lab. Anim. Sci. 2001;11:87-97.
31. Goncharova N. D., Lapin B. A. //J. Med. Primatol. 2000;29(1):26-35.
32. Goncharova N. D., Lapin B. A. //Meehan. Ageing Dev. 2002;123:1191-1201.
33. Heshter O., Grossman A., Chatterton R.T. Jr. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. //Med Hypotheses, 1997;49(10):85-91.
34. Kennerson A. R., McDonald D. A., Adams J. B. //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1983;56:786-790.
35. Leinonen P., Ruukonen A., Kontturi M., Vihko R. Effects of estrogen treatment on human testicular unconjugated steroid and steroid sulfate production in vivo. //Jclin Endocrinol Metab., 1981;53(3):569-573.
36. Lindh A., Carlstrom K., Eklund J., Wilking N. Serum steroids *and* prolactin during *and* after major surgical trauma. //Acta Anaesthesiol. Scand. 1992;36:119-124.
37. Lucas J.A., Ahmed S.A., Casey M.L., MacDonald P.C. Prevention of autoantibody formation and prolonged survival in New Zealand Black /New Zealand white F1 mice fed dehydroepiandrosterone. Jclin Invest., 1985;75(6):2091-3.
38. Mapes S., Corbin C. J., Tarant al A., Conley A. //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1999;84:3382-3386.26.
39. McKenna T.J., Di Pietro DLBrown R.D., Strott C.A., Liddle G.W. Plasma 17-OH-pregnenolone in normal subjects. //Jclin Endocrinol Metab. 1974;39(5):833-841.
40. Mesiano S., Jaffe R. B. //Steroids. 1997;62(1):62-72.
41. Mesiano S., Katz S. L., Lee J. Y., Jaffe R. B. //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1997;82(5):1390-139632
42. Munson P.L., Galladher T.F., Koch F.C. Isolation of dehydroisoandrosterone sulfate from peripheral human plasma. //J Biol Chem., 1944;152(1):67-77.
43. Opstad P.K. Androgenic hormones during prolonged physical stress/sleep and energy deficiency. //J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1992;74(5):1176-1183.
44. Ozasa H., Kita M., Inoue t., Mori T. Plasma dehydroepiandrosterone ne-to-cortisol ratios as an indicator of stress in gynecologic patients. //Gynecol. Oncol., 1990;3702:178-182.
45. Parker L.N., Levin E.R., Lifrak E.T. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. //Jclin Endocrinol Metab., 1985;60(5):947-52.
46. Pepe G. Albrecht E. D. //Endocrine Rev. 1990;11:151-156.
47. Rotter J.I., Wong F.L., Lifrak E. T., Parker L.N. A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. //Metabolism 1985;34(8):731-736.
48. Thomas G., Frenoy N., Legrain S., Sebag-Lanoe R., Baulieu E.E., Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. //Jclin Endocrinol Metab., 1995;79(5):1273-1276.
49. Vermeulen A. Adrenal androgens and aging. In Genazzani A.R., Thijssen J.H.H., Siiteri P.R., eds. Adrenal androgens. London: Academic Press, 1980; 201-217.

Поступила 20.12.2024

