

ВЛИЯНИЕ НООПЕПТА НА НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕТЧАТКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ ЕЕ СОСУДОВ

© 2019 г. А. В. Колесников¹, А. В. Шулькин¹, *, О. И. Баренина¹, Е. Н. Якушева¹,
В. С. Кудрин², Р. У. Островская², М. Г. Узбекиев³, М. М. Шишкин⁴

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

²ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

³Московский НИИ психиатрии Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Поступила в редакцию 02.04.2018 г.

После доработки 20.04.2018 г.

Принята к публикации 27.04.2018 г.

В эксперименте на кроликах-самцах породы шиншилла изучено влияние дипептидного нейропротекторного препарата ноопепт на содержание биогенных аминов в сетчатке при тромбозе ее сосудов. Ишемическое поражение сетчатки моделировали внутривенным введением бенгальского розового в дозе 40 мг/кг массы с последующим транспупиллярным фокальным освещением белым светом височной сосудистой аркады в течение 10 мин. Ноопепт вводили внутривенно сразу после моделирования тромбоза в дозе 0.5 мг/кг массы, а затем три раза в день *per os* в дозе 10 мг/кг массы на протяжении всего эксперимента (до 14 сут). Установлено, что ишемия вызывает нарушение баланса нейромедиаторов сетчатки: повышение уровня аспартата и ГАМК, снижение содержания дофамина и таурина, уменьшение, а затем увеличение уровня глицина. Введение ноопепта сопровождается нормализацией уровня ГАМК, глицина и аспартата и повышением содержания дофамина.

Ключевые слова: ноопепт, фотоиндуцированный тромбоз сосудов сетчатки, нейромедиаторы, моделирование ишемии

DOI: 10.1134/S1027813319010114

ВВЕДЕНИЕ

Множественная химическая нейромедиация является универсальным принципом кодирования сигналов в нервной системе. Сетчатка, являясь эмбриологически и эволюционно частью нервной системы, сохраняет данный принцип, реализуя его посредством выработки более 10 нейромедиаторов, которые обеспечивают передачу информации между шестью основными типами нейронов [1].

При патологических состояниях баланс между нейромедиаторами нарушается, что вносит существенный вклад в их патогенез. В частности, при ишемии сетчатки происходит значительное высвобождение во внеклеточное пространство эндогенного глутамата, аспартата [2], γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина, дофамина и ацетилхолина [3].

Поэтому актуальным направлением современной фармакологии является поиск лекарственных препаратов, нормализующих содержание нейромедиаторов. Одним из таких веществ может являться оригинальный отечественный препарат

дипептидной структуры – ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина), синтезированный и изученный в ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”. В экспериментальных исследованиях показано, что ноопепт наряду с ноотропными, анксиолитическими свойствами обладает выраженной нейропротекторной активностью [4]. Одним из важнейших механизмов нейропротекторного действия ноопепта является способность подавлять развитие глутаматной эксайтотоксичности. Эти данные получены в экспериментах на срезах коры головного мозга крыс вистар *ex vivo* [5], на культуре зернистых клеток мозжечка [6] и иммортализованных гиппокампальных нейронах [7]. В нашей предыдущей работе установлена способность ноопепта ослаблять выраженность накопления глутамата в ишемизированной сетчатке [8].

Целью данного исследования явилось изучение влияния ноопепта на содержание тормозных и возбуждающих медиаторов сетчатки при экспериментальном тромбозе ее сосудов.

* Адресат для корреспонденции: 390026 Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой 2500–3000 г. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 199н от 1 апреля 2016 г.).

Моделирование тромбоза сосудов сетчатки (ишемизация) осуществлялось согласно методике, описанной нами ранее [9]. Для этого кроликам внутривенно вводили фотосенсибилизатор бенгальский розовый (Sigma-Aldrich) в дозе 40 мг/кг массы, а затем транспупиллярно облучали белым светом височную сосудистую аркаду в месте перегиба сосудов через край диска зрительного нерва в течение 10 мин.

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: а) интактные животные (без моделирования патологии, норма, пассивный контроль) ($n = 9$); б) кролики через 6 ч ($n = 14$), 12 ч ($n = 10$), 3 сут ($n = 8$), 5 сут ($n = 11$) и 14 сут ($n = 9$) после ишемизации и введения воды (активный контроль); в) животные через 6 ч ($n = 8$), 12 ч ($n = 8$), 3 сут ($n = 8$), 5 сут ($n = 8$) и 14 сут ($n = 8$) после ишемизации и лечения ноопептом. У каждого кролика для исследования брали по два глаза.

Ноопепт вводили в виде субстанции, растворенной в воде для инъекций, сразу после моделирования тромбоза сосудов сетчатки в дозе 0.5 мг/кг массы внутривенно, а затем три раза в день *per os* в дозе 10 мг/кг массы на протяжении всего эксперимента (препарат “Ноопепт”, “ОТС PHARM”) [8]. Животным серии активного контроля по той же схеме вводили воду для инъекций в эквивалентном объеме.

Эвтаназию животных осуществляли методом воздушной эмболии через 6 ч, 12 ч, 3 сут, 5 сут и 14 сут после ишемизации. Выделенный из патологического очага образец сетчатки измельчали в гомогенизаторе в 1 мл 0.1 н HClO_4 . Содержание ГАМК, аспартата, таурина, глицина определяли методом ВЭЖХ согласно модифицированной методике [10] с использованием колонки Hypersil ODS 5 μm , 4.6×250 . Регистрацию продуктов разделения проводили на флуоресцентном детекторе Agilent 1100, США, при длине волны возбуждения 230 нм и длине волны эмиссии 392 нм [9]. Содержание серотонина и его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), дофамина и его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), 3-метокситирамина (3-МТ) определяли с помощью метода ВЭЖХ (ионпарная хроматография) с электрохимической детекцией на хроматографе LC 304T (BAS, West Lafayette, США) [11].

Полученные результаты обрабатывали с помощью программ StatSoft Statistica 7.0 и “Биостат”. Характер распределения полученных данных

определяли по критерию Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий с показателями интактных животных оценивали тестом ANOVA при нормальном распределении данных, при распределении отличном от нормального – тестом Крускала–Уоллиса. При наличии статистической значимости парные сравнения осуществляли по критерию множественного сравнения Данна.

Различия между показателями ишемизированных кроликов, которым вводилась вода либо ноопепт, оценивали по критерию Стьюдента – при нормальном распределении данных, при распределении, отличном от нормального – критерием Манна–Уитни. Данные на графиках представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения – при нормальном распределении или в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – при распределении, отличном от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание ГАМК в группе нелеченых ишемизированных животных (активный контроль) резко повышалось, превышая на 5 и 14 сут нормальный уровень (пассивный контроль) на 811.7 и 395.8% ($p < 0.05$) соответственно. В группе ишемизированных животных, которым вводился ноопепт, содержание ГАМК нормализовалось и статистически значимо не различалось с показателями животных пассивного контроля. При этом уровень данного нейромедиатора в сетчатке животных, получавших ноопепт, через 6 и 12 ч от развития ишемии был выше показателей активного контроля на 60.9 и 52.2% ($p < 0.05$), а на 3, 5 и 14 сут был ниже их на 34.1, 86.9 и 70.8% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 1).

Содержание глицина в сетчатке у кроликов группы активного контроля снижалось через 6 и 12 ч после тромбоза на 43.8 и 18.2% ($p < 0.05$) по сравнению со значениями пассивного контроля, нормализовалось на 3 сут и превышало их на 259.9% ($p < 0.05$) и 116.1% ($p = 0.08$) на 5 и 14 сут соответственно. При введении ноопепта кроликам с ишемизированной сетчаткой уровень глицина достоверно не отличался от показателей интактных животных (пассивный контроль) на протяжении всего эксперимента. В то же время при сравнении показателей кроликов, получавших тестируемый препарат, и животных, которым вводили воду, показано, что на фоне введения ноопепта содержание глицина было выше через 6 и 12 ч на 127.8 и 94.9% ($p < 0.05$) и ниже через 5 и 14 сут на 63.5 и 47.2% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 1).

Уровень аспартата у нелеченых ишемизированных кроликов повышался на 5 и 14 сут эксперимента на 1193.3% ($p < 0.05$) и 953.34% ($p = 0.09$) по сравнению со значениями пассивного контро-

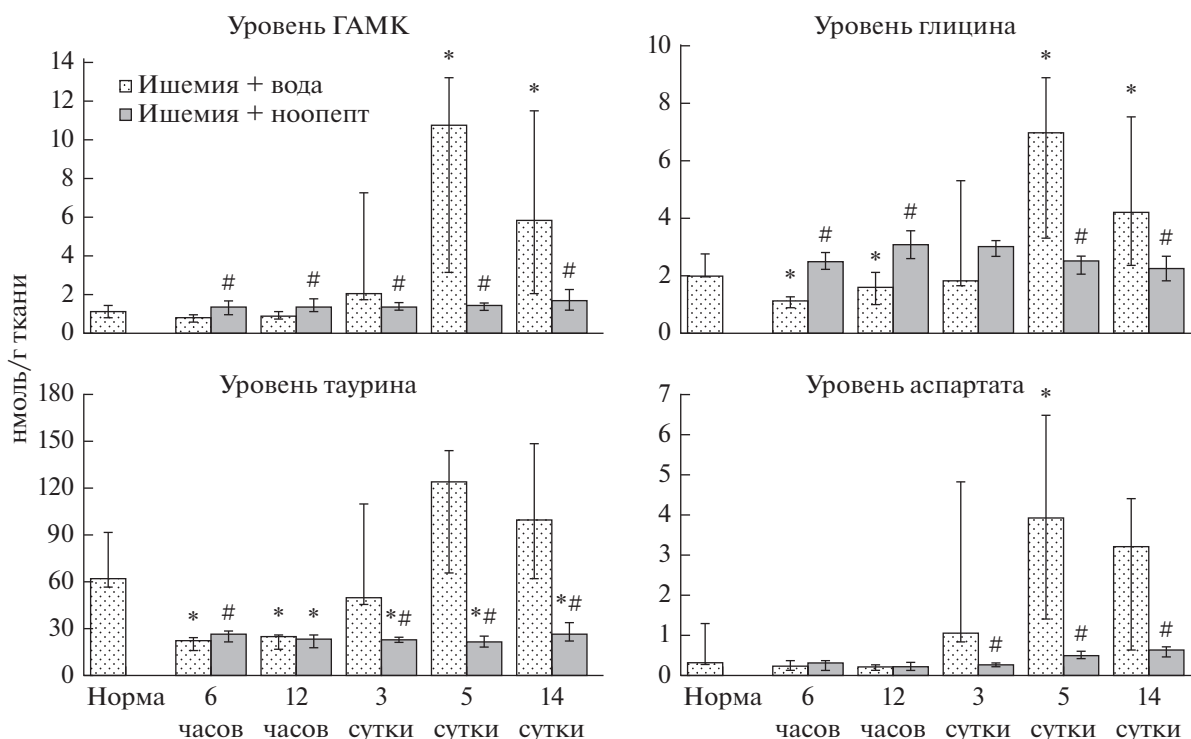


Рис. 1. Влияние ноопепта на уровень ГАМК, глицина, таурина и аспартата в сетчатке в разные сроки эксперимента (медиана, верхний и нижний квартили). * $p < 0.05$ – статистически значимые различия с исходными значениями (норма, пассивный контроль), # $p < 0.05$ – статистически значимые различия с показателями животных активного контроля.

ля. Введение ноопепта предотвращало изменение содержания аспартата, на протяжении всего исследования оно достоверно не отличалось от значений интактных животных. На 3, 5 и 14 сут эксперимента оно было ниже показателей активного контроля на 74.3, 87.4 и 80.7% ($p < 0.05$) (рис. 1).

Содержание таурина у нелеченых ишемизированных кроликов снижалось через 6 и 12 ч после моделирования окклюзии на 63.9 и 59.6% ($p < 0.05$), нормализовалось к 3 сут и в дальнейшем имело тенденцию к нарастанию по сравнению с показателями пассивного контроля. В группе кроликов, получавших ноопепт, уровень таурина снижался через 6 ч после моделирования окклюзии по сравнению с показателями нормы (пассивный контроль) и сохранялся сниженным до конца исследования. При этом содержание таурина у животных, получавших тестируемый препарат, было ниже показателей активного контроля на 3, 5 и 14 сут после моделирования патологии на 53.3, 82.9 и 73.1% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 1).

Уровень серотонина в сетчатке кроликов, получавших воду, снижался через 6 ч, 3 и 5 сут после моделирования ишемии на 77.4, 74.9 и 84.9% ($p < 0.05$), соответственно, по сравнению с показателями пассивного контроля. Аналогичные результаты

были получены в группе животных, получавших ноопепт: на 3, 5 и 14 сут содержание серотонина снижалось на 80.9, 58.4 и 44.9% ($p < 0.05$), соответственно, по сравнению с показателями нормы. При этом достоверных различий между группами ишемизированных животных получено не было (рис. 2).

Содержание 5-ОИУК (метаболит серотонина) в группе животных, получавших воду, и в группе кроликов, которым вводили ноопепт, на протяжении всего эксперимента достоверно от показателей нормы (пассивный контроль) не отличалось. В то же время на 3, 5 и 14 сут в группе животных, получавших ноопепт, оно было достоверно ниже, чем у нелеченых кроликов (активный контроль) на 83.3, 70.4 и 56.5% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 2).

Уровень дофамина в сетчатке животных группы активного контроля снижался через 6 и 12 ч после развития ишемии на 74.4 и 75.8% ($p < 0.05$), соответственно, а в остальные сроки эксперимента достоверно от показателей пассивного контроля не отличался. В отличие от этого, на фоне введения ноопепта содержание дофамина повышалось через 6 ч и 5 сут на 119.4% ($p < 0.05$) и 100.0% ($p < 0.05$), соответственно, по сравнению с показателями нормы (пассивного контроля).

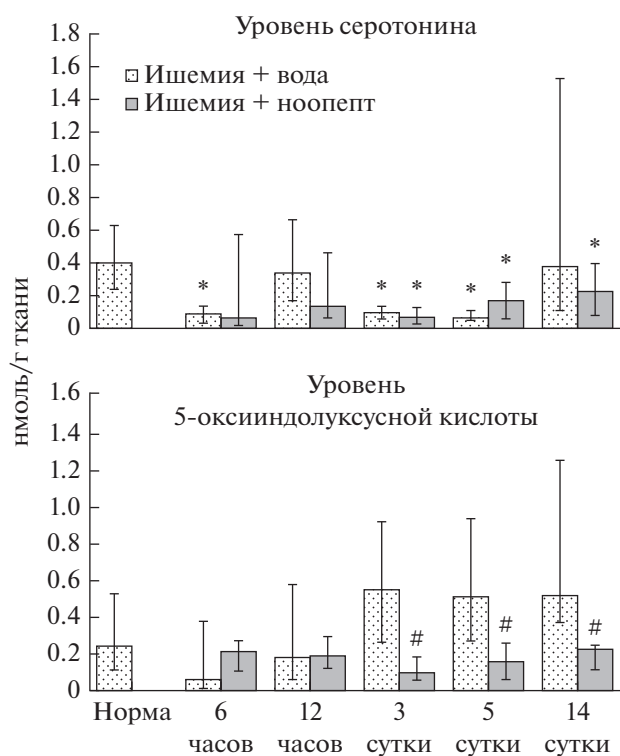


Рис. 2. Влияние ноопепта на уровень серотонина и его метаболита (5-оксииндолуксусной кислоты) в сетчатке в разные сроки эксперимента (медиана, верхний и нижний квартили). * $p < 0.05$ – статистически значимые различия с исходными значениями (норма, пассивный контроль), # $p < 0.05$ – статистически значимые различия с показателями животных активного контроля.

При этом во все исследуемые сроки (6 ч, 12 ч, 3 сут, 5 сут и 14 сут) данный показатель превосходил значения кроликов группы активного контроля (рис. 3).

Содержание 3-МТ (метаболит дофамина) в группе животных активного контроля во все исследуемые сроки достоверно от значений интактных кроликов (пассивный контроль) не отличалось. Аналогичным образом в группе животных, получавших ноопепт, уровень 3-МТ статистически значимо не отличался от показателей кроликов пассивного контроля. В то же время на 5 и 14 сут содержание 3-МТ в группе животных, получавших ноопепт, превосходило показатели кроликов активного контроля на 283.3 и 157.9% ($p < 0.05$) (рис. 3).

Уровень ДОФУК (метаболит дофамина) в сетчатке нелеченых животных повышался через 5 сут после ишемии на 474.9% ($p < 0.05$) по сравнению с нормой, а у кроликов, получавших ноопепт, достоверно не изменялся. При этом через 6 и 12 ч эксперимента содержание ДОФУК у животных, которым вводили ноопепт было выше показателей кроликов активного контроля на 262.2 и

83.5% ($p < 0.05$), соответственно, а на 3, 5 и 14 сут было их ниже на 59.5, 87.5 и 77.6% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 3).

Уровень ГВК (метаболит дофамина) в сетчатке кроликов, получавших воду и ноопепт, на протяжении всего эксперимента статистически значимо не изменялся по сравнению с показателями пассивного контроля. Однако, через 6 ч и 3 сут после моделирования окклюзии содержание ГВК у животных, получавших ноопепт, превышало показатели активного контроля на 388.6 и 66.6% ($p < 0.05$) соответственно (рис. 3).

При расчете отношения содержания ГВК к уровню дофамина в группе активного контроля было выявлено повышение данного показателя через 12 ч после моделирования тромбоза на 238.6% ($p < 0.05$) по сравнению с показателями пассивного контроля, а в группе, получавшей ноопепт, наоборот, отмечалось его снижение с 12 ч и до конца исследования ($p < 0.05$). При этом на протяжении всего эксперимента (за исключением 3 сут) отношение ГВК к дофамину в группе ноопепта было статистически значимо ниже значений активного контроля (рис. 4).

Отношение содержания ДОФУК к уровню дофамина (ДОФУК/дофамин) в группе активного контроля также повышалось по сравнению с нормой через 12 ч, 3, 5 и 14 сут после моделирования тромбоза, с максимальными изменениями на 5 сут (на 806.8%, $p < 0.05$). В группе животных, получавших ноопепт, отмечалось снижение отношения ДОФУК/дофамин по сравнению с нормой через 6 ч, 3, 5 и 14 сут с минимальным уровнем на 5 сут (на 50.8% ниже нормы, $p < 0.05$). При этом отношение ДОФУК/дофамин через 6, 12 ч, 3, 5 и 14 сут в группе ноопепта также было ниже, чем в группе активного контроля (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ГАМК и глицин являются основными тормозными медиаторами сетчатки. Наличие ГАМК выявлено в популяции горизонтальных, биполярных, амакринных и интерплексиформных клеток. Более половины всей популяции амакринных клеток содержат глицин. Аспартат является возбуждающим нейромедиатором и функционирует главным образом в синапсах фоторецепторов [1]. В физиологическом состоянии уровни нейромедиаторов во внеклеточном пространстве поддерживаются на стационарно низком уровне, так как нейроны и глия эффективно удаляют нейромедиаторы из синаптической щели после их высвобождения.

Во время ишемии и развития энергодефицита происходит внеклеточное накопление глутамата и других нейромедиаторов (ГАМК, глицин, аспартат) [2, 3], что и было подтверждено в настоя-

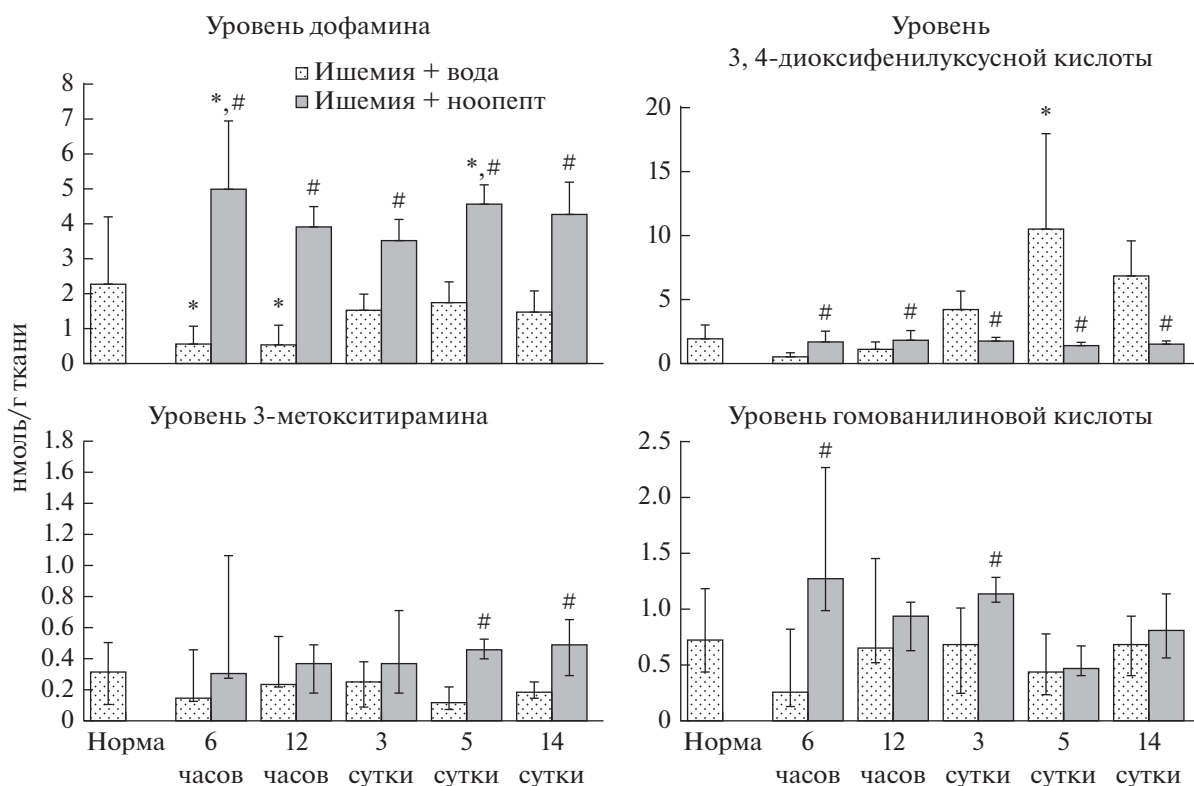


Рис. 3. Влияние ноопепта на уровень дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (среднее арифметическое и стандартное отклонение), 3-метокситирамина и гомованилиновой кислоты (медиана, верхний и нижний квартили) в сетчатке в разные сроки эксперимента. * $p < 0.05$ – статистически значимые различия с исходными значениями (норма, пассивный контроль), # $p < 0.05$ – статистически значимые различия с показателями животных активного контроля.

шем исследовании. В частности, нами показано, что в сетчатке при моделировании тромбоза ее сосудов у нелеченых животных (активный контроль), отмечалось повышение содержания ГАМК, глицина и аспартата на 5 сут эксперимента, а также увеличение уровня ГАМК на 14 сут.

Ранее нами было показано, что ишемизация сетчатки ведет к резкому нарастанию содержания в ней глутамата [8]. Известно, что возбуждающие медиаторы глутамат и аспартат, взаимодействуя со своими ионотропными рецепторами, могут вызывать чрезмерную деполяризацию и, в конечном счете, гибель клеток [12]. Тормозные медиаторы, такие как ГАМК и глицин, способны подавлять действие глутамата на нейроны, поскольку они вызывают гиперполяризацию и противодействуют деполяризации, вызванной глутаматом [13]. Таким образом, повышение уровня тормозных медиаторов (ГАМК, глицин), выявленное в настоящем исследовании, может вести к ослаблению нейротоксических эффектов возбуждающих аминокислот.

Применение ноопепта при тромбозе сосудов сетчатки вызывало нормализацию содержания аминокислот в сетчатке на протяжении всего эксперимента. Показатели, полученные на сетчатке

ишемизированных кроликов, леченых ноопептом, достоверно не отличались от показателей интактных животных (пассивный контроль). Это свидетельствует о том, что данный нейропротективный препарат восстанавливает нарушенный ишемией баланс нейромедиаторов в сетчатке.

Таурин – серосодержащая аминокислота, детектируемая преимущественно в амакринных клетках. Его содержание в сетчатке существенно превосходит уровень в мозговой ткани [14]. Считается, что таурин в сетчатке выполняет следующие функции: защита фоторецепторов на внешних сегментах палочек, подверженных воздействию света и химических веществ; регуляция транспорта Ca^{2+} внутрь клетки; регулирование сигнальной трансдукции за счет ингибирующего действия таурина на фосфорилирование белков [15].

Выявленная нами динамика изменения содержания таурина в сетчатке отличалась от динамики изменения ГАМК. Если содержание ГАМК в начальных сроках повреждения оставалось неизменным, для таурина отмечено его первоначальное снижение. В группе животных, получавшей ноопепт, уровень таурина снижался через 6 ч и сохранялся сниженным до конца исследования. При этом содержание таурина у опытных живот-

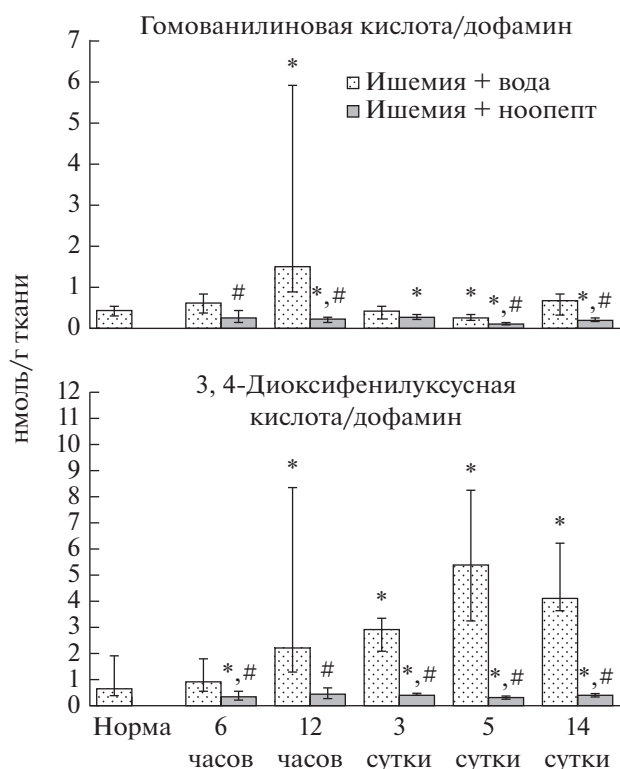


Рис. 4. Влияние ноопепта на соотношение гомованилиновая кислота/дофамин, 3,4-диоксифенилуксусная кислота/дофамин в сетчатке в разные сроки эксперимента (медиана, верхний и нижний квартили). * $p < 0.05$ – статистически значимые различия с исходными значениями (норма, пассивный контроль), # $p < 0.05$ – статистически значимые различия с показателями животных активного контроля.

ных было ниже и показателей активного контроля на 3, 5 и 14 сут после моделирования патологии. На данный момент трудно объяснить, с чем связано снижение содержания таурина в сетчатке на фоне введения ноопепта. Показано, что при концентрации Ca^{2+} 10–100 мкМ во внеклеточной среде таурин в присутствии АТФ стимулирует проникновение иона внутрь клетки [15]. Возможно, что при ишемии ноопепт, снижая уровень таурина, защищает клетки от перегрузки кальцием.

У большинства видов позвоночных животных серотонин обнаруживается только в небольшой популяции амакринных и биполярных нейронов. Функционирует ли серотонин в данных клетках как медиатор не известно [16]. В нашем исследовании содержание серотонина в ишемизированной сетчатке животных как в группе активного контроля, так и группе кроликов, получавших ноопепт, снижалось через 3 и 5 сут после моделирования патологии, при этом достоверных различий между изучаемыми группами не выявлено. По-видимому, полученные изменения содержа-

ния серотонина не вносят существенного вклада в развитие данной патологии.

В сетчатке позвоночных дофамин синтезируется и высвобождается специализированным типом амакринных клеток. Их активность стимулируется палочками, колбочками и меланопсин-экспрессирующими светочувствительными ганглиозными клетками сетчатки при освещении [1].

Уровень дофамина в сетчатке нелеченых кроликов снижался через 6 и 12 ч после развития ишемии. Отношение содержания ГВК к уровню дофамина повышалось через 12 ч после моделирования тромбоза, а отношение содержания ДОФУК к уровню дофамина повышалось через 12 ч, 3, 5 и 14 сут. Данные результаты свидетельствуют об ускорении метаболизма дофамина при ишемии сетчатки. Аналогичные результаты были получены в сетчатке кроликов при моделировании ишемии повышением внутриглазного давления. Было показано, что уровень дофамина при ишемии в течение 30 и 60 мин снижается и затем восстанавливается при реперфузии [17].

Важно подчеркнуть, что на фоне действия ноопепта содержание дофамина повышалось через 6 ч и 5 сут, отношение содержания ГВК к уровню дофамина и содержания ДОФУК к уровню дофамина снижалось через 3, 5 и 14 сут, что свидетельствует о повышении синтеза дофамина и замедлении его метаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что при моделировании тромбоза сосудов сетчатки происходит нарушение баланса ее нейромедиаторов: повышение уровня аспартата и ГАМК, снижение содержания дофамина и таурина, уменьшение, а затем увеличение уровня глицина. Введение ноопепта при данной патологии сопровождается нормализацией уровня ГАМК, глицина и аспартата и повышением содержания дофамина. Совокупность выявленных эффектов ноопепта позволяет считать целесообразным дальнейшее доклиническое изучение свойств ноопепта как цитопротектора сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвеева Н.Ю. // Тихоокеан. мед. журн. 2012. № 2. С. 66–70.
2. Benveniste H., Drejer J., Schousboe A., Diemer N.H. Neurochem. 1984. V. 43. P. 1369–1374.
3. Neal M.J., Cunningham J.R., Hutson P.H., Hogg J. // Neurochem. 1994. V. 62. P. 1025–1033.
4. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Эксперим. клин. фармакол. 2002. Т. 65. № 5. С. 66–72.

5. Ус К.С., Клодт П.М., Кудрин В.С., Сапронова А.Я., Островская Р.У., Угрюмов М.В., Раевский К.С. // Нейрохимия. 2006. Т. 23. № 2. С. 122–127.
6. Андреева Н.А., Стемальшук Е.В., Исаев И.К., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Викторов И.В. // Бюл. эксперим. биол. мед. 2000. Т. 130. № 10. С. 418–421.
7. Антипова Т.А., Николаев С.В., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // Бюл. эксперим. биол. мед. 2016. Т. 161. № 1. С. 68–71.
8. Колесников А.В., Шулькин А.В., Писклова М.В., Баренина О.И., Якушева Е.Н., Кудрин В.С., Островская Р.У., Узбеков М.Г., Шишкин М.М. // Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 1. С. 70–76.
9. Колесников А.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Баренина О.И., Узбеков М.Г., Кудрин В.С., Клодт П.М., Островская Р.У. // Нейрохимия. 2016. Т. 33. № 2. С. 164–168.
10. Pearson S.J., Czudek C., Mercer K., Reynolds G.P. // J. Neuronal. Transm. 1991. V. 86. P. 151–157.
11. Кудрин В.С., Мирошниченко И.И., Раевский К.С. // Нейрохимия. 1988. Т. 7. № 1. С. 3–8.
12. Brandstatter J.H., Hartveit E., Sasso Pognetto M., Wasle H. // Eur. J. Neurosci. 1994. V. 6. P. 1100–1112.
13. Schwartz-Bloom R.D., Sah R. // J. Neurochem. 2001. V. 77. P. 353–371.
14. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. // Журн. ГГМУ. 2005. № 1. С. 9–12.
15. Lombardi J.V. // Brain Research Reviews. 1991. V. 16. P. 151–169.
16. Максимова Е.М. // Сенсорные системы. 2008. Т. 22. № 1. С. 36–51.
17. Cao W., Drumheller A., Zaharia M., Lafond G., Brunette J.R., Jolicœur F.B. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993. V. 34. P. 3140–3146.

The Effect of Noopept on Neurochemical Changes in the Retina during the Experimental Thrombosis of Its Vessels

A. V. Kolesnikov^a, A. V. Shchul'kin^a, O. I. Barenina^a, E. N. Yakusheva^a, V. S. Kudrin^b, R. U. Ostrovskaya^b, M. G. Uzbekov^c, and M. M. Shishkin^d

^aRyazan State Medical University, Ryazan, Russia

^bZakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

^cMoscow Institute of Psychiatry, Ministry of Health, Moscow, Russia

^dPirogov National Medical Surgery Center, Ministry of Health, Moscow, Russia

We studied the effect of the neuroprotective dipeptide drug noopept on the level of biogenic amines in the retina during the thrombosis of its vessels in the experiments with male chinchilla rabbits. Ischemic lesion of the retina was modeled by intravenous administration of the rose bengal at a dose of 40 mg/kg body weight followed by the 10-min transpupillary focal illumination of the temporal vascular arcade with white light. Noopept was injected intravenously immediately after the thrombosis modelling at a dose of 0.5 mg/kg body weight and then, throughout the entire experiment (up to 14 days), was administered per os three times a day at a dose of 10 mg/kg body weight. It has been demonstrated that ischemia causes the following disturbances in the neurotransmitter balance in the retina: an increase in the aspartate and GABA levels, a decrease in the dopamine and taurine levels, and a decrease followed by an increase in the glycine level. Noopept administration leads to the normalization of GABA, glycine, and aspartate levels and an increase in the dopamine content.

Keywords: noopept, photoinduced retinal vascular thrombosis, neurotransmitters, ischemia modeling