

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

УДК 616.858:615.214

ПРЕОБЛАДАНИЕ НООТРОПНОГО ИЛИ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПЕПТИДОВ СЕЛАНК, СЕМАКС И НООПЕПТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТИ ИХ ВВЕДЕНИЯ МЫШАМ BALB/c И C57BL/6

© 2020 г. Е. В. Васильева¹, Е. А. Кондрахин¹, А. А. Абдуллина¹, Р. М. Салимов¹, Г. И. Ковалев^{1, *}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 06.01.2020 г.

После доработки 28.03.2020 г.

Принята к публикации 09.04.2020 г.

В тесте “закрытый крестообразный лабиринт” (ЗКЛ) проведено сравнение влияния внутрибрюшинного и интраназального пути введения в течение 5 дней пептидов селанк (300 мкг/кг/день), ноопепт (1 мкг/кг/день), семакс (0.6 мкг/кг/день), проявляющих анксиолитический и ноотропный эффекты, на поведение мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6, а также на NMDA- и mGluII-рецепторы мозга. У мышей линии BALB/c при обоих путях введения семакса, ноопепта, селанка улучшалась исследовательская активность и снижалась тревожность, но при внутрибрюшинном введении ярче проявлялся анксиолитический эффект, а при интраназальном – ноотропный. У мышей линии C57BL/6 ноопепт и селанк при обоих путях введения не влияли на эффективность исследовательского поведения, а также на тревожность, за исключением семакса, проявившего больший анксиогенный эффект при внутрибрюшинном введении по сравнению с интраназальным. У мышей линии BALB/c внутрибрюшинное введение ноопепта и интраназальное введение селанка увеличивало плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, интраназальное введение ноопепта и семакса – уменьшало, изменений характеристик mGluII-рецепторов не происходило. У мышей линии C57BL/6 внутрибрюшинное введение семакса и интраназальное введение ноопепта снижало количество мест связывания NMDA-рецепторов, а внутрибрюшинное введение ноопепта и оба пути введения семакса уменьшали плотность mGluII-рецепторов в коре мозга.

Ключевые слова: селанк, ноопепт, семакс, BALB/c, C57BL/6, ноотропное действие, тревожность, закрытый крестообразный лабиринт, гиппокамп, фронтальная кора, NMDA-рецепторы, mGluII-рецепторы, [³H]МК-801, [³H]LY354740

DOI: 10.31857/S1027813320030115

ВВЕДЕНИЕ

Селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролил-диацетат), семакс (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), ноопепт (этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролилглицина) относятся к ноотропным препаратам пептидной природы, при этом они оказывают также нейропротективные и анксиолитические свойства. Несмотря на общность фармакологических эффектов, эти средства обладают различиями в фармакокинетике и фармакодинамике, проявляют специфические для каждого свойства. Следует также отметить, что селанк и семакс в клинике применяются в виде назальных капель, а ноопепт – в виде таблеток.

Ранее нами было установлено, что инбредные мыши BALB/c характеризуются в сравнении с особями линии C57BL/6 меньшей эффективностью исследовательского поведения, большей тревожностью и двигательной активностью в условиях незнакомой обстановки крестообразного лабиринта [1], меньшей плотностью NMDA- и mGluII-рецепторов в гиппокампе и коре мозга, соответственно [2–4]. Этот факт позволил использовать мышей BALB/c как модель когнитивного дефицита и/или состояния повышенной тревожности и двигательной активности при сравнении с мышами C57BL/6. Для большинства известных ноотропов с различной химической структурой специфический эффект после субхронического введения сопровождается ростом плотности глутаматных рецепторов NMDA-типа в гиппокампе [5], в свою очередь, в процесс регуляции эмоционального состояния, особенно тревожности, активно вовлечены mGluII-рецепторы [6]. Несмотря на то, что

* Адресат для корреспонденции: 125315 Россия, Москва, ул. Балтийская, 8, тел.: 495 601 2051; e-mail: geo-kovalev@yandex.ru, msvb2006@yandex.ru.

селанк, ноопепт и семакс уже доступны на фармацевтическом рынке, нейрорецепторный компонент их действия до сих пор описан скудно. В связи с вышесказанным для исследования механизмов исследуемых препаратов в качестве мишени ноотропной составляющей были выбраны NMDA-рецепторы в гиппокампе, анксиолитической – mGluII-рецепторы в коре.

Таким образом, в данном исследовании было проведено сравнение эффектов селанка, ноопепта и семакса на поведенческие и рецепторные характеристики после внутрибрюшинного (в/б) и интраназального (и/н) введений препарата мышам инбредных линий C57BL/7 и BALB/c, различающихся как по фенотипу поведения в условиях незнакомой обстановки в закрытом крестообразном лабиринте, так и по исходному состоянию NMDA- и mGluII-рецепторов мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Исследования проводили на самцах мышей линий BALB/c и C57BL/6 массой 25–30 г (питомник “Столбовая”), которых содержали в виварии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова” в стандартных условиях со свободным доступом к воде и корму *ad libitum*, по 15 особей в клетке в течение 1-й нед. до начала эксперимента, на стандартной диете при 12-часовом световом режиме. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3-96 и 51000.4-96), Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики”. Эксперименты проводили с 10 до 16 ч, при этом животных в день эксперимента тестировали поочередно из каждой группы, равномерно распределяя влияние фактора времени на поведение животных в разных группах. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”. Животным посредством в/б и и/н (10 мкл, с использованием микропипетки фирмы Eppendorf) инъекций в течение 5 дней (субхроническое введение) ежедневно один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа – NaCl, 0.9%), либо препараты, растворенные в физрастворе (опытные группы).

Тест “закрытый крестообразный лабиринт” (ЗКЛ) применяли через 2 ч после последней инъекции изучаемых веществ. Сразу после окончания тестирования мышей декапитуировали, головной мозг извлекали на леду и выделяли префронтальную кору и гиппокамп по общепринятой схеме [7] для последующего проведения радиолигандного анализа.

Вещества

В экспериментах использовали при в/б и и/н путях введения дозу селанка (ЗАО ИНПЦ “Пептоген”, ИМГ РАН) 300 мкг/кг/день, ноопепта (ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”) 1 мг/кг/день, семакса (ОХФВБ ИМГ РАН) 0.6 мг/кг/день, при которых проявляются как ноотропный, так и анксиолитический эффекты [8, 9].

Для изучения рецепторного связывания использовали [³H](+)МК-801 (210 Кюри/ммоль) – селективный антагонист NMDA-рецепторов, [³H]LY354740 (42 Кюри/ммоль) – селективный антагонист mGluII-рецепторов соответственно. Оба лиганда были синтезированы д. х. н. Ю.А. Золотаревым в ОХФВБ ИМГ РАН (зав. отделом – акад. РАН Н.Ф. Мясоедов). Остальные реактивы были приобретены в коммерческих источниках.

Изучение поведения

Тест ЗКЛ является неинвазивным методом и основан на врожденной способности каждого животного к различной степени эффективности исследовательского поведения в новой обстановке [3, 10, 11]. Закрытый крестообразный лабиринт состоял из 4-х пластмассовых закрытых пустых отсеков, соединенных с центральным отсеком с помощью входных отверстий. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме с помощью программы Behavset регистрировали последовательность и продолжительность ее переходов из одного рукава в другой. Сессия завершалась после 12-ти визитов в боковые отсеки. Последующий анализ данных позволял выделить ряд показателей эффективности исследовательского поведения, тревожности и двигательной активности. Оценивали показатели тревожности (латентный период первого захода в боковой отсек и время пребывания в нем, F_ChTm и F_GITm), двигательной активности (общее время пребывания в центральном и боковых отсеках, T_ChTm и T_GITm) и спонтанной ориентации (длина первого полного обхода боковых отсеков – F_PtrN и количество полных обходов за сессию – PatrN) [12, 13].

Радиолигандный анализ

NMDA-рецепторы. Выделение плазматических мембран с NMDA-рецепторами гиппокампа. Выделение плазматических мембран гиппокампа проводили по модифицированным методам [14, 15]. После декапитации ткань немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при –80°C. В день эксперимента гиппокампы размельчали в гомогенизаторе Поттера “тефлон-стекло” в 10 объемах буфера № 1 (5 мМ HEPES, 4.5 мМ Tris, 0.32 М сахароза,

pH 7.6). Гомогенат разбавляли 50 объемами буфера № 2 (5 mM HEPES, 4.5 mM Tris, pH 7.6) и центрифугировали при 1000 g 10 мин на ультрацентрифуге “Optima L-70K” (“Beckman Coulter”). Супернатант сливали и вновь центрифугировали при 25000 g 20 мин. Для увеличения выхода белка эту операцию проводили дважды. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 2 и центрифугировали при 8000 g 20 мин. Супернатант и верхний коричневый осадочный слой сливали и центрифугировали при 25000 g 20 мин. Осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 3 (5 mM HEPES, 4.5 mM Tris, 1 mM Na₄EDTA, pH 7.6) и троекратно центрифугировали при 25000 g 20 мин. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 2 и однократно центрифугировали при 25000 g 20 мин. Конечный осадок сохраняли в 5 объемах буфера № 2 и замораживали в криопробирках в жидком азоте. В день анализа ткань размораживали, разбавляли в 10 объемах буфера № 2, центрифугировали при 25000 g 20 мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве буфера № 2.

Радиолигандный анализ NMDA-рецепторов.

Инкубационная смесь (конечный объем 0.5 мл) содержала 50 мкл [³H](+)МК-801, 250 мкл буфера и 200 мкл белковой суспензии мембран, для неспецифического связывания добавляли 50 мкл немеченного лиганда (+)МК-801, 1 мМ). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч.

mGluII-рецепторы. Выделение плазматических мембран с mGluII-рецепторами префронтальной коры мозга. Выделение mGluII-рецепторов проводили по методу [16]. После декапитации ткань немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при –80°C. В день эксперимента ткань мозга размельчали в гомогенизаторе Поттера “тефлон-стекло” в 25 объемах буфера (50 mM Tris-HCl, pH 7.1). Гомогенат центрифугировали при 48000 g 10 мин. Полученный осадок гомогенизировали в буфере (50 mM Tris-HCl, pH 7.1) и инкубировали при 37°C 10 мин, затем центрифугировали при 48000 g 10 мин. Осадок ресуспендировали в 5 объемах буфера и замораживали в криопробирках при –80°C. В день эксперимента мембраны размораживали и центрифугировали 3 раза в буфере (50 mM Tris-HCl, 2 mM MgCl₂, pH 7.4) 48000 g 10 мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве буфера (50 mM Tris-HCl, 2 mM MgCl₂, pH 7.4). Концентрация белка в образцах мембран составляла 0.25 мг/мл.

Радиолигандный анализ mGluII-рецепторов.

Инкубационная смесь (конечный объем 0.5 мл) содержала 50 мкл [³H]LY 354740, 200 или 250 мкл буфера (50 mM Tris-HCl, 2 mM MgCl₂, pH 7.4) и 200 мкл белковой суспензии мембран, для неспе-

цифического связывания добавляли 50 мкл немеченного лиганда (глутамат). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Жидкостно-сцинтилляционная спектрометрия

По окончании инкубации пробы фильтровали через стекловолокнистые фильтры GF/B (“Whatman”), предварительно смоченные в 0.3% полиэтиленимине в течение 2 ч при комнатной температуре. Каждую пробирку промывали два раза холодным буфером, затем фильтры промывали два раза тем же объемом буфера. Фильтры просушивали на воздухе, переносили в сцинтилляционные флаконы и заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола (4 г PPO, 0.2 г POPOP на 1 л толуола). Радиоактивность проб определяли на счетчике Tri-Carb 2900TR (“Perkin Elmer”) с эффективностью счета 42–46%. Концентрацию белка измеряли по стандартной методике Лоури.

Обработка и представление результатов

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. с привлечением методов параметрической и непараметрической статистики. Для анализа данных поведенческого теста применяли 3-х факторный дисперсионный анализ ANOVA, в котором независимыми переменными (факторами) являлись линия мышей (BALB/c или C57BL/6), путь введения (внутрибрюшинно или интраназально), тип терапии (растворитель или пептид). Межгрупповое сравнение согласно факторному плану (planned comparison) выполняли с помощью анализа контрастов ANOVA.

Результаты экспериментов по радиорецепторному связыванию *ex vivo* оценивали с помощью программы GraphPad Prism 4. Рассчитанные величины K_d и V_{max} отражают степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), соответственно. Для анализа насыщения и получения характеристик связывания V_{max} и K_d измеряли специфическое связывание для NMDA-рецепторов – от 1.25 до 20 нМ, для mGluII-рецепторов – от 12.5 до 200 нМ. Специфическое связывание рассчитывали как разницу между общим и неспецифическим связыванием. Для построения кривых насыщения радиоактивных лигандов каждая концентрация исследуемого вещества была взята в 2-х повторностях.

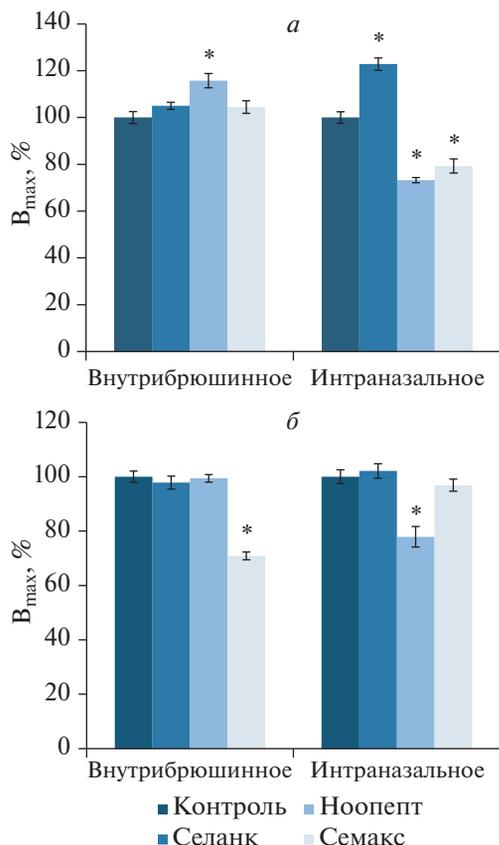


Рис. 1. Влияние внутрибрюшинного и интраназального введения селанка, ноопепта и семакса на связывание [³H]МК-801 с NMDA-рецепторами гиппокампа мышей BALB/c (а) и C57BL/6 (б). Примечание: * статистически значимые отличия от контроля ($p < 0.05$; t-тест Стьюдента; за 100% принято значение соответствующих контрольных групп животных).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поведение

Как видно из табл. 1–3, все пептиды после и/н введения мышам линии BALB/c оказывают ноотропное действие, что проявляется в улучшении поведения патрулирования, а именно, уменьшении числа заходов при первом патрулировании (F_PtrN), а после введения ноопепта и семакса — и в увеличении общего числа патрулирований лабиринта (PatrlN). Такой результат отсутствовал у мышей линии C57BL/6 за исключением увеличения общего числа патрулирований лабиринта (PatrlN) после внутрибрюшинного введения селанка.

У мышей линии BALB/c ноопепт и селанк при обоих путях введения оказывают анксиолитическое действие, что проявляется в уменьшении времени пребывания в центре при помещении в лабиринт (F_ChTm) и времени пребывания в тупике лабиринта при первом визите (F_GITm).

Семакс при и/н введении оказывал на данные показатели смешанное действие, увеличивая время пребывания в центре при помещении в лабиринт (F_ChTm) и уменьшая время пребывания в тупике лабиринта при первом визите (F_GITm). У мышей линии C57BL/6 ноопепт при обоих путях введения оказывал анксиогенное действие (увеличение времени пребывания в тупике лабиринта при первом визите), семакс оказывал смешанное действие, увеличивая время пребывания в центре при помещении в лабиринт и уменьшая время пребывания в тупике лабиринта при первом визите, а селанк не оказывал влияния на данные показатели.

Влияния изученных пептидов на общую двигательную активность в данном тесте (показатели T_ChTm и T_GITm) выявлено не было.

Радиорецепторный анализ *ex vivo*

В радиолигандном анализе *ex vivo* оценивали влияние в/б и и/н введений селанка, ноопепта и семакса на характеристики NMDA- и mGluII-рецепторов — V_{max} и K_d . Во всех группах пептиды не изменяли величин K_d по сравнению с контролем. На рис. 1 и 2 представлены сводные данные по влиянию в/б и и/н введений трех пептидов на плотность глутаматных рецепторов мозга мышей линий C57BL/7 и BALB/c, данные по величине V_{max} указаны в %, за 100% принято значение соответствующих контрольных групп животных.

У мышей BALB/c в/б введение ноопепта и и/н введение селанка увеличивают на 16% ($V_{max, \text{ноопепт}} = 2374 \pm 62$) и 23% ($V_{max, \text{селанк}} = 2770 \pm 60$), соответственно ($p < 0.05$, t-тест Стьюдента), а и/н введение ноопепта и семакса уменьшает на 27% ($V_{max, \text{ноопепт}} = 1577 \pm 24$) и 21% ($V_{max, \text{семакс}} = 1660 \pm 63$), соответственно ($p < 0.05$, t-тест Стьюдента), количество мест связывания NMDA-рецепторов гиппокампа. У мышей C57BL/6 в/б введение семакса и и/н введение ноопепта уменьшает на 29% ($V_{max, \text{семакс}} = 1800 \pm 36$) и 22% ($V_{max, \text{ноопепт}} = 2205 \pm 106$) соответственно ($p < 0.05$, t-тест Стьюдента), плотность NMDA-рецепторов.

При обоих путях введения всех трех пептидов у мышей BALB/c не происходило изменений характеристик mGluII-рецепторов в префронтальной коре мозга, у мышей C57BL/6 под влиянием в/б введения ноопепта и обоих введений семакса плотность mGluII-рецепторов коры мозга уменьшалась на 19% ($V_{max, \text{ноопепт}} = 981 \pm 73$), 18% ($V_{max, \text{семакс}} = 986 \pm 79$) и 16% ($V_{max, \text{семакс}} = 1007 \pm 76$), соответственно ($p < 0.05$, t-тест Стьюдента).

Регуляторные пептиды являются универсальными эндогенными биорегуляторами клеточных функций в организме человека, среди которых

Таблица 1. Результаты 3-факторного дисперсионного анализа влияния селанка на поведение мышей и сравнение групп согласно факторному плану с помощью анализа контрастов. Независимыми факторами являются линия мышей (BALB/с или C57BL/6; Линия), путь введения – внутривенно (в/б) или интраназально (и/н) (Путь введения), тип терапии – растворитель (Физраствор) или селанк (Вещество)

Факторы		Параметры																	
		F_PtrN			PatrlN			F_ChTm			F_GlTm			T_ChTm			T_GlTm		
		Df	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	
Линия мышей	1	1.79	0.18	0.83	0.37	15.57	<0.00	10.74	<0.00	7.12	0.01	19.40	<0.00	<0.00	<0.00	19.40	<0.00		
Путь введения	1	0.04	0.84	3.15	0.08	17.78	<0.00	3.59	0.06	19.42	<0.00	22.17	<0.00	<0.00	<0.00	22.17	<0.00		
Вещество	1	4.83	0.03	1.37	0.24	3.86	0.05	0.02	0.89	0.51	0.48	0.05	0.83	0.83	0.05	0.05	0.83		
Линия*Путь введения	1	0.02	0.90	0.81	0.37	5.67	0.02	2.81	0.10	0.27	0.61	14.43	<0.00	<0.00	<0.00	14.43	<0.00		
Линия*Вещество	1	3.49	0.06	4.42	0.04	7.69	0.01	0.01	0.94	0.52	0.47	0.10	0.75	0.75	0.10	0.10	0.75		
Путь введения*Вещество	1	0.11	0.74	0.00	0.97	0.16	0.69	0.01	0.94	0.02	0.88	1.94	0.17	0.17	0.02	1.94	0.17		
Линия*Путь введения*Вещество	1	4.81	0.03	2.25	0.14	0.02	0.89	0.33	0.57	1.33	0.25	2.16	0.14	0.14	1.33	2.16	0.14		
№ группы	Линия	Путь введения	Вещество	N	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	
1	BALB/с	в/б	Физраствор	11	6.2	0.4	2.0	0.2	7.7	1.0	1.0	12.9	6.6	6.6	59.0	6.1	88.8	14.7	
2	BALB/с	в/б	Селанк	14	5.5	0.5	1.7	0.2	4.5&	1.2	1.2	14.8	7.4	7.4	64.6	6.9	119.2	16.5	
3	BALB/с	и/н	Физраствор	15	6.8	0.4	1.7	0.2	12.6	1.0	1.0	14.8	6.3	6.3	43.6	5.9	108.8	14.2	
4	BALB/с	и/н	Селанк	15	5*	0.4	1.8	0.2	9&	1.0	1.0	10.9	6.3	6.3	38.1	5.9	80.5	14.2	
5	C57BL/6	в/б	Физраствор	16	5.9	0.4	1.6	0.2	4.5	1.0	1.0	37.9	6.3	6.3	53.5	5.9	191.1	14.2	
6	C57BL/6	в/б	Селанк	15	5.0	0.4	2.1**	0.1	5.4	1.0	1.0	35.3	6.1	6.1	43.1	5.7	184.9	13.7	
7	C57BL/6	и/н	Физраствор	15	5.2	0.4	1.5	0.2	6.2	1.0	1.0	19.2	6.3	6.3	32.6	5.9	103.2	14.2	
8	C57BL/6	и/н	Селанк	15	5.9	0.4	1.7	0.2	6.4	1.0	1.0	21.2	6.3	6.3	30.8	5.9	98.5	14.2	

* значимое отличие от группы 3; $F(1,108) = 9.2, p = 0.003$;

** значимое отличие от группы 5; $F(1,108) = 6.08, p = 0.015$;

& значимое отличие от групп 1 и 3; $F(1,108) = 10.6, p = 0.002$.

Таблица 2. Результаты 3-факторного дисперсионного анализа влияния ноопепта на поведение мышей и сравнение групп согласно факторному плану с помощью анализа контрастов. Независимыми факторами являются линия мышей (BALB/с или C57BL/6; Линия), путь введения – внутривенно (в/в) или интраназально (и/н), тип терапии – растворитель (Физраствор) или ноопепт (Вещество)

Факторы		Параметры																	
		F_PtrN			PatrN			F_ChTm			F_GTm			T_ChTm			T_GTm		
		Df	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	
Линия мышей	1	1.00	0.32	2.84	0.09	5.43	0.02	9.83	<0.01	0.05	0.83	<0.01	0.05	0.82	0.05	0.82	7.53	<0.01	
Путь введения	1	1.39	0.24	2.67	0.10	9.44	<0.01	0.05	0.82	2.22	0.14	0.05	0.82	2.22	0.14	0.05	0.82	0.82	
Вещество	1	2.11	0.15	8.25	<0.01	6.81	0.01	1.48	0.23	0.10	0.76	2.22	0.14	0.05	0.82	2.22	0.14	0.14	
Линия*Путь введения	1	2.39	0.12	1.48	0.23	5.54	0.02	27.80	<0.01	3.44	0.07	1.19	0.28	1.19	0.28	1.19	0.28	0.28	
Линия*Вещество	1	3.20	0.08	2.11	0.15	1.68	0.20	21.37	<0.01	1.12	0.29	3.15	0.08	3.15	0.08	3.15	0.08	0.08	
Путь введения*Вещество	1	3.74	0.06	5.13	0.03	0.03	0.86	0.15	0.70	1.75	0.19	0.31	0.58	0.31	0.58	0.31	0.58	0.58	
Линия*Путь введения*Вещество	1	2.92	0.09	3.30	0.07	3.89	0.05	0.96	0.33	0.54	0.46	2.24	0.14	2.24	0.14	2.24	0.14	0.14	
№ группы	Линия	Путь введения	Вещество	N	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	
1	BALB/с	в/б	Физраствор	81	5.7	0.1	1.9	0.1	12.3	0.7	9.0	0.7	38.3	1.6	86.8	3.8	86.8	3.8	
2	BALB/с	в/б	Ноопепт	13	5.8	0.4	1.9	0.1	5.7&	1.7	6.5#	1.8	43.9	4.0	91.2	9.5	91.2	9.5	
3	BALB/с	и/н	Физраствор	10	6.5	0.4	1.5	0.1	11.1	1.9	16.9	2.0	39.0	4.6	87.4	10.9	87.4	10.9	
4	BALB/с	и/н	Ноопепт	8	4.8*	0.5	2.3**	0.2	8.6	2.1	11#	2.2	41.2	5.2	79.2	12.2	79.2	12.2	
5	C57BL/6	в/б	Физраствор	47	5.0	0.2	2.1	0.1	3.1	0.9	14.9	0.9	34.6	2.1	96.0	5.0	96.0	5.0	
6	C57BL/6	в/б	Ноопепт	14	5.1	0.4	2.2	0.1	4.1	1.6	21.4##	1.7	38.3	3.9	104.1	9.2	104.1	9.2	
7	C57BL/6	и/н	Физраствор	12	5.8	0.4	1.8	0.1	11.9	1.7	7.4	1.8	49.9	4.2	91.1	9.9	91.1	9.9	
8	C57BL/6	и/н	Ноопепт	9	5.8	0.4	2.0	0.2	7.9	2.0	15.3##	2.1	41.9	4.9	126.5	11.5	126.5	11.5	

* Значимое отличие от группы 3; F(1,186) = 7.92, p = 0.005; # значимое отличие от групп 1 и 3; F(1,186) = 5.56, p = 0.019; ** значимое отличие от группы 3; F(1,186) = 11.8, p = 0.001; ## значимое отличие от групп 5 и 7; F(1,186) = 17.83, p < 0.001; & значимое отличие от группы 1; F(1,186) = 13.64, p < 0.001.

Таблица 3. Результаты 3-факторного дисперсионного анализа влияния семакса на поведение мышей и сравнение групп согласно факторному плану с помощью анализа контрастов. Независимыми факторами являются линия мышей (BALB/c или C57BL/6; Линия), путь введения – внутривенно (в/б) или интраназально (и/н), тип терапии – растворитель (Физраствор) или семакс (Вещество)

Факторы		Параметры																	
		F_PtrN			PatrIN			F_ChTm			F_GITm			T_ChTm			T_GITm		
№ группы	Линия мышей	Путь введения	Вещество	Df	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	
1	Линия мышей	Путь введения	Вещество	1	58.1	<0.01	18.55	<0.01	58.40	<0.01	32.80	<0.01	7.23	<0.01	9.17	<0.01			
1	Путь введения	Вещество	Вещество	1	49.25	<0.01	34.90	<0.01	127.60	<0.01	52.23	<0.01	59.82	<0.01	2.07	0.15			
1	Вещество	Вещество	Вещество	1	4.64	0.03	1.58	0.21	0.90	0.33	8.37	<0.01	1.86	0.17	0.00	0.99			
1	Линия*Путь введения	Вещество	Вещество	1	46.62	<0.01	10.70	<0.01	22.20	<0.01	0.34	0.56	0.31	0.58	0.50	0.48			
1	Линия*Вещество	Вещество	Вещество	1	7.13	0.01	6.53	0.01	1.60	0.20	0.60	0.44	0.93	0.34	0.12	0.73			
1	Путь введения*Вещество	Вещество	Вещество	1	0.21	0.65	0.95	0.33	6.60	0.01	7.64	<0.01	2.46	0.12	0.66	0.42			
1	Линия*Путь введения*Вещество	Вещество	Вещество	1	0.41	0.52	0.32	0.57	2.10	0.15	0.86	0.36	3.07	0.08	0.07	0.79			
	№ группы	Линия мышей	Путь введения	Вещество	N	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.	m	±S.E.M.
1	BALB/c	в/б	Физраствор	Физраствор	81	5.7	0.17	1.90	0.05	12.33	1.18	9.02	1.24	38.32	2.02	86.81	3.92		
2	BALB/c	в/б	Семакс	Семакс	14	4.8	0.4	2.1	0.1	5.3	2.8	5.9	3.0	41.1	4.9	87.8	9.4		
3	BALB/c	и/н	Физраствор	Физраствор	20	9.2	0.3	1.1	0.1	31.8	2.4	23.5	2.5	70.5	4.1	93.7	7.9		
4	BALB/c	и/н	Семакс	Семакс	20	7.8*	0.3	1.5**	0.1	37.9&	2.4	14.1&&	2.5	54.9	4.1	88.8	7.9		
5	C57BL/6	в/б	Физраствор	Физраствор	47	5.0	0.2	2.1	0.1	3.1	1.6	14.9	1.6	34.6	2.6	96.0	5.1		
6	C57BL/6	в/б	Семакс	Семакс	13	5.1	0.4	2.0	0.1	4.9	3.0	17.6	3.1	33.0	5.0	103.6	9.8		
7	C57BL/6	и/н	Физраствор	Физраствор	20	5.0	0.3	1.9	0.1	12.0	2.4	34.5	2.5	54.0	4.1	113.4	7.9		
8	C57BL/6	и/н	Семакс	Семакс	24	5.2	0.3	1.8	0.1	17.5&	2.2	24.6&&	2.3	53.4	3.7	109.4	7.2		

* Значимое отличие от группы 3; F(1,231) = 8.19, p < 0.01; & значимое отличие от групп 3 и 7; F(1,231) = 6.13, p = 0.01;
 ** значимое отличие от группы 3; F(1,231) = 6.68, p = 0.01; && значимое отличие от групп 3 и 7; F(1,231) = 15.59, p < 0.01.

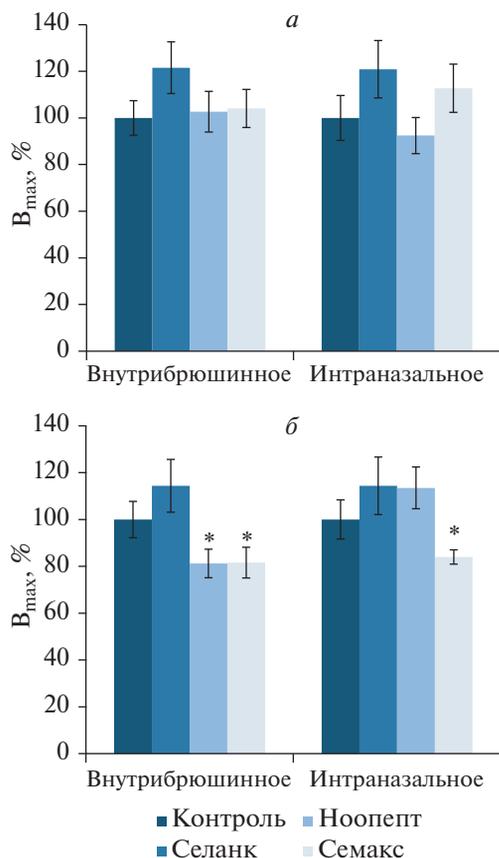


Рис. 2. Влияние внутривенного и интраназального введения селанка, ноопепта и семакса на связывание [³H]LY354740 с mGluII-рецепторами коры мозга мышей BALB/c (а) и C57BL/6 (б). Примечание: * статистически значимые отличия от контроля ($p < 0.05$; t-тест Стьюдента); за 100% принято значение контрольных групп.

особое место занимают нейропептиды – регуляторы функций нервной системы. Каждый регуляторный пептид проявляет спектр биологической активности, определяемый, во-первых, его непосредственным взаимодействием с клеткой-мишенью и, во-вторых, его способностью индуцировать высвобождения ряда других пептидов, которые в свою очередь, также могут служить индукторами высвобождения следующей группы пептидов и т.д., в результате чего первичные эффекты того или иного пептида пролонгируются и развиваются в организме [17].

В настоящем исследовании была поставлена задача сопоставления эффектов препаратов при и/н и в/б путях введения. Для комплексного подхода действие селанка, ноопепта и семакса было изучено на разных уровнях: поведенческом и рецепторном. Помимо этого были взяты разные линии мышей C57BL/7 и BALB/c, различающиеся как по фенотипу поведения в условиях незнакомой обстановки в ЗКЛ, так и по исходному состо-

янию NMDA- и mGluII -рецепторов в гиппокампе и коре мозга соответственно [2–4].

Внутрибрюшинный путь введения лекарственных средств по скорости воздействия приближается к внутривенному, но в клинических условиях он используется крайне редко. Висцеральный листок брюшины, богатый кровеносными сосудами, выделяет в полость серозную жидкость, а париетальный листок за счет лимфатических сосудов ее всасывает. Предполагается, что лекарственное вещество, введенное внутрибрюшинно, попадает в лимфатическую систему, протоки которой впадают в грудные вены большого круга кровообращения, которые в свою очередь переходят в систему верхней полой вены, заканчивающую свой путь в правом предсердии [18, 19].

При интраназальном введении веществ значительная их часть всасывается в кровь, меньшая – при помощи периневрального транспорта по чувствительным нервам попадает непосредственно в мозг через нейроны обонятельного тракта и далее распространяется по структурам головного мозга при помощи механизмов, не связанных с кровотоком. При этом исключается пресистемный метаболизм в желудочно-кишечном тракте и печени, быстрее достигается терапевтический эффект, то есть используется возможность прямого поступления лекарств непосредственно в мозг. Механизмы, участвующие в доставке веществ из носовой полости в мозг, изучены недостаточно, но обсуждаются несколько вариантов. Скорее всего, используемым пептидам присущ экстра-нейрональный транспорт вдоль обонятельного нерва, посредством которого короткие пептидные молекулы могут попадать напрямую в нервную ткань по межклеточному пространству через щелевые контакты между поддерживающими клетками и обонятельными нейронами [20, 21].

Для анализа влияния исследуемых пептидов на рецепторные характеристики в исследовании были выбраны два типа глутаматных рецепторов: ионотропные NMDA- и метаботропные mGluII. Активность первого связывают преимущественно с процессами обучения и памяти [22], тогда как второго – с состоянием тревожности [6].

В результате были получены схожие по ряду показателей эффекты в/б и и/н путей введения селанка, ноопепта, семакса на поведении в ЗКЛ, и различное влияние на эти рецепторы.

В тесте ЗКЛ в обоих случаях увеличивалась исследовательская активность мышей линии BALB/c, исходно характеризующихся меньшей эффективностью исследовательского поведения. При этом в случае назального введения препарата влияние было более выраженным: показатель эффективности обследования лабиринта F_PtrN и PatrIN, указывающие на наличие ноотропной активности [10], изменялись в большей степени – 27%

Таблица 4. Сопоставление поведенческих эффектов при разных путях введения исследуемых веществ

Вещества	Поведение											
	Исследовательская активность				Тревожность				Двигательная активность			
	F_PtrN		PatrIN		F_ChTm		F_GITm		T_ChTm		T_GITm	
	BALB/c	C57Bl/6	BALB/c	C57Bl/6	BALB/c	C57Bl/6	BALB/c	C57Bl/6	BALB/c	C57Bl/6	BALB/c	C57Bl/6
Селанк в/б	+	0	0	0	–	0	0	0	0	0	0	0
	↓ 10%				↓ 43%							
Селанк и/н	+	0	0	0	–	0	0	0	+	0	0	0
	↓ 27%				↓ 29%				↓ 17%			
Семакс в/б	+	0	+	0	–	0	–	+	0	0	0	0
	↓ 16%		↑ 10%		↓ 57%		↓ 35%	↑ 59%				
Семакс и/н	+	0	+	0	0	0	–	+	+	0	+	0
	↓ 15%		↑ 36%				↓ 40%	↑ 46%	↓ 22%		↓ 5%	
Ноопепт в/б	0	0	+	0	–	0	–	0	0	0	0	0
			↑ 2%		↓ 53%		↓ 28%					
Ноопепт и/н	+	0	+	0	0	0	–	+	0	0	0	0
	↓ 29%		↑ 12%				↓ 34%	↑ 88%				↑ 39%

Примечание: +, – и 0 – усиление, ослабление и отсутствие эффекта в сравнении с контролем.

(селанк), 29% (ноопепт) и 36% (семакс), тогда как при внутривентриальном – всего на 10%, 2% и 16%, соответственно. Кроме того, на исходно более тревожных мышах BALB/c в данном тесте проявился анксиолитический эффект пептидов, который был ярче выражен при в/б введении: показатели F_ChTm и F_GITm уменьшались на 43% (селанк), 53% (ноопепт) и 57% (семакс), тогда как при и/н – на 29, 34 и 40% соответственно. Сводные данные по влиянию всех трех пептидов при в/б и и/н введениях на поведенческие параметры мышей C57BL/7 и BALB/c в тесте ЗКЛ представлены в табл. 4.

Таким образом, на основании сопоставления полученных результатов можно выделить общие свойства селанка, семакса и ноопепта при разных путях введения: при в/б введении три пептида сильнее проявляют свои анксиолитические свойства, а при и/н – ноотропные на мышах линии BALB/c.

Полученную разницу в соотношении ноотропного и анксиолитического компонентов при в/б и и/н введении ноопепта и семакса можно интерпретировать с нескольких точек зрения.

При разных путях введения у препаратов могут наблюдаться различная биотрансформация, следовательно, образующиеся метаболиты могут проявлять неодинаковые фармакологические эффекты.

В случае селанка в плазме крови около 90% пептидазной активности идет на образование из исходного гептапептида молекул пентапептида

TKPRP и наиболее долгоживущего трипептида TKR [23], самостоятельная психофармакологическая активность которых еще не установлена.

Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) распадается в сыворотке крови крыс под воздействием аминокпептидаз и ангиотензин-преобразующего фермента [24]. Первым отщепляется метионин в положении 1, оставляя гексапептид (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), затем глутамин в положении 2 (His-Phe-Pro-Gly-Pro). Эти фрагменты являются стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансдукцию и генерацию оксида азота [25, 26]. Кроме того, под влиянием аминокпептидаз семакс может метаболизироваться в тетрапептид Met-Glu-His-Phe и трипептид Pro-Gly-Pro, оказывающие влияние на функциональную активность нервной клетки [27, 28]. Дальнейший распад всех пептидов продолжается до отдельных аминокислот, которые как абсолютно естественные для организма включаются в обменные процессы [24].

Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина), абсорбируясь в желудочно-кишечном тракте, в неизменном виде поступает в системный кровоток, проникает через гематоэнцефалический барьер, определяется в мозге в больших концентрациях, чем в крови. Пептид частично сохраняется в неизменном виде, частично метаболизируется с образованием фенилуксусной кислоты, фенилацетилпролина и циклопролилгли-

цина (ЦПГ). Последний, являясь основным метаболитом ноопепта, обладает структурным сходством с эндогенным нейропептидом [29]. Неизменный ноопепт обнаруживается в малых количествах в сыворотке, поскольку он быстро метаболизируется в течение 25 мин после перорального приема. Кроме того, ЦПГ сам по себе имеет ноотропный потенциал при введении в форме инъекций, хотя в меньшей степени, чем ноопепт [30]. В настоящее время считается, что ноопепт действует в качестве пролекарства для ЦПГ, и именно в этой форме ЦПГ проявляет большую активность. Однако, существуют данные, что при приеме ноопепта в виде инъекций и перорально (в дозе 0.5 мг/кг и 10 мг/кг, соответственно) наблюдаются антиамнестические эффекты, которые усиливаются при субхроническом введении в течение 9 дней, тогда как при инъекциях ЦПГ усиления эффекта не наблюдается [31]. Эффекты ноопепта и ЦПГ не идентичны, и это может быть связано с тем, что либо ноопепт в отличие от ЦПГ, обладает накопительным действием, либо действие последнего усиливается под влиянием других метаболитов.

Другой причиной различия эффектов после в/б и и/н введений пептидов может быть первичное поступление в разные области мозга. В/б введение сравнимо с внутривенным, при котором небольшие пептиды проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер и с общим кровотоком достигают разных отделов мозга [24, 32]. Обнаружено, что вещества, попадающие в мозг по обонятельному нерву, преимущественно распределяются в ростральные отделы мозга, включая обонятельные луковицы, фронтальную кору, гиппокамп, миндалину [32–34].

В наших экспериментах более выраженное ноотропное действие семакса и ноопепта при интраназальном введении свидетельствует о том, что пептиды посредством экстранейронального пути через обонятельный эпителий попадают в большей степени в области мозга, связанные с процессами памяти и обучения, а при в/б введении преимущественно в структуры мозга, ответственные за эмоциональный статус (передний мозг и лимбические области), вследствие чего преобладает анксиолитический эффект.

Таким образом, полученные различия в рецепторных мишенях при в/б и и/н путях введения можно также объяснить выше упомянутыми факторами. Повышение плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе под влиянием в/б введения ноопепта и и/н введения селанка у мышей BALB/c может объяснять улучшение исследовательской активности в тесте ЗКЛ. Понижение этих же самых рецепторов при и/н введении ноопепта и семакса предполагает, что скорее всего ноотропный эффект в данном случае достигается другими механизмами.

Ни один из пептидов при обоих путях введения у мышей BALB/c не влиял на характеристики mGluII-рецепторов, что указывает на то, что эти рецепторы не участвуют в формировании анксиолитического эффекта у данной линии. В свою очередь, анксиогенное действие при обоих введениях семакса у C57Bl/6 может быть связано со снижением количества метаболитных глутаматных рецепторов в коре мозга. В целом, в группе C57Bl/6 наблюдается схожесть влияния ноопепта и семакса на оба типа глутаматных рецепторов, что проявляется в уменьшении их плотности в выбранных структурах мозга.

Полученную в нашем исследовании разницу в соотношении ноотропной и анксиолитической составляющих и рецепторных мишенях пептидных препаратов в зависимости от пути введения можно использовать для достижения необходимого терапевтического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. У мышей BALB/c семакс, ноопепт и селанк положительно влияют на исследовательское поведение и снижают тревожность при обоих путях введения, при этом ноотропный эффект ярче проявляется при и/н введении по сравнению с в/б, тогда как анксиолитический эффект этих пептидов более выражен при в/б введении.

2. У мышей C57Bl/6 при обоих путях введения семакса, ноопепта и селанка не наблюдается ноотропного и анксиолитического эффектов, а семакс, напротив, проявляет анксиогенный эффект, более выраженный при в/б пути введения по сравнению с и/н.

3. У мышей BALB/c плотность NMDA-рецепторов изменяется следующим образом: под влиянием и/н введения увеличивается у селанка, уменьшается у ноопепта и семакса, и только внутрибрюшинное введение ноопепта увеличивает этот параметр; плотность mGluII-рецепторов остается неизменной при обоих путях введения.

4. У мышей линии C57Bl/6 наблюдается снижение мест связывания глутаматных рецепторов: NMDA-рецепторов — под влиянием в/б введения семакса и и/н введения ноопепта, mGluII-рецепторов — под влиянием в/б введения ноопепта и обоих путей введения семакса.

5. Разный спектр фармакологических эффектов селанка, ноопепта и семакса под влиянием в/б и и/н путей может быть обусловлен как факторами фармакокинетики и биотрансформации, так и динамикой образования ноотропного и анксиолитического действия препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 0521-2019-0009 “Анализ рецепторных механизмов и поиск средств фармакологической протекции ЦНС при нарушениях мозгового кровообращения и когнитивных расстройствах”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. № 7. С. 32–37.
2. Васильева Е.В., Золотарев Ю.А., Ковалев Г.И. // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 2. С. 135–141.
3. Ковалев Г.И., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М. // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 2. С. 128–134.
4. Ковалев Г.И., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Незнамов Г.Г. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 12. С. 49–55.
5. Ковалев Г.И., Фирстова Ю.Ю. // Клиническая фармакология и терапия. 2010. Т. 19. № 6. С. 72–73.
6. Linden A. M., Baez M., Bergeron M., Schoepp D.D. // *Neuropharmacology*. 2006. V. 51. P. 213–228.
7. Glowinski L.L., Iversen J. // *J. Neurochem*. 1966. T. 13. № 8. P. 655–669.
8. Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 9. С. 3–11.
9. Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 2. С. 31–36.
10. Салимов Р.М. // Журн. ВНД. 1988. Т. 38. № 3. С. 569–571.
11. Salimov R.M. // *Alcohol*. 1999. № 17. P. 157–162.
12. Миронов А.Н. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
13. Ковалев Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. // Журн. ВНД. 2019. Т. 69. № 1. С. 123–130.
14. Zhou L.M., Gu Z.Q., Costa A.M., Yamada K.A., Mansson P.E. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1997. V. 280(1). P. 422–427.
15. LaPage K.T., Ishmael J.E., Low C.W., Traynelis S.F., Murray T.F. // *Neuropharmacology*. 2005. V. 49. P. 1–16.
16. Schaffhauser H., Richards J.G., Cartmell J., Chaboz S., Kemp J.A., Klingelschmidt A., Messer J., Stadler H., Woltering T., Mutel V. // *Mol. Pharmacol*. 1998. V. 53. P. 228–233.
17. Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В., Н.Ф. Мясоедов Н.Ф. и др. // *Асимметрия*. 2014. № 4. С. 53–65.
18. Richard L.D., Vogl A.W., Adam W.M.M. *Grays Anatomy for Students, 2nd Edition, Abdominal Viscera*. 2009. 406 p.
19. Das R.G. and North D. // *Laboratory Animals*. 2007. № 41. P. 312–320.
20. Hanson L. R., Frey H. F. // *BMC Neuroscience*. 2008. V. 9. P. S3–S5.
21. Illum L. // *Eur. J. Pharm. Sci*. 2000. V. 11. P. 1–18.
22. Van Dongen A.M. *Biology of the NMDA Receptor (Frontiers in Neuroscience)*, CRC, Boca Raton, 2008. 367 p.
23. Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.В. и др. // *Биоорганическая химия*. 2006. Т. 32. № 2. С. 183–191.
24. Potaman V.N., Antonova L.V., Dubynin V.A., Zaitzev D.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F., Nezavibatko V.N. // *Neurosci. Lett*. 1991. V. 127. № 1. P. 133–138.
25. Ашмарин И.П., Незавибатько Н.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А. // Журн. ВНД. 1997. Т. 47. С. 419–425.
26. Ashmarin I.P., Kamensky A.A., Myasoedov N.F., Skvortsova V.I. // *Regulatory Peptides*. 2000. V. 89. P. 51
27. Storozhevykh T.P., Tukhbatova G.R., Senilova Y.E., Pinelis V.G., Andreeva L.A., Myasoyedov N.F. // *Bull. Exp. Biol. Med*. 2007. V. 143. № 5. P. 601–604.
28. Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. // *Cell. Mol. Neurobiol*. 2010. V. 30. № 1. P. 71–77.
29. Бойко С.С., Жердев В.П., Дворянинов А.А., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Воронина Т.А., Розанцев Г.Г., Середенин С.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. Т. 60. С. 101–104.
30. Ostrovskaya R.U., Mirsoev T.K., Romanova G.A., Gudasheva T.A., Kravchenko E.V., Trofimov C.C., Voronina T.A., Seredenin S.B. // *Bull. Exp. Biol. Med*. 2001. V. 132. № 4. P. 959–962.
31. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Barskov I.V., Shaniina E.V., Gudasheva T.A., Victorov I.V., Voronina T.A., Seredenin S.B. // *Behav. Pharmacol*. 1999. V. 10. № 5. P. 549–553.
32. Манченко Д.М., Глазова Н.Ю., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 10. С. 1014–1023.
33. Chen X.Q., Fawcett J.R., Rahman Y.E., Ala T.A., Frey W.H. // *J. Alzheimers Dis*. 1998. V. 1. № 1. P. 35–44.
34. Hanson L.R., Frey W.H. // *J. Neuroimmune Pharm*. 2007. V. 2. P. 81–86.

Predominance of Nootropic or Anxiolytic Effect of Selank, Semax, and Noopept Peptides Depending on the Route of Administration to BALB/c and C57BL/6 Mice

E. V. Vasil'eva^a, E. A. Kondrakhin^a, A. A. Abdullina^a, R. M. Salimov^a, and G. I. Kovalev^a

^aZakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Pharmacological effects of intraperitoneal (i.p.) and intranasal (i.n.) administration of peptides selank (300 µg/kg/day), noopept (1 mg/kg/day), and semax (0.6 mg/kg/day), which are known to possess anxiolytic and nootropic properties, were compared by studying the elevated-plus-maze (EPM) behavior of inbred BALB/c and C57BL/6 mice and their effects on NMDA- and mGluII- receptors in the brain. Semax, noopept, and selank administered via both routes improved exploratory activity and reduced anxiety in BALB/c mice, but the anxiolytic efficiency was higher after intraperitoneal injection and the nootropic efficiency was higher after intranasal administration. In C57BL/6 mice, semax, noopept, and selank did not affect the efficiency of exploratory behavior or anxiety after administration via both routes, except for i.p. injection of semax, which showed a greater anxiogenic effect compared to intranasal administration. In BALB/c mice, i.p. administration of noopept and i.n. administration of selank increased the density of NMDA-receptors in the hippocampus and i.n. administration of noopept and semax reduced their density, with no effect on mGluII-receptors. In C57BL/6 mice, i.p. semax and i.n. noopept reduced the number of NMDA-receptor binding sites, and i.p. noopept and semax administered via both routes reduced the density of mGluII-receptors in the cerebral cortex.

Keywords: selank, noopept, semax, BALB/c, C57BL/6, nootropic action, anxiety, elevated plus maze, hippocampus, frontal cortex, NMDA-receptors, mGluII-receptors, [³H]MK-801, [³H]LY354740