

ВЛИЯНИЕ НООПЕПТА НА СОДЕРЖАНИЕ МОНОАМИНОВ, ИХ МЕТАБОЛИТОВ И НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СТРУКТУРАХ МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИЙ BALB/c И C57BL/6: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ

© 2022 г. В. Г. Коньков¹, *, В. С. Кудрин¹, В. Б. Наркевич¹, Л. Г. Колик¹

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 22.12.2021 г.

После доработки 21.01.2022 г.

Принята к публикации 26.01.2022 г.

Целью работы было сравнительное исследование нейрохимических изменений, вызываемых дипептидным аналогом пираретама этиловым эфиром *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина (ноопепт) в структурах мозга мышей BALB/c и C57BL/6 с различной генетически детерминированной реакцией на эмоциональный стресс. Методом ВЭЖХ установлено, что ноопепт в дозах 0.5 и 2.5 мг/кг при однократном введении снижал содержание дофамина (ДА), его метаболита гомованилиновой кислоты (ГВК) во фронтальной коре мышей обеих линий. У “высокотревожных” мышей BALB/c ноопепт вызывал увеличение утилизации (индексы ДОФУК/ДА и ГВК/ДА) во фронтальной коре, возрастание уровня норадреналина и скорости метаболизма ДА и серотонина в гипоталамусе и стриатуме. Ноопепт не влиял на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга мышей обеих линий.

Ключевые слова: ноопепт, мыши линий BALB/c и C57BL/6, структуры мозга, моноамины, нейротрансмиттерные аминокислоты, ВЭЖХ

DOI: 10.31857/S1027813322020091

ВВЕДЕНИЕ

На основе ноотропного препарата пираретама в Институте фармакологии им. В.В. Закусова был разработан его дипептидный аналог этиловый эфир *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина, обладающий ноотропным, анксиолитическим и нейропротективным действием, который в настоящее время широко применяется в клинической практике под названием “Ноопепт” [1–3]. Данные о дизайне, фармакологических свойствах и механизме действия ноопепта наиболее полно представлены в обзоре [4].

При изучении поведенческих эффектов пептидного аналога пираретама установлена зависимость анксиолитических и ноотропных свойств соединения от генетически детерминированной чувствительности животных к эмоционально-стрессовому воздействию. Ноопепт препятствовал формированию тревожного поведения в тесте “открытое поле” в диапазоне доз 0.5–2.5 мг/кг только у “высокотревожных” мышей BALB/c [5].

Сходный эффект наблюдался при моделировании стрессовой ситуации в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” [6]. Ноопепт в дозе 0.5 мг/кг значительно улучшал функцию долговременной памяти в “лабиринте Морриса” у мышей BALB/c, характеризующихся низким уровнем удержания памятного следа, не влияя на показатели когнитивной активности у мышей C57BL/6J с изначально более высокой способностью к обучению [7]. После выявления корреляции фармакологической активности препарата с плотностью NMDA-рецепторов у инбредных мышей C57BL/6 и BALB/c [8] дальнейшие исследования подтвердили селективность влияния ноопепта на поведение мышей BALB/c и соответствие динамики связывания NMDA-рецепторов в гиппокампе с изменениями исследовательской активности [9].

В целом, существующие в настоящее время представления о механизме анксиолитического и ноотропного действия ноопепта предполагают вовлеченность глутаматергической и ГАМК-ергической нейротрансмиттерной системы. Однако, исследования эффектов ноопепта на содержание биогенных

* Адресат для корреспонденции: 125315 Россия, Москва, Балтийская ул., 8, e-mail: asbest321@gmail.com.

моноаминов и нейромедиаторных аминокислот у мышей инбредных линий до настоящего времени не проводилось. Таким образом, целью данного исследования было сравнительное изучение межлинейных различий нейрохимических эффектов ноопепта в структурах мозга мышей линий BALB/c и C57BL/6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Опыты проведены на инбредных мышцах-самцах линии BALB/c ($n = 24$) и C57BL/6 ($n = 24$) массой 20–22 г (“Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства”, филиал “Столбовая”). Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с директивой Совета Европейского сообщества 2010/63/ЕЕС, решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств” и приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 года “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики”. Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51. Животных содержали по 15 особей в клетке стандарта Т/3 в условиях вивария при регулируемом световом режиме 12 ч/12 ч (свет/темнота) и постоянной температуре (21–23°C) со свободным доступом к воде и гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92) в течение 10 сут до начала тестирования.

Для исключения влияния суточных биоритмов на скорость биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов, эксперименты проводили между 10 и 12 ч дня.

Препараты. Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина, ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”), растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозах 0.5 и 2.5 мг/кг внутрибрюшинно (в/б) однократно. Выбор доз основан на ранее полученных данных при изучении анксиолитической [5] и ноотропной [7] активности препарата. В качестве контроля использовали эквивалентный объем физиологического раствора из расчета 0.1 мл на 10 г массы тела животного, в/б, однократно. Количество животных в каждой экспериментальной группе составляло 8 особей.

Схема эксперимента. Животные были разделены на следующие группы:

Группа 1 – “BALB/c контроль”;

группа 2 – “BALB/c 0.5” (ноопепт в дозе 0.5 мг/кг);

группа 3 – “BALB/c 2.5” (ноопепт в дозе 2.5 мг/кг);

группа 4 – “C57BL/6 контроль”;

группа 5 – “C57BL/6 0.5” (ноопепт в дозе 0.5 мг/кг);

группа 6 – “C57BL/6 2.5” (ноопепт в дозе 2.5 мг/кг).

Нейрохимические исследования. Животных декапитировали через 30 мин после введения ноопепта и физиологического раствора, после чего извлекали на льду структуры мозга (фронтальную кору, гипоталамус, стриатум и гиппокамп) замораживали в жидком азоте, взвешивали и хранили в жидком азоте. Пробы размельчали в гомогенизаторе Поттера (тефлон-стекло) в 1 мл 0.1 н HClO₄ с добавлением 3,4-диоксибензиламина (0.5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10000 g в течение 10 мин. Супернатант использовали для определения моноаминов и их метаболитов (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД), на хроматографе LC-304T (BAS, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3 мкм) (Dr. Maisch, Германия), при скорости элюции подвижной фазы 1.0 мл/мин и давлении до 200 атм. Мобильная фаза состояла из: 0.1 М цитратно-фосфатного буфера, содержащего 1.1 mM октансульфоновой кислоты, 0.1 mM ЭДТА и 9% ацетонитрила (pH 3.0). Измерение проводили с помощью электрохимического детектора LC-4B (BAS США) на двойном стеклоугольном электроде (+0.85 V) против электрода сравнения Ag/AgCl. Норадреналин (НА), дофамин (ДА), 3,4-диоксифенилуксусную кислоту (ДОФУК), гомованилиновую кислоту (ГВК), серотонин (5-окситриптамиин, 5-ОТ) и 5-оксииндолуксусную кислоту (5-ОИУК) в начальной концентрации 0.5 нмоль/мл в 0.1 н HClO₄ использовали в качестве стандартной смеси для калибровки. Регистрация образцов проводилась с применением аппаратно-программного комплекса МультиХром 1.5 (Амперсэнд) [10].

Определение содержания тормозных (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающих (аспартат, глутамат) нейромедиаторных аминокислот проводили методом ВЭЖХ/ФД согласно модифицированной методике [11]. Перед анализом ткань гомогенизировали в 1 мл 0.1 н HClO₄ замороженные в жидком азоте и взвешенные биологические пробы в 5 мл гомогенизаторе тефлон-стекло. Затем образцы центрифугировали при 10000 об./мин в течение 15 мин. К 0.025 мл супернатанта добавляли 0.05 мл 0.1 н NaOH, и 0.025 мл ортофталевого реагента для запуска реакцию дериватизации. Через 20 мин 20 мкл полученного деривата подвергали хроматографиче-

скому разделению. ГАМК, аспаргат, глутамат, таурин, глицин в начальной концентрации 0.1 мкМ/мл в 0.1 н HClO₄ использовали в качестве стандартной смеси для калибровки. Регистрацию продуктов разделения проводили на хроматографес флуоресцентным детектором Agilent 1100 (США) с аналитической колонкой Hypersil ODS (4.6 × 250 мм, 5 мкм) (длина волны возбуждения — 230 нм, длина волны испускания — 392 нм). Подвижная фаза для определения нейромедиаторных аминокислот состояла из 0.06 М NaH₂PO₄ · H₂O, 0.0032 М Na₂HPO₄, 0.025 мМ ЭДТА, и 1.24 мМ СН₃ОН, рН 5.6. Скорость подвижной фазы составляла 1.5 мл/мин. Регистрация образцов проводилась с применением аппаратно-программного комплекса Agilent ChemStation v.B.04.02

Статистическую обработку полученных результатов проводили в GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc. USA) при помощи двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с post hoc Newman-Keuls. Критический уровень значимости $\alpha = 0.05$. Данные представлены в виде $M \pm SEM$: M — средние значения, SEM — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее выраженные межлинейные отличия нейрохимического профиля структур мозга животных контрольных групп отмечались в стриатуме у мышей C57Bl/6, было выявлено снижение соотношения ДОФУК/ДА, и в гиппокампе наблюдался рост концентрации НА в 2.4 раза и увеличение соотношений ГВК/ДА в 3.8 раза и ДОФУК/ДА в 2.6 раза (табл. 1). Напротив, у животных линии BALB/c отмечался более низкий уровень 5-ОТ и 5-ОИУК во фронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе соответственно по сравнению с мышами C57Bl/6 (табл. 2). У мышей C57Bl/6 во фронтальной коре зарегистрирован более низкий уровень Глу и Тау по сравнению с BALB/c. Пониженное содержание Асп, Глу в стриатуме и повышенное содержание Тау и ГАМК по сравнению с аналогичными показателями животных BALB/c отмечалось в гиппокампе мышей C57Bl/6 (табл. 3).

У мышей BALB/c ноопепт при системном введении снижал содержание ДА, ГВК, а также повышал ДОФУК/ДА и ГВК/ДА во фронтальной коре. В гипоталамусе наблюдалось уменьшения уровня ДА в 1.4 раза в дозе 2.5 мг/кг по сравнению с дозой 0.5 г/кг. У мышей C57Bl/6 ноопепт вызывал статистически значимые изменения только во фронтальной коре, снижая уровень ДА, НА и содержание ГВК в дозе 0.5 мг/кг (табл. 1). Ноопепт не влиял на уровень 5-ОТ и 5-ОИУК у обеих ли-

ний животных во всех изученных структурах (табл. 2). Также не наблюдалось и эффектов ноопепта на содержание нейротрансмиттерных аминокислот ни у одной линии мышей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование является продолжением серии работ, проведенных нами ранее, и полученные результаты подтверждают уникальность нейрохимического профиля структур мозга инбредных линий мышей [12]. В частности, в настоящем исследовании, нами были выявлены значительные межлинейные различия в уровнях НА, ДА, 5-ОТ, а также их основных метаболитов в гиппокампе, гипоталамусе, стриатуме и фронтальной коре мозга). Содержание 5-ОТ и его метаболита 5-ОИУК в гиппокампе мышей BALB/C, обладающих пассивной реакцией на стресс, было ниже, чем у высокоактивных животных линии C57Bl/6. Данный факт согласуется с известными из литературы данными, согласно которым у животных C57Bl/6 было обнаружено более высокое содержание 5-ОТ и 5-ОИУК в сравнении с другими линиями мышей [13, 14], но противоречит результатам наших предыдущих исследований, в которых уровень 5-ОТ, а также его метаболита 5-ОИУК в гиппокампе мышей, обладающих пассивной реакцией на стресс, был выше, чем у высокоактивных животных (C57Bl/6) [12]. Это расхождение может объясняться различиями в условиях проведения эксперимента — в настоящем исследовании не выполнялось помещение мышей в стрессирующие условия “открытого поля”. Значительные отличия показателей дофаминергической системы наблюдались в стриатуме, где уровень ДОФУК, а также показатель ДОФУК/ДА значительно превышали величину аналогичных параметров линии C57Bl/6, хотя уровень ДА и ГВК был снижен. В другой работе, выполненной нашим коллективом с помощью метода внутримозгового микродиализа, в префронтальной коре интактных мышей линии BALB/c, отмечался более высокий базальный уровень ДА по сравнению с аналогичным показателем линии C57Bl/6. Помещение в животных в “открытое поле” приводило к еще большему возрастанию различий [15]. В то же время, интересно отметить, что пониженное содержание НА во фронтальной коре мышей BALB/c согласуется с данными наших предыдущих экспериментов [12].

Известно, что мыши линии BALB/c отличаются пониженным содержанием серотонина в мозге, что объясняется более низкой активностью фермента триптофангидроксилазы (ТН2) у данной линии животных [16]. Наибольшая разница в

Таблица 1. Содержание катехоламинов (нмоль/г ткани) в структурах головного мозга мышей BALB/c и C57Bl/6. ($M \pm SEM$)

Линия	Группа	Фронтальная кора					
		НА	ДОФУК	ДА	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
BALB/c	Контроль	0.95 ± 0.03	0.29 ± 0.07	4.51 ± 1.66	1.34 ± 0.20	0.12 ± 0.05	0.21 ± 0.07
	0.5	0.94 ± 0.06	0.17 ± 0.03	0.24 ± 0.03*	0.37 ± 0.04*	0.65 ± 0.14*	1.60 ± 0.25*
	2.5	1.20 ± 0.11	0.16 ± 0.03	0.31 ± 0.05*	0.54 ± 0.09*	0.47 ± 0.09*	2.00 ± 0.34*
C57Bl/6	Контроль	2.10 ± 0.14^	0.24 ± 0.03	6.13 ± 1.11	1.07 ± 0.15	0.03 ± 0.01	0.14 ± 0.03
	0.5	1.70 ± 0.17*	0.17 ± 0.04	1.20 ± 0.55*	0.54 ± 0.06	0.17 ± 0.06	0.68 ± 0.27
	2.5	1.70 ± 0.08*	0.22 ± 0.03	1.50 ± 0.45*	0.99 ± 0.13	0.17 ± 0.04	0.97 ± 0.37
Линия	Группа	Гипоталамус					
		НА	ДОФУК	ДА	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
BALB/c	Контроль	3.43 ± 0.09	0.12 ± 0.02	2.10 ± 0.17	0.49 ± 0.07	0.06 ± 0.01	0.22 ± 0.03
	0.5	4.10 ± 0.15	0.10 ± 0.02	2.60 ± 0.15	0.47 ± 0.04	0.04 ± 0.01	0.19 ± 0.02
	2.5	3.40 ± 0.19	0.19 ± 0.03	1.80 ± 0.18	0.44 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.26 ± 0.03
C57Bl/6	Контроль	3.82 ± 0.32	0.18 ± 0.06	1.50 ± 0.23	0.34 ± 0.04	0.09 ± 0.01	0.24 ± 0.03
	0.5	4.10 ± 0.56	0.13 ± 0.03	1.80 ± 0.37	0.47 ± 0.07	0.09 ± 0.03	0.32 ± 0.09
	2.5	3.80 ± 0.14	0.10 ± 0.03	1.70 ± 0.13	0.39 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0.24 ± 0.03
Линия	Группа	Стриатум					
		НА	ДОФУК	ДА	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
BALB/c	Контроль	0.88 ± 0.10	1.04 ± 0.20	61.28 ± 5.08	3.86 ± 0.42	0.02 ± 0.003	0.06 ± 0.003
	0.5	0.56 ± 0.09	0.83 ± 0.10	65.00 ± 3.70	4.80 ± 0.77	0.01 ± 0.002	0.07 ± 0.01
	2.5	0.66 ± 0.08	0.67 ± 0.19	46.00 ± 4.70	4.40 ± 0.67	0.02 ± 0.004	0.10 ± 0.01
C57Bl/6	Контроль	1.25 ± 0.17	0.36 ± 0.10^	92.48 ± 8.21^	7.36 ± 0.56^	0.004 ± 0.001^	0.08 ± 0.004
	0.5	0.85 ± 0.10	0.33 ± 0.06	80.00 ± 3.60	7.20 ± 0.16	0.004 ± 0.001	0.09 ± 0.003
	2.5	1.10 ± 0.16	0.40 ± 0.03	79.00 ± 6.70^	8.30 ± 0.46	0.005 ± 0.001	0.10 ± 0.01
Линия	Группа	Гиппокамп					
		НА	ДОФУК	ДА	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
BALB/c	Контроль	0.72 ± 0.07	0.13 ± 0.05	0.65 ± 0.30	0.32 ± 0.09	0.21 ± 0.07	0.68 ± 0.16
	0.5	0.76 ± 0.06	0.06 ± 0.01	0.74 ± 0.24	0.23 ± 0.03	0.11 ± 0.02	0.45 ± 0.11
	2.5	0.82 ± 0.11	0.13 ± 0.04	0.62 ± 0.14	0.36 ± 0.05	0.25 ± 0.04	0.59 ± 0.09
C57Bl/6	Контроль	1.77 ± 0.13^	0.08 ± 0.01	0.15 ± 0.03	0.37 ± 0.07	0.54 ± 0.12^	2.59 ± 0.34^
	0.5	1.50 ± 0.07	0.13 ± 0.02	0.37 ± 0.15	0.47 ± 0.06	0.47 ± 0.06	2.00 ± 0.21
	2.5	1.50 ± 0.10	0.06 ± 0.02	0.21 ± 0.05	0.34 ± 0.03	0.35 ± 0.12	2.50 ± 0.41

Примечание: * $p < 0.05$ – статистически значимые отличия по сравнению с группой “Контроль”; ^ $p < 0.05$ – статистически значимые отличия по сравнению с линией BALB/c, n (число животных в каждой группе) равно 8.

Таблица 2. Содержание серотонина и его метаболита (нмоль/г ткани) в структурах головного мозга мышей BALB/c и C57Bl/6. ($M \pm SEM$)

Линия	Группа	Фронтальная кора			Гипоталамус		
		5-ОИУК	5-ОТ	5-ОИУК/5-ОТ	5-ОИУК	5-ОТ	5-ОИУК/5-ОТ
BALB/c	Контроль	0.79 ± 0.04	8.07 ± 0.48	0.10 ± 0.01	2.69 ± 0.15	11.32 ± 0.49	0.24 ± 0.01
	0.5	0.61 ± 0.08	8.30 ± 0.26	0.07 ± 0.01	2.80 ± 0.11	12.00 ± 0.38	0.23 ± 0.01
	2.5	0.73 ± 0.07	8.40 ± 0.94	0.09 ± 0.01	2.80 ± 0.12	10.00 ± 0.52	0.27 ± 0.01
C57Bl/6	Контроль	1.43 ± 0.17[^]	11.90 ± 1.16[^]	0.13 ± 0.01	4.24 ± 0.41[^]	15.23 ± 1.28[^]	0.25 ± 0.02
	0.5	1.30 ± 0.16	11.00 ± 1.20	0.12 ± 0.01	4.10 ± 0.33	17.00 ± 2.40	0.26 ± 0.02
	2.5	1.60 ± 0.06	12.00 ± 0.47	0.13 ± 0.01	4.30 ± 0.11	15.00 ± 0.62	0.29 ± 0.01
Линия	Группа	Стриатум			Гиппокамп		
		5-ОИУК	5-ОТ	5-ОИУК/5-ОТ	5-ОИУК	5-ОТ	5-ОИУК/5-ОТ
BALB/c	Контроль	0.98 ± 0.12	1.93 ± 0.19	0.61 ± 0.13	1.07 ± 0.11	2.39 ± 0.26	0.45 ± 0.02
	0.5	0.88 ± 0.07	1.40 ± 0.07	0.65 ± 0.06	1.10 ± 0.12	2.60 ± 0.17	0.43 ± 0.04
	2.5	0.91 ± 0.06	1.80 ± 0.17	0.56 ± 0.05	1.10 ± 0.09	2.50 ± 0.21	0.45 ± 0.03
C57Bl/6	Контроль	1.18 ± 0.11	2.06 ± 0.22	0.58 ± 0.03	1.73 ± 0.15[^]	3.39 ± 0.23[^]	0.49 ± 0.01
	0.5	0.93 ± 0.06	1.60 ± 0.13	0.58 ± 0.02	1.60 ± 0.10	3.30 ± 0.19	0.50 ± 0.03
	2.5	1.10 ± 0.14	1.80 ± 0.28	0.63 ± 0.03	1.70 ± 0.10	3.00 ± 0.21	0.58 ± 0.03

Примечание: [^] $p < 0.05$ – статистически значимые отличия по сравнению с линией BALB/c, n (число животных в каждой группе) равно 8.

экспрессии транскрипта TRH2 наблюдалась в ролстральных дорсальных ядрах шва, содержание 5-ОТ в структурах мозга животных линии BALB/c в среднем мозге было на 15% ниже и в коре на 18% ниже аналогичных показателей мышей линии C57Bl/6J [17]. Нельзя исключить, что отличия поведенческих реакций у мышей BALB/c от мышей C57Bl/6J могут быть обусловлены меньшим количеством 5-ОТ нейронов и более низкой экспрессией гена TRH2, что приводит к ослаблению серотонинергической нейротрансдачи. Кроме того, было показано, что у мышей линии BALB/c меньше сайтов связывания [³H]-флунизетрапама во фронтальной коре и [³H]-МК801 в гиппокампе по сравнению с мышами C57Bl/6, что

позволяет использовать линию BALB/c в качестве модели патологического состояния, сочетающего повышенную тревожность и когнитивный дефицит [18].

Несмотря на наличие публикаций, в которых описаны фармакологические эффекты ноопепта на культуре гиппокампальных клеток [19] и в опытах *ex vivo* [20], в наших экспериментах не было обнаружено какого-либо статистически значимого влияния препарата на уровень биогенных моноаминов и аминокислот в гиппокампе ни у одной из линий мышей.

Ноопепт не влиял на уровень нейротрансмиттерных аминокислот у мышей, хотя ранее уста-

Таблица 3. Содержание нейромедиаторных аминокислот (мкмоль/г ткани) в структурах головного мозга мышей BALB/c и C57Bl/6. ($M \pm SEM$)

Линия	Группа	Фронтальная кора				
		АСП	ГЛУ	ГЛИ	ТАУ	ГАМК
BALB/c	Контроль	0.11 ± 0.01	0.62 ± 0.04	0.06 ± 0.004	0.70 ± 0.07	0.09 ± 0.01
	0.5	0.10 ± 0.01	0.59 ± 0.06	0.05 ± 0.004	0.60 ± 0.04	0.08 ± 0.01
	2.5	0.11 ± 0.01	0.59 ± 0.03	0.05 ± 0.003	0.60 ± 0.05	0.08 ± 0.01
C57Bl/6	Контроль	0.16 ± 0.02	0.28 ± 0.02[^]	0.07 ± 0.05	0.42 ± 0.03[^]	0.11 ± 0.04
	0.5	0.20 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.03 ± 0.002	0.50 ± 0.05	0.07 ± 0.01
	2.5	0.16 ± 0.01	0.28 ± 0.02	0.03 ± 0.002	0.52 ± 0.05	0.07 ± 0.01
Линия	Группа	Гипоталамус				
		АСП	ГЛУ	ГЛИ	ТАУ	ГАМК
BALB/c	Контроль	0.05 ± 0.003	0.41 ± 0.05	0.09 ± 0.02	0.27 ± 0.06	0.17 ± 0.03
	0.5	0.05 ± 0.003	0.39 ± 0.05	0.07 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.12 ± 0.02
	2.5	0.07 ± 0.01	0.45 ± 0.04	0.09 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.15 ± 0.01
C57Bl/6	Контроль	0.06 ± 0.003	0.40 ± 0.02	0.05 ± 0.002[^]	0.23 ± 0.02	0.16 ± 0.01
	0.5	0.05 ± 0.01	0.37 ± 0.03	0.05 ± 0.004	0.21 ± 0.02	0.15 ± 0.02
	2.5	0.06 ± 0.004	0.39 ± 0.02	0.05 ± 0.003	0.20 ± 0.01	0.14 ± 0.01
Линия	Группа	Стриатум				
		АСП	ГЛУ	ГЛИ	ТАУ	ГАМК
BALB/c	Контроль	0.06 ± 0.01	0.55 ± 0.06	0.06 ± 0.01	0.71 ± 0.05	0.12 ± 0.01
	0.5	0.06 ± 0.004	0.55 ± 0.05	0.05 ± 0.01	0.65 ± 0.06	0.10 ± 0.01
	2.5	0.07 ± 0.004	0.58 ± 0.03	0.05 ± 0.003	0.70 ± 0.02	0.12 ± 0.01
C57Bl/6	Контроль	0.04 ± 0.003[^]	0.39 ± 0.04[^]	0.04 ± 0.01	0.69 ± 0.10	0.13 ± 0.02
	0.5	0.04 ± 0.003	0.33 ± 0.04	0.04 ± 0.003	0.79 ± 0.13	0.10 ± 0.02
	2.5	0.05 ± 0.01	0.37 ± 0.04	0.04 ± 0.003	0.93 ± 0.07	0.14 ± 0.02
Линия	Группа	Гиппокамп				
		АСП	ГЛУ	ГЛИ	ТАУ	ГАМК
BALB/c	Контроль	0.05 ± 0.002	0.45 ± 0.05	0.04 ± 0.002	0.34 ± 0.02	0.07 ± 0.004
	0.5	0.05 ± 0.002	0.45 ± 0.02	0.04 ± 0.001	0.36 ± 0.01	0.07 ± 0.001
	2.5	0.06 ± 0.001	0.45 ± 0.03	0.04 ± 0.001	0.38 ± 0.01	0.07 ± 0.003
C57Bl/6	Контроль	0.06 ± 0.01	0.55 ± 0.06	0.04 ± 0.003	0.53 ± 0.06[^]	0.11 ± 0.01[^]
	0.5	0.05 ± 0.01	0.57 ± 0.06	0.03 ± 0.003	0.40 ± 0.04	0.09 ± 0.01
	2.5	0.06 ± 0.003	0.53 ± 0.05	0.03 ± 0.004	0.41 ± 0.05	0.09 ± 0.004

Примечание: [^] $p < 0.05$ – статистически значимые отличия по сравнению с линией BALB/c, n (число животных в каждой группе) равно 8.

новлено, что при однократном введении соединения происходит активация NMDA-рецепторов у крыс [21] и снижение спонтанного и K^+ -стимулированного высвобождения глутамата на срезах коры головного мозга крыс линии Wistar [22]. Ноопепт при субхроническом введении препятствовал повышению уровней аспартата и ГАМК, индуцированному тромбозом, а также способствовал нормализации содержания глицина на модели ишемического поражения сетчатки глаза у кроликов [23]. При регистрации ионных токов в CA1 пирамидальных нейронах мозга крыс методом patch-clamp было показано отсутствие эффектов ноопепта на процесс высвобождения тормозных нейротрансмиттеров из терминалей, что свидетельствовало об изменениях в ГАМК-ергических интернейронах [19]. По-видимому, эффект препарата в отношении нейротрансмиттерных аминокислот наблюдается только при субхроническом или хроническом введении.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при изучении эффектов ноопепта на содержание нейротрансмиттерных моноаминов у мышей линий BALB/c и C57Bl/6 было установлено преимущественное влияние препарата на дофаминергическую систему мозга мышей BALB/c, проявляющееся в увеличении соотношений ДОФУК/ДА и ГВК/ДА во фронтальной коре. Кроме того, ноопепт вызывал увеличение уровня НА и скорости метаболизма ДА в гипоталамусе и стриатуме мышей BALB/c.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65. № 5. С. 66–72.
2. *Бочкарев В.К., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Давыдова Д.В., Незнамов Г.Г.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 11. С. 47–54.

3. *Незнамов Г.Г., Телешова Е.С.* // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 3. С. 33–42.
4. *Островская Р.У., Гудашева Т.А.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 2. С. 41–52.
5. *Ostrovskaya R.U., Seredenin S.B., Voronina T.A. et al.* // *Animal Models in Biological Psychiatry* / Ed. Kalueff A.V. USA: Nova Science Publ, 2006. P. 165–182.
6. *Бельник А.П., Островская Р.У., Поletaева И.И.* // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2007. Т. 57. № 5. С. 613–617.
7. *Бельник А.П., Островская Р.У., Поletaева И.И.* // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2007. Т. 57. № 6. С. 717–724.
8. *Ковалёв Г.И., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Незнамов Г.Г.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 12. С. 49–55.
9. *Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Абдуллина А.А., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И.* // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 3. С. 208–219.
10. *Надорова А.В., Колик Л.Г., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Наплекова П.Л., Козловская М.М., Кудрин В.С., Середенин С.Б.* // Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 2. С. 1–7.
11. *Колик Л.Г., Надорова А.В., Коньков В.Г., Наркевич В.Б., Кудрин В.С.* // Нейрохимия. 2021. Т. 38. № 2. С. 1–9.
12. *Наркевич В.Б., Кудрин В.С., Клодт П.М., Покровский А.А., Козловская М.М., Майский А.И., Раевский К.С.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71. № 5. С. 28–31.
13. *Messiha F.* // *Neurotoxicol.* 1991. V. 12. № 1. P. 47–54.
14. *Messiha F.* // *Toxicol. Letters.* 1991. V. 58. P. 77–84.
15. *Anderzhanova E.A., Bachli H., Buneeva O.A., Narkevich V.B., Medvedev A.E., Thoeringer C.K., Wotjak C.T., Kudrin V.S.* // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 708. P. 95–104.
16. *Siesser W.B., Zhang X., Jacobsen J.P.R., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G.* // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 481. № 1. P. 6–11.
17. *Bach H., Arango V., Huang Y.Y., Leong S., Mann J.J., Underwood M.D.* // *J. Neurochem.* 2011. V. 118. № 6. P. 1067–1074.
18. *Ковалёв Г.И., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Незнамов Г.Г.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 9. С. 3–10.
19. *Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Деревягин В.И., Островская Р.У., Скребицкий В.Г.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158. № 9. С. 336–338.
20. *Островская Р.У., Гудашева Т.А., Цаплина А.П. и др.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 146. № 9. С. 310–313.
21. *Vorobyov V., Kaptsov V., Kovalev G., Sengpiel F.* // *Brain research bulletin.* 2011. V. 85. № 3–4. P. 123–132.
22. *Ус К.С., Клодт П.М., Кудрин В.С. и др.* // Нейрохимия. 2006. Т. 23. № 2. С. 122–127.
23. *Колесников А.В., Шулькин А.В., Баренина О.И., Якушева Е.Н., Кудрин В.С., Островская Р.У., Узбеков М.Г., Шишкин М.М.* // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 1. С. 71–77.

The Effect of Noopept on the Content of Monoamines, Its Metabolites and Neurotransmitter Amino Acids in the Brain Structures of BALB/c and C57BL/6 Mice: a Comparative Study

V. G. Konkov^a, V. S. Kudrin^a, V. B. Narkevich^a, and L. G. Kolik^a

^a FSBI "Zakusov institute of pharmacology", Moscow, Russia

The aim of this study was to compare neurochemical changes induced by the dipeptide analogue of piracetam, ethyl ester of N-phenylacetyl-L-prolylglycine (noopept), in the brain structures of BALB/c and C57BL/6 mice with different genetically determined responses to emotional stress. It was found using the HPLC technique that noopept at the doses 0.5 and 2.5 mg/kg after acute administration reduced the content of dopamine (DA) and its metabolite homovanillic acid (HVA) in the frontal cortex of both strains of mice. In "highly anxious" BALB/c mice noopept increased the intracellular DA turnover (DOPAC/DA) and the total DA turnover (HVA/DA) in the frontal cortex, increased the level of noradrenaline and the metabolic rate of DA and serotonin in the hypothalamus, and also increased the total DA turnover in the striatum. Noopept had no effect on the content of neurotransmitter amino acids in the brain structures of mice of both strains.

Keywords: noopept, BALB/c and C57BL/6 mice, brain structures, monoamines, metabolites, neurotransmitter amino acids, HPLC