

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЕПТИДОВ С НООТРОПНЫМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

ШАБАНОВ П. Д., ЛЕБЕДЕВ А. А.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург,
ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Санкт-Петербург

Шабанов П. Д., Лебедев А. А. Психофармакологические свойства пептидов с ноотропным типом действия // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 2. С. 91–97. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6; ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Психофармакологический анализ 9 пептидных препаратов (кортексин, церебролизин, дельтаран, кортаген, олеил-кортаген, семакс, селанк, ноопепт, дилепт) в сравнении с действием пирacetам и мексидол показал, что выраженным активирующим действием на двигательные и исследовательские компоненты поведения в «открытом поле» обладают преимущественно церебролизин (1 мг/кг), олеил-кортаген (1 мг/кг) и пирacetам (200 мг/кг), при этом пирacetам и церебролизин повышают эмоциональность животных. Депримирующий тип действия выявлен у дилепта (1 мг/кг), снижавшего горизонтальную и вертикальную активность крыс. Антиагрессивное действие в тесте «интродер-резидент» выявлено только у селанка (0,1 мг/кг). Ряд исследованных пептидов (олеил-кортаген, дилепт и кортексин) проявляет антидепрессантные свойства, тогда как церебролизин (1 мг/кг), семакс (0,1 мг/кг), кортаген (1 мг/кг) и селанк (0,1 мг/кг), напротив, депрессантную активность в тесте Порсолта. И, наконец, олеил-кортаген и кортексин активировали самостимуляцию латерального гипоталамуса. Следовательно, явные психоактивирующие свойства присущи церебролизину, олеил-кортагену, кортексину и пирacetаму, тогда как дилепт, селанк и в меньшей степени семакс способны несколько угнетать поведение крыс, проявляя депримирующий тип действия.

Ключевые слова: психофармакология, пептиды, кортексин, церебролизин, дельтаран, кортаген, олеил-кортаген, семакс, селанк, ноопепт, дилепт

Shabanov P. D., Lebedev A. A. Psychopharmacological properties of peptides with nootropic type of action // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 2. P. 91–97. Military Medical Academy, 194044, St. Petersburg; Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376; pdshabanov@mail.ru

The psychopharmacological analysis of 9 peptide drugs (cortexin, cerebrolysine, deltaran, cortagen, oleyl-cortagen, semax, selank, noopept, dilept) in comparison with piracetam and mexidol was shown that cerebrolysine (1 mg/kg), oleyl-cortagen (1 mg/kg) and piracetam (200 mg/kg) possessed activating effect on motor and research components of behavior in “open field” test, and piracetam and cerebrolysine increased the emotional status of rats. Deprimating type of action was revealed in dilept (1 mg/kg), which decreased horizontal and vertical motor activity in rats. Only one peptide, selank (0,1 mg/kg), possessed antiaggression action. A number of peptides (oleyl-cortagen, dilept and cortexin) demonstrated antidepressant effects, while cerebrolysine (1 mg/kg), oleyl-cortagen (1 mg/kg) and selank (0,1 mg/kg), on the other hand, performed depressant action on rat behavior in the Porsolt’ test. At last, oleyl-cortagen and cortexin activated self-stimulation of the lateral hypothalamus. Therefore, the significant psychoactivating properties are typical for cerebrolysine, oleyl-cortagen, cortexin and piracetam, while dilept, selank and in the less degree semax inhibited rat behavior, demonstrating deprimating type of action.

Key words: psychopharmacology, peptides, cortexin, cerebrolysine, deltaran, cortagen, oleyl-cortagen, semax, selank, noopept, dilept.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакологические препараты пептидной структуры в последние годы все активнее внедряются в медицинскую практику. Первыми из них стали органопрепараты, которые прочно заняли свое место в различных областях медицины [8, 9]. Успехи пептидной химии создали реальные предпосылки для воспроизведения природных (естественных) пептидов и их аналогов. В настоящее время фармакология немислима без пептидных гормонов (инсулин, глюкагон, кальцитонин, паратиреоидин, вазопрессин, окситоцин и т.д.), их заменителей, а также пептидов,

созданных по аналогии с естественными метаболитами (аналоги вазопрессина, дельта-пептида сна, кортиколиберина, нейротензина, меланостатина) [7, 8]. Число таких средств неуклонно растет. В то же время многие клиницисты с недоверием относятся к пептидным препаратам, особенно обладающим центральным действием, считая их малоактивными и недостаточно перспективными для лечения различных видов патологии центральной нервной системы. Это порождено несовершенной доказательной базой исследования подобных препаратов в клинике, а также отсутствием или относительно редкими публикациями сравнительных данных в журналах

клинического профиля, где эффекты пептидных препаратов сравнивают с действием известных фармакологических средств, полученных путем типового химического синтеза [5]. В то же время многие исследователи подчеркивают явные преимущества препаратов пептидной структуры перед классическими синтетическими средствами, среди которых: высокая активность при использовании малых доз препаратов (доли миллиграммов), простота в применении (часто интраназально), отсутствие выраженных нежелательных (побочных) явлений, отсутствие феноменов привыкания, пристрастия (лекарственной зависимости) и отмены при относительно длительном курсе лечения [8, 9].

Целью исследования стало изучение спектра психотропной активности 9 пептидных препаратов в сравнении с ноотропными средствами пирацетамом и мексидолом по поведенческим тестам «открытое поле», приподнятого крестообразного лабиринта, «интродер-резидент», теста Порсолта и самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс. Исследование направлено на сравнение фармакологической активности препаратов пептидной природы с классическими ноотропными средствами.

МЕТОДИКА

Выбор животных. Опыты выполнены на 192 крысах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Животных содержали в однопольных группах при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. Все поведенческие опыты проводили в осенне-зимний период.

Исследование поведения крыс в тесте «открытое поле». Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытое поле» [10], представляющее собой круглую площадку диаметром 80 см с 16 отверстиями («норками») диаметром 3 см каждое. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. Регистрировали ряд элементарных двигательных актов и поз: горизонтальную и вертикальную активность, груминг, заглядывание в «норки», дефекацию, уринацию. Полученные данные обрабатывали математически.

Исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте. Лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга [10, 12]. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и выглядыва-

ния из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Исследование агрессии в тесте «чужак–резидент». Агрессивность изучали у половозрелых крыс-самцов в тесте «чужак–резидент» в соответствии с описанием этологического атласа [3]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака, или интродера). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс.

Исследование антидепрессантной активности в тесте Порсолта. Плавательный тест «отчаяния» Порсолта [16] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой с температурой 27 ± 1 °С. Животное помещают в цилиндр на 6 мин, регистрируют время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации рассматривают как антидепрессантный эффект [14, 16].

Вживление электродов и канюль в структуры мозга. Вживление электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor» (Венгрия). Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25–0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагитального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа согласно атласу К. Кёнига и А. Клиппеля [15]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Электроды фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции.

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Методы самораздражения мозга у крыс. Использовали классический вариант изучения самораздражения мозга в виде педальной самостимуляции в камере Скиннера. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с

частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [9, 10, 17]. Коэффициент «рассогласования» принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции. Уменьшение коэффициента «рассогласования» указывает на подкрепляющие свойства самостимуляции, вследствие чего коэффициент «рассогласования» является удобным дополнительным показателем для оценки действия фармакологических препаратов. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования» в течение 10 мин эксперимента, затем производили внутрибрюшинную инъекцию препарата и через 15–20 мин регистрировали те же показатели (число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования») за 10-минутный интервал времени.

Выбор фармакологических препаратов. Для фармакологического анализа использовали 9 пептидных препаратов с ноотропным типом действия: кортексин (1 мг/кг), церебролизин (1 мг/кг), дельтаран (0,1 мг/кг), кортаген (1 мг/кг), олеил-кортаген (1 мг/кг), семакс (0,1 мг/кг), селанк (0,1 мг/кг), ноопепт (1 мг/кг), дилепт (1 мг/кг), которые вводили внутрибрюшинно за 30–40 мин до тестирования и оценки поведения. В качестве препаратов сравнения использовали ноотроп пирацетам (200 мг/кг) и антиоксидант с ноотропным типом действия мексидол (50 мг/кг). Контрольные животные получали инъ-

екцию 0,9%-го раствора хлорида натрия (физиологический раствор). Выбор доз фармакологических средств основывался на литературных данных и собственных наблюдениях [5, 6, 9, 11, 13].

Статистическая обработка полученных материалов. Выборка для каждой группы животных составила не менее 10–12 крыс. Результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни, дисперсионного анализа по методу ANOVA на персональном компьютере Pentium IV 2300 мГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В «открытом поле» из всех изученных пептидов кортексин, церебролизин, олеил-кортаген и селанк увеличивали, а дилепт снижал горизонтальную активность крыс (табл. 1). Вертикальную активность повышали церебролизин, олеил-кортаген и пирацетам. В то же время дилепт, ноопепт, семакс, селанк и мексидол снижали вертикальную двигательную активность в «открытом поле».

Церебролизин существенно (более чем в 3 раза), а селанк и пирацетам умеренно повышали исследовательскую активность, оцененную по числу заглядываний в норки. Из всех пептидов только олеил-кортаген в 2 раза снижал норковый рефлекс. Оценивая груминг как показатель комфортности, следует отметить, что церебролизин, дельтаран, селанк, пирацетам и в меньшей степени дилепт активировали груминговые реакции, при этом ни один из препаратов их не снижал.

Таблица 1

Влияние ноотропов и пептидов на поведение крыс в «открытом поле»

Препараты	Число пересеченных квадратов	Стойки	Заглядывание в норки	Груминг	Число болюсов дефекаций
Физиологический раствор (контроль)	20,2±2,6	7,1±0,9	2,4±0,3	2,2±0,3	2,6±0,3
Пирацетам 200 мг/кг	27,5±4,7	10,7±1,4*	3,8±0,5*	5,3±0,7*	5,0±0,7*
Мексидол 50 мг/кг	21,4±3,2	3,6±0,5*	1,8±0,2	2,0±0,3	1,8±0,2
Кортексин 1 мг/кг	38,3±5,0*	8,8±1,1	3,5±0,5	1,8±0,2	1,0±0,1*
Церебролизин 1 мг/кг	35,6±4,6*	13,6±1,8*	8,0±1,1*	6,0±0,8*	3,6±0,6*
Дельтаран 0,1 мг/кг	24,7±3,2	5,3±0,7	3,0±0,4	6,2±0,8*	2,8±0,4
Кортаген 1 мг/кг	26,2±3,4	6,6±0,9	3,6±0,5	2,0±0,3	1,2±0,2*
Олеил-кортаген 1 мг/кг	29,2±3,8*	10,0±1,3*	1,3±0,2*	2,0±0,3	0,3±0,1*
Ноопепт 1 мг/кг	17,6±2,3	2,5±0,3*	1,9±0,2	2,5±0,3	1,3±0,2*
Дилепт 1 мг/кг	13,7±1,8*	1,5±0,2**	1,9±0,2	3,8±0,5*	2,3±0,3
Селанк 0,1 мг/кг	28,3±2,7*	4,7±1,2*	4,0±0,6*	6,0±1,0*	0,3±0,1*
Семакс 0,1 мг/кг	20,3±2,6	4,8±0,6*	2,5±0,3	3,0±0,4	0±0**

* p<0,05; ** p<0,01 по отношению к контролю.

И, наконец, пираретам и церебролизин повышали эмоциональность животных в «открытом поле», в то время как семакс, селанк, олеил-кортаген и в меньшей степени ноопепт, кортаген и кортексин ее снижали.

Таким образом, выраженным активирующим действием на двигательные и исследовательские компоненты поведения в «открытом поле» обладают преимущественно церебролизин, олеил-кортаген и пираретам, при этом пираретам и церебролизин повышают эмоциональность животных. Депримирующий тип действия выявлен у дилепта, снижавшего горизонтальную и вертикальную активность крыс.

В приподнятом крестообразном лабиринте обладали противотревожным действием ноопепт, олеил-кортаген, дилепт, кортексин, церебролизин, де-

льтаран, кортаген и мексидол, которые значительно уменьшали время нахождения животных в открытых рукавах лабиринта и число выглядываний из закрытых рукавов (табл. 2).

Из всех препаратов только пираретам оказывал умеренное анксиогенное действие, увеличивая время нахождения крыс в открытых рукавах лабиринта.

В тесте «чужак-резидент» антиагрессивное действие выявлено только у селанка. Кортексин умеренно усиливал агрессивные реакции и защитное поведение, а церебролизин блокировал показатели защитного поведения (табл. 3). Продолжительность защитных паттернов поведения существенно повышал ноопепт. Индивидуальное поведение активировали селанк и кортексин, а снижал церебролизин. При этом селанк увеличивал общительность животных.

Таблица 2

Влияние ноотропов и пептидов на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Препараты	Время в открытых рукавах, сек	Число свешиваний с платформы	Число выглядываний из закрытых рукавов
Физиологический раствор (контроль)	51,1±8,8	4,8±0,7	3,9±0,6
Пираретам 200 мг/кг	71,2±9,3*	3,2±0,4	3,4±0,4
Мексидол 50 мг/кг	39,8±5,2*	8,3±1,1	3,0±0,4*
Кортексин 1 мг/кг	15,5±2,0*	2,3±0,3*	2,8±0,4*
Церебролизин 1 мг/кг	21,6±2,8*	4,0±0,5	3,8±0,5
Дельгаран 0,1 мг/кг	25,6±3,3*	3,0±0,4	4,4±0,6
Кортаген 1 мг/кг	31,2±4,1*	4,4±0,6	5,2±0,7
Олеил-кортаген 1 мг/кг	8,6±1,1**	2,0±0,3	4,3±0,6
Ноопепт 1 мг/кг	8,6±1,1**	1,6±0,2*	2,3±0,3*
Дилепт 1 мг/кг	10,6±1,4**	1,1±0,1*	0,4±0,1*
Селанк 0,1 мг/кг	54,0±5,1	5,6±1,2	7,6±1,0
Семакс 0,1 мг/кг	56,0±5,2	5,6±0,5	5,6±0,5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Таблица 3

Влияние ноотропов и пептидов на поведение крыс в тесте «чужак-резидент»

Препараты	Индивидуальное поведение	Коммуникативное поведение	Проявление агрессии	Защитное поведение
Физиологический раствор (контроль)	49,3±6,4	25,5±3,3	0,3±0,1	0,5±0,1
Пираретам 200 мг/кг	46,6±11,6	24,2±8,4	0,4±0,1	0,0±0,0*
Мексидол 50 мг/кг	36,8±4,8*	17,8±2,3	0,3±0,1	0,5±0,1
Кортексин 1 мг/кг	59,4±7,7*	13,6±1,8	1,5±0,2*	1,0±0,1*
Церебролизин 1 мг/кг	35,4±4,6*	21,6±2,8	0,2±0,1	0,0±0,0*
Дельгаран 0,1 мг/кг	50,4±7,5	27,0±3,5	0,6±0,1	1,4±0,2
Кортаген 1 мг/кг	52,8±6,9	15,8±2,1*	2,0±0,3	0,2±0,1
Олеил-кортаген 1 мг/кг	48,6±6,3	18,0±2,3	1,0±0,1	0,7±0,1
Ноопепт 1 мг/кг	46,8±7,0	25,5±3,8	1,2±0,2	4,4±0,7**
Дилепт 1 мг/кг	44,9±6,7	18,6±2,8	1,3±0,2	1,4±0,2
Селанк 0,1 мг/кг	66,0±8,6*	44,6±5,8*	0,0±0,0*	0,2±0,1*
Семакс 0,1 мг/кг	58,2±7,6	48,8±6,3*	0,2±0,1	1,0±0,1*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю.

В тесте Порсолта на выявление антидепрессантных свойств пептидов найдено, что время иммобилизации (основной показатель теста) уменьшали олеил-кортаген, дилепт и кортексин. Существенно увеличивали данный показатель церебролизин, семакс, кортаген и селанк (табл. 4). Препараты сравнения пирацетам и мексидол были не активны в данном тесте. Это указывает, что первая группа пептидов (олеил-кортаген, дилепт и кортексин) обладает антидепрессантными свойствами, а вторая группа (церебролизин, семакс, кортаген и селанк), напротив, депрессантными.

Тест самостимуляции латерального гипоталамуса применяется для оценки подкрепляющих свойств

веществ и позволяет определить психоактивирующее либо угнетающее действие препарата. На рис. 1 представлены данные по изучению влияния некоторых пептидов на гипоталамическую самостимуляцию.

Видно, что кортексин умеренно (+23%) активирует подкрепляющую систему мозга. Церебролизин и кортаген не меняли частоты нажатий на педаль для получения электрического подкрепления. Олеил-кортаген на 32% повышал частоту самостимуляции, что указывает на наличие у него психостимулирующих свойств. Дельтатран, ноопепт, дилепт, селанк и семакс существенно не меняли показателей самостимуляции латерального гипоталамуса (на рисунке не представлены).

Таблица 4

Влияние ноотропов и пептидов на поведение крыс в тесте Порсолта

Препараты	Время активного плавания, с	Время пассивного плавания, с	Время иммобилизации, с
Физиологический раствор (контроль)	117,8±15,8	200,3±26,0	48,4±6,3
Пирацетам 200 мг/кг	113,8±32,6	220,9±28,1	35,3±4,6
Мексидол 50 мг/кг	151,5±72,9	176,9±49,8	36,5±4,7
Кортексин 1 мг/кг	97,9±12,7	241,5±31,6	24,9±3,3*
Церебролизин 1 мг/кг	104,6±13,6	84,0±11,0*	179,4±23,5**
Дельтатран 0,1 мг/кг	117,7±37,8	219,1±36,5	31,5±4,1
Кортаген 1 мг/кг	82,6±10,8*	203,3±26,6	80,7±10,5*
Олеил-кортаген 1 мг/кг	166,0±21,6*	192,7±25,1	8,1±1,1**
Ноопепт 1 мг/кг	114,4±17,1	220,0±33,0	34,1±5,1*
Дилепт 1 мг/кг	91,7±13,8	268,6±40,3	8,7±1,3**
Селанк 0,1 мг/кг	73,4±5,1*	218,6±26,0	73,7±12,0*
Семакс 0,1 мг/кг	40,0±5,2**	201,5±26,2	98,0±12,7*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю.

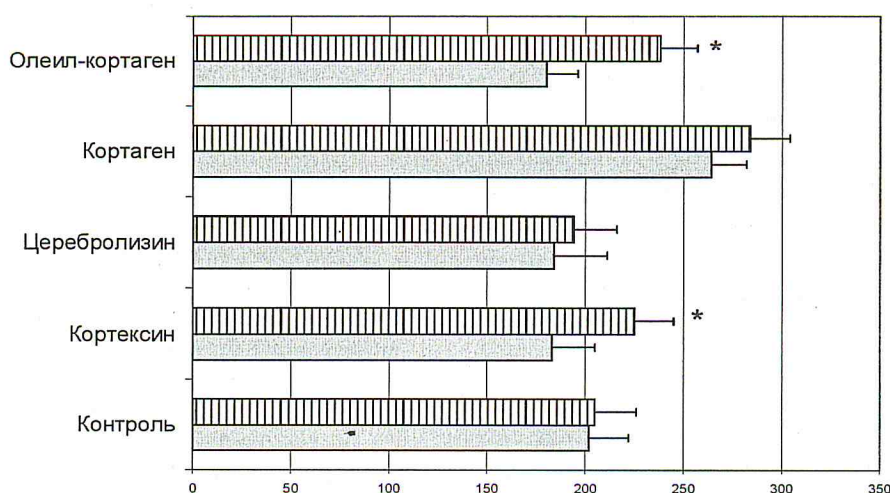


Рис. 1. Влияние некоторых пептидов на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса.

Светлые столбики – до введения веществ, заштрихованные столбики – после введения веществ. По оси ординат – исследованные пептиды (все в дозе 1 мг/кг), по оси абсцисс – число нажатий на педаль за 10 мин.

* $p < 0,05$ по отношению к значениям до введения вещества

Следовательно, среди исследованных соединений выделяются олеил-кортаген и кортексин, которые обладают свойствами активировать положительную подкрепляющую систему мозга и оказывать умеренное психостимулирующее действие.

Таким образом, анализ психофармакологического профиля 9 пептидных препаратов в сравнении с действием пиретама и мексидола показал, что выраженным активирующим действием на двигательные и исследовательские компоненты поведения в «открытом поле» обладают преимущественно церебролизин, олеил-кортаген и пиретама, при этом пиретама и церебролизин повышают эмоциональность животных. Депримирующий тип действия выявлен у дилепта, снижавшего горизонтальную и вертикальную активность крыс. Антиагрессивное действие в тесте «интродер–резидент» выявлено только у селанка. Ряд исследованных пептидов (олеил-кортаген, дилепт и кортексин) проявляет антидепрессантные свойства, тогда как церебролизин, семакс, кортаген и селанк, напротив, депрессантную активность в тесте Порсолта. И, наконец, олеил-кортаген и кортексин активировали самостимуляцию латерального гипоталамуса. Следовательно, явные психоактивирующие свойства присущи церебролизину, олеил-кортагену, кортексину и пиретамаму, тогда как дилепт, селанк и в меньшей степени семакс способны несколько угнетать поведение крыс, проявляя депримирующий тип действия.

Полученные данные в значительной степени укладываются в общие представления о поведенческих эффектах пептидных препаратов. Так, нами ранее [11, 13] показано, что кортексин и церебролизин, введенные системно (1 мг/кг) или в желудочки мозга в широком диапазоне доз (от 1 до 100 мкг) оказывают умеренное психоактивирующее действие. Этот же эффект присущ и ноотропам, в частности родоначальнику класса пиретамаму, которые рассматриваются как средства активирующего и восстановительного типа [4, 7, 8]. Интересно отметить, что новый пептид олеил-кортаген, полученный на основе кортагена, одного из действующих начал полипептидного препарата кортексина, также сохранил психоактивирующий тип действия, причем эта направленность в действии олеил-кортагена проявилась и в антидепрессантной активности, значительно (почти в 4 раза) менее выраженной у кортагена. Ожидаемыми оказались и депримирующие и антидепрессантные свойства, отмеченные у дилепта – дипептида, полученного на основе структурного соответствия с участком нейротензина и квалифицируемого в настоящее время как атипичный нейролептик [4, 9]. Однако наиболее выраженными антиагрессивными свойствами обладал селанк – гептапептид, позиционируемый

как избирательный анксиолитик (транквилизатор) [1, 2]. Следует подчеркнуть, что антидепрессантные свойства выявлены и у кортексина, который проявлял типичный психоактивирующий эффект. Кроме того, в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса только олеил-кортаген и кортексин проявляли выраженный активирующий эффект, причем у олеил-кортагена он был сопоставим с аналогичным действием психостимулятора фенамина у интактных крыс [17].

Следовательно, полученные данные позволяют сделать вывод, что пептидные препараты не только не уступают по активности классическим низкомолекулярным фармакологическим средствам, полученным путем типового химического синтеза, но и во многом их превосходят. Более того, в наших исследованиях мексидол, весьма популярный в настоящее время антиоксидант и ноотроп, не выявил достаточной активности в представленных тестах. Это предполагает, что изученные пептидные препараты следует расценивать как перспективные психофармакологические средства.

Работа поддержана грантами РФФИ №07-04-00549а и РГНФ № 06-04-00346а

Литература

1. Клодт П.М., Кудрин В.С., Наркевич В.Б. и др. Изучение эффектов гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар // Психофармакол. биол. наркол. 2005. Т. 5. № 3. С. 984–988.
2. Козловская М.М., Саркисова К.Ю., Козловский И.И. Влияние гептапептида селанка на депрессию поведения высоко- и низкотревожных мышей Valb/c и C57Bl/6 и крыс с наследуемой депрессивностью поведения WAG/Rij // Психофармакол. биол. наркол. 2005. Т. 5. № 2. С. 939–945.
3. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб., 2007. 384 с.
4. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции // Эксп. и клин. фармакол. 2003. Т. 66. № 2. С. 32–37.
5. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Серединин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт // Эксп. и клин. фармакол. 2002. Т. 65. № 5. С. 66–72.
6. Павлова Т.В., Зарубина И.В., Лукк М.В., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты кортексина у крыс с различной устойчивостью к гипоксии при хронической ишемии головного мозга // Психофармакол. и биол. наркол. 2008. Т. 8. № 1–2. С. 2248–2254.
7. Шабанов П.Д. Пептидные нейропротекторы // Психофармакол. и биол. наркол. 2007. Т. 7. Спецвып. Ч. 2. С. 2009.

8. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Элбис-СПб., 2008. 416 с.
9. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 3–23.
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. 208 с.
11. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П., Ганнапольский В.П. Сравнительное изучение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и внутрибрюшинно // Эксп. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 3. С. 13–19.
12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А. и др. Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов // Психофармакол. и биол. наркол. 2009. Т. 9. № 1. С. 2517–2523.
13. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П. и др. Сопоставление поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга // Бюл. эксп. биол. и мед. 2007. Т. 143. № 4. С. 414–418.
14. Шабанов П.Д., Роик Р.О., Стрельцов В.Ф. Активируют ли антидепрессанты подкрепляющие системы мозга? // Наркология. 2005. Т. 4. № 6. С. 27–30
15. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, 1963. 214 p.
16. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // Eur. J. Pharmacol. 1978. Vol. 47. P. 379–391.
17. Shabanov P.D. The extended amygdala CRF receptors regulate the reinforcing effect of self-stimulation // Int. J. Addiction Res. 2008. Vol. 1. № 1. P. 200–204.

Представлена членом-корреспондентом РАМН Н. С. Сапроновым