

## ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО АНКСИОЛИТИКА СЕЛАНКА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ И ДЫХАНИЕ

Т. С. Ганьшина, И. И. Козловский<sup>1</sup>

На наркотизированных кошках-самцах изучено влияние нового анксиолитика гептапептида селанка (300 мкг/кг внутривенно) на артериальное давление, кровоснабжение мозга, частоту сердечных сокращений, дыхание, а также депрессорную реакцию артериального давления, вызванную введением ацетилхолина. Установлено, что селанк в течение первых 1 – 3 мин снижал артериальное давление на  $32 \pm 4,3$  %. Селанк вызывал увеличение мозгового кровотока на  $24 \pm 2,8$  %, которое наблюдалось в течение 5 – 10 мин. Затем кровоток восстанавливался до исходного уровня. Частота сердечных сокращений и дыхания под влиянием препарата не изменялись. Селанк не оказывал влияния на депрессорную реакцию артериального давления, вызванную ацетилхолином.

**Ключевые слова:** пептид, анксиолитик, селанк, сердечно-сосудистая система, мозговое кровообращение

### ВВЕДЕНИЕ

Новый пептидный препарат селанк, обладающий сочетанным транквилоактивирующим и мягким стимулирующим действием [7, 9, 10, 13], разработан на основе фрагмента 289 – 292 эндогенного иммуноглобулина G (тафтсина) в НИИ фармакологии РАМН и Институте молекулярной генетики РАН. Действующим началом селанка является гептапептид, в молекуле которого можно выделить фрагменты, входящие в структуру таких вазоактивных нейропептидов, как нейротензин, брадикинин [2, 6]. Последние, как известно, обладают центральным и периферическим воздействием на сердечно-сосудистую систему и кровоснабжение мозга [1, 3, 12]. В ранее выполненных исследованиях показано участие в механизме центрального действия селанка компонентов катехолин- и серотонинергической систем [7, 8, 10], играющих ключевую роль в механизмах приспособительных вегетативных, в том числе сердечно-сосудистых и дыхательных, реакций организма в нормальных и эмоционально-стрессовых ситуациях [1, 9, 13]. Сказанное обосновывает целесообразность проведения исследований, определяющих влияние селанка на показатели состояния сердечно-сосудистой системы, мозговое кровообращение, а также дыхание.

Задачей настоящей работы явилось изучение влияния селанка на артериальное давление (АД), кровоснабжение мозга, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания (ЧД).

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на кошках-самцах (6), массой 4,3 – 5,2 кг, наркотизированных гексеналом

<sup>1</sup> Лаборатория фармакогенетики (зав. — акад. РАМН С. Б. Середенин) и лаборатория цереброваскулярных расстройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

(внутрибрюшинно), в условиях спонтанного дыхания, а также кошках-самцах (9) массой 2,9 – 3,4 кг под общей анестезией (уретан 500 мг/кг и хлоралоза 50 мг/кг внутривенно) в условиях искусственной вентиляции легких ( $pCO_2 = 38 - 40$  мм. рт. ст.). АД регистрировали с помощью электроманометра в бедренной артерии через предварительно вставленный катетер. О ЧСС судили по электрокардиограмме (ЭКГ), регистрируемой во II стандартном отведении. Запись исследуемых показателей проводили на мингографе фирмы “Eletma-Schönander” (Швеция). Регистрацию мозгового кровотока проводили с помощью ультразвукового флоуметра фирмы “Transonic Systems Inc.” (США). Датчик флоуметра с диаметром просвета 2 мм устанавливали на общей сонной артерии. При этом у животных перевязывали все артерии, питающие кровью экстракраниальные ткани головы, а именно, каудальную и краниальную артерии, мышечные ветви, затылочную, язычную, наружную челюстную, большую ушную, поверхностную височную и зубную артерии. В серии экспериментов проведено изучение влияния селанка на депрессорную реакцию АД, вызванную введением ацетилхолина с расчетом стандартной дозы в соответствии с литературными данными [4, 5] (серия выполнена в лаборатории холинергических препаратов ИТОХ АН Армении, руководитель проф. Д. А. Герасимян). Селанк вводили внутривенно в дозе 300 мкг/кг, оптимальной для проявления основного анксиолитического действия в поведенческих экспериментах [15]. Показатели АД, ЭКГ, ЧД и мозгового кровообращения регистрировали сразу после введения изучаемого пептида и в течение 3 ч. Статистический анализ выполнен с использованием метода Стьюдента и стандартных статистических программ.

Таблица 1. Влияние селанка (300 мкг/кг) на уровень артериального давления (в мм. рт. ст) у кошек под общей анестезией и при искусственной вентиляции легких

№ опыта	Контроль	После введения пептида	% изменения
1	190	160	- 16
2	90	70	- 23
3	180	120	- 33
4	160	110	- 31
5	130	70	- 46
6	150	80	- 47
7	190	140	- 26
			- 32 ± 4,3 % (22 ÷ 42)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты показали, что селанк после введения вызывает кратковременные (до 3 мин) и незначительные колебания уровня АД с некоторой тенденцией к преобладанию депрессорной реакции. Снижение АД наблюдается в течение первых 1–3 мин в среднем на 32 ± 4,3 % (табл. 1). Затем уровень АД возвращается к исходному значению (в опытах с искусственной вентиляцией легких). В 2 опытах из 9 при искусственной вентиляции легких АД повышалось на 10–20 % в течение первых 3 мин. В другом варианте опытов при спонтанном дыхании у животных под гексеналовым наркозом АД кратковременно (до 2 мин) повышалось в среднем на 7 % (при исходном уровне 80–100 мм. рт. ст). Селанк не оказывал достоверного негативного влияния на ЧСС, величина которого до и после введения гептапептида в среднем составляла 144 уд. в минуту (табл. 2).

Влияние селанка на кровоснабжение мозга было изучено на кошках (7) под общей анестезией в экспериментах при искусственной вентиляции легких. Установлено, что гептапептид вызывает увеличение мозгового кровообращения в среднем на 24 ± 2,8 %. Длительность эффекта сохраняется в течение 5–10 мин с возвратом к контрольным значениям

Таблица 3. Влияние селанка (300 мкг/кг) на мозговой кровоток (в мл/мин) в системе сонных артерий у кошек под общей анестезией и при искусственной вентиляции легких

№ опыта	Контроль	После введения селанка	% изменения
1	15	18	+ 20
2	36	41	+ 13
3	10	13	+ 30
4	14	19	+ 36
5	22	27	+ 23
6	19	24	+ 26
7	14	17	+ 21
			+ 24 ± 2,8 % (17 ÷ 31)

Таблица 2. Влияние селанка (300 мкг/кг) на частоту сердечных сокращений (число ударов в минуту) у кошек под общей анестезией и при искусственной вентиляции легких

№ опыта	Контроль	После введения селанка
1	156	156
2	162	162
3	132	138
4	162	150
5	132	138
6	120	120
		144 ± 7,4 %
		144 ± 6,2 %

(табл. 3). Эффект совпадает с кратковременным снижением АД в среднем на 32 ± 4,3 % (22 ± 42). Следует отметить, что возврат АД к исходному уровню опережает реакцию увеличения кровоснабжения мозга и происходит через 1–3 мин. Изменения ЧСС не наблюдается. Можно полагать, что селанк обладает цереброваскулярным эффектом.

При изучении влияния селанка на депрессорную реакцию АД, вызванную введением ацетилхолина, установлено, что селанк в течение 3 ч после однократного введения не оказывал достоверного влияния на величину депрессорной реакции АД, вызванной введением ацетилхолина. Общий уровень АД в течение всего времени эксперимента (3–4 ч) существенно не менялся, оставаясь на уровне 100–120 мм. рт. ст. В тех же экспериментах при длительности наблюдения 3–4 ч селанк не оказывал влияния на ЧСС, амплитуду и ритмические характеристики дыхания. Однако, как было показано нами ранее, в поведенческих экспериментах на собаках в условиях эмоционального напряжения, гептапептид нормализовал ЧСС и ЧД, нарушенные психоэмоциональным воздействием [13].

Полученные в настоящей работе данные о влиянии селанка на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, дыхание показали, что препарат не вызывает существенных изменений в отношении исследуемых показателей. Вместе с тем селанк вызывает увеличение мозгового кровотока в отличие от известных анксиолитиков диазепама и феназепама, которые уменьшают кровоснабжение мозга и понижают уровень артериального давления [11].

## ВЫВОДЫ

1. Гептапептид селанк в дозе 300 мкг/кг, оптимальной для проявления психотропного эффекта, не оказывает выраженного влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и дыхание у наркотизированных кошек.

2. Селанк вызывает увеличение мозгового кровообращения на 24 ± 2,8 % в течение 5–10 мин.

3. Селанк не оказывает влияния на депрессорную реакцию артериального давления, вызванную ацетилхолином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Адрианов, Н. А. Василюк, О. С. Глазачев др., *Санаторн*, К. В. Судаков (ред.), "Горизонт", Москва (2001).
2. А. В. Вальдман, *Фармакология нейропептидов*, Наука, Москва (1982), сс. 9 – 30.
3. Т. С. Ганьшина, *Фундаментальные проблемы фармакологии*, Сборник тезисов 2-го Съезда Российского научного общества фармакологов, ч. I, Москва (2003), с. 118.
4. В. В. Гацура, *Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ*, Медицина, Москва (1974).
5. В. В. Гацура, *Достижения современной экспериментальной фармакологии сердечно-сосудистой системы*, В. В. Гацура (ред.), Госкомиздат РСФСР, Воронеж (1981).
6. О. А. Гомазков, *Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга*, НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва (2003).
7. И. И. Козловский, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2000).
8. И. И. Козловский, Е. А. Вальдман, Л. А. Андреева, Т. П. Семенова, *Труды межведомственного научного совета по экспериментальной и прикладной фармакологии*, К. В. Судаков (ред.), НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, Москва (2000), т. 9, с. 246.
9. И. И. Козловский, *Труды межведомственного научного совета по экспериментальной и прикладной фармакологии*, "Системные аспекты физиологических функций", Москва (2002), т. 11, сс. 221 – 222.
10. И. И. Козловский, С. Б. Середенин, Н. Ф. Мясоедов, *Все-российский симпозиум по химии и биологии пептидов*, Москва (2003), с. 74.
11. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, И. В. Косарев, Э. А. Бендиков, *Бюл. exper. биол.*, 35 – 38, № 9 (1980).
12. С. А. Мирзоян, *Актовая речь*, Ереванский гос. мед. институт, "Ромайор", Ереван (1974), с. 54.
13. Е. Г. Петухова, М. М. Козловская, *Ж. высш. нервн. деят.*, 41, вып. 1, 708 – 118 (1991).
14. С. Б. Середенин, М. М. Козловская, Т. П. Семенова и др., *Клин. фармакол. и токсикол.*, 58(6), 3 – 6 (1995).
15. С. Б. Середенин, М. М. Козловская, Ю. А. Бледнов и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, 48, вып. 1, 153 – 160 (1998).

Поступила 05.04.04

## EFFECTS OF THE NEW PEPTIDE ANXIOLYTIC DRUG SELANK ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM FUNCTIONING AND RESPIRATION IN CATS

T. S. Gan'shina and I. I. Kozlovskii

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The effects of the new heptapeptide anxiolytic drug selank (300 mg/kg, i.v.) on the arterial pressure (AP), cerebral blood flow, heart rhythm, respiration, and the AP depression induced by acetylcholine injections was recorded in narcotized male cats. Selank produced a  $32 \pm 4.3\%$  decrease in the AP for the first 1–3 min after injection. The drug also induced a  $24 \pm 2.8\%$  increase in the cerebral blood flow for the first 5 – 10 min upon injection and then the blood flow was gradually restored on the initial level. The heart rate and the respiratory rate were not affected by the drug injections. Nor did selank influence the AP depression in response to the acetylcholine introduction.