

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ГЕПТАПЕПТИДА СЕЛАНКА ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ И ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ BALB/c И C57BL/6

Е. В. Васильева, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалёв¹

С использованием теста “закрытый крестообразный лабиринт” проведено сравнение влияния при внутрибрюшинном (в/б) и интраназальном (и/н) введении гептапептида селанка (300 мкг/кг/день в течение 5 дней), обладающего анксиолитическим и ноотропным свойствами, на поведение мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6, а также на NMDA- и ГАМК_A-рецепторы мозга. Показано, что эффективность селанка при обоих путях введения выявляется лишь у мышей линии BALB/c, исходно характеризующейся сниженной по сравнению с C57BL/6 исследовательской активностью, а также более высоким уровнем тревожности. У мышей линии BALB/c при в/б введении селанк увеличивал количество мест связывания [$G-^3H$]SR 95531 с ГАМК_A-рецепторами фронтальной коры мозга на 38 %, не изменяя характеристик связывания с NMDA-рецепторами гиппокампа. Напротив, при и/н введении селанк приводил к повышению плотности мест связывания [$G-^3H$]МК-801 на 23 % при отсутствии влияния на ГАМК_A-рецепторы. По-видимому, разница в спектрах фармакологического действия пептида при разных путях введения зависит от различий фармакокинетики вещества и динамики формирования анксиолитического и ноотропного эффектов препарата.

Ключевые слова: селанк; мыши; BALB/c; C57BL/6; фронтальная кора; гиппокамп; NMDA-рецептор; ГАМК_A-рецептор; [$G-^3H$]МК-801; [$G-^3H$]SR 95531; ноотропное действие; тревожность; закрытый крестообразный лабиринт.

ВВЕДЕНИЕ

Селанк — синтетический пептидный препарат, состоящий из 7 аминокислот (TKPRPGP), проявляет анксиолитическую и ноотропную активность. Нейрохимический механизм действия селанка недостаточно исследован. Считают, что в процесс регуляции эмоционального состояния вовлечен ГАМК-рецепторный комплекс. Показано, в частности, что облегчение ГАМК-ергических процессов обеспечивает анксиолитический эффект, а их ослабление вызывает нарастание тревожности [24]. В свою очередь, для большинства известных ноотропных препаратов с различной химической структурой специфический эффект после субхронического введения сопровождается ростом плотности глутаматных рецепторов NMDA-типа в гиппокампе [5].

Кроме того, следует отметить, что упомянутые выше эффекты развивались при внутрибрюшинном введении препаратов, тогда как гептапептид селанк применяется в клинике в форме назальных капель [12].

Поэтому в настоящем исследовании проведено сравнение эффектов селанка на поведенческие и ре-

цепторные характеристики после внутрибрюшинного и интраназального введения препарата мышам инбредных линий C57BL/6 и BALB/c, различающихся как по фенотипу поведения в условиях незнакомой обстановки в “закрытом крестообразном лабиринте” [1], так и по исходному состоянию ГАМК- и NMDA-рецепторов в коре и гиппокампе мозга, соответственно [6].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на самцах мышей линий BALB/c и C57BL/6 массой 25 – 30 г, которых (питомник “Столбовая”) содержали в виварии ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” в стандартных условиях со свободным доступом к воде и корму *ad libitum* по 15 особей в клетке в течение 1 недели до начала эксперимента, на стандартном корме при 12-часовом световом режиме. Животным посредством внутрибрюшинных и интраназальных инъекций в течение 5 дней (субхроническое введение) ежедневно 1 раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа — 0,9 % NaCl), либо препарат, растворенный в физиологическом растворе (опытные группы). В экспериментах использовали дозу селанка (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролил-диацетат, ЗАО ИНПЦ “Пептоген”, ИМГ РАН) в дозе

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.

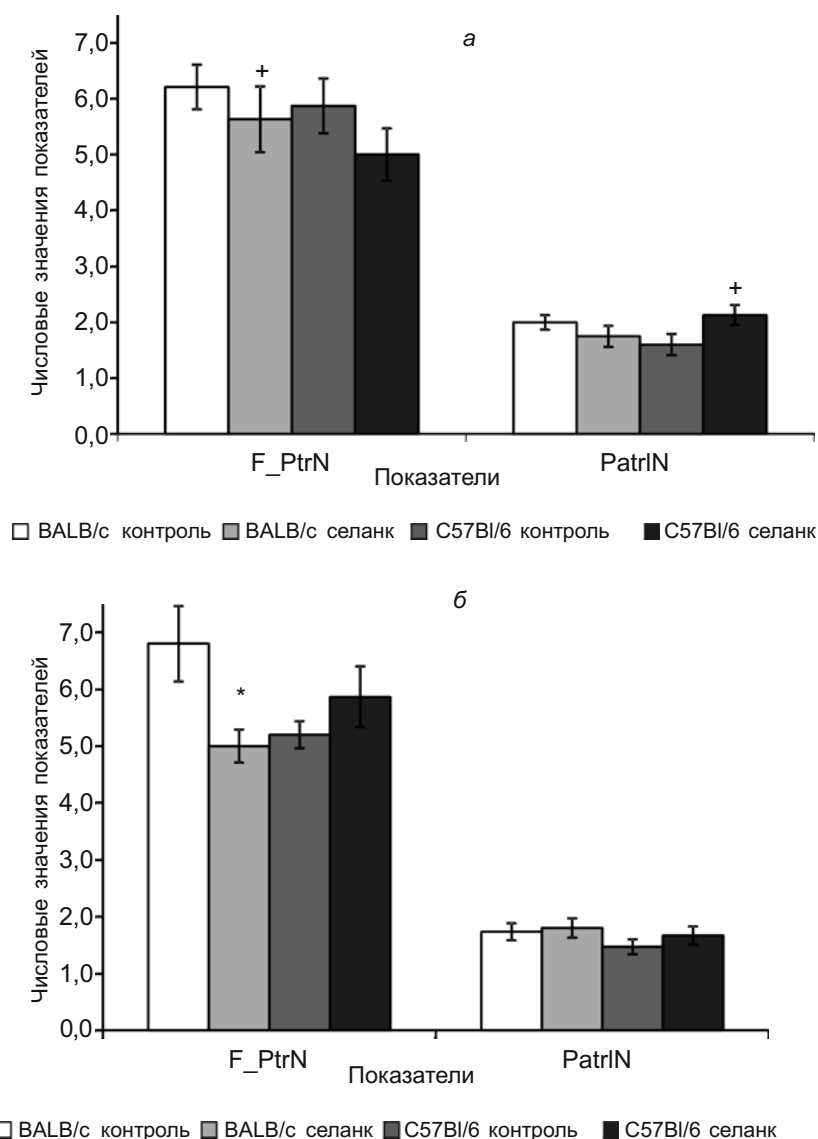


Рис. 1. Влияние внутрибрюшинного (а) и интраназального (б) введения селанка на поведенческие характеристики, связанные с исследовательской активностью мышей BALB/c и C57BL/6 в тесте ЗКЛ: *, + статистически значимые отличия от контроля по *t*-тесту Стьюдента и непараметрическим критериям, соответственно.

300 мкг/кг/день, в которой он оказывает как анксиолитический, так и антиамнестический эффекты при интраназальном введении [13].

Тест “закрытый крестообразный лабиринт” (ЗКЛ) проводили через 2 ч после последней инъекции изучаемого вещества. Сразу по окончании теста мышей декапитировали, головной мозг быстро извлекали на лед, отделяли фронтальную кору и гиппокамп по общепринятой схеме [21], замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при -80°C для последующего радиолигандного анализа.

Тест ЗКЛ является неинвазивным методом и основан на врожденной способности животного к различной степени эффективности исследовательского поведения в новой обстановке [6, 14, 26]. ЗКЛ состоял из 4 пластмассовых закрытых пустых отсеков, соединенных с центральным отсеком с помощью входных от-

верстий. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме с помощью программы Behavset регистрировали последовательность и продолжительность переходов из одного рукава в другой. Сессия завершалась после 12 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).

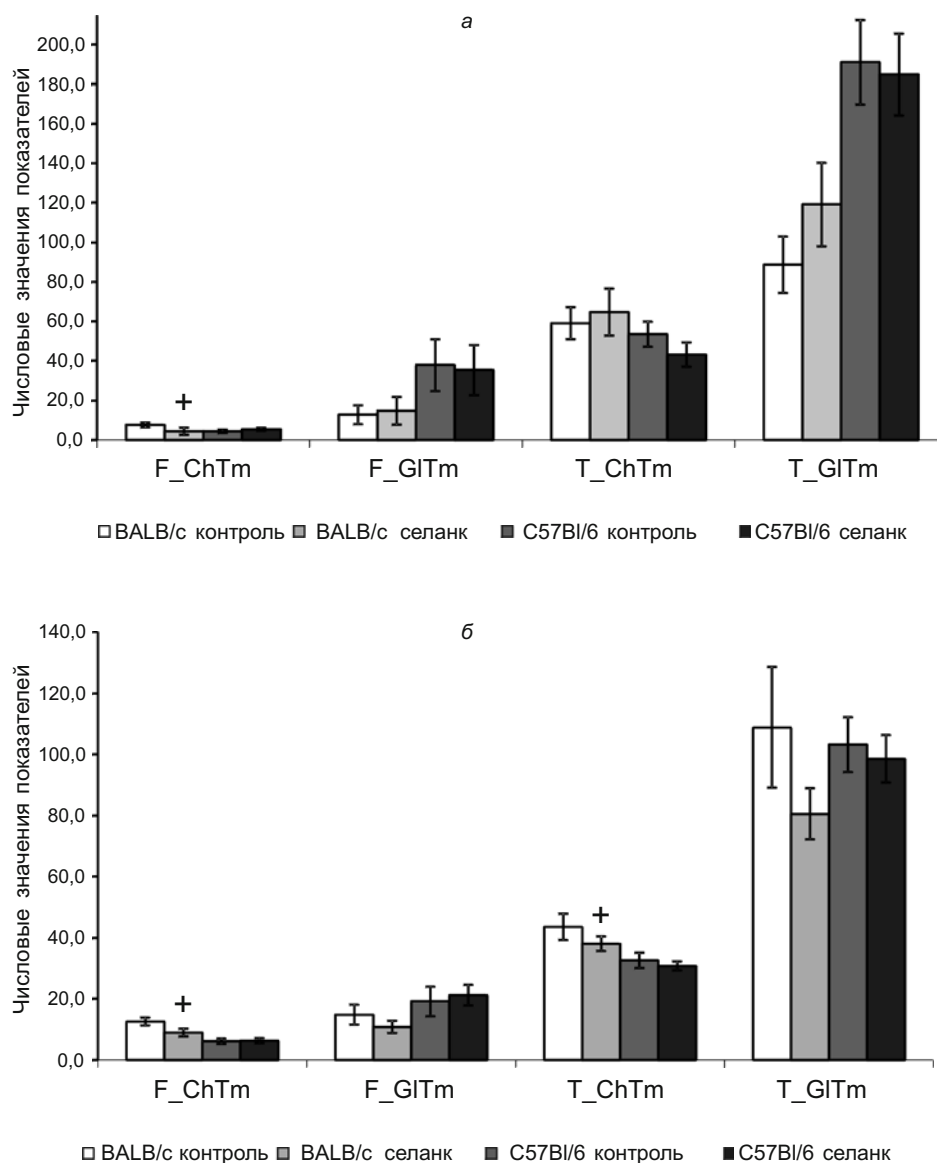


Рис. 2. Влияние внутривнутрибрюшинного (а) и интраназального (б) введения селанка на поведенческие характеристики, связанные с тревожностью и двигательной активностью мышей BALB/c и C57BL/6 в тесте ЗКЛ: + статистически значимые отличия от контроля по *t*-тесту Стьюдента и непараметрическим критериям, соответственно.

Выделение плазматических мембран гиппокампа [25, 29] и коры [22, 23] проводили по модифицированным методам. В день эксперимента гиппокампы и кору размельчали в гомогенизаторе и готовили необходимую мембранную суспензию NMDA- и ГАМК_A-рецепторов [6, 17]. В экспериментах по радиолигандному связыванию использовали [G-³H]МК-801(+) (для NMDA-рецепторов) с удельной активностью 210 Кюри/ммоль, [G-³H] SR 95531 (для ГАМК_A-рецепторов) с удельной активностью 49,5 Кюри/ммоль. Выбор лиганда осуществляли в соответствии с рекомендациями IUPHAR (2014).

Инкубационная смесь (конечный объем 0,5 мл) содержала 50 мкл [G-³H] МК-801(+) или [G-³H] SR 95531, 250 мкл буфера и 200 мкл белковой суспензии мембран. Для неспецифического связывания добавля-

ли 50 мкл немеченного лиганда (МК-801(+), 1 мМ; SR 95531, 1 мМ. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре (20 °С) в течение 2 ч (для NMDA-рецепторов) при 4 °С в течение 1 ч (для ГАМК_A-рецепторов). По окончании инкубации пробы фильтровали через стекловолоконистые фильтры GF/B (Whatman), предварительно смоченные в 0,3 % полиэтиленимине в течение 2 ч. Каждую пробирку промывали 2 раза холодным буфером, затем фильтры промывали 2 раза тем же объемом буфера. Фильтры просушивали на воздухе и переносили в сцинтилляционные флаконы. Фильтры заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола (4 г 2,5-дифенилоксазола, 0,2 г 1,4-бис(5-фенил-2-оксазолил)бензена на 1 л толуола).

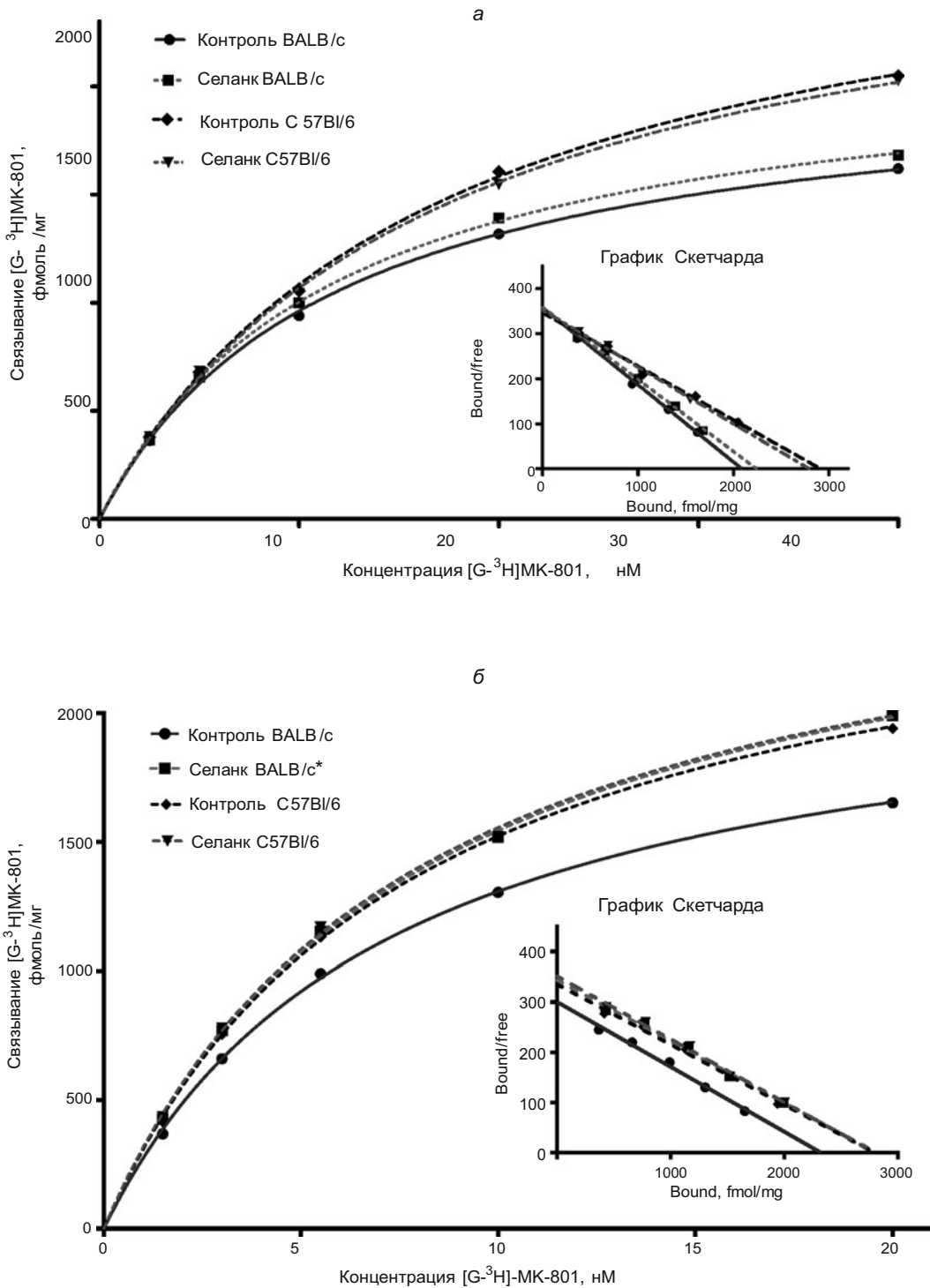


Рис. 3. Влияние внутривенного (а) и интраназального (б) введения селанка на связывание [G-³H] МК-801 с NMDA-рецепторами гиппокампа мышей BALB/c и C57BL/6, кривая насыщения и график Скетчарда.

* Статистически значимые отличия от контроля по *t*-тесту Стьюдента.

Для анализа насыщения и получения характеристик связывания B_{\max} и K_d измеряли специфическое связывание для NMDA-рецепторов в диапазоне концентраций от 0,5 до 20 нМ, для ГАМК_A-рецепторов — от 1,25 до 40 нМ. Специфическое связывание рассчитывали как разницу между общим и неспецифическим связыванием. Для построения кривых насыщения радиоак-

тивных лигандов каждая концентрация исследуемого вещества была взята в 2 пробах.

Радиоактивность определяли на счетчике Tri-Carb 2900TR (“PerkinElmer”) с эффективностью счета 42 – 46 %. Концентрацию белка измеряли по стандартной методике Лоури.

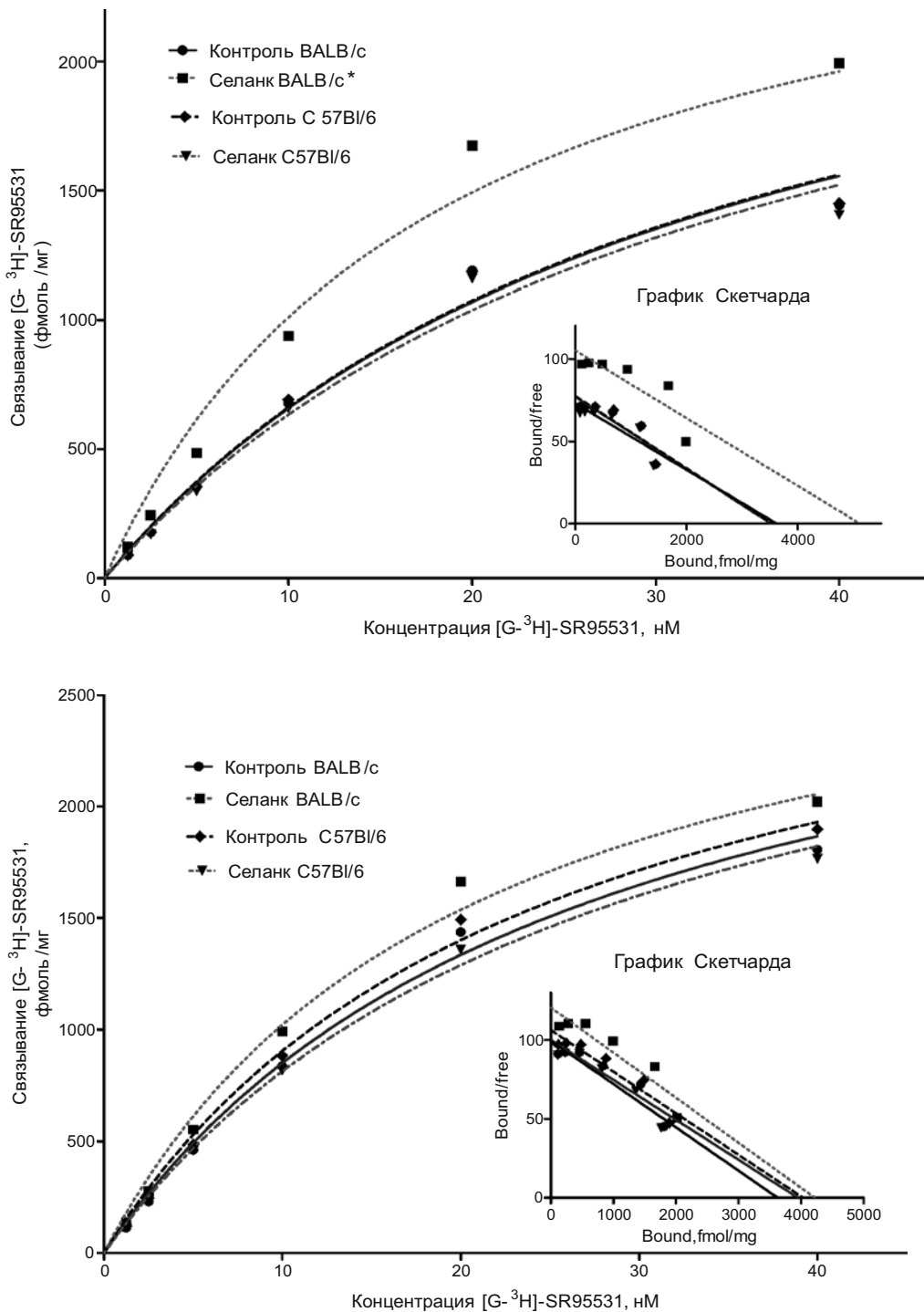


Рис. 4. Влияние внутрибрюшинного (а) и интраназального (б) введения селанка на связывание $[G-^3H]$ SR 95531 с ГАМК_A-рецепторами коры мозга мышей BALB/c и C57BL/6, кривая насыщения и график Скетчарда.

* Статистически значимые отличия от контроля по *t*-тесту Стьюдента.

Статистическую обработку данных экспериментов проводили с помощью программы Statistica 6.0 с привлечением методов параметрической и непараметрической статистики (*t*-тест Стьюдента, тест Манна — Уитни, критерий Колмогорова — Смирнова, тест Вальда — Вольфовица). На графиках представлены

средние значения с учетом стандартной ошибки среднего ($mean \pm S.E.M$).

Результаты экспериментов по радиорецепторному связыванию *ex vivo* оценивали с помощью программы GraphPad Prism 4. Рассчитанные величины K_d и B_{max} отражают степень сродства рецептора к лиганду (нМ)

и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты поведенческого тестирования в ЗКЛ мышей обеих линий после внутрибрюшинного и интраназального повторных введений селанка в дозе 300 мкг/кг/день представлены на рис. 1 и 2, соответственно. На верхних панелях (а) расположены результаты внутрибрюшинного введения, на нижних (б) — интраназального.

На рис. 1, а отражены показатели исследовательского поведения после внутрибрюшинного введения плацебо и пептида. Для группы плацебо длина первого полного обхода боковых отсеков — F_PtrN и количество полных обходов за сессию — $PtrN$. Линия BALB/c незначительно, но статистически значимо уступает линии C57BL/6 по первому показателю, отражающему эффективность исследовательского поведения — $(6,2 \pm 0,4)$ против $(5,9 \pm 0,5)$ ($p < 0,05$, тест Манна — Уитни). По уровню тревожности мыши BALB/c превосходят мышей линии C57BL/6: величина латентного периода первого захода F_ChTm первых оказалась выше, чем у C57BL/6 — $(7,7 \pm 1,2)$ с против $(4,5 \pm 0,8)$ с ($p < 0,05$, Манна — Уитни тест). Исходная повышенная тревожность линии BALB/c проявлялась также в большей подвижности: общее время пребывания в боковых отсеках T_GITm оказалось существенно меньше, чем у C57BL/6 — $(88,8 \pm 14,3)$ с против $(191,1 \pm 21,3)$ с, соответственно ($p < 0,05$, Манна — Уитни тест), (рис. 2, а).

Действие селанка после внутрибрюшинного введения оказалось эффективным лишь в отношении мышей линии BALB/c, у которых наблюдалось улучшение эффективности исследовательского поведения (F_PtrN снижалось до значения $(5,6 \pm 0,6)$; $p < 0,05$, Манна — Уитни тест), а также отмечали уменьшение тревожности (F_ChTm опускалось до $(4,5 \pm 1,8)$ с; $p < 0,05$, Манна — Уитни тест) без изменения показателей двигательной активности. На поведение мышей

линии C57BL/6 пептид влияния не оказывал (рис. 1, а, 2, а).

Рис. 1, б и 2, б представляют сходные показатели поведения в результате интраназального введения плацебо или пептида мышам обеих линий. В группах плацебо BALB/c демонстрировали меньшую эффективность исследовательского поведения (длина первого полного обхода (F_PtrN $(6,8 \pm 0,7)$ с против $(5,2 \pm 0,2)$ с у C57BL/6; $p < 0,05$, Манна — Уитни тест), большую тревожность (F_ChTm $(12,6 \pm 1,3)$ с против $(6,2 \pm 0,9)$ с у C57BL/6; $p < 0,05$, Манна — Уитни тест), однако схожую подвижность ($108,8 \pm 19,7$) с в сравнении с $(103,2 \pm 9,0)$ с; $p > 0,05$, Манна — Уитни тест).

Режим повторного интраназального введения селанка мышам линии C57BL/6 не затрагивал показателей исследовательского поведения, уровня тревожности и подвижности. У мышей BALB/c наблюдалось уменьшение величины показателя F_PtrN до $(5,0 \pm 0,3)$ с ($p < 0,05$, *t*-тест Стьюдента, $n = 15$), снижение параметра F_ChTm до $(9,0 \pm 1,3)$ с ($p < 0,05$, Вальда — Вольфовица тест, $n = 15$).

Радиорецепторный анализ *ex vivo*. Графики насыщения специфического связывания [$G^{-3}H$] МК-801(+) и [$G^{-3}H$] SR 95531, а также их преобразования в координатах Скотчарда представлены на рис. 3 и 4. Табл. 1 содержит рассчитанные величины B_{max} и K_d для обоих рецепторов. Во всех вариантах опытов величины K_d не различались между собой. Сравнение величин B_{max} между группами плацебо показало, что в гиппокампе мышей C57BL/6 плотность NMDA-рецепторов выше, чем у мышей BALB/c: (2932 ± 304) фмоль/мг и (2706 ± 44) фмоль/мг против (2089 ± 44) фмоль/мг и (2255 ± 39) фмоль/мг белка, соответственно. По плотности ГАМК_A-рецепторов в лобной коре межлинейную разницу не наблюдали.

После внутрибрюшинного введения селанка величина B_{max} для специфического связывания [$G^{-3}H$] SR 95531 мембранами коры мозга у мышей BALB/c увеличивалась с (2417 ± 304) фмоль/мг белка в контроле до (3337 ± 470) фмоль/мг ($p < 0,05$, *t*-тест Стьюдента),

Таблица 1. Влияние селанка на характеристики связывания с NMDA- и ГАМК_A-рецепторами мозга мышей BALB/c и C57BL/6 *ex vivo* после внутрибрюшинного и интраназального субхронических введений ($m \pm S.E.M.$)

Путь введения		NMDA-рецепторы				ГАМК _A -рецепторы			
		BALB/c		C57BL/6		BALB/c		C57BL/6	
		B_{max} , фмоль/мг	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг	K_d , нМ
Внутрибрюшинно	Контроль	2089 ± 44	5,86 ± 0,31	2932 ± 70 [#]	8,53 ± 0,45	2417 ± 304	24,77 ± 6,03	2414 ± 286	24,52 ± 5,65
	Селанк	2193 ± 31	5,94 ± 0,21	2869 ± 70	8,43 ± 0,46	3337 ± 470*	24,49 ± 6,71	2373 ± 315	25,24 ± 6,45
Интраназально	Контроль	2255 ± 39	7,24 ± 0,29	2706 ± 44 [#]	7,76 ± 0,28	3010 ± 282	25,06 ± 4,53	3152 ± 264	25,03 ± 4,04
	Селанк	2770 ± 60*	7,93 ± 0,38	2764 ± 72	7,77 ± 0,45	3211 ± 301	21,78 ± 4,13	2935 ± 195	25,45 ± 3,24

[#] Статистически значимые межлинейные различия в контроле (Манна — Уитни тест); * статистически значимые отличия от контроля (*t*-тест Стьюдента)

тогда как у мышей линии C57BL/6 она не изменялась: (3211 ± 301) фмоль/мг против (3010 ± 282) фмоль/мг в контроле.

При сравнении плотности мест связывания [G-³H] МК-801(+) после интраназального введения селанка увеличение отмечалось лишь у мышей BALB/c — с (2255 ± 39) фмоль/мг до (2770 ± 60) фмоль/мг белка ($p < 0,05$, t -тест Стьюдента).

Таким образом, введение селанка интраназальным путём сопровождалось возрастанием исследовательской активности, снижением тревожности и ростом числа NMDA-рецепторов в гиппокампе мышей BALB/c. Внутривбрюшинное введение пептида этим мышам приводило к активации исследовательского компонента, снижению уровня тревожности и увеличению числа ГАМК_A-рецепторов в лобной коре мозга.

Регуляторные пептиды являются универсальными эндогенными биорегуляторами клеточных функций в организме человека, среди которых особое место занимают нейропептиды — регуляторы функций нервной системы. Каждый регуляторный пептид имеет спектр биологической активности, определяемый, во-первых, его непосредственным взаимодействием с клеткой-мишенью, во-вторых, его способностью индуцировать высвобождение 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 удлиняются и развиваются [15].

Селанк — синтетический пептидный препарат, относящийся к регуляторным пептидам, обладает оригинальным спектром фармакологической активности (сочетание анксиолитического, психостимулирующего, нейрометаболического и иммуностимулирующего действия) [13]. По спектру нейротропной активности селанк отличается от типичных бензодиазепиновых анксиолитиков отсутствием седативного, гипнотического и миорелаксантного действия [2, 12].

В настоящем исследовании была поставлена задача сопоставить эффекты препарата при интраназальном и внутривбрюшинном путях введения. Для комплексного подхода действие селанка было изучено на разных уровнях: поведенческом и рецепторном. Кроме того, для оценки роли исходного уровня когнитивного, эмоционального и нейрорецепторного статусов экспе-

римент проводили на инбредных линиях мышей BALB/c и C57BL/6, которые исходно отличаются некоторыми фенотипическими проявлениями. В условиях теста “закрытого крестообразного лабиринта” мыши BALB/c показывают меньшую эффективность исследовательского поведения в новой обстановке и более высокий уровень тревожности, чем мыши линии C57BL/6 [6].

Для анализа влияния селанка на рецепторные характеристики в исследовании были выбраны 2 типа ионотропных (“быстрых”) рецепторов: возбуждающий — NMDA и тормозный — ГАМК_A. Активность первого связывают с процессами обучения и памяти [27, 28], тогда как второго — с состоянием тревожности [4, 16, 18, 24].

В результате получены сходные по ряду показателей эффекты при внутривбрюшинном и интраназальном путях введения селанка. Сопоставление поведенческих и нейрорецепторных эффектов селанка при разных путях его введения инбредным мышам C57BL/6 и BALB/c представлено в табл. 2.

Во-первых, как поведенческие, так и нейрорецепторные показатели подвергались избирательному воздействию, преимущественно, у мышей линии BALB/c. Во-вторых, в тесте ЗКЛ в обоих случаях увеличивалась исследовательская активность мышей линии BALB/c, исходно характеризующихся меньшей эффективностью исследовательского поведения. При этом в случае интраназального введения препарата влияние было несколько более выраженным: показатель эффективности обследования лабиринта F_PtrN, указывающий на наличие ноотропной активности [14], увеличивался на 27 %, тогда как при внутривбрюшинном — на 10 % ($p < 0,05$, t -тест Стьюдента). Далее на исходно более тревожных мышях BALB/c в данном тесте проявился анксиолитический эффект селанка: при интраназальном пути латентный период первого захода в боковой отсек F_ChTm уменьшался на 29 %, а при внутривбрюшинном — на 43 % ($p < 0,05$, t -тест Стьюдента).

Вместе с тем эффект повторного введения препарата дифференцированно отразился в его действии на ГАМК_A- и NMDA-рецепторы мозга мышей. С одной стороны, действие пептида было избирательно направлено на рецепторы мозга мышей BALB/c, с дру-

Таблица 2. Сопоставление поведенческих и нейрохимических эффектов селанка при разных путях его введения

Путь введения	Поведение				Рецепторы			
	Исследовательская активность		Тревожность		NMDA-рецепторы		ГАМК _A -рецепторы	
	BALB/c	C57BL/6	BALB/c	C57BL/6	BALB/c	C57BL/6	BALB/c	C57BL/6
Внутривбрюшинно	+	(+)	–	0	0	0	+	0
Интраназально	+	0	–	0	+	0	0	0

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

гой, при разных путях введения увеличивалась плотность разных рецепторов. В частности, если после интраназального введения параметр B_{\max} возрастал на 23 % для NMDA-рецепторов гиппокампа, то после внутрибрюшинного — для ГАМК_A-рецепторов фронтальной коры (на 38 %). Следует отметить, что в экспериментах по вытеснению *in vitro* селанк не проявил конкурирующей активности с радиолигандами [G-³H] SR 95531 и [G-³H] МК-801(+) ни в отношении ГАМК_A-, ни в отношении NMDA-рецепторов, соответственно.

Таким образом, наблюдаются одновременно сходство влияния селанка при внутрибрюшинном и интраназальном введении на поведенческие характеристики (ноотропный и анксиолитический эффекты) у мышей BALB/c и различие в действии на рецепторные показатели (у мышей BALB/c плотность NMDA-рецепторов увеличивается только при интраназальном пути введения, а плотность ГАМК_A-рецепторов повышается лишь при внутрибрюшинном пути введения).

Отличия действия селанка при 2 путях введения могут быть обусловлены как различиями в фармакокинетике, в том числе биотрансформации этого гептапептида, так и в последующей фармакодинамике как самого гептапептида, так и его основных метаболитов.

Для селанка оптимальным считается интраназальный путь введения, при котором он быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает высокой биодоступностью активного вещества (92,8 %), способствуя быстрому наступлению клинического эффекта. Полагают, что интраназальный путь введения обеспечивает селанку такие преимущества, как проникновение в головной мозг по ходу чувствительных нервов, отсутствие пресистемного метаболизма в печени, удобство и безболезненность применения [2, 12, 15].

Внутрибрюшинный путь введения лекарственных средств по скорости воздействия приближается к внутривенному, но в клинических условиях он используется редко. Висцеральный листок брюшины, богатый кровеносными сосудами, выделяет в брюшинную 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. Последние, в свою очередь, переходят в систему верхней полой вены, заканчивающую свой путь в правом предсердии [19, 20]. Важно, что в плазме крови около 90 % пептидазной активности идет на образование из исходного гептапептида молекул пентапептида ТКРРР и наиболее долгоживущего трипептида ТКР [3], самостоятельная психофармакологическая активность которых ещё не установлена.

Можно допустить, что качественным и количественным различиям в биотрансформации препарата при назальном и внутрибрюшинном введении селанка

может сопутствовать дифференциация в фармакодинамических эффектах. Действительно, в результате внутрибрюшинного введения анксиолитический эффект селанка и/или его метаболитов выражен ярче (+ 43 %), чем после интраназального применения (+ 29 %), что сочетается с существенным ростом плотности тормозных ГАМК_A-рецепторов (+ 38 %) без изменения NMDA-рецепторов. При этом ноотропный эффект минимален (+ 10 %). Напротив, при интраназальном пути введения гептапептид быстро и почти полностью попадает в мозг с минимальным образованием метаболитов, что сопровождается иным профилем фармакологического действия: противотревожная активность + 29 %, ноотропная + 27 %, увеличение плотности NMDA-рецепторов + 23 %.

Кроме того, для полноты интерпретации полученных результатов следует учесть и разные темпы формирования ноотропного (“медленного”) и анксиолитического (“быстрого”) эффектов препаратов [10, 11] у мышей BALB/c, а также сопутствующих им нейрорецепторных эффектов, что продемонстрировано на примере пирасетама [7], ноопепта [8], пантогама [9].

ВЫВОДЫ

1. Гептапептид селанк (300 мкг/кг внутрибрюшинно или интраназально) усиливает исследовательское поведение и вызывает анксиолитический эффект при обоих путях введения лишь у мышей линии BALB/c.
2. “Удельный вклад” анксиолитического компонента при разных путях введения гептапептида различается: анксиолитический эффект при внутрибрюшинном введении (+ 43 %) превышает таковой при интраназальном (+ 29 %).
3. “Удельный вклад” ноотропного компонента при разных путях введения гептапептида оказывается выше при интраназальном введении: + 27 % против + 10 % при внутрибрюшинном.
4. Под влиянием селанка у мышей BALB/c увеличивается количество рецепторов: ГАМК_A-рецепторов фронтальной коры мозга при внутрибрюшинном введении на 38 %, а NMDA-рецепторов в гиппокампе при интраназальном введении на 23 %.
5. В основе различий в спектре психофармакологического действия селанка при внутрибрюшинном и интраназальном путях введения могут быть как факторы фармакокинетики, так и динамики формирования ноотропного и анксиолитического эффектов препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Васильева, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалёв, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(7), 32 – 37 (2012).
2. А. А. Зозуля, Г. Г. Незнамов, Т. С. Сюняков и др., *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, **13**(4), 201 – 210 (2008).
3. Ю. А. Золотарев, А. К. Дадаян, О. В. Долотов и др., *Биоорг. химия*, **32**(2), 183 – 191 (2006).
4. А. В. Калусев, *Нейронауки*, **4**(2), 29 – 41 (2006).

5. Г. И. Ковалёв, Ю. Ю. Фирстова, *Клин. фармакол. и тер.*, **19**(6), 72 – 73 (2010).
6. Г. И. Ковалёв, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, *Нейрохимия*, **30**(2), 128 – 134 (2013).
7. Г. И. Ковалёв, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(9), 3 – 10 (2013).
8. Г. И. Ковалёв, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(12), 49 – 55 (2014).
9. Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалёв и др., *Фармакокинетика и фармакодинамика*, № 1, 44 – 51 (2015).
10. Г. Г. Незнамов, *Современная терапия психических расстройств*, Москва (2002), С. 28.
11. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешева, *Ж. неврол. и псих.*, **108**(3), 33 – 42 (2008).
12. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, Т. С. Сюняков и др., *Селанк — оригинальный пептидный анксиолитик. Информационные материалы, НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, Психиатрическая клиническая больница № 12, Москва* (2011).
13. Патент РФ № 2155065, 23.04.1999; Л. А. Андреева, Л. Ю. Алфеева, И. А. Гривенников и др., *Бюл. изобрет.*, (2000).
14. Р. М. Салимов, *Ж. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, **38**(3), 569 – 571 (1988).
15. Т. Н. Соллертинская, М. В. Шорохов, Н. Ф. Мясоедов и др., *Асимметрия*, № 4, 53 – 65 (2014).
16. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(2), 47 – 52 (2011).
17. И. Н. Тюренков, В. В. Багметова, А. И. Робертус и др., *Нейрохимия*, **32**(2), 140 – 152 (2015).
18. А. А. Шимширт, Т. С. Калинина, Т. А. Воронина, *Рос. биотер. ж.*, **11**(1), 45 – 46 (2012).
19. L. Drake Richard, A. Wayne Vogl, W. M. Mitchell Adam, *Grays Anatomy for Students, Abdominal Viscera* (2009).
20. R. Gaines Das and D. North, *Laboratory Animals*, № 41, 312 – 320 (2007).
21. J. Glowinski, L. L. Iversen, *J. Neurochem*, **13**(8), 655 – 669 (1966).
22. J. E. Hawkinson, M. Acosta-Burrue, C. L. Kimbrought, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, № 304, 141 – 146 (1996).
23. Y. Ito, LimD. Koo, Y. Hayase, et al., *Neurochem. Res.*, № 4, 307 – 313 (1992).
24. I. L. Martin and S. M.J. Dunn, *Toctris Reviews*, № 20, 1 – 8 (2002).
25. K. T. La Page, J. E. Ishmael, C. W. Low, et al., *Neuropharm.*, № 49, 1 – 16 (2005).
26. R. M. Salimov, *Alcohol*, № 17, 157 – 162 (1999).
27. Antonius M. VanDongen, *Biology of the NMDA Receptor (Frontiers in Neuroscience)*, CRC, Boca Raton (2008).
28. R. J. Wenthold, K. Prybylowski, S. Standley, et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, № 43, 335 – 358 (2003).
29. L. M. Zhou, Z. Q. Gu, A. M. Costa, et al., *Farm. Exp. Ter.*, **280**(1), 422 – 427 (1997).

Поступила 18.05.16

COMPARISON OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF HEPTAPEPTIDE SELANK AFTER INTRANASAL AND INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION TO BALB/c AND C57BL/6 MICE

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

Zakusov Institute of Pharmacology, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Pharmacological effects of intraperitoneal (i.p.) and intranasal (i.n.) administration of heptapeptide selank (300 µg/kg/day for 5 days), known to possess anxiolytic and nootropic properties, were compared by studying the elevated-plus-maze behavior of inbred BALB/c and C57BL/6 mice and measuring the binding of markers to NMDA and GABA receptors of brain. The anxiolytic and nootropic efficiency of selank administered via both routes was observed only in BALB/c mice, which were characterized by initially reduced exploratory activity and higher levels of anxiety as compared to C57BL/6 mice. In BALB/c mice, i.p. selank increased the number of [^3H]SR 95531 binding sites with GABA-receptors in the frontal cortex by 38 %, without change in binding to NMDA receptors in the hippocampus. On the contrary, i.n. selank led to an increase in the density of [^3H]MK-801 binding sites by 23 % with no effect on GABA receptors. It is suggested that the differences in pharmacological spectra observed for the two routes of selank administration are determined by specific features of drug pharmacokinetics and biotransformation as well as by the dynamics of formation of the anxiolytic and nootropic effects of selank.

Keywords: selank; BALB/c mice; C57BL/6 mice; frontal cortex; hippocampus; NMDA receptor; GABA receptor; [^3H]MK-801; [^3H]SR 95531; nootropic action; anxiety; closed cross maze.