

## ВЛИЯНИЕ НООПЕПТА И КОРТЕКСИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КОРТИКОЛИБЕРИНА ИЛИ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА 70 кДа В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

П. Д. Шабанов<sup>1</sup>, А. А. Лебедев<sup>1</sup>, В. П. Стеценко<sup>1</sup>, Н. В. Лавров<sup>1</sup>,  
Г. В. Саблина<sup>1</sup>, Т. А. Гудашева<sup>2</sup>, Р. У. Островская<sup>2</sup>

Крысятам в возрасте 4 дней вводили внутривбрюшинно кортикотропин-релизинг гормон (КРГ; 0,5 мкг/крысу), активирующий систему стресса, или белки теплового шока 70 кДа (БТШ-70; 5 мкг/крысу), выполняющие роль внутриклеточных шаперонов и обладающие антистрессорными свойствами. У половозрелых крыс в возрасте 90 – 100 дней оценивали эффекты ноотропных препаратов ноопепта и кортексина (1 мг/кг). Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняла эффекты пептидных препаратов. Эти эффекты различались у самцов и самок, то есть зависели от пола животного. Спектр фармакологической активности ноопепта и кортексина в этих условиях менялся. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное, а для кортексина — умеренное анксиолитическое и антидепрессантное действие. По-видимому, поведенческие эффекты ноотропов зависят от условий формирования системы стресса в раннем онтогенезе.

**Ключевые слова:** нейропептиды, кортиколиберин, ноопепт, кортексин, БТШ-70, стресс, онтогенез, крысы, самцы, самки

### ВВЕДЕНИЕ

Исследования с помощью нейротоксина 6-гидроксидаофамина, вводимого в пренатальный и постнатальный периоды крысам, позволили выделить “критические” периоды в формировании подкрепляющих систем мозга. У крыс таковыми оказались третий триместр беременности и период до 17-го дня постнатального развития [10, 11]. С точки зрения формирования подкрепляющих систем мозга наиболее уязвим период раннего постнатального развития (у крыс — до 10-го дня жизни). Показано [10], что нарушение формирования дофаминергической системы мозга введением 6-гидроксидаофамина в этот период не полностью компенсируется у взрослых половозрелых животных. При этом отмечено, что имеются значительные половые различия в формировании дофаминзависимых форм поведения у крыс. Оказалось, что самки крыс в большей степени, чем самцы, чувствительны к воздействию 6-гидроксидаофамина в пренатальный период. При этом у самок в большей степени страдают эмоциональные, а у самцов — двигательные формы дофаминзависимого поведения. Аналогичные результаты получены при введении нейротоксинов, избирательно нарушающих обмен серотонина, в частности,

сти, 5,7-дигидрокситриптамина [11, 20]. Эти данные послужили отправной точкой для изучения отсроченных эффектов кортиколиберина (кортicotропин-релизинг гормона — КРГ), активирующего систему стресса, и антистрессорных белков теплового шока 70 кДа (БТШ-70), вводимых в ранний постнатальный период крысам.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния пептидных препаратов ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на потомстве 104 крыс линии Вистар массой 200 – 220 г, выращенных в группах по 5 особей. Всем животным в возрасте 4 дней (до формирования гемато-энцефалического барьера) внутривбрюшинно однократно вводили 0,5 мкг/крысу КРГ (“Sigma”, США) или 5 мкг/крысу БТШ-70 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Животных содержали в однополах группах в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00 – 20.00 при температуре  $22 \pm 2$  °С. Все поведенческие опыты проводили на половозрелых животных в возрасте 90 – 100 дней в осенне-зимний период.

*Исследование поведения крыс в “открытом поле”.* Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте “открытого поля” [10], представляющего круглую площадку диаметром 80 см с 16 отверстиями (норками) диаметром 3 см каждая. 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.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. П. Д. Шабанов) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6; shabanov@mail.rcom.ru

<sup>2</sup> Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8; rita@nicemail.ru

*Исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте.* Лабиринт состоял из двух открытых рукавов  $50 \times 10$  см и двух закрытых рукавов  $50 \times 10$  см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга [10, 20]. 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, число и время свешивания с платформы лабиринта и число выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

*Изучение агрессии в тесте “резидент-интродер”.* Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте “резидент-интродер” в соответствии с описанием этологического атласа [12]. 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 взаимоотношения двух особей крыс.

*Исследование антидепрессантной активности в тесте Порсолта.* Плавательный тест “отчаяния” Р. Порсолта [18] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой с температурой  $27 \pm 1$  °С. Животное помещали в цилиндр на 6 мин, регистрировали время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации рассматривали как антидепрессантный эффект.

*Фармакологические вещества, используемые для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения.* Использовали дипептид ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина; ГВС-111), обладающий ноотропными свойствами [2, 9, 15] и кортексин, представляющий полипептидный препарат с ноотропной, противосудорожной и цитопротекторной активностью [4]. Вещества вводили в дозе 1 мг/кг внутривенно за 30 – 40 мин до тестирования животных.

Для статистической обработки полученных данных проводили выборку не менее 10 – 12 крыс для каждой группы животных. Полученные результаты обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ Statistica for Windows 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние пептидных препаратов ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, оценивали с использованием 4 поведенческих методик: “открытого поля”, приподнятого крестообразного лабиринта (оценка анксиолитических свойств), метода “резидент-интродер” (оценка агрессивности и защитного поведения) и теста Порсолта (оценка антидепрессантных свойств).

Крысы, подвергнутые воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, демонстрировали разный тип поведения. В случае введения КРГ животные были более подвижны, активны, с умеренно выраженной агрессивностью, более характерной для самцов. После введения БТШ двигательная и исследовательская активность крыс была несколько снижена, у них отмечали умеренный анксиогенный эффект, одинаково выраженный у самцов и самок. Эти показатели послужили фоном для исследования ноопепта и кортексина в сравнении с введением 0,9% раствора хлорида натрия (контроль).

В “открытом поле” исследованные препараты по-разному влияли на поведение самцов и самок. Прежде всего, следует отметить, что самки в “открытом поле” были более активны, что проявлялось в большей степени увеличения у них горизонтальной и вертикальной активности в сравнении с самцами. Оба препарата сходным образом повышали горизонтальную и вертикальную двигательную активность у самцов, подвергнутых введению КРГ, и умеренно подавляли двигательную активность у самок (табл. 1). После введения БТШ-70 активирующие эффекты ноопепта не проявлялись в отношении горизонтальной двигательной активности у животных обоего пола при умеренном повышении норкового рефлекса, актов груминга и снижении эмоциональности. Кортексин сохранял активирующее действие на горизонтальную и вертикальную двигательную активность и норковый рефлекс без изменения показателей груминга и эмоциональности.

Общительность, агрессивное и защитное поведение были изучены в тесте “резидент-интродер”. У контрольных животных уровни исследованных показателей существенно не отличались у самцов и самок (табл. 2). После введения в раннем онтогенезе КРГ ноопепт умеренно подавлял общительность у самцов и агрессивное поведение у животных обоего пола. Кортексин, напротив, снижал показатели общительности в большей степени у самок, а также активировал агрессивное поведение и защиту у самцов и самок. После введения БТШ-70 направленность эффектов ноопепта была такой же, как в случае с КРГ, а кортексин практически не влиял ни на один из исследованных показателей.

В приподнятом крестообразном лабиринте ноопепт сходно с кортексином в 2 раза повышал время пребывания самцов крыс, подвергнутых введению КРГ, в светлых рукавах лабиринта (умеренное анксиолитическое действие), но оказывал противоположный анксиогенный эффект у самок из этой группы (табл. 3). После введения БТШ-70 регистрировали выраженный анксиогенный эффект ноопепта как у самцов, так и у самок. Кортексин, напротив, в этой группе повышал время пребывания животных обоего пола в светлых рукавах лабиринта, что указывает на его умеренное анксиолитическое действие.

В тесте Порсолта не отмечено различий в показателях у самцов и самок крыс (табл. 4). После введения КРГ ноопепт умеренно повышал время активного плавания при снижении времени пассивного плавания только у самок. У самцов ноопепт, напротив, умеренно увеличивал время иммобилизации. Антидепрессивное действие кортексина проявилось как у самцов (повышение времени активного плавания), так и у самок (снижение времени пассивного плавания при умеренном возрастании активного). После введения БТШ-70 ноопепт не проявил антидепрессивных свойств ни у самцов, ни у самок, а кортексин оказывал умеренный антидепрессивный эффект, выраженный преимущест-

венно у самок (повышение времени активного плавания при снижении пассивного).

Таким образом, активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 соответственно существенно меняет эффекты пептидных препаратов, обладающих ноотропной и нейропротекторной активностью. Интересно отметить, что эти эффекты различаются у самцов и самок, то есть зависят от пола животного. Оказывая в целом благоприятное влияние на поведение животных (умеренная активация двигательной активности, исследовательского поведения, системы коммуникативности и агрессии-защиты, умеренный анксиолитический и антидепрессивный эффекты) ноопепт и кортексин отличаются по спектру фармакологической активности, проявляемой в этих условиях. Для ноопепта в большей степени характерно антиагрессивное, а для кортексина — умеренное анксиолитическое и антидепрессивное действие. У обоих препаратов выявляется умеренный психоактивирующий эффект.

Как отмечалось во введении, посылкой исследования стали факты возможности трансформации поведения при введении фармакологических средств (главным образом нейротоксинов типа 6-гидроксидофамина, 5,7-дигидротриптамина) в ранний постнатальный период (в нашем случае на 4-й день жизни крыс). Именно в этот период формируются системы обеспечения эмоционального поведения (подкрепляющие системы мозга). Во времени они совпадают с процессом синаптогенеза основных нейромедиаторных систем, обеспечивающих эмоциональность (дофамин-, норадреналин-, серотонинергической) [10]. Однако факты возможного влияния на этот процесс и внутриклеточных белков, например, интерлейкина-1 $\beta$  [5] указывают на то, что в изменении поведения могут играть важную роль и более общие физиологические механизмы, такие как системы стресса и антистресса. Поэтому мы использовали в своих опытах введение КРГ — основного универсального индуктора стресс-реакции [13, 19, 21] и БТШ-70, выполняющих функцию

Таблица 1. Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в “открытом поле”

Показатель	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Число пересеченных квадратов	5,6 ± 0,8	18,0 ± 2,7	14,6 ± 2,2**	12,0 ± 1,8	8,8 ± 1,3	17,7 ± 2,7
Число стоек	0,0 ± 0,0	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,3**	1,0 ± 0,2*	0,8 ± 0,1*	2,5 ± 0,4*
Число заглядываний в норки	1,0 ± 0,2	3,2 ± 0,5	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1**	0,2 ± 0,03**	1,8 ± 0,3*
Акты груминга	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,04**	1,4 ± 0,2*	2,5 ± 0,4*
Болносы дефекаций	3,2 ± 0,5	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3*	0,5 ± 0,1	2,4 ± 0,4	1,3 ± 0,2*
<i>Кортексин</i>						
Число пересеченных квадратов	6,1 ± 0,9	19,4 ± 2,9	20,4 ± 3,1**	12,3 ± 1,8*	16,6 ± 2,5**	15,4 ± 2,3
Число стоек	0,2 ± 0,02	1,2 ± 0,2	2,0 ± 0,3**	1,5 ± 0,2	3,4 ± 0,5**	0,6 ± 0,1*
Число заглядываний в норки	1,2 ± 0,2	4,6 ± 0,7	3,8 ± 0,6*	4,3 ± 0,6	3,4 ± 0,5*	4,0 ± 0,6
Акты груминга	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,4	0,6 ± 0,1*	4,0 ± 0,6	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,2
Болносы дефекаций	3,0 ± 0,5	2,8 ± 0,4	3,2 ± 0,5	4,8 ± 0,7*	2,2 ± 0,3	1,8 ± 0,3

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 различия достоверны в сравнении с соответствующим контролем при: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

Таблица 2. Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте “резидент-интродер” (число актов)

Показатель	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Индивидуальное поведение	42,0 ± 6,3	44,0 ± 6,6	48,3 ± 7,2	48,8 ± 7,3	44,0 ± 6,6	45,3 ± 6,8
Коммуникативное поведение	35,3 ± 5,3	25,0 ± 3,8	20,8 ± 3,1*	23,3 ± 3,5	18,8 ± 2,8*	26,5 ± 4,0
Агрессивное поведение	1,0 ± 0,2	2,3 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	1,5 ± 0,2*	0,0 ± 0,0*	1,0 ± 0,2*
Защитное поведение	0,0 ± 0,0	3,8 ± 0,6	0,0 ± 0,0	3,0 ± 0,5	1,3 ± 0,2*	4,3 ± 0,6
<i>Кортексин</i>						
Индивидуальное поведение	30,5 ± 4,8	32,0 ± 4,8	41,5 ± 6,2	14,2 ± 2,1*	39,3 ± 5,9	28,8 ± 4,3
Коммуникативное поведение	15,8 ± 2,4	18,0 ± 2,7	23,8 ± 3,6	7,8 ± 1,2*	17,5 ± 2,6	15,0 ± 2,3
Агрессивное поведение	0,0 ± 0,0	1,3 ± 0,2	5,3 ± 0,8*	5,0 ± 0,8*	1,0 ± 0,2*	0,8 ± 0,1
Защитное поведение	0,5 ± 0,08	4,8 ± 0,7	1,5 ± 0,3*	6,2 ± 0,9	1,0 ± 0,2	3,0 ± 0,5

внутриклеточных шаперонов, то есть, по сути, анти-стрессорную роль [1, 14].

Полученные изменения в эмоциональном и двигательном поведении крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, убедительно демонстрируют, что по направленности отсроченные эффекты КРГ и БТШ-70 отличаются. На этом фоне ноопепт и кортексин по-разному меняют поведение: у ноопепта доминируют психоактивирующие и антиагрессивные эффекты, у кортексина — умеренный анксиолитический и антидепрессивный. Получены также различия в эффектах ноопепта и кортексина у самцов и самок. Такие различия, по-видимому, можно объяснить, исходя из общих фармакологических свойств препаратов. Так, для ноопепта характерно типичное ноотропное действие [3, 7], проявляющееся в ускорении процессов образования условных рефлексов [7, 8], повышении устойчивости организма к повреждающим действиям различных агрессивных факторов среды: гипоксии, оксидативному стрессу [2], ишемическим повреждениям мозга [6, 15], механическим повреждениям фронтальных отделов коры [16]. Авторы приведенных работ расценивают

этот спектр активности как характерный для средств с нейропротекторными свойствами [7, 17].

Кортексин представляет полипептидный органо-репарат, выделенный из коры большого мозга крупного рогатого скота и свиней. Он обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору, содержит низкомолекулярные активные нейропептиды, их молекулярный вес не превышает 10 кДа. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропоподобным и противосудорожным действием. Кортексин повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белков, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре большого мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов и ослабляет нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [4].

Следовательно, направленность основного действия ноопепта и кортексина совпадает — это ноотропные и церебропротекторные эффекты. Однако при зна-

Таблица 3. Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в приподнятом крестообразном лабиринте

Показатель	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Время в открытых рукавах, с	35,4 ± 5,3	10,8 ± 1,6	69,0 ± 10,4*	2,4 ± 0,4	4,8 ± 0,7 <sup>#</sup>	8,4 ± 1,3
Число выглядываний из закрытых рукавов	0,2 ± 0,03	1,4 ± 0,2	2,8 ± 0,4*	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1	2,3 ± 0,3
Число свешиваний с платформы лабиринта	3,4 ± 0,5	3,4 ± 0,5	2,8 ± 0,4	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1*	1,5 ± 0,2
<i>Кортексин</i>						
Время в открытых рукавах, с	20,0 ± 3,0	22,2 ± 3,3	32,6 ± 4,9*	8,5 ± 1,3**	74,4 ± 11,2**	41,1 ± 6,2*
Число выглядываний из закрытых рукавов	1,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3	3,0 ± 0,5*	0,3 ± 0,04**	1,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3
Число свешиваний с платформы лабиринта	0,8 ± 0,1	4,2 ± 0,6	3,8 ± 0,6*	1,8 ± 0,3*	2,8 ± 0,4*	6,4 ± 1,0

**Примечание.** Различия достоверны в сравнении с соответствующим контролем, при <sup>#</sup> —  $p < 0,001$ .

Таблица 4. Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте Порсолта

Показатель	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
<i>Ноопепт</i>						
Активное плавание, с	90,3 ± 13,5	95,1 ± 14,3	92,2 ± 13,8	158,8 ± 23,8*	103,2 ± 15,5	114,3 ± 17,1
Пассивное плавание, с	254,6 ± 38,2	256,6 ± 38,5	229,7 ± 34,5	187,2 ± 28,1*	238,9 ± 35,8	219,9 ± 32,9
Время иммобилизации, с	23,2 ± 3,5	14,3 ± 2,1	46,1 ± 6,9*	19,1 ± 2,9	27,9 ± 4,2	33,9 ± 5,1*
<i>Кортексин</i>						
Активное плавание, с	86,7 ± 13,0	101,6 ± 15,2	157,7 ± 23,7*	124,2 ± 18,6	111,7 ± 16,7	167,9 ± 25,2*
Пассивное плавание, с	224,6 ± 36,7	247,5 ± 37,1	169,5 ± 25,4*	111,7 ± 16,8*	207,5 ± 31,1	175,5 ± 26,3*
Время иммобилизации, с	36,9 ± 5,5	20,9 ± 3,1	42,7 ± 6,4	26,4 ± 4,0	48,8 ± 7,3	24,6 ± 3,7

чительном сходстве эффектов обоих препаратов выявлены и различия, описанные в настоящей работе. Это предполагает дальнейшее более углубленное исследование эффектов ноопепта, кортексина и родственных препаратов для уточнения спектра их психотропной активности.

## ВЫВОДЫ

1. Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняет эффекты пептидных препаратов, обладающих ноотропной и нейропротекторной активностью, у половозрелых крыс. Эти эффекты различаются у самцов и самок, то есть зависят от пола животного.

2. Ноопепт и кортексин отличаются по спектру фармакологической активности, проявляемой в этих условиях. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное, а для кортексина — умеренное анксиолитическое и антидепрессивное действие.

Работа поддержана грантом РФФИ № 04-04-49672 и 06-04-48325.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Андреева, Б. А. Маргулис, И. В. Гужова, Д. В. Никифорова, П. Д. Шабанов, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **5**(1), 794 – 803 (2005).
2. Н. А. Андреева, Е. В. Стельмашук, Н. К. Исаев и др., *Бюл. экспер. биол.*, **130**(10), 418 – 421 (2000).
3. Н. В. Бобкова, М. А. Грудень, А. Н. Самохин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(5), 11 – 15 (2005).
4. В. В. Востриков, В. Н. Цыган, Ф. Н. Нурманбетова и др., *Леч. врач.*, **6**, 92 – 93 (2005)
5. О. Е. Зубарева, А. П. Елисеева, А. А. Лебедев, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **2**(3 – 4), 398 – 399 (2002).
6. Г. А. Романова, Ф. М. Шакова, О. И. Ковалева и др., *Бюл. экспер. биол.*, **137**(2), 156 – 159 (2004).
7. Р. У. Островская, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 32 – 37 (2003).
8. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 72 (2002).
9. Р. У. Островская, Т. Х. Мирзоев, Ф. А. Фирова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(2), 11 – 14 (2001).
10. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *Дофамин и подкрепляющие системы мозга*, Санкт-Петербург (2002), сс. 1 – 208.
11. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров и др., *Психофармакол. и биол. наркол.*, **2**(1 – 2), 265 – 271 (2002).
12. П. Д. Шабанов, В. В. Русановский, А. А. Лебедев, *Социальное поведение млекопитающих*, Санкт-Петербург (2006), сс. 1 – 160.
13. В. Г. Шаляпина, П. Д. Шабанов, *Основы нейроэндокринологии*, Санкт-Петербург (2005), сс. 1 – 472.
14. L. I. Andreeva, P. D. Shabanov, and B. A. Margulis, *Dokl. Biol. Sci.*, **394**, 34 – 37 (2004).
15. R. U. Ostrovskaya, G. A. Romanova, I. V. Barskov, et al., *Behav. Pharmacol.*, **10**, 549 – 533 (1999).
16. R. U. Ostrovskaya, G. A. Romanova, S. S. Trofimov, et al., *Behav. Pharmacol.*, **8**, 261 – 268 (1997).
17. A. Pelsman, C. Hoyo-Vadillo, T. A. Gudasheva, et al., *Int. J. Devl. Neurosci.*, **803**, 1 – 8 (2003).
18. R. D. Porsolt, M. Le Pichon, and M. Jalfre, *Nature*, **266**, 730 – 731 (1977).
19. Z. Samyai, Y. Shaham, and S. C. Heinrichs, *Pharmacol. Rev.*, **53**, 209 – 243 (2001).
20. P. D. Shabanov, A. A. Lebedev, and A. D. Nozdachev, *Dokl. Biol. Sci.*, **395**, 99 – 102 (2004).
21. P. D. Shabanov, A. A. Lebedev, and A. D. Nozdachev, *Dokl. Biol. Sci.*, **404**, 329 – 332 (2005).

Поступила 01.06.06

## EFFECTS OF NOOPEPT AND CORTEXIN ON THE BEHAVIOR OF MATURED RATS TREATED WITH CORTICOLIBERIN OR 70-kDa HEAT SHOCK PROTEINS IN EARLY ONTOGENY

P. D. Shabanov<sup>1</sup>, A. A. Lebedev<sup>1</sup>, V. P. Stetsenko<sup>1</sup>, N. V. Lavrov<sup>1</sup>, G. V. Sablina<sup>1</sup>, T. A. Gudasheva<sup>2</sup>, and R. U. Ostrovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

<sup>2</sup> Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315, Russia

e-mail: rita@nicemail.ru

Young Wistar rats aged 4 days were injected intraperitoneally with corticotropin releasing hormone (CRH), which is an agent activating the stress system, or 70-kDa heat shock proteins (HSP-70) – intracellular shaperons, possessing antistress properties. In grown adult rats aged 90 – 100 days, the effects of nootropic drugs noopept and cortexin (1 mg/kg, i.p.) were assessed. The activation of stress or antistress systems with CRH or HSP-70 significantly altered the drug action. The effects were different in males and females and depended on animal gender. The spectrum of pharmacological activity of noopept and cortexin changed: noopept demonstrated preferable psychoactivating and antiaggressive effects, whereas cortexin showed mild anxiolytic and antidepressant activity. It is suggested that the behavioral effects of nootropes depend on the conditions of the stress system formation in early ontogeny.