

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

4

ТОМ
8

ISSN 1608-4101



2008

ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ШАБАНОВ П. Д.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург

Шабанов П. Д. Фармакология пептидных препаратов // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 4. С. 3–24. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Обзор литературы и собственных данных по фармакологии пептидных препаратов. Дана классификация пептидных препаратов. В эксперименте у крыс Вистар изучали сравнительные центральные эффекты полипептидных препаратов кортексина и церебролизина при их введении в боковой желудочек мозга в дозах 1 мкг, 10 мкг и 100 мкг и внутривентрикулярно (1 мг/кг). Оба препарата оказывали умеренное психоактивирующее действие, причем по выраженности эффектов кортексин превышал церебролизин. Это прослежено во всех использованных тестах: «открытом поле», приподнятом крестообразном лабиринте, «чужак-резидент», самостимуляции латерального гипоталамуса. Сделан вывод о сходстве центральных эффектов кортексина и церебролизина при большей активности кортексина. Различие заключалось в том, что при введении в желудочки мозга оба препарата оказывали умеренное анксиолитическое, а при системном введении – анксиогенное действие. Центральное обусловленное анксиолитическое действие связано с неспецифическим действием пептидов при их введении в желудочки мозга. Кроме того, во второй части исследований крысам в возрасте 4 дней внутривентрикулярно вводили кортикотропин-рилизинг 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, т. е. 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. Сделан вывод, что поведенческие эффекты ноотропов зависят от условий формирования системы стресса в раннем онтогенезе.

Ключевые слова: нейропептиды, кортексин, церебролизин, ноопепт, центральные эффекты, кортиколиберин, кортексин, БТШ-70, стресс, онтогенез, крысы, самцы, самки.

Shabanov P. D. Pharmacology of peptide drugs // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 4. P. 3–24. Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Russia, pdshabanov@mail.ru

The review of literature and proper data devoted to pharmacology of peptide drugs. The classification of peptide drugs was described. In the experiments, the comparative central effects of polypeptide drugs cortexin and cerebrolysin in dose range 1 µg, 10 µg and 100 µg were studied in Wistar rats after their administration into the cerebral ventriculi and in dose 1 mg/kg intraperitoneally. Both drugs induced moderate psychoactivating action, cortexin being more effective compared with cerebrolysin. This phenomenon was registered in all methods studied: open field, elevated plus-maze, intruder-resident, self-stimulation of the lateral hypothalamus. It is suggested that cortexin and cerebrolysin have the same mode of action, but cortexin was more effective than cerebrolysin. The difference in intraventricular and intraperitoneal effects of drugs was that in the first case both drugs possessed anxiolytic action, and in the second case the anxiogenic effect was registered. Perhaps, the central anxiolytic effect of drugs was associated with nonspecific action of polypeptides following their administration into brain ventriculi. Besides, at the second part of investigations, the Wistar rat pups in age of 4 days were injected intraperitoneally with corticotropin releasing hormone (CRH), activating stress system, or heat shock proteins 70 kDa (HSP-70), intracellular shaperons, possessing antistress properties. In adult rats of 90–100 days old, the effects of nootropics noopept and cortexin (1 mg/kg i.p.) were assessed. The activation of stress or antistress systems with CRH or HSP-70 respectively changed the drugs effects significantly. These effects were different in males and in females and depended on animal gender. The spectrum of pharmacological activity of noopept and cortexin changed. Noopept demonstrated preferable psychoactivating and antiaggressive effects but cortexin showed mild anxiolytic and antidepressant activity. It is suggested that behavioral effects of nootropics depends on condition of the formation of stress system in early ontogeny.

Key words: neuropeptides, cortexin, cerebrolysin, noopept, central effects, CRH, HSP-70, stress, ontogeny, rats, male, female.

ВВЕДЕНИЕ

Препараты пептидной структуры появились в фармакологии сравнительно давно, еще в донаучный ее период развития (научный период начался

в середине XIX века). Безусловно, речь идет не о научной и доказательной фармакологии, а эмпирическом использовании соответствующих препаратов. Ими стали различные вытяжки из органов живот-

ных, которые использовались, как правило, бездоказательно и часто с шарлатанскими целями. Речь идет о вытяжках из сердца (чаще всего кошки), печени, мозга различных животных, кожи жаб и т. д. Несмотря на кажущуюся архаичность и мракобесие лечения подобными препаратами, в настоящее время убедительно доказано, что все они содержат активные действующие начала, например, сердце – пептид кардиалин, печень – сумму высокоактивных энергетических ферментов, мозг – активные нейропептиды, кожа жаб – пептид бомбезин. Этот донаучный период, по сути, сформулировал перспективный подход использования тканей и органов животных и человека для создания так называемых органопрепаратов. Широкое производство последних было налажено в конце XIX века стараниями русского фармаколога, фармацевта и судебного химика А.В. Пеля, который в тот период работал в Еленинском клиническом институте (нынешняя Санкт-Петербургская медицинская академия последиplomного образования). Доктор А.В. Пель разработал лабораторные и промышленные регламенты производства органопрепаратов из многих органов и тканей, и этими препаратами обеспечивался рынок России и большинства стран Европы. Производство органопрепаратов было свернуто в годы Первой мировой войны, но общая идея их использования в медицине сохранилась, благодаря чему до настоящего времени такие препараты производятся и считаются весьма популярными. Достаточно назвать такие органопрепараты, как церебролизин и кортексин (вытяжка из мозга свиней и крупного рогатого скота), румалон (из хрящевой ткани), раверон (из предстательной железы), остеогенон (из костной ткани), тималин (из вилочковой железы) солкосерил и актовегин (из крови) и др.

С открытием пептидных гормонов гипофиза, инсулина, глюкагона, гипоталамических рилизинг-гормонов (либеринов и статинов), а также с доказательством медиаторной функции пептидов (субстанция Р и другие тахикинины) был дан толчок к развитию пептидной химии, и на основе структурного сходства с естественными (природными) пептидами и по аналогии с ними стали создаваться короткомерные олигопептиды, обладающие достаточно высокой фармакологической активностью. Из-за сложности получения длинных пептидных цепочек в фармакологию активно внедряются генноинженерные технологии создания пептидных препаратов. Ниже, в табл. 1 представлена классификация пептидных препаратов, используемых в медицинских целях. Безусловно, она не может охватить все существующие пептидные препараты, но в целом дает представление о направленности их использования. В то же время следует отметить, что пептидные препараты до настоящего времени составляют лишь незна-

чительную часть фармакологических средств. Если общее число фармакологических препаратов во всем мире оценивается приблизительно в 200 тыс., то препараты белковой и пептидной структуры составляют лишь несколько десятков или сотен.

Таблица 1

Классификация пептидных препаратов

I. Органопрепараты

- А) С относительно специфическим типом действия:
 - Церебролизин (из цельного мозга)
 - Церебролизат (из цельного мозга)
 - Кортексин (из коры мозга)
 - Раверон (из предстательной железы)
 - Артепарон (из хрящевой ткани)
 - Румалон (из хрящевой ткани)
 - Тималин (из тимуса)
 - Тактивин (из тимуса)
 - Остеогенон (из костной ткани)
- Б) С неспецифическим (общим) типом действия:
 - Актовегин (из крови)
 - Солкосерил (из крови)
 - Стекловидное тело
 - Препараты плаценты
 - Пантокрин (из пантов марала)
 - Рантарин (из рогов северного оленя)
 - Сайтарин (из рогов сайгака)

II. Препараты пептидных гормонов

- А) Препараты гипоталамуса и гипофиза
 - 1. Гипоталамуса
 - Серморелин (соматолиберин)
 - Соматостатин (сандостатин, стиламин)
 - Протилерин (тиролиберин)
 - Гозерелин (гонадорелин)
 - 2. Гипофиза
 - а) передней доли
 - Кортикотропин
 - Соматотропин (генотропин)
 - Метионил-СТГ (генотропин)
 - Тиротропин
 - Урофоллитропин (метродин, ФСГ)
 - Гонадотропин менопаузный (ФСГ)
 - Гонадотропин хорионический (хориогонин, профази, ЛГ)
 - Менотропин (пергонал, ФСГ+ЛГ)
 - б) средней доли
 - Интермедин
 - в) задней доли
 - Окситоцин
 - Питуитрин
 - Адиурекрин
 - Вазопрессин
- Б) Препараты паращитовидных желез
 - Кальцитрин (кальцитонин)
 - Паратиреодин
- В) Препараты поджелудочной железы
 - 1. Препараты инсулина
 - 1.1. Короткого действия
 - Инсулин (актрапид, моносуинсулин, инсулрап, хумулин-регулятор, хоморап-пенфил, хумалог)
 - 1.2. Пролонгированного действия

- а) средней длительности
 - Суспензия цинк-инсулина аморфного (семилонг, семиленте)
 - Суспензия протамин-инсулина (инсулин-изофан суспензия, протафан)
 - Суспензия цинк-инсулина смешанного (лонг, ленте)
 - Монотард
 - Хумулин
 - Хомофан-пенфил
- б) длительного действия
 - Суспензия цинк-инсулина кристаллического (ультралонг, ультраленте)
 - Хумулин-ультралонг
 - Ультра-тард

2. Глюкагон

III. Полуисинтетические пептидные препараты

- Семакс (фрагмент АКТГ₄₋₉, обладающий ноотропными свойствами)
- Дельтаран (на основе пептида, индуцирующего дельта-сон – DSIP)
- Коситропин (аналог кортикотропина)
- Гумактид (аналог кортикотропина)
- Синактен (аналог кортикотропина)
- Синактен-депо (аналог кортикотропина)
- Нордитропин (аналог соматотропина, рекомбинантный)
- Соматрем (аналог соматотропина)
- Адиуретин-СД (десмопрессин)
- Аргинин-вазопрессин
- Лизин-вазопрессин (липрессин)
- Дисидипин (аналог вазопрессина)
- Дезаминокситоцин (сандопарт)

IV. Синтетические пептидные препараты

- Селанк (гептапептид, селективный анксиолитик)
- Алаптид (циклический аналог меланостатина, агонист рецепторов дофамина)
- Ноопепт (дипептид, обладающий ноотропными свойствами)
- Кортаген (тетрапептид, выделенный из кортексина)
- Дилепт (фрагмент нейротензина, обладающий свойствами атипичного нейролептика)

**ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ**

Наибольшее распространение получили представления о нейропротективном действии пептидных препаратов, что связано с открытием и весьма обстоятельным изучением физиологического значения нейрональных факторов роста [23, 28, 50]. Сама концепция нейропротекции, весьма широко распространенная в неврологии, для фармаколога сравнительно мало понятна, поскольку нет четких критериев выделения нейропротекторов как класса (группы) лекарственных средств [36, 37]. В широком смысле слова нейропротекция подразумевает потенциальное уменьшение повреждения нервной ткани (мозга в первую очередь) вследствие воздействия различных агрессивных факторов внешней среды (интоксикации, инфекции, травмы, ишемии и т.д.).

С этих позиций громадное число фармакологических препаратов оказывает нейропротективное действие: наркотические средства, снотворные, нейролептики, транквилизаторы, седативные, ноотропы, витамины, антигипоксанты, антиоксиданты и др. Чаще всего в фармакологии понятие нейропротекции сводится к более конкретным особенностям действия фармакологических средств, которые включают в себя: 1) ноотропное (ноотропоподобное) действие, заключающееся в способности повышать устойчивость организма и специально центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга; 2) способность сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов; 3) восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках; 4) оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект; 5) прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спрутинга и выработки нейротрофических факторов; 6) препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов (аутоиммунных, токсических, возрастных, ускоренного апоптоза). Наиболее близко к понятию нейропротекции имеют отношение два последних эффекта, которые, к сожалению, в настоящее время изучены недостаточно [1, 4, 36].

Перспективными нейропротекторами могут рассматриваться метаболические активаторы мозга и пептидные препараты. Синтетические препараты метаболического типа действия прочно вошли в современную фармакологию. Часто они квалифицируются как антигипоксанты (гипоксен, бемитил, амтизол, этомерзол, тримин), антиоксиданты (мексидол, препараты янтарной кислоты), психоэнергизаторы (тонибрал, яктон, ладастен). Нейропептиды применяются в клинической фармакологии сравнительно недавно. Среди них следует выделить органопрпараты (церебролизин, кортексин), малые концентрации антител к биологически значимым эндогенным субстанциям (пропротен-100, тенотен) и синтетические пептиды (семакс, селанк, дельтаран, алаптид, аргинин-вазопрессин, ноопепт, кортаген). Сравнительное изучение пептидных препаратов в эксперименте и клинических условиях показало их высокую нейропротективную активность [36, 37]. Пептиды оказались эффективными для устранения последствий длительной социальной изоляции, после активации систем стресса в раннем онтогенезе, при экспериментальной ишемии мозга (перевязка сонных артерий), после перенесенной черепно-мозговой травмы, при повышенной судорожной активности. В клинике кортексин, церебролизин, семакс и ноопепт были эффективны в постабстинентный период у больных

алкоголизмом, у тяжелых соматических больных с астеническим синдромом, после перенесенных черепно-мозговых травм, у детей с судорожным синдромом, после отравления нейротропными ядами, для ускоренной акклиматизации при быстрых изменениях климатических условий среды [6, 12, 13, 23, 37]. К сожалению, в отечественной медицине, в частности неврологии, имеется определенный крен в сторону использования зарубежных органопрепаратов, в частности, церебролизина, который получают из цельного мозга. Это происходит в силу сложившихся исторических традиций, поскольку до 1990-х гг. в России отсутствовали собственные препараты аналогичного действия. В настоящем исследовании приведено сравнение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина, а также нового пептидного препарата оригинальной структуры – кортагена (Ala-Glu-Asp-Pro) – при разном способе их введения (системно и в желудочки мозга). Также оценена способность синтетического пептида ноопепта и органопрепарата кортексина устранять повреждение нервной ткани, вызванные введением в раннем онтогенезе активаторов центральных механизмов стресса (кортиколиберин, белки теплового шока). Объективизированное исследование на животных всегда помогает разобраться, насколько эффективны препараты с точки зрения фармакологической, а она в значительной степени отражает возможность использования препаратов в практической деятельности медицины.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА И КОРТЕКСИНА

Как уже отмечалось выше, тканеспецифические биогенные стимуляторы получают из разных тканей и органов, в частности из хрящевой ткани – структум, румалон, артепарон, из ткани предстательной железы – раверон, из головного мозга – церебролизин, церебролизат, кортексин, из тимуса – тималин, тактивин, из костной ткани – остеогенон и т. д. Для этих препаратов характерно общее и относительно специфическое действие преимущественно на те органы, из которых они получены. Общее действие заключается в неспецифической активации обмена веществ. Таким же общеактивирующим действием обладают и некоторые тканеспецифические препараты, получаемые из крови (солкосерил, актовегин), стекловидного тела, плаценты. Тканеспецифические стимуляторы применяют для активации обмена веществ в отдельных органах и тканях, например, препараты из хрящевой ткани используют при остеохондрозе, церебролизин и ему подобные препараты – в постинсультном периоде, при лечении травм головного мозга, раверон – для восстановления функции предстательной железы при ее травмировании или

после операций на ней, тималин, тактивин – для повышения иммунитета и т. д. Каждый препарат имеет свою область применения. Остановимся более подробно на препаратах, получаемых из ткани головного мозга, – кортексине и церебролизине.

Кортексин обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору головного мозга, содержит низкомолекулярные активные нейропептиды, их молекулярная масса не превышает 10 кДа, что не препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным действием [15, 22, 26, 30, 32, 35]. Препарат повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов и ослабляет нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [5, 15, 28, 29, 41, 42]. Благодаря своему нейропротективному действию кортексин также применяется в токсикологической и наркологической практике. Так, в частности, показано, что его использование ускоряет восстановление психической деятельности у больных с посттравматическим, алкогольным и, в частности, Корсаковским синдромом [8, 17, 22]. В работе О. С. Левина и М. М. Саговой [17] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано позитивное влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные функции. В результате обширных наблюдений установлено с высокой степенью достоверности, что на фоне стандартизированного лечения применение кортексина значительно улучшало психический и психологический статус, у пациентов возрастали показатели кратковременной и зрительной памяти при одновременном снижении депрессии и уровня тревожности [8]. Также применение кортексина у пациентов при тяжелых отравлениях психотропными ядами (острые алкогольные отравления составляют до 12% всех отравлений), на фоне общепринятых реанимационных методов позволяло достаточно быстро купировать коматозное состояние [23]. Работ по исследованию кортексина у больных алкоголизмом в период постабстинентного состояния сравнительно мало. В качестве примера можно привести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование кортексина в качестве антиастенического средства в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом [5, 38]. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность кортексина, который

проявлял антиастеническое, транквилизирующее и умеренное антидепрессантное действие у больных алкоголизмом. Кроме того, кортексина на 28% снижал мотивацию потребления алкоголя.

Сходным с кортексином действием обладает и церебролизин. Он является основным и наиболее успешным «детисом» австрийской фирмы «EBEWE Pharma». Клинические испытания церебролизина успешно прошли еще в 1975 г. С этого времени он активно применяется в медицине, главным образом в неврологии. К настоящему времени доказан нейротрофический эффект церебролизина, убедительно продемонстрирована клиническая эффективность при ишемических заболеваниях мозга и деменциях [27]. Церебролизин (ферментативный гидролизат тканей мозга) представляет собой концентрат, содержащий низкомолекулярные биологические активные нейропептиды, молекулярная масса которых также не превышает 10 кДа. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, что проявляется в способности церебролизина к метаболической регуляции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, к оказанию нейропротекторного действия. Церебролизин рассматривают как ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в отличие от них в условиях периферического введения. Церебролизин стимулирует формирование синапсов, спрутинг дендритов и предотвращает активацию клеток микроглии и индукцию астроглиоза [44–46, 48, 49, 52].

Таким образом, полипептидные препараты кортексин и церебролизин обладают высокой фармакологической и клинической активностью. Ниже приведено исследование действия церебролизина, кортексина и кортагена при введении препаратов системно или в желудочки мозга. Посылкой исследования стало предположение, что действующие пептидные факторы, входящие в состав церебролизина и кортексина, проникают через гематоэнцефалический барьер и что их действие при системном введении и введении в мозг принципиально сходно.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОРТЕКСИНА, ЦЕРЕБРОЛИЗИНА И КОРТАГЕНА ПРИ ИХ ВВЕДЕНИИ В ЖЕЛУДОЧКИ МОЗГА ИЛИ СИСТЕМНО

Опыты выполнены на крысах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Животных содержали в однополых группах при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C.

Все поведенческие опыты проводили в осенне-зимний период.

С целью изучения центральных эффектов исследованных препаратов их вводили в боковой желудочек мозга через имплантированные в мозг канюли. Металлические направляющие канюль диаметром 200 мкм вживляли в левый желудочек мозга униполярно согласно следующим координатам: AP = 0,9 мм назад от брегмы, SD = 1,4 мм латерально от сагитального шва, H = 3,5 мм от поверхности черепа [51]. При внутрижелудочковом введении веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей. Исследовали по 3 дозы каждого соединения: 1, 10 и 100 мкг. Вещества растворяли непосредственно перед введением в физиологическом растворе. Для изучения возможности проникновения исследованных препаратов через гематоэнцефалический барьер их вводили системно (внутрибрюшинно) в дозе 1 мг/кг с дальнейшей оценкой в тех же поведенческих тестах, что и при введении препаратов в желудочки мозга.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте «открытое поле». Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытое поле» [21], представляющего собой 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. Исследование в «открытом поле» дает общее представление о действии веществ, будь то активирующее или угнетающее действие, а также об особенностях этого действия в плане влияния на общую двигательную активность, исследовательскую активность, эмоциональность. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 2.

Кортексин оказывает умеренный активирующий эффект, проявляющийся в повышении горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, а также некоторое снижение их эмоциональности при введении максимальной дозы (100 мкг). В целом, дозозависимого эффекта при введении кортексина не наблюдали. Сходные закономерности наблюдали и при введении церебролизина, который умеренно активировал горизонтальную двигательную активность и снижал эмоциональность крыс. Следует отметить, что выраженность эффектов церебролизина была меньше в сравнении с аналогичным действием кортексина. Тетрапептид кортаген сходно с предыдущими препаратами оказывал активирующее действие на горизонтальную двигательную активность, причем его эффект максимально проявлялся при использовании минимальной (1 мкг) и максимальной (100 мкг) доз. На эмоциональность животных кортаген не влиял.

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в «открытом поле»

Препараты	Число пересеченных квадратов	Стойки	Заглядывание в норки	Груминг	Число болюсов дефекаций
<i>Введение в желудочки мозга</i>					
Физиологический раствор (контроль)	15,67±2,02	9,00±1,16	10,00±1,33	9,67±1,25	5,83±0,77
Кортексин 1 мкг	21,33±2,76	12,00±1,56	11,67±1,56	11,00±1,42	4,33±0,57
Кортексин 10 мкг	23,67±3,06*	11,33±1,46	11,67±1,56	12,00±1,56	4,00±0,53
Кортексин 100 мкг	20,33±2,63	11,00±1,42	11,67±1,56	11,00±1,42	3,33±0,44*
Физиологический раствор (контроль)	14,33±1,90	10,00±1,29	10,00±1,29	9,00±1,19	4,33±0,56
Церебролизин 1 мкг	17,33±2,30	10,33±1,34	10,00±1,29	10,00±1,33	3,67±0,47
Церебролизин 10 мкг	19,67±2,61*	12,00±1,56	11,67±1,51	9,67±1,28	3,33±0,43
Церебролизин 100 мкг	17,33±2,30	10,67±1,38	11,00±1,42	10,33±1,37	2,67±0,34*
Физиологический раствор (контроль)	14,00±1,81	12,00±1,56	10,33±1,37	10,00±1,29	3,67±0,49
Кортаген 1 мкг	19,33±2,50*	10,00±1,29	11,00±1,46	10,00±1,29	4,33±0,57
Кортаген 10 мкг	15,33±1,98	11,00±1,42	10,67±1,41	10,00±1,29	4,00±0,53
Кортаген 100 мкг	19,67±2,54*	10,00±1,29	11,00±1,46	11,00±1,42	4,57±0,61
<i>Введение внутривнутрино</i>					
Физиологический раствор (контроль)	25,40±3,33	8,80±1,14	3,60±0,47	4,00±0,52	2,20±0,29
Кортексин 1 мг/кг	38,25±5,01*	8,75±1,14	3,50±0,46	1,75±0,23*	1,00±0,12*
Церебролизин 1 мг/кг	35,60±4,62	13,60±1,77*	8,00±1,05*	6,00±0,79*	3,60±0,47*
Кортаген 1 мг/кг	26,20±3,43	6,60±0,86	3,60±0,47	2,00±0,26*	1,20±0,16*

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

При системном введении кортексин умеренно повышал горизонтальную активность при снижении груминговых реакций и эмоциональности. Церебролизин, напротив, не влияя на горизонтальную активность, увеличивал число стоек и заглядываний в норки (исследовательский компонент поведения) с умеренным повышением груминговых реакций. Кортаген умеренно снижал груминговые реакции и эмоциональность животных, не влияя на двигательную активность и исследовательское поведение крыс.

Таким образом, кортексин и церебролизин оказывают умеренное активирующее действие на двигательную и исследовательскую активность крыс при умеренном снижении их эмоциональности как при введении в желудочки мозга, так и при системном введении. Аналогичное действие кортагена проявляется лишь при внутривнутриночном введении пептида. При системном его введении сохраняется лишь эффект снижения эмоциональности животных.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте. Лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50x10 см и двух закрытых рукавов 50x10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в за-

крытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и выгладывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин. Данный тест используется для оценки противотревожных (анксиолитических) или тревожных (анксиогенных) свойств препаратов. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 3.

Кортексин оказывает анксиолитический эффект, что проявляется увеличением нахождения животных в открытых рукавах лабиринта и числа свешивания с его платформы. Наиболее выражен эффект в дозе 1 мкг. С увеличением дозы препарата анксиолитический эффект резко уменьшается. Умеренный анксиолитический эффект также наблюдали и при введении церебролизина. В отличие от кортексина этот эффект ступенчато увеличивался, максимально проявляясь в дозе 100 мкг. В сравнении с кортексином этот эффект был менее выражен. Кортаген выявил значимый анксиолитический эффект, который снижался по мере увеличения дозы пептида. Максимально выраженное противотревожное действие регистрировали при введении кортагена в дозе 1 мкг. В дозах 10 мкг и 100 мкг эффект достоверно снижался, хотя сохранял высокие значения.

При системном введении кортексин, напротив, существенно (более чем в 2 раза) уменьшал время пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта, снижал число свешиваний с платформы лабиринта

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Препараты	Время в открытых рукавах, с	Число свешиваний с платформы	Число выглядываний из закрытых рукавов
<i>Введение в желудочки мозга</i>			
Физиологический раствор (контроль)	8,33±1,09	1,00±0,13	0,00±0,00
Кортексин 1 мкг	24,33±3,19*	2,67±0,35*	0,00±0,00
Кортексин 10 мкг	9,00±1,18	1,67±0,22	0,33±0,04
Кортексин 100 мкг	14,00±1,84*	1,67±0,22	0,00±0,00
Физиологический раствор (контроль)	5,00±0,26	0,00±0,00	0,00±0,00
Церебролизин 1 мкг	4,00±0,52	0,00±0,00	0,00±0,00
Церебролизин 10 мкг	9,00±1,18*	1,00±0,13*	0,00±0,00
Церебролизин 100 мкг	17,00±2,23*	2,00±0,26*	0,50±0,07*
Физиологический раствор (контроль)	5,67±0,22	0,67±0,09	1,00±0,13
Кортаген 1 мкг	70,00±9,19**	2,00±0,26	6,50±0,85*
Кортаген 10 мкг	27,50±3,61*	2,00±0,26	1,50±0,20
Кортаген 100 мкг	15,00±1,97*	1,00±0,13	0,00±0,00
<i>Введение внутривенно</i>			
Физиологический раствор (контроль)	34,20±4,44	4,00±0,52	3,40±0,45
Кортексин 1 мг/кг	15,50±2,03*	2,25±0,29*	2,75±0,36*
Церебролизин 1 мг/кг	21,60±2,80*	4,00±0,52	3,80±0,49
Кортаген 1 мг/кг	31,20±4,09	4,40±0,58	5,20±0,67*

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

и число выглядываний из закрытых рукавов. Это указывает на анксиогенный (тревожный) эффект, характерный обычно для препаратов психоактивирующей направленности. Церебролизин оказывал сходный, но менее выраженный эффект, умеренно снижая время пребывания животного в открытых рукавах лабиринта. Кортаген при системном введении значительно не менял поведение крыс в лабиринте, за исключением одного показателя (число выглядываний из закрытых рукавов лабиринта, которое умеренно повышалось).

Таким образом, обнаружены различия в эффектах исследованных препаратов. Во-первых, при введении в желудочки мозга все они проявляли анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого различалась в следующей последовательности: кортаген > кортексин > церебролизин. При системном введении кортексин и церебролизин (но не кортаген) проявляли анксиогенный эффект, причем по степени выраженности эффекта кортексин превышал церебролизин.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте «чужак-резидент». Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте «чужак-резидент» в соответствии с описанием этологического атласа [21]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое живот-

ное (чужака). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс. Тест «чужак-резидент» используется для оценки агрессивности, противоягрессивного действия, а также влияния на коммуникабельность (общительность). Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 4.

Кортексин в дозах 10 и 100 мкг вызывал умеренное снижение индивидуального поведения и общительности. Проявления агрессии возрастали, максимально после дозы 1 мкг, в дальнейшем с увеличением дозы препарата наблюдали дозозависимое снижение агрессивности животных. Поведение защиты имело сходный характер. Церебролизин выявил сходные с кортексином тенденции, умеренно снижая индивидуальное и коммуникативное поведение при введении препарата в дозах 10 и 100 мкг. Отличием явилось отсутствие возрастания агрессивности при введении препарата, хотя защитное поведение возрастало в 2 раза при использовании дозы препарата 1 мкг. Кортаген также умеренно снижал индивидуальное поведение крыс, но только в дозе 100 мкг. Коммуникативное поведение резко угнеталось при использовании доз 10 мкг и 100 мкг. При этом снижалось и агрессивное, и защитное поведение.

При системном введении кортексин, напротив, активировал индивидуальное поведение и повышал

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в тесте «чужак–резидент»

Препараты	Индивидуальное поведение	Коммуникативное поведение	Проявление агрессии	Защитное поведение
<i>Введение в желудочки мозга</i>				
Физиологический раствор (контроль)	39,00±5,07	38,33±4,98	1,67±0,22	1,67±0,09
Кортексин 1 мкг	42,67±5,55	38,67±5,03	3,67±0,48*	5,67±0,74*
Кортексин 10 мкг	25,00±3,25*	11,33±1,47*	0,33±0,04*	1,67±0,22
Кортексин 100 мкг	22,33±2,90*	12,00±1,56*	0,00±0,00*	2,00±0,26
Физиологический раствор (контроль)	44,50±5,79	42,60±5,79	0,50±0,07	2,50±0,33
Церебролизин 1 мкг	40,67±5,29	39,67±5,16	1,33±0,17	4,33±0,56*
Церебролизин 10 мкг	26,67±3,47*	22,00±2,86*	0,00±0,00	1,00±0,13
Церебролизин 100 мкг	24,67±3,21*	25,33±3,29*	0,00±0,00	0,33±0,04
Физиологический раствор (контроль)	37,00±4,81	38,67±5,03	2,67±0,35	1,67±0,22
Кортаген 1 мкг	33,67±4,38	35,33±4,59	2,33±0,30	2,67±0,35
Кортаген 10 мкг	34,33±4,46	1,67±0,22**	1,60±0,22	1,00±0,13
Кортаген 100 мкг	25,67±3,34*	0,67±0,09**	0,54±0,09*	0,00±0,00*
<i>Введение внутривенно</i>				
Физиологический раствор (контроль)	36,80±4,83	15,50±2,03	0,20±0,03	1,00±0,12
Кортексин 1 мг/кг	59,40±7,71*	13,60±1,78	1,50±0,20*	1,00±0,12
Церебролизин 1 мг/кг	35,40±4,59	21,60±2,83	0,20±0,03	0,00±0,00*
Кортаген 1 мг/кг	52,80±6,85*	15,80±2,07	2,00±0,26*	0,20±0,03*

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

проявление агрессии у крыс. Другие показатели при этом не менялись. Церебролизин не влиял на все исследованные показатели, резко снижая защитное поведение. Кортаген активировал индивидуальное поведение, повышал агрессивность животных и снижал защитное поведение.

Таким образом, отмечается определенное сходство в действии исследованных препаратов. Оно проявлялось в умеренном снижении индивидуального и коммуникативного поведения при внутримозговом и его повышении при системном введении препаратов. Важно подчеркнуть, что и кортексин, и церебролизин повышали агрессивность и систему защиты, а кортаген – только агрессивность, снижая защитное поведение. Это указывает на их психоактивирующее действие.

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте Порсолта. Плавательный тест «отчаяния» Порсолта [53] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой 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. Тест Порсолта направлен на выявление антидепрессан-

тных свойств веществ. В настоящем исследовании оценивали поведение крыс только при системном введении пептидных препаратов, поскольку у животных с вживленными в мозг канюлями не представляется возможным оценить данный тип поведения из-за высокой вероятности попадания воды в канюли (табл. 5).

Видно, что действие кортексина не отличается от контроля. Церебролизин резко снижает время пассивного плавания и соответственно повышает время иммобилизации. Это указывает на его депрессантное действие (обездвиженность, оцепенение). Кортаген умеренно повышает время иммобилизации.

Таким образом, заслуживает внимание два эффекта в описанном тесте: отсутствие антидепрессантного действия у кортексина и кортагена и наличие у церебролизина депрессантного действия (обездвиженность).

Изучение эффектов пептидных препаратов на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса. Самостимуляция латерального гипоталамуса используется для оценки подкрепляющих свойств веществ, выявления психоактивирующей направленности действия и влияния на механизмы мотивационного поведения. Стереотаксические операции по вживлению электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического

Влияние пептидных препаратов при системном введении на поведение крыс в тесте Порсолта

Препараты	Время активного плавания, с	Время пассивного плавания, с	Время иммобилизации, с
Физиологический раствор (контроль)	90,30±11,83	232,50±30,46	39,80±5,17
Кортексин	97,90±12,71	241,50±31,64	24,85±3,26
Церебролизин	104,64±13,58	83,98±11,00*	179,44±23,51*
Кортаген	82,56±10,82	203,30±26,63	80,68±10,47*

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

прибора фирмы «Medicog», 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, H = 8,4 мм от поверхности черепа [51]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировались на микроразъеме, который фиксировался на черепе самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. Крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, 1 мс, 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [16], который является удобным дополнительным показателем для оценки действия фармакологических препаратов. 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.

Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 6. Видно, что введение физиологического раствора в желудочки мозга практически не меняет частоты самостимуляции гипоталамуса. Кортексин в дозах 1 мкг и 10 мкг не влияет, а в дозе 100 мкг существенно (+41%) повышает подкрепляющие свойства электрической стимуляции гипоталамуса. Менее выраженными свойствами подкрепления обладает и церебролизин, при этом его максимальный подкрепляющий эффект (+27%) проявляется в дозе 10 мкг. Таковую же активизирующую направленность выявил и кортаген с максимумом стимуляции (+30%) при введении в дозе 100 мкг. При системном введении кортексин умеренно (+23%) активизирует подкрепля-

ющую систему мозга. Церебролизин и кортаген не меняют частоту нажатий на педаль для получения электрического подкрепления.

Таким образом, все исследованные вещества при введении в желудочки мозга оказывают психоактивирующее действие на системы мозгового подкрепления. Этот эффект развивается при введении разных доз препаратов, при этом максимум стимуляции выявляется у кортексина и кортагена в дозах 100 мкг, у церебролизина – 10 мкг. При системном введении умеренный психоактивирующий эффект выявлен только у кортексина. Вместе с тем, отсутствие или невыраженность психоактивирующего действия при введении веществ в других дозах указывает на типичный эффект пептидных препаратов, которые, как правило, работают строго в определенном диапазоне доз, характерном для конкретного пептида [3].

Нейротрофическая терапия и нейропротекция. Основные фармакологические эффекты церебролизина, кортексина и кортагена в настоящее время рассматриваются с позиции концепции нейротрофической терапии и концепции нейропротекции [23, 28, 29, 36]. На основании клинического и экспериментального опыта лечения различных форм неврологических расстройств можно выделить несколько основных звеньев патогенеза типовых расстройств центральной нервной системы, на которые следует направлять усилия фармакотерапевтического воздействия:

- вазоактивную терапию, обеспечивающую функционально необходимый метаболизм в тканях мозга;
- компенсаторную (заместительную) терапию, направленную на ликвидацию медиаторного дефицита в поврежденных структурах мозга;
- нейропротективную терапию, направленную на поддержание жизнеспособности нейронов и их пластичности.

Соответственно, достаточно велик перечень основных лекарственных средств, используемых в соответствии с тактикой лечения конкретного заболевания. Современные подходы терапии деменций в широком понимании, сосудистых расстройств, последствий мозговых травм включают, в первую оче-

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин (%)		Коэффициент рассогласования	
	до введения	после введения	до введения	после введения
<i>Введение в желудочки мозга</i>				
Физиологический раствор (контроль)	175,5±18,1 (100±10)	170,7±17,4 (98±10)	0,59±0,05	0,57±0,05
Кортексин 1 мкг	161,0±15,9 (100±10)	150,2±25,1 (93±17)	0,54±0,06	0,64±0,04
Кортексин 10 мкг	193,2±18,8 (100±9)	204,0±22,2 (106±11)	0,55±0,05	0,55±0,06
Кортексин 100 мкг	209,3±22,9 (100±11)	295,1±26,2* (141±9)	0,54±0,04	0,45±0,05
Церебролизин 1 мкг	184,0±26,7 (100±14)	208,8±21,5 (114±9)	0,58±0,06	0,45±0,03
Церебролизин 10 мкг	220,8±21,2 (100±10)	280,2±14,2* (127±5)	0,56±0,03	0,35±0,02
Церебролизин 100 мкг	239,2±15,6 (100±7)	270,5±19,3 (113±5)	0,55±0,04	0,46±0,04
Кортаген 1 мкг	159,0±18,1 (100±11)	171,2±20,4 (108±10)	0,48±0,03	0,49±0,02
Кортаген 10 мкг	189,6±28,1 (100±14)	226,1±29,6 (119±11)	0,49±0,05	0,47±0,04
Кортаген 100 мкг	208,0±26,7 (100±13)	270,4±26,4* (130±9)	0,47±0,03	0,38±0,04
<i>Введение внутривенно</i>				
Физиологический раствор (контроль)	201,5±20,1 (100±10)	204,7±21,4 (101±9)	0,59±0,05	0,57±0,05
Кортексин 1 мг/кг	183,0±25,2 (100±6)	225,1±24,7* (123±11)	0,73±0,05	0,68±0,04
Церебролизин 1 мг/кг	184,0±26,7 (100±14)	193,7±21,5 (105±8)	0,56±0,06	0,52±0,03
Кортаген 1 мг/кг	264,0±18,1 (100±7)	284,1±20,4 (108±7)	0,36±0,03	0,29±0,02

Примечание. *p<0,05 по отношению к показателям до введения вещества.

редь, торможение активности ацетилхолинэстеразы и поддержание необходимого медиаторного контроля работы нервной клетки. Значительное применение получили средства ограничения синтеза, дислокации и агрегации бета-амилоидных пептидов в нейрональной ткани, а также использование антиоксидантной терапии (ингибиторы циклооксигеназы и витамин E) для коррекции оксидантного стресса [11, 18, 29, 49].

Начиная с 1970-х гг., утверждается новое представление о терапевтическом потенциале нейротрофических полипептидов и создании на их основе эффективных лечебных препаратов нового уровня. Выявление трофического действия ростового фактора нервов (NGF) послужило основанием для изучения его роли в терапии деменций Альцгеймеровского типа. Экспериментальные исследования, продолженные затем в ограниченной форме в клинике, показали, что внутривенное введение NGF предотвращает атрофию холинергических нейронов после аксонотомии или снижает ассоциированные с

возрастом нарушения когнитивной функции животных. Испытания на пациентах выявили некоторый позитивный эффект внутривенного введения нейротрофического фактора. Однако наличие побочных эффектов в его действии стало лимитирующим аргументом такой терапии [50]. И все же эти исследования заложили основу идеи о возможности применения нейротрофических полипептидов для лечения нейродегенеративных расстройств.

Ростовые факторы относятся к физиологическим значимым полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом мозге нейротрофическим ростовым факторам принадлежит особая роль в защите и репарации нейрональных структур при ишемических и травматических повреждениях. Это положение базируется на информации о специфическом регионарном синтезе ростовых и нейротрофических факторов в мозге, доставкой по аксонам в соседние регионы и колокализации сопряженных с их эффектами рецеп-

торов. Клинические данные последнего десятилетия выявили несколько звеньев нейродегенеративного процесса, сопутствующих развитию болезни Альцгеймера и других форм деменций. При этом оказывается важным дополнение клинических наблюдений разнообразными экспериментальными исследованиями, в первую очередь данными молекулярных и клеточных работ.

Открытие и продолжающиеся интенсивные исследования нейротрофических ростовых факторов побудили к развитию новой стратегии пептидгергической, или нейротрофной терапии сосудистых и дегенеративных патологий мозга с помощью таких препаратов, как церебролизин и кортексин.

Как уже отмечалось выше, церебролизин представляет собой сбалансированную смесь пептидов и аминокислот. Получаемый из мозга свиней путем специализированной ферментативной обработки препарат включает около 15% пептидов с низкой молекулярной массой (до 10 кДа) и набор основных аминокислот. Эти олигопептиды проявляют действие, сходное с эффектами нейротрофических факторов. Принято считать, что, благодаря уникальному природному набору активных субстанций, церебролизин воздействует на различные «мишени» нейрональных структур и, соответственно, корригирует различные звенья патологического процесса в мозге. В результате сложного взаимодействия комплекса факторов, входящих в состав церебролизина, с нейрональными структурами может быть достигнута нейротрофическая стимуляция различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы.

Церебролизин был испытан на группе здоровых добровольцев, подвергнутых гипервентиляции (в качестве модели транзиторной ишемии мозга). Дозы от 10 до 50 мл препарата, вводимые в течение 10 дней, вызывали изменения ЭЭГ и показателей кратковременной памяти, однако эти изменения не были существенны для здоровья испытуемых. Большие дозы церебролизина вызывали некоторое понижение артериального давления [48]. Исследования, проведенные на здоровых людях с однократным использованием пероральной формы церебролизина, выявили усиление альфа- и некоторое снижение дельта-активности ЭЭГ, а также улучшение показателей памяти, идентифицируемые по шкале ADAS-cog. Максимальные эффекты обнаруживались в интервале 1–6 ч после приема 30 мл церебролизина [45, 46]. Более ранние исследования на здоровых добровольцах с препаратом церебролизина FPF 1070 были выполнены японскими клиницистами при однократном и многократном его введении [52].

Аналогичные свойства описаны и для кортексина [7, 18, 29]. Церебропротекторное действие кортексина проявляется в снижении цитотоксического отека

мозга (острое и хроническое повреждение нейронов) и уменьшении токсических эффектов нейротропных веществ. При нарушении когнитивных функций препарат улучшает процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряя восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий [29, 35]. При этом, стимулируя процессы умственной деятельности, кортексин не оказывает избыточного активирующего влияния. Кроме того, кортексин обладает мощным нейротрофическим эффектом, вследствие чего используется в ургентной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы). Клинические испытания доказали, что кортексин оказывает прямое положительное воздействие на многие функции головного мозга и метаболические процессы, протекающие в нём, а также опосредованное влияние на состояние организма в целом, прежде всего, путем улучшения качества жизни всех категорий больных [5, 19, 33, 34].

Проведенное экспериментальное исследование показало, что при введении исследованных соединений (кортексин, церебролизин и кортаген) в желудочки мозга отмечается четко выраженный эффект преимущественно психоактивирующей направленности. В тесте приподнятого крестообразного лабиринта обнаружены различия в эффектах исследованных препаратов. Во-первых, все они проявляли анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого различалась в следующей последовательности: кортаген > кортексин > церебролизин (вещества расположены в порядке убывания активности). Во-вторых, для кортагена выявлен максимальный эффект при его введении в дозе 1 мкг, эффект уменьшался с увеличением дозы. В тесте «чужак–резидент» отмечается определенное сходство в действии всех исследованных препаратов. Оно проявляется в умеренном снижении индивидуального и коммуникативного поведения. Различия заключаются в том, что кортексин и церебролизин повышали агрессивность и систему защиты, а кортаген снижал последнюю. В тесте влияния на самостимуляцию латерального гипоталамуса все исследованные вещества оказывают психоактивирующее действие на системы мозгового подкрепления. Этот эффект развивается при введении разных доз препаратов, при этом максимум стимуляции выявляется у кортексина и кортагена в дозах 100 мкг, у церебролизина – 10 мкг.

При системном введении направленность действия исследованных препаратов в целом сохранялась, за небольшим исключением. Так, в тесте «открытое поле» кортексин и церебролизин проявили умеренно выраженное активирующее поведение действие, а

синтетический пептид кортаген слабо угнетал поведение, в основном исследовательский и эмоциональный его компоненты. В приподнятом крестообразном лабиринте два из исследованных препаратов (кортексин и церебролизин) проявляли анксиогенное (тревожное) действие, при этом по активности кортексин был сильнее церебролизина. Наличие этого эффекта указывает на вероятность психостимулирующих свойств препаратов. Пептид кортаген в данном тесте не выявил активности. В тесте «чужак–резидент» два из изученных препаратов (кортексин и кортаген) проявили сходное влияние на поведение животных. Они активировали индивидуальное поведение крыс и умеренно повышали их агрессивность. Это также указывает на психоактивирующее действие препаратов. Важно подчеркнуть, что степень выраженности влияния препаратов на поведение была сходной. Церебролизин в данном тесте был неактивен. В тесте Порсолта кортексин и кортаген не проявляли антидепрессантной активности, а церебролизин, напротив, выявлял депрессантное действие (обездвиженность). В тесте самостимуляции гипоталамуса среди исследованных соединений выделяется кортексин, который обладает свойствами активировать положительную подкрепляющую систему мозга и оказывать умеренное психостимулирующее действие.

Таким образом, можно отметить сходство в действии исследованных препаратов при введении в желудочки мозга или системно. В целом, как уже отмечалось, это действие носит психоактивирующую направленность. По совокупности тестов можно отметить следующую закономерность: наиболее активным препаратом являлся кортексин. В меньшей степени были активны препараты кортаген и церебролизин. Поскольку кортексин и церебролизин уже используются в клинической практике, синтетический пептид кортаген можно рассматривать как перспективный препарат, обладающий психотропной активностью.

Однако нельзя не заметить, что ряд эффектов у изученных препаратов при введении в желудочки мозга или системно не совпадает. Можно назвать два наиболее ярких примера. Так, при приведении в мозг вещества проявляли преимущественно анксиолитическое (противотревожное) действие, тогда как при системном введении у них отмечали анксиогенный (тревожный) эффект. Также, в отличие от внутрижелудочкового введения, когда отмечали выраженную активацию поведения, при системном введении кортаген умеренно угнетал поведение. Эти факты наиболее любопытны и не совсем ясны для объяснения. Они требуют дополнительного более обстоятельного изучения.

Полученные экспериментальные данные вполне укладываются в рамки концепции нейропротек-

тивного действия полипептидных (церебролизин, кортексин) и олигопептидных препаратов. Мы специально останавливались на некоторых спорных позициях данной концепции в начале статьи. Важно отметить, что органопрепараты (кортексин, в частности) клинически проявляют большую эффективность, чем синтетические нейропептиды, хотя в эксперименте по отдельным видам активности синтетические пептиды зачастую превышают соответствующую активность органопрепаратов. Кроме того, для препаратов метаболического действия отмечен эффект индивидуальной чувствительности к лечению, когда приблизительно половина пациентов ярко реагировала на применение препарата, а вторая половина реагировала минимальным улучшением [5, 38]. Таким образом, пептидные нейропротекторы могут рассматриваться как перспективные средства для лечения многих заболеваний центральной нервной системы, где ведущими патогенетическими факторами является нейрональная дегенерация и снижение метаболического статуса нервных клеток.

Заключение. Пептидные препараты кортексин, церебролизин и кортаген обладают психотропной активностью при введении как системно, так и в желудочки мозга (центрально) крысам. Эта активность заключается в психоактивирующем и противотревожном действии пептидов. При введении пептидов в желудочки мозга крыс отмечается четко выраженный эффект преимущественно психоактивирующей направленности. При этом действие синтетического пептида кортагена отличается от эффектов кортексина и церебролизина: полипептидные препараты проявляют умеренно выраженное активирующее поведение действие, а синтетический пептид слабо угнетает поведение, в основном исследовательский и эмоциональный его компоненты. У крыс при введении в желудочки мозга все пептидные препараты проявляют анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого разнится в следующей последовательности: кортаген > кортексин > церебролизин (вещества расположены в порядке убывания активности). При этом для кортагена отмечена тенденция уменьшения эффекта с увеличением дозы. При системном введении два из изученных препаратов (кортексин и кортаген) активировали индивидуальное поведение крыс и умеренно повышали их агрессивность, что указывает на психоактивирующее действие препаратов. Степень выраженности влияния препаратов на поведение была сходной. При системном введении изученные пептиды не проявляли антидепрессантной активности, а церебролизин, наоборот, выявлял депрессантный эффект (обездвиженность). Наибольшей способностью активировать подкрепляющие системы мозга крыс обладает кортексин, который оказывают умеренное психостиму-

лирующее действие. По совокупности полученных эффектов наиболее активным препаратом являются кортексин, менее активными – кортаген и церебролизин.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ МОДУЛЯЦИИ СИСТЕМ СТРЕССА-АНТИСТРЕССА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Исследования с помощью нейротоксина 6-гидроксидамина, 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 [39, 40]. С точки зрения формирования подкрепляющих систем мозга наиболее уязвим период раннего постнатального развития (у крыс – до 10-го дня жизни). Было показано [20], что нарушение формирования дофаминергической системы мозга введением 6-гидроксидамина 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-гидроксидамина в пренатальный период. При этом у самок в большей степени страдают эмоциональные, а у самцов – двигательные формы дофаминзависимого поведения [20, 40]. Аналогичные результаты были получены при введении нейротоксинов, избирательно нарушающих обмен серотонина, в частности, 5,7-дигидроксиทริปтамина [10]. Эти данные послужили отправной точкой для изучения отсроченных эффектов кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона – КРГ), активирующего систему стресса, и антистрессорных белков теплового шока 70 кДа (БТШ-70), вводимых в ранний постнатальный период крысам.

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

Опыты выполнены на крысах самцах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей. Всем животным в возрасте 4, 10, 17 дней (до формирования гематоэнцефалического барьера) внутрибрюшинно однократно вводили 0,5-1,0-2,0 мг/крысу КРГ (Sigma, США) или 5, 10, 20 мг/крысу БТШ-70 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Животных содержали в однополых 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 ± 2 °С. Все поведенческие опыты проводили на половозрелых животных в возрасте 90–100 дней в осенне-зимний период. Влияние пептидных препаратов на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде (4-й день постнатального развития), оценивали с использованием 5 поведенческих методик: «открытого поля», приподнятого крестообразного лабиринта (оценка анксиолитических свойств), метода «чужак–резидент» (оценка агрессивности и защитного поведения), теста Порсолта (оценка антидепрессантных свойств) и ротационного поведения. Для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения использовали дипептид ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина; ГВС-111), обладающий ноотропными свойствами [24, 25], и кортексин, представляющий полипептидный органопрепарат с ноотропной, противосудорожной и цитопротекторной активностью [23, 28, 29]. Вещества вводили в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно за 30–40 мин до тестирования животных.

В морфологических исследованиях головной мозг крыс в возрасте 4 мес через 3 мин после декапитации фиксировали в 9%-м растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов. Производили ленточные серийные срезы головного мозга во фронтальной плоскости от лобного полюса правого полушария до рострального отдела моста. Шаг лезвия бритвы составлял 8 мкм, для последующей съемки на CCD Camera (320 KPixel) через микроскоп Laboval – 5 мкм. Расстояние среза от лобного полюса полушария определяли по количеству серийных срезов. Вычисляли среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение. Срезы в гистологических микропрепаратах окрашивали гематоксилином-эозином и по Ниссля. Составление блоков иллюстраций производили с помощью программы Microsoft Windows XP [9].

Поведенческие последствия активации системы стресса-антистресса в раннем онтогенезе. КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития (0,5 мг/крысу), умеренно снижал горизонтальную и вертикальную двигательную активность, число актов груминга и эмоциональность самцов крыс. У самок КРГ снижал горизонтальную и исследовательскую (число заглядываний в норки) активность и умеренно повышал вертикальную активность и эмоциональность. После введения КРГ на 10-й день постнатального развития (1 мг/крысу) двигательная и исследовательская активность животных (самцов и самок) не менялась, у самцов снижалось число грумингов и показатели эмоциональности. Сходная закономер-

ность для самцов сохранилась и после введения КРГ (2 мкг/крысу) на 17-й день постнатального развития. У самок при этом резко снижалась горизонтальная двигательная активность при неизменных остальных показателях поведения. БТШ-70, вводимый на 4-й день жизни, снижал все исследованные показатели двигательного, исследовательского и эмоционального поведения только у самок, практически не меняя их у самцов. После введения БТШ-70 на 10-й день постнатального развития у всех животных (самцов и самок) горизонтальная двигательная активность не менялась, но резко снижались показатели груминга и эмоциональности. Аналогичная закономерность сохранилась для самцов и после введения БТШ-70 на 17-й день жизни. У самок, сходно с действием КРГ, при этом снижались показатели горизонтальной двигательной и исследовательской активности, а также повышалась эмоциональность.

Таким образом, КРГ и БТШ-70 действуют сходным образом на горизонтальную двигательную активность (в основном угнетая ее), причем тормозный эффект обоих агентов был выраженнее у самок. Показатели эмоциональности у самцов, как правило, снижались, у самок – возрастали. После введения КРГ груминг снижался у самцов и не менялся у самок, после введения БТШ-70 – снижался у животных обоего пола.

В тесте «чужак–резидент» КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, повышал показатели индивидуального поведения и снижал агрессивность у самцов, однако у самок снижал индивидуальное поведение при возрастании общительности. После введения КРГ на 10-й день постнатального развития у животных обоего пола (самцов и самок) снижались показатели индивидуального поведения с растормаживанием общительности (коммуникативного поведения). Аналогичный эффект отмечен только для самцов при введении КРГ на 17-й день постнатального развития. БТШ-70, вводимый на 4-й день жизни, двукратно повышал показатели индивидуального поведения у самцов с угнетением общительности и полной блокадой агрессивности, показатели защитного поведения при этом умеренно возрастали. У самок никаких значимых отличий не было обнаружено. При введении на 10-й день постнатального развития БТШ-70 оказывал эффект, сходный с действием КРГ, у животных обоего пола: снижал показатели индивидуального поведения, повышал общительность, у самцов умеренно активировал агрессивность. Эта закономерность сохранилась для самцов после введения БТШ-70 на 17-й день постнатального развития. Показатели поведения у самок в данном тесте не менялись.

Таким образом, оба исследованных препарата (КРГ и БТШ-70) в целом снижали показатели ин-

дивидуального поведения и растормаживали общительность (коммуникативность), в большей степени у самок. У самцов, кроме этого, отмечали умеренные колебания агрессивности (от понижения и блокады до проявления отдельных актов агрессии).

В приподнятом крестообразном лабиринте КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, оказывал умеренный анксиолитический эффект у самцов и анксиогенное действие у самок. Это проявлялось в первом случае увеличением, а во втором уменьшением времени пребывания в освещенных рукавах лабиринта. Напротив, при введении КРГ на 10-й день постнатального развития отмечали анксиогенный эффект у самцов и анксиолитический у самок. То же самое повторилось при введении КРГ на 17-й день постнатального развития. БТШ-70, вводимый на 4-й, 10-й и 17-й дни жизни животных, оказывал однонаправленное анксиолитическое действие, в разной степени увеличивая время пребывания в освещенных рукавах лабиринта и число выгледываний из темных рукавов.

Таким образом, если КРГ оказывает как анксиолитическое, так и анксиогенное действие, то БТШ-70 независимо от сроков введения в ранний постнатальный период стабильно воспроизводит выраженный анксиолитический (противотревожный) эффект.

В тесте Порсолта, выявляющем депрессивность, КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, уменьшал время иммобилизации только самцов при введении на 4-й день постнатального развития. У самок время иммобилизации увеличивалось, если КРГ вводили на 4-й, 10-й или 17-й день жизни. Параллельно возрастало время пассивного плавания, что было наиболее заметно после введения КРГ на 17-й день постнатального развития. БТШ-70 повышал время иммобилизации у самцов после его введения во все три исследованных срока (4-й, 7-й и 17-й дни) и умеренно снижал данный показатель у самок после введения БТШ-70 на 10-й и 17-й дни постнатального развития.

Таким образом, у самцов и самок отмечены разнонаправленные изменения в эмоциональном состоянии под влиянием КРГ и БТШ-70: КРГ снижал депрессивность у самцов, но повышал ее у самок, БТШ-70 умеренно повышал депрессивность у самцов и снижал ее у самок.

В ротометре контрольные крысы демонстрировали отсутствие предпочтения вращения вправо или влево. КРГ повышал число левых вращений только у самцов, умеренно снижая показатель стереотипии. Эти данные наиболее наглядно отмечены при введении КРГ на 4-й и 10-й дни постнатального развития. БТШ-70, напротив, снижал число левых вращений только у самок после введения препарата на 4-й день жизни. Величина ротаций при этом снижалась пре-

имущественно у самцов (введение БТШ-70 на 4-й и 17-й дни постнатального развития).

Таким образом, КРГ и БТШ-70 действуют разнонаправленно на ротационное поведение крыс: КРГ несколько его усиливает, а БТШ-70 ослабляет, при этом в первом случае более чувствительны самцы, во втором – самки. Оба препарата слабо влияют на показатели стереотипии, умеренно уменьшая ее преимущественно у самцов.

Морфологические исследования надпочечников и мозга крыс. В надпочечниках крыс, получавших КРГ, определялись признаки хронического стресса, косвенно свидетельствующие о напряженной выработке глюкокортикоидов: делипоидизация эндокриноцитов пучковой зоны в сочетании с явлениями гиперплазии тканей наружных участков коркового вещества. В срезах головного мозга этих животных определялись слабо выраженный спазм некоторых артериол и неравномерное кровенаполнение сосудов с преобладанием в части полей зрения венозного полнокровия. Наружная оболочка некоторых венозных сосудов у крыс этой группы была несколько утолщена и содержала созревающие фибробласты, вблизи наружной оболочки единичных венул определялись немногочисленные глыбки гемосидерина, что свидетельствовало о хроническом венозном полнокровии. При воздействии БТШ-70 в срезах головного мозга крыс, наоборот, определялось неравномерное кровенаполнение сосудов, с преобладанием венозного малокровия.

Структура нейроглиальных комплексов черной субстанции и вентральной области покрышки при воздействии КРГ и БТШ-70. Относительное количество (плотность) нейронов черной субстанции (ЧС) и вентральной области покрышки (ВОП), основных образований мезолимбической дофаминергической системы мозга, при воздействии КРГ в сравнении с их количеством у интактных крыс не изменилось (рис. 1а, б). Объем нейронов ЧС и ВОП был увеличен соответственно в 1,55 и 1,43 раза. Ядра выглядели несколько отечными, но увеличение объема тел нейронов, было обусловлено увеличением объема их цитоплазмы (соответственно в 1,41 и 1,37 раза). Всю площадь цитоплазмы тел большей части нейронов занимала базофильная зернистость – «субстанция Ниссля». Статистически значимое увеличение объема цитоплазмы нейронов в сочетании с наличием в ней выраженной базофильной зернистости, определяемой при окрашивании по Ниссли, свидетельствует о гипертрофии белоксинтетического аппарата нейронов и, вероятнее всего, – об усилении выработки дофамина [39]. Вакуольная дистрофия определялась у единичных нейронов, что может быть следствием определенного расстройства

гемоциркуляции и усиления функциональной активности нейронов.

Плотность нейроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии КРГ возросла в среднем в 1,85 и 1,63 раза соответственно, преимущественно за счет астроцитов, которые в отдельных случаях располагались в виде небольших клеточных групп. Среднее глиальное расстояние уменьшилось в среднем в 2,05 и 1,70 раза. Следовательно, умеренно выраженные увеличение глиальной плотности в ЧС и ВОП при воздействии КРГ и уменьшение расстояния между телами нейронов и нейроглиоцитами является защитно-приспособительной реакцией в нейроглиальных комплексах со стороны нейроглии, которая путем восполнения рибосомальной РНК и аминокислот у нейронов (по Л.З. Певзнеру) обуславливает гипертрофию белоксинтетического аппарата цитоплазмы нейронов и отсутствие их выраженных дистрофических изменений. Эти признаки напряжения функций нейроглиальных комплексов ЧС и ВОП объясняют повышение концентрации дофамина в структурах головного мозга [39].

Относительное количество (плотность) нейронов ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 в сравнении с их количеством у интактных крыс значительно уменьшилось (в 2,88 и 2,60 раза соответственно) за счет гибели большей части клеток – определялись многочисленные «клетки-тени». Оставшаяся часть нейронов характеризовалась признаками вакуольной дистрофии (рис. 1в, г). Дистрофия и гибель большей части нейронов при воздействии БТШ-70 могла быть связана с нарушениями синтеза, высвобождения дофамина и ишемией нейронов вследствие нарушения гемоциркуляции.

Плотность нейроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 возросла в среднем в 2,05 и 2,02 раза соответственно, причем преимущественно за счет олигодендроцитов, которые часто располагались в виде небольших клеточных групп вблизи погибших и дистрофически измененных нейронов; многие из них являлись нейронофагами. Среднее глиальное расстояние в ЧС и ВОП уменьшилось более чем в 3,2 раза. Вблизи некоторых тел погибших нейронов определялись макрофаги (микроглиоциты). Следовательно, выраженное увеличение глиальной плотности в сочетании с уменьшением глиального расстояния и привлечением микроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 является защитно-приспособительной реакцией в нейроглиальных комплексах со стороны нейроглии, обусловившей резорбцию некротизированных тел (и, по-видимому, части отростков) нейронов и поддержание жизнеспособности оставшейся части дистрофически измененных нейронов.

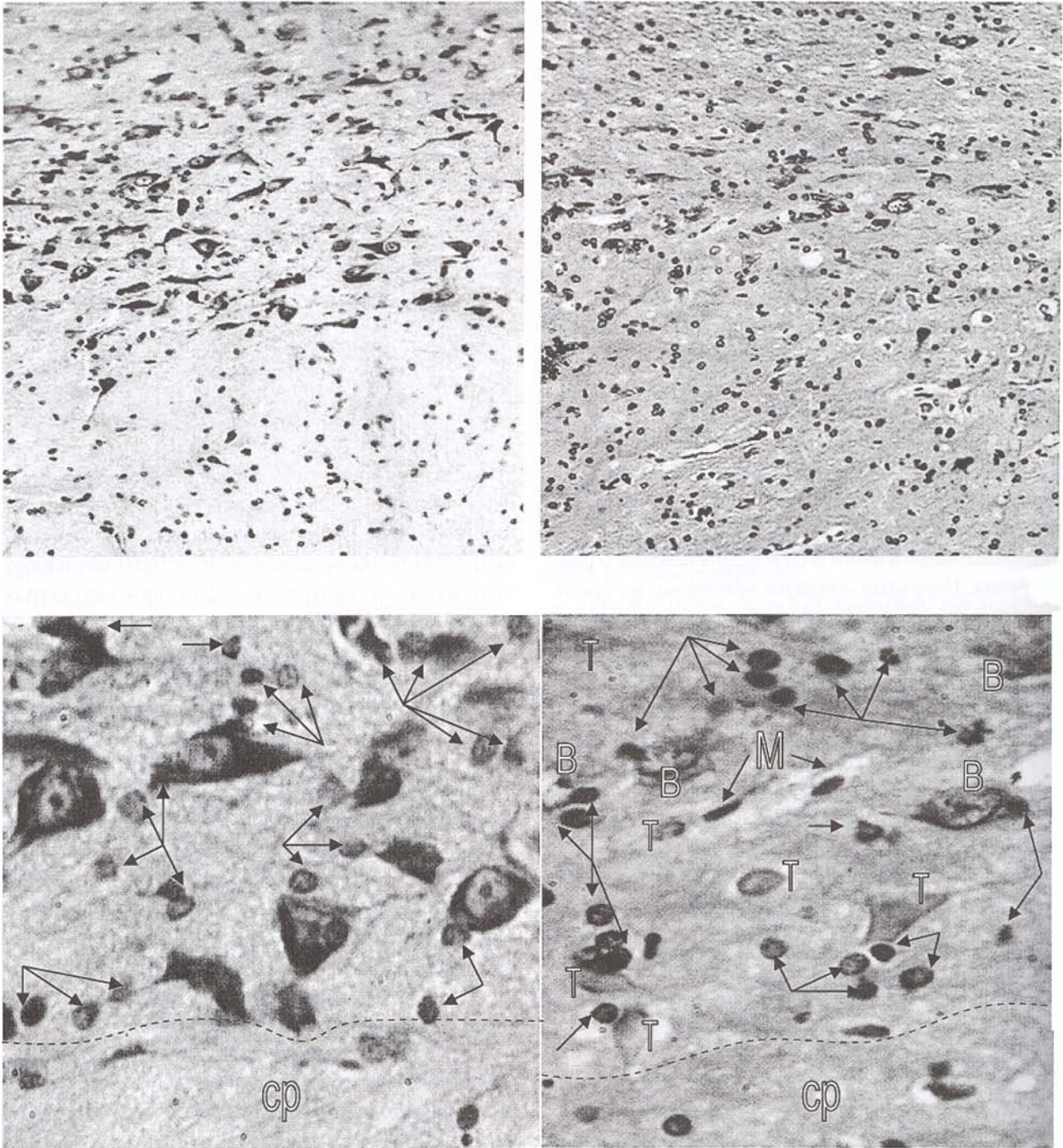


Рис. 1. Изменения нейроглиальных комплексов компактной части черной субстанции крыс при воздействии кортиколиберина (а, б) и белков теплового шока 70 кДа (в, г).

Окраска по Нислю (а, б) и гематоксилином-эозином (в, г). Ув. $\times 150$ (а, в) и $\times 600$: площадь – $100 \mu\text{м}^2$ (б, г).

Обозначения: Т – тeneвидные нейроны; В – вакуолярная дистрофия нейронов, М – микроглия (нейральные макрофаги); стрелки – нейроглия

Важно отметить, что подобные изменения наблюдаются и при исследовании структуры нейроглиальных комплексов поясных центров. Так, при воздействии КРГ определялась выраженная вакуолярная дистрофия и гибель части нейронов компактноклеточного слоя и крупноклеточного слоя поясных полей. Относительное количество (плотность) нейронов, не имевших выраженных признаков

дистрофии, соответственно, статистически значительно уменьшилось (рис. 2). Кратность уменьшения относительного количества слабо измененных нейронов была большей в подлимбическом поле (4,97 раза), меньшей – во 2-ом поясном поле (2,11 раза), 1-м поясном поле (2,16 раза) и гранулярном поле (1,68 раза). Как и следовало ожидать, устойчивость нейронов в условиях возросшей дофаминовой на-

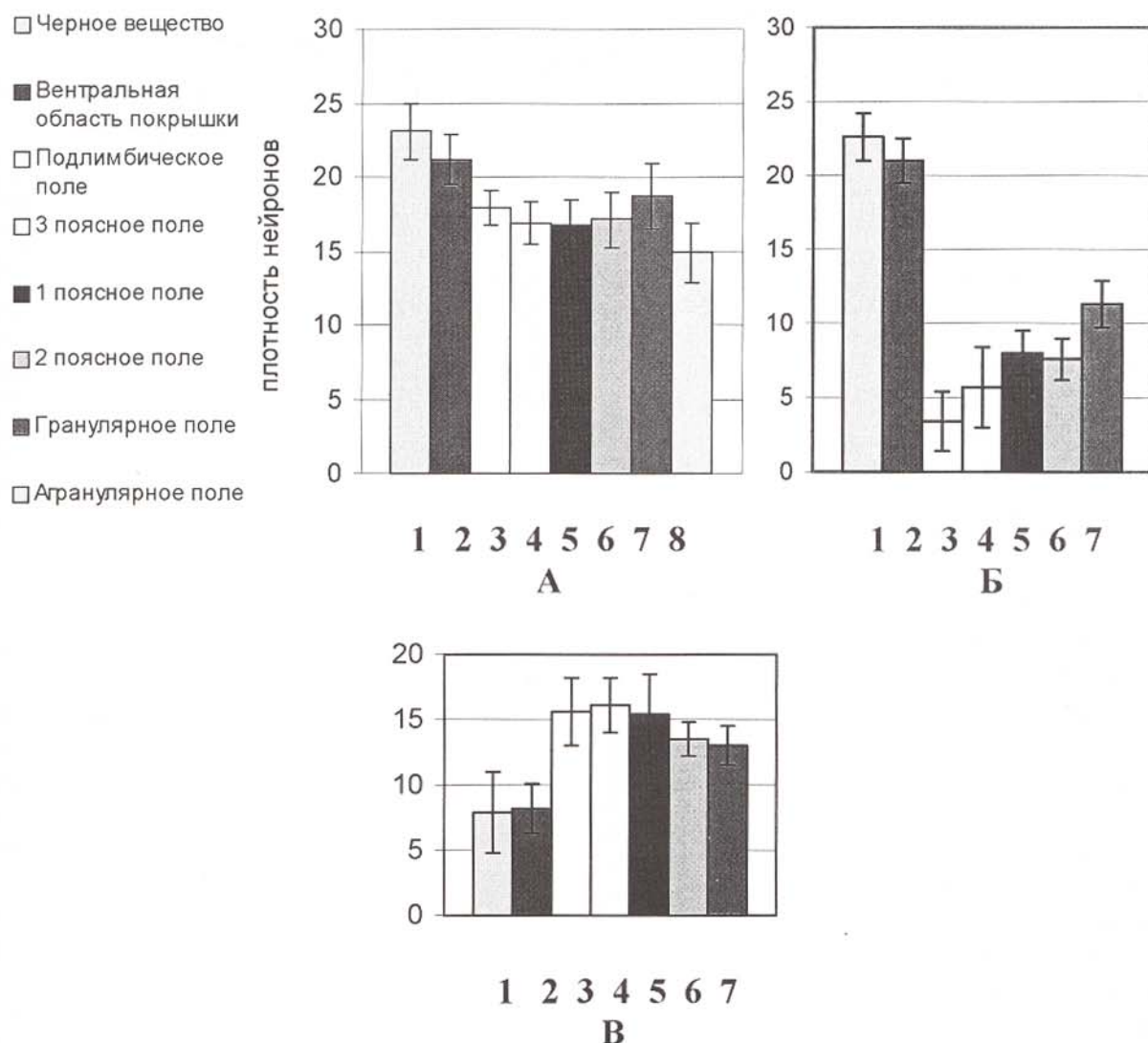


Рис. 2. Средняя плотность нейронов (на площади 100 мкм²) в мезенцефалических и поясных центрах после воздействия кортиколиберина (Б) и белков теплового шока 70 кДа (В) в раннем онтогенезе (4-й день постнатального развития) в сравнении с контрольными животными (А): 1 – черное вещество (субстанция); 2 – вентральная область покрышки; 3 – подлимбическое поле; 4 – 3-е поясное поле; 5 – 1-е поясное поле; 6 – 2-е поясное поле; 7 – гранулярное поле; 8 – агранулярное поле

грузки, развивающейся при воздействии КРГ, оказалась обратно пропорциональной расстоянию поясного центра от ЧС и ВОП. Следовательно, несмотря на то, что передние поясные центры достигает всего одна треть волокон медиального переднего пучка [9], однократное неонатальное воздействие КРГ посредством усиления выработки дофамина в ЧС и ВОП оказалось достаточно выраженным, вызывающим гибель и дистрофические изменения большей части нейронов компактноклеточного слоя передних поясных центров (подлимбического поля и 3-го поясного поля), меньшей части нейронов компактноклеточного слоя верхних поясных центров (1-го и 2-го поясных полей) и крупноклеточного слоя заднего поясного центра (гранулярное поле).

Исследование эффектов ноопепта и кортексина при воздействии КРГ и БТШ-70 в раннем онтогенезе. Крысы, подвергнутые воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде (4-й день), демонстрировали разный тип поведения. В случае введения КРГ животные были более подвижны, активны, с умеренно выраженной агрессивностью, более характерной для самцов. После введения БТШ-70 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%-го раствора хлорида натрия (контроль).

Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в «открытом поле»

Показатели	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*
Болюсы 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
Болюсы 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. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с соответствующим контролем.

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. 7). 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 свой 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 «чужак-резидент». У контрольных животных уровни исследованных показателей существенно не отличались у самцов и самок (табл. 8). 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

Таблица 8

Влияние ноопепта и кортексина на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте «чужак-резидент» (число актов)

Показатели	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

Примечание. *p<0,05 в сравнении с соответствующим контролем.

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

Показатели	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***	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. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 в сравнении с соответствующим контролем.

пребывания самцов крыс, подвергнутых введению КРГ, в светлых рукавах лабиринта (умеренное анксиолитическое действие), но оказывал противоположный анксиогенный эффект у самок из этой группы (табл. 9). 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. 10). 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. Антидепрессантное 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 антидепрессантных свойств ни у самцов, ни у самок, а

кортексин оказывал умеренный антидепрессантный эффект, выраженный преимущественно 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 нейропротективной 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 антидепрессантный 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 антидепрессантное действие. У обоих препаратов выявляется умеренный психоактивирующий эффект.

Таблица 10

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

Показатели	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

Примечание. *p<0,05 в сравнении с соответствующим контролем.

Как уже 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 формируется системы обеспечения эмоционального поведения (подкрепляющие системы мозга). Во времени они совпадают с процессом синаптогенеза основных нейромедиаторных систем, обеспечивающих эмоциональность (дофамин-, норадреналин-, серотонинергической) [31]. Однако факты возможного влияния на этот процесс и внутриклеточных белков, например, интерлейкина-1 β [14] 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 [43, 54] и БТШ-70, выполняющих функцию внутриклеточных шаперонов, т. е., по сути, антистрессорную роль [2, 47].

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 доминирует психоактивирующий и антиагрессивный эффекты, у кортексина – умеренный анксиолитический и антидепрессантный. 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 [24, 25], проявляющееся в ускорении процессов образования условных рефлексов, повышении устойчивости организма к повреждающим действиям различных агрессивных факторов среды: гипоксии, оксидативному стрессу, ишемическим повреждениям мозга, механическим повреждениям фронтальных отделов коры. Авторы приведенных работ расценивают этот спектр активности как характерный для средств с нейропротективными свойствами [25, 42].

В отличие от ноопепта кортексин представляет собой полипептидный органопрепарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Он обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору головного мозга, содержит низкомолекулярные активные нейропептиды. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропоподобным и

противосудорожным действием. В основе эффектов кортексина лежат его метаболические эффекты: способность повышать энергетический метаболизм нейронов, улучшать внутриклеточный синтез белков, регулировать процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга и черепных нервах, стабилизировать мозговой кровоток, препятствовать образованию избыточного количества свободных радикалов и ослаблять нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [23].

Следовательно, направленность основного действия ноопепта и кортексина совпадает – это ноотропные и церебропротективные эффекты. Однако при значительном сходстве эффектов и 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.

Заключение. КРГ и БТШ-70, вводимые в ранний постнатальный период (4, 10, 17-й дни жизни) крысятам, меняют эмоциональное и двигательное поведение половозрелых животных, причем по направленности отсроченные эффекты КРГ и БТШ-70 отличаются. Поведенческие эффекты КРГ и БТШ-70 зависят от пола животного: самцы более чувствительны в тестах на депрессивность (тест Порсолта), тревожность (приподнятый крестообразный лабиринт), ротационное поведение и менее чувствительны в тестах «открытое поле» и «чужак-резидент». Это предполагает, что исходная чувствительность самцов и самок к действию использованных агентов различна. Поведенческие данные коррелируют с морфологическими исследованиями лимбических структур мозга. В частности, КРГ увеличивает рельефность (объем) нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки, не меняя их плотности, а БТШ-70 вызывает умеренную дегенерацию нейронов, снижая их плотность. Полученные данные необходимо учитывать при планировании и проведении экспериментальных исследований с влиянием на поведение различных фармакологических агентов. 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, т. е. зависят от пола животного. 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 антидепрессантное действие.

Поддержан грантами РФФИ №07-04-00549а и
РГНФ №07-06-00346а.

Литература

1. *Алещина Н. В., Степанов В. П., Филлипова С. Ю.* Эффективность ноотропов и антидепрессантов при терапии пограничных психоневрологических расстройств // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 183–190.
2. *Андреева Л. И., Маргулис Б. А., Гужова И. В., Никифорова Д. В., Шабанов П. Д.* Центральные эффекты белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2005. Т. 5. № 1. С. 794–803.
3. *Ашмарин И. П., Данилова Р. А., Рудько О. И.* и др. Долговременное действие пептидных регуляторов: отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3 // *Мед. акад. журн.* 2004. Т. 4. № 1. С. 4–13.
4. *Бурцева М. С., Должич Г. И.* Влияние пептидных препаратов на зрительные функции у больных после закрытой черепно-мозговой травмы // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 172–178.
5. *Востриков В. В., Бушкова Н. В., Шабанов П. Д.* Применение метаболических активаторов у больных с зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2007. Т. 7. Спецвып. Ч. 1. С. 1646.
6. *Гананольский В. П., Елистратов А. А., Александров П. А., Шабанов П. Д.* Метеоадаптогенные свойства ноотропных средств // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2007. № 4 (20). С. 61–66.
7. *Дмитриенко Д. В., Шетекаури С. А.* Церебропротекция нейропептидами острейшего периода ишемического инсульта // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 42–47.
8. *Доброхотова Т. А., Уроков С. В., Зайцев О. С.* и др. Кортиксин в лечении больных с посттравматическим Корсаковским синдромом // *Terra Med.* 2003. № 1. С. 7.
9. *Дробленков А. В.* Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы / Под ред. Н. Р. Карелиной. СПб.: СПбГПМА, 2006. 33 с.
10. *Елисеева А. П.* Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2005. 24 с.
11. *Журавлева Л. В., Ширяев О. Ю., Бурков О. М.* Динамика аффективных и когнитивных расстройств при лечении больных с органическим поражением ЦНС // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 179–182.
12. *Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Шабанов П. Д.* Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. СПб.: Элби-СПб, 2006. 208 с.
13. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Н-Л, 2004. 368 с.
14. *Зубарева О. Е., Елисеева А. П., Лебедев А. А.* Влияние цитокинов на формирование сложных программ поведения в раннем постнатальном онтогенезе // *Психофармакол. и биол. наркол.* 2002. Т. 2. № 3–4. С. 398–399.
15. *Кортиксин* // *Terra medica nova.* Прил. к журн. 2004. № 1. С. 1–24.
16. *Лебедев А. А., Шабанов П. Д.* Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // *Журн. высш. нервн. деят.* 1992. Т. 42. № 4. С. 692–698.
17. *Левин О. С., Сагова М. М.* Влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (рандомизированное, двойное, плацебо-контролируемое исследование) // *Terra Med.* 2004. № 1. С. 15–19.
18. *Максимишин С. В., Королюк В. А., Семченко В. В., Затворницкая Ю. В.* Роль и место кортексина и глиатилина в терапии церебрального ишемического инсульта // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 67–75.
19. *Мельникова Е. В., Вознюк И. А.* Эффективность нейропротекции при ишемическом инсульте // *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 81–88.
20. *Мецеров Ш. К.* Значение формирования дофаминергических подкрепляющих систем мозга в онтогенезе для реализации эффектов психостимуляторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2001. 24 с.
21. *Михеев В. В., Шабанов П. Д.* Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб, 2007. 384 с.
22. *Москвичев В. Г.* Применение ноотропов в наркологической практике // www.geopharm, 2004.
23. *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения* / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. 200 с.
24. *Островская Р. У.* Эволюция проблемы нейропротекции // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2003. Т. 66. № 2. С. 32–37.
25. *Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Середенин С. Б.* Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2002. Т. 65. № 5. С. 66–72.

26. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант, 2003. 208 с.
27. Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Врач. 2004. № 6. С. 13–19.
28. Скоромец А. А. Предисловие // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 6.
29. Скоромец А. А., Стаховская Л. В., Белкин А. А. и др. Кортиксин: новые возможности в лечении ишемического инсульта // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 7–16.
30. Скоромец Т. А. Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы // Тез. докл. XI конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 342.
31. Угрюмов М. В. Дифференцировка дофаминергических нейронов *in situ*, *in vitro* и в трансплантате // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 10. С. 1019–1028.
32. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г. Эффективность применения кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях // Клини. мед. 1999. № 4. С. 42–45.
33. Чутко Л. С., Кропотов Ю. Д., Юрьева Р. Г. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Метод. реком. СПб., 2003. 40 с.
34. Чутко Л. С., Ливинская А. М., Никишина И. С. и др. Нейропротекция резидуально-органического поражения головного мозга с проявлением специфических расстройств речи у детей // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца и М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 166–171.
35. Шабалов Н. П., Скоромец А. А., Шумилина А. П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2001. № 1 (5). С. 24–29.
36. Шабанов П. Д. Пептидные нейропротекторы // Психофармакол. и биол. наркол. 2007. Т. 7. Спецвып. Ч. 2. С. 2009.
37. Шабанов П. Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008. 416 с.
38. Шабанов П. Д., Востриков В. В., Бушкова Н. В. и др. Кортиксин и метаболические активаторы в терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом // Воен.-мед. журн. 2007. Т. 328. № 2. С. 38–43.
39. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мецеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. 208 с.
40. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мецеров Ш. К., Могилевский Д. А. Отсроченные поведенческие эффекты перинатального воздействия нейротоксина 6-гидроксидофамина у крыс // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2, № 2. С. 34–43.
41. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Павленко В. П., Ганпольский В. П. Сравнительное изучение поведенческих эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и внутрибрюшинно // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 3. С. 13–19.
42. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Стеценко В. П. и др. Влияние ноопепта и кортексина на поведение половозрелых крыс после введения кортиколиберина или белков теплового шока 70 кДа в раннем постнатальном периоде // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 1. С. 6–10.
43. Шалаяпина В. Г., Шабанов П. Д. Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2005. 472 с.
44. Alvarez X. A., Lombardi V. R., Corzo L. et al. Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 315–328.
45. Alvarez X. A., Lombardi V. R., Fernandez-Novoa L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation *in vivo* and *in vitro*: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 281–292.
46. Alvarez X. A., Sampedro C., Perez P. et al. Cerebrolysin improves brain bioelectrical activity pattern and cognitive functioning in traumatic brain injury and in senile dementia // Int. J. Neuropharmacol. 2002. Vol. 5 (Suppl. 1). S92.
47. Andreeva L. I., Shabanov P. D., Margulis B. A. Exogenous heat shock protein with a molecular weight of 70 kDa changes behavior in white rats // Dokl. Biol. Sci. 2004. Vol. 394. P. 34–37.
48. Funke M., Fieler J., Mewes I. et al. Dose-dependent effects of Cerebrolysin on short-term memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. Vol. 53. P. 385–398.
49. Grundman M., Corey-Bloom J., Thal L.J. Perspectives in clinical Alzheimer's disease research and the development of antidementia drugs // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. Vol. 53. P. 255–275.
50. Jonhagen M. E., Nordberg A., Amberla K. et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease // Dem. Geriatr. Cogn. Disord. 1998. Vol. 9. P. 246–257.
51. König K. P., Klippel A. A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, 1963. 214 p.
52. Ono T., Takahashi M., Nakamura Y. et al. Phase I study of FPF 1070 (Cerebrolysin) ampouls in healthy volunteers – single and multiple dose study // Jpn. J. Pharmacol. 1992. Vol. 20. № 4. P. 1213–1229.
53. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. 1977. Vol. 266. P. 730.
54. Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S. C. The role of corticotrophin-releasing factor in drug addiction // Pharmacol. Rev. 2001. Vol. 53. P. 209–243.