

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

СРАВНЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРИМЕНЕНИЯ НООПЕПТА И ПИРАЦЕТАМА В РАННИЙ ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД У КРЫС

Т. А. Воронина, Л. С. Гузеватых, С. С. Трофимов¹

У половозрелых самцов и самок крыс, получавших с 8-го по 20-й день пептидный ноотропный препарат ноопепт (0,1 мг/кг в день) или пирацетам (200 мг/кг в день), было ускорено угашение горизонтальной и вертикальной активности, а также тревожности по сравнению с контролем (0,9 % NaCl). На сроки морфологического созревания, а в половозрелом возрасте на поведение в крестообразном лабиринте, в тесте экстраполяционного избавления, на исходную активность в норковой камере и на болевую чувствительность раннее постнатальное воздействие ноотропов не влияло. У “интактных” крыс, не получавших постнатально ничего, даже 0,9 % NaCl, т.е. росших в сенсорно обедненной среде, привыкания в норковой камере были менее выражены в сравнении с контрольными и подопытными крысами.

Ключевые слова: ноотропы, пептиды, онтогенез, поведение

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения в онтогенезе нервно-психических процессов, прежде всего когнитивных, могут проявляться не сразу, а через длительный период после патогенного воздействия [11]. Однако при оказании помощи пациентам практически все системы лечения направлены на ликвидацию уже развившейся патологии, хотя часто церебральной катастрофе предшествует продолжительный период обратимых нарушений, когда еще возможно превентивное воздействие [12]. В качестве возможных фармакологических средств профилактической коррекции нервно-психических нарушений могли бы быть ноотропные средства — препараты, нормализующие и усиливающие высшие интегративные функции мозга [4].

В ГУ НИИ фармакологии РАМН создан оригинальный ноотропный препарат пептидной природы ноопепт (ГВС-111; этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицин) [7], который действует нормализующим образом при широком спектре экспериментальных моделей нарушений памяти и обладает большей, чем эталонный ноотроп пирацетам, шириной действия при отсутствии видимых побочных эффектов. Наряду с позитивным влиянием на когнитивные функции ноопепт обладает анксиолитическим, нейропротективным и антиоксидантным свойствами [5, 7]. В то же время действие ноопепта на развивающийся организм не изучено. Целью данной работы является изучение отдаленных эффектов ноопепта в сравнении с пирацета-

мом, введенных в ранний постнатальный период, у самцов и самок крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на беспородных белых крысах обоего пола. Первым днем жизни потомства считался следующий день после обнаружения новорожденных крысят. Их отсаживали от матери на 21-е сутки. Препараты вводили подкожно в объеме 0,12 мл на 10 г массы тела ежедневно с 8-го по 20-й день жизни в следующих дозах: ноопепт — 0,1 мг/кг в день, пирацетам — 200 мг/кг в день. Контрольные животные в те же сроки и в том же объеме получали изотонический (0,9 %) раствор NaCl. Кроме того, исследовался “интактный” контроль, где потомству в раннем постнатальном периоде ничего не вводили. Морфологическое созревание оценивали по ежедневному приросту массы тела, по срокам прорезания верхних и нижних резцов и открывания глаз.

Поведенческие эксперименты начинали по достижении половой зрелости, т.е. со 2-го месяца жизни. Последовательность применения методик определялась их инвазивностью. Сначала использовали менее стрессорирующие тесты. В квадратном (60 × 60 см) “открытом поле” с отверстиями в полу в течение 10 последовательных дней по 2 мин ежедневно регистрировали горизонтальную, вертикальную активность, число заглядываний в отверстия и число болюсов дефекаций. Простой крестообразный лабиринт использовали как один из вариантов теста на альтернативное исследовательское поведение [9]. Регистрировали число полных обходов (заходов во все 4 рукава лабиринта) в течение 15 мин, общее число заходов и число повторных заходов в течение одного обхода. Для выра-

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

ботки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) крысе наносили неустраняемое электроболевое раздражение. Сохранность навыка проверяли на следующий день и повторно через 1 мес после обучения. Болевую чувствительность оценивали с помощью тестов “отдергивания хвоста” и “горячей пластинки”. Заключительным был тест “экстраполяционного избегания” (ТЭИ) [2].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы “Биостатистика”. Применялись однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим попарным сравнением по Ньюмену-Кейлсу, ранговый дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса с последующим попарным сравнением по Данну и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ноопепт и пирацетам, введенные в раннем постнатальном онтогенезе, не влияли на большинство оцениваемых показателей ни у самцов, ни у самок: различий с контролем не обнаружено ни по морфологическим параметрам развития, ни по поведению в тестах крестообразного лабиринта, в ТЭИ и УРПИ, ни по болевой чувствительности (табл. 1 и 2).

Отставленный эффект препаратов выявлен при регистрации поведения животных в “открытом поле”. Показано достоверное снижение вертикальной активности и тревожности по сравнению с первым днем у самцов, получавших ноопепт (рисунок). Наряду с этим более выраженное, чем в контроле угашение горизонтальной активности наблюдалось у самок, получавших ноопепт или пирацетам (рисунок). По остальным параметрам поведения в “открытом поле” подопытные животные не отличались от крыс, получавших 0,9 % NaCl.

Отставленные эффекты ноопепта, вероятно, связаны с особенностями его метаболизма в организме, при котором образуются фенилуксусная кислота и цикло-Pro-Gly, являющиеся у крыс эндогенными метаболитами [1, 13]. Изменение уровня этих веществ в онтогенезе, как и непосредственное воздействие самого ноопепта, который влияет на холинергическую систему [8], может привести к изменению развития и отразиться на осуществлении функций в отдаленные периоды. В данном случае эти последствия положительны: усиление привыкания в “открытом поле” — один из признаков улучшения т.н. “негативного обучения” [6].

Существенно отличаются от контрольных и подопытных животных по поведению в “открытом поле”

Таблица 1. Показатели морфологического развития и поведения в крестообразном лабиринте у крыс, получавших с 8-го по 20-й день жизни ноопепт (0,1 мг/кг в день) или пирацетам (200 мг/кг в день)

Группа	Морфологическое развитие						
	Масса, г		Прирост массы к 20-му дню, %	Прорезание резцов, %		Открытие глаз, %	
	8-й день	20-й день		верхних	нижних	одного	обоих
<i>Самцы</i>							
Ноопепт	14,8 ± 4,7	25,2 ± 5,9	69,6 ± 9,3	9,8 ± 0,3	11,8 ± 0,3	15,5 ± 0,2	15,9 ± 0,2
Пирацетам	16,2 ± 1,8	24,8 ± 5,9	53,9 ± 10,1	9,4 ± 0,3	11,8 ± 0,2	15,6 ± 0,3	16,2 ± 0,3
Контроль	15,6 ± 2,1	25,7 ± 6,3	64,3 ± 8,8	9,9 ± 0,3	12,0 ± 0,2	15,3 ± 0,4	16,0 ± 0,2
Интактные	15,4 ± 1,2	33,8 ± 1,8	126,8 ± 15,3	9,6 ± 0,2	11,7 ± 0,1	14,9 ± 0,3	15,5 ± 0,5
<i>Самки</i>							
Ноопепт	13,8 ± 1,7	22,6 ± 5,3	64,8 ± 7,7	9,8 ± 0,3	11,6 ± 0,3	15,5 ± 0,3	16,0 ± 0,2
Пирацетам	14,1 ± 2,4	23,1 ± 4,8	64,7 ± 6,9	10,3 ± 0,3	12,1 ± 0,3	15,6 ± 0,2	16,1 ± 0,2
Контроль	13,2 ± 1,9	22,9 ± 5,7	72,6 ± 7,3	10,0 ± 0,3	12,1 ± 0,3	15,6 ± 0,2	16,1 ± 0,2
Интактные	14,9 ± 1,0	33,8 ± 2,1	129,5 ± 14,0	9,8 ± 0,3	12,0 ± 0,1	14,6 ± 0,5	14,8 ± 0,4
Поведение в крестообразном лабиринте							
Группа	Число обходов			Общее число заходов		Число заходов на 1 обход	
<i>Самцы</i>							
Ноопепт	6,0 ± 0,5			28,1 ± 1,4		4,5 ± 0,3	
Пирацетам	5,3 ± 0,7			24,3 ± 2,5		4,3 ± 0,2	
Контроль	5,3 ± 0,5			25,7 ± 1,5		4,4 ± 0,2	
Интактные	7,1 ± 0,8			32,8 ± 2,5		4,5 ± 0,3	
<i>Самки</i>							
Ноопепт	5,1 ± 0,5			25,4 ± 1,7		4,7 ± 0,2	
Пирацетам	5,6 ± 0,5			28,7 ± 1,6		4,7 ± 0,2	
Контроль	6,1 ± 0,3			28,7 ± 1,5		5,3 ± 0,3	
Интактные	6,4 ± 0,6			32,4 ± 2,6		4,9 ± 0,3	

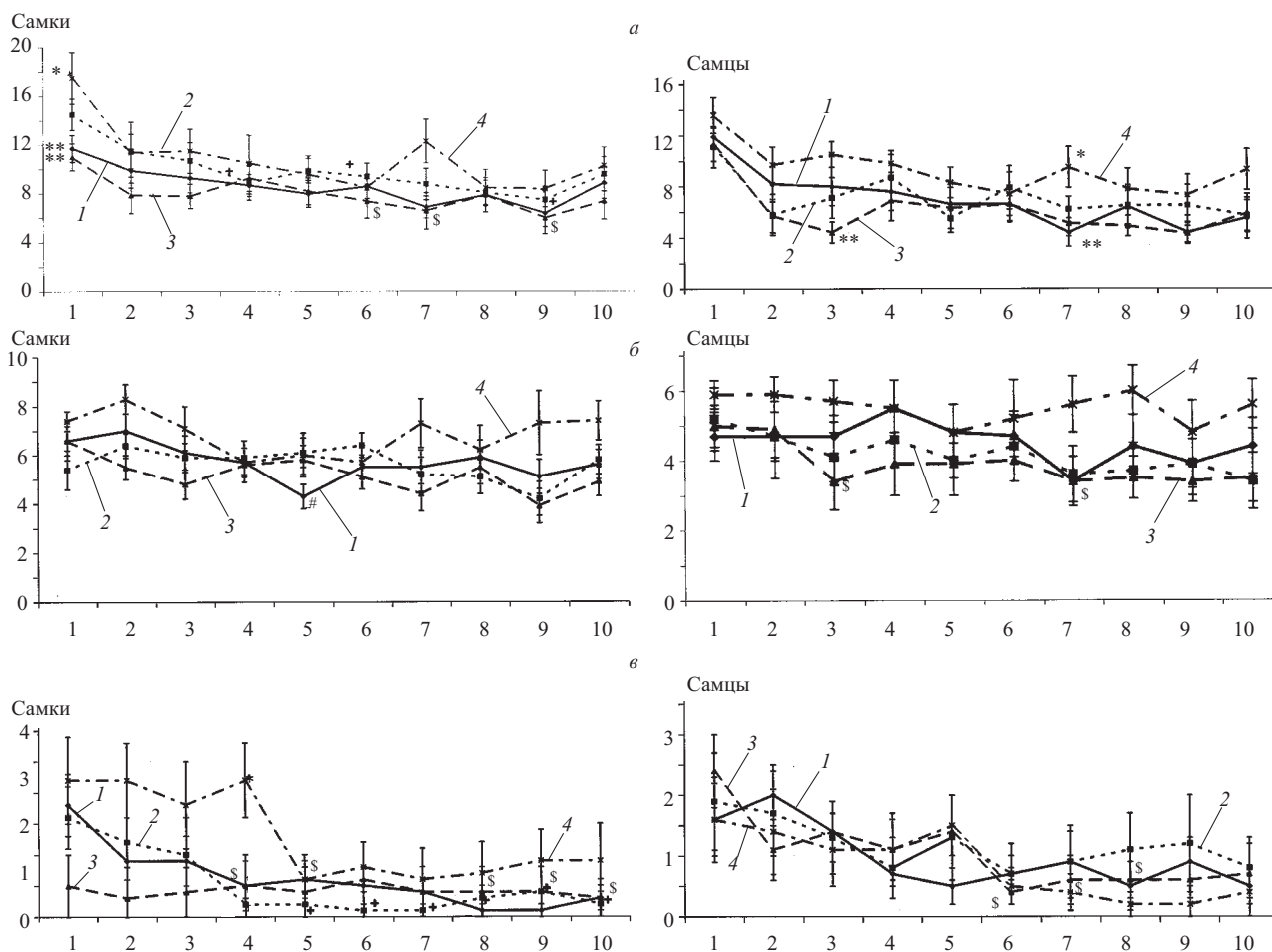
интактные крысы. Для них характерна большая исходная активность и меньшее, более медленное ее угашение, т.е. у этих крыс отмечено худшее ассоциативное (негативное) обучение (рисунок). Такое изменение поведения может объясняться тем, что “хэндлинг” во время введения веществ в раннем постнатальном он-

тогенезе и сама процедура инъектирования играют роль “сенсорного обогатителя” среды в этот период развития [3, 10]. Интактные крысы развиваются в обедненной среде относительно остальных групп и это сказывается на их поведении в половозрелом возрасте.

Таблица 2. Показатели поведения в тестах экстраполяционного избавления, условного рефлекса пассивного избегания и в болевых реакциях у крыс, получавших с 8-го по 20-й день жизни ноопепт (0,1 мг/кг в день) или пирацетам (200 мг/кг в день)

Группа	Тест экстраполяционного избавления								
	Латентный период, с		Соотношение крыс в подгруппах, %						
	первой попытки избавления	подныривания	A	B	C	D			
	<i>Самцы</i>								
Ноопепт	3,5 ± 0,6	24,9 ± 5,6	46,3	56,7	0	0			
Пирацетам	3,7 ± 1,0	15,2 ± 2,6	60,0	40,0	0	0			
Контроль	3,4 ± 0,5	20,4 ± 7,1	64,3	35,7	0	0			
Интактные	3,1 ± 0,6	8,1 ± 1,3	90,9	9,1	0	0			
	<i>Самки</i>								
Ноопепт	4,6 ± 0,8	24,6 ± 6,2	43,8	56,2	0	0			
Пирацетам	3,7 ± 0,4	29,1 ± 8,0	52,9	41,2	0	5,9			
Контроль	4,4 ± 0,6	26,4 ± 6,3	50,0	45,0	0	5,0			
Интактные	3,4 ± 0,2	25,5 ± 7,8	54,5	45,5	0	0			
	Поведения в УРПИ								
	До обучения			Через 24 ч			Через 1 мес.		
	N1	ЛП1	T1	N2	ЛП2	T2	N3	ЛП3	T3
	<i>Самцы</i>								
Ноопепт	0	41,4 ± 10,3	47,4 ± 10,0	57,1	119,9 ± 20,4	140,4 ± 15,4	78,6	149,3 ± 16,5	153,8 ± 14,1
Пирацетам	10	34,8 ± 16,8	41,8 ± 15,9	70,0	130,8 ± 25,1	134,7 ± 23,3	50,0	103,0 ± 25,9	119,0 ± 21,9
Контроль	0	34,1 ± 6,6	42,9 ± 5,9	42,9	127,7 ± 18,7	160,1 ± 10,0	50,0	102,7 ± 21,6	130,3 ± 18,5
Интактные	0	12,4 ± 2,8	19,6 ± 4,2	72,7	136,9 ± 22,5	139,8 ± 21,5	63,6	122,7 ± 24,2	134,4 ± 18,9
	<i>Самки</i>								
Ноопепт	12,5	51,8 ± 15,7	63,3 ± 14,5	76,0	137,4 ± 19,0	149,4 ± 15,6	62,5	119,9 ± 20,1	149,3 ± 13,9
Пирацетам	0	21,4 ± 3,1	33,2 ± 5,4	52,9	101,2 ± 21,1	137,1 ± 15,2	29,4	71,4 ± 19,7	107,8 ± 16,7
Контроль	0	23,6 ± 4,5	36,2 ± 5,5	66,7	126,4 ± 17,1	154,1 ± 11,5	57,1	124,1 ± 16,3	152,7 ± 9,6
Интактные	0	30,2 ± 12,4	49,5 ± 10,4	72,7	153,6 ± 15,5	166,8 ± 7,9	27,3	72,9 ± 25,1	110,5 ± 22,3
	Латентный период болевой реакции в тесте, с								
	отдергивания хвоста				“горячей пластинки”				
	<i>Самцы</i>								
Ноопепт	2,3 ± 0,2				12,2 ± 0,6				
Пирацетам	2,1 ± 0,1				11,9 ± 0,6				
Контроль	2,5 ± 0,1				10,9 ± 1,0				
Интактные	3,1 ± 0,3				7,4 ± 0,5				
	<i>Самки</i>								
Ноопепт	2,6 ± 0,1				12,5 ± 1,0				
Пирацетам	2,6 ± 0,2				13,0 ± 1,6				
Контроль	2,5 ± 0,1				15,0 ± 2,4				
Интактные	2,5 ± 0,1				7,9 ± 1,0				

Примечание. В данных, касающихся теста УРПИ, N1, N2 и N3 — число крыс (в %), оставшихся на освещенной платформе и не зашедших в затемненную камеру с электродным полом соответственно при обучении, воспроизведении УРПИ через 24 ч и через 1 мес; ЛП1, ЛП2 и ЛП3 — латентный период (в с) перехода с освещенной платформы в затемненную камеру с электродным полом соответственно при обучении, воспроизведении УРПИ через 24 ч и через 1 месяц; T1, T2 и T3 — время (в с) пребывания на освещенной платформе соответственно при обучении, воспроизведении УРПИ через 24 ч и через 1 месяц.



Динамика изменения в тесте “открытое поле” горизонтальной активности (а), вертикальной активности (б) и тревожности (в) у половозрелых крыс, получавших с 8-го по 20-й день жизни препараты.

1 — 0,9 % раствор NaCl (контроль), 2 — пиррацетам (200 мг/кг в день), 3 — ноопепт (0,1 мг/кг в день), 4 — интактные. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем; ** — с “интактными” животными; с 1-м днем наблюдения в группе, получавшей: # — 0,9 % NaCl, + — пиррацетам, \$ — ноопепт. По осям абсцисс — день наблюдения, по осям ординат: а — число пересеченных квадратов за 2 мин наблюдения, б — число вертикальных стоек за 2 мин наблюдения; в — число дефекаций (болосов).

ВЫВОДЫ

1. Воздействие ноопепта (0,1 мг/кг в день) или пиррацетама (200 мг/кг в день) с 8-го по 20-й день жизни не влияет на темпы морфологического развития крыс обоих полов и в половозрелом возрасте на их болевую чувствительность и когнитивные функции в тестах крестообразного лабиринта, экстраполяционного избавления и на условный рефлекс пассивного избавления.

2. Ноопепт и пиррацетам, введенные в раннем постнатальном онтогенезе, усиливают привыкание крыс в “открытом поле”, что свидетельствует о возможности отставленного промнестического действия этих препаратов.

3. Избавление потомства от “хэндлинга” и инъекций в раннем постнатальном онтогенезе ведет к моторной активации половозрелых животных и ухудшению про-

цессов памяти по показателям поведения в “открытом поле”.

Работа поддержана Российским гуманитарным научным фондом (проект № 02-06-00381а).

ЛИТЕРАТУРА

1. С. С. Бойко, В. П. Жердев, Т. А. Гудашева и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(2), 38 – 40 (1996).
2. Н. А. Бондаренко, А. В. Вальдман, В. А. Камышева, *Бюл. exper. биол.*, **92**(7), 35 – 38 (1981).
3. А. А. Волохов, И. А. Шимко, *Развивающийся мозг и среда*. Москва, Наука (1980), сс. 9 – 78.
4. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин. *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
5. А. В. Лысенко, Н. И. Ускова, Р. У. Островская и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(3), 15 – 18 (1997).
6. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, *Бюл. exper. биол.*, **111**(5), 498 – 500 (1991).
7. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 72 (2002).

8. Р. У. Островская, Т. Х. Мирзоев, Ф. А. Фирова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(2), 11 – 14 (2001).
9. Р. М. Салимов, *Ж. выш. нервн. деят.*, **38**, вып. 3, 569 – 570 (1988).
10. С. С. Трофимов, Р. У. Островская, Т. А. Воронина, *Бюл. экпер. биол.*, **123**(3), 302 – 304 (1997).
11. P. D. Gluckman and C. E. Williams, *Dev Med. and Child Neurol.*, **34**, 1010 – 1014 (1992).
12. P. D. Gluckman and C. E. Williams, *Dev Med. and Child Neurol.*, **34**, 1015 – 1018 (1992).
13. T. A. Gudasheva, S. S. Boyko, V. Kh. Akparov, et al., *FEBS Letters*, **391**(17331), 149 – 152 (1996).

Поступила 22.03.04

COMPARATIVE STUDY OF THE LONG-TERM BEHAVIORAL EFFECTS OF NOOPEPT AND PIRACETAM IN ADULT MALE RATS AND FEMALE RATS IN POSTNATAL PERIOD

T. A. Voronina, L. S. Guzevatykh, and S. S. Trofimov

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

Adult male and female rats were treated with the peptide nootrope drug noopept (daily dose, 0.1 mg/kg) and piracetam (200 mg/kg). In the period from 8th to 20th day, both drugs (cognitive enhancers) suppressed the horizontal and vertical activity and the anxiety in test animals as compared to the control group treated with 0.9 % aqueous NaCl solution. Early postnatal injections of the nootropes influenced neither the morphology development nor the behavior of adult female rats in the plus maze, extrapolational escape, passive avoidance, and pain sensitivity threshold tests. Animals in the “intact” group (having received neither drugs nor physiological solution, that is, developing in a poor sensor environment), showed less pronounced habituation in the open field test as compared to the control and drug treated groups.