

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ДИНАМИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И НЕЙРОРЕЦЕПТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ОСТРОМ И МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ НООПЕПТА МЫШАМ C57BL/6 И BALB/C

Г. И. Ковалёв¹, Е. А. Кондрахин¹, Р. М. Салимов¹,
Г. Г. Незнамов²

На инбредных мышах C57BL/6 и BALB/c, различающихся как по эффективности исследовательского поведения и уровням тревожности в закрытом крестообразном лабиринте, так и по плотности NMDA- и бензодиазепиновых (БДЗ) рецепторов в ткани мозга, изучено влияние дипептидного препарата ноопепта после 1-, 7- и 14-кратного введения в ежедневной дозе 1 мг/кг. Установлено, что препарат не оказывает влияния на уровень тревожности и исследовательскую активность мышей C57BL/6 на всех этапах экспериментальной сессии, а плотность глутаматных и ГАМК-рецепторов отличается от таковых у интактных животных лишь после острого введения ноопепта. У мышей линии BALB/c под влиянием ноопепта развивается как анксиолитический, так и ноотропный эффекты, достигающие максимальных значений на 7-й день эксперимента. Ход изменения плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе BALB/c под воздействием ноопепта соответствует характеру увеличения индекса эффективности исследовательского поведения, а динамика в V_{max} БДЗ-рецепторов префронтальной коры мозга реципрокна по отношению к динамике уровня тревожности мышей.

Ключевые слова: ноопепт; NMDA-рецепторы; бензодиазепиновые рецепторы; крестообразный лабиринт; исследовательское поведение; тревожность; мыши; C57BL/6, BALB/c.

ВВЕДЕНИЕ

Ноопепт (этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролилглицина; ГВС-111) — препарат дипептидной структуры [20], проявляющий в клинических условиях при применении в оптимальных суточных дозах 15–30 мг сочетание ноотропного, “мягкого” психостимулирующего и анксиолитического действия. Причём в динамических характеристиках специфического и неспецифического компонентов психотропной активности препарата выявляются существенные особенности, аналогичные таковым в реализации терапевтических эффектов других ноотропных средств [4]. Они заключаются в замедленном проявлении специфического (ноотропного) действия, развивающегося к 2–4 неделям терапии и быстром проявлении анксиолитического и стимулирующего к 3–5 дням применения [14]. Такая динамика соответствует существующей концепции о т. н. “быстрых” и “медленных” компонентах действия психотропных препаратов [1, 12].

В условиях экспериментов на животных ноопепт в дозах 0,5–3,5 мг/кг проявлял в батарее тестов ноотропный и анксиолитический эффекты [15, 21], де-

монстрируя генотип-зависимое действие на инбредных мышах BALB/c и C57BL/6, различающихся по исходному эмоциональному статусу [17], исследовательскому поведению [2] и нейрорецепторному профилю [10].

Отмечая несомненную важность для клинической практики проблемы динамических особенностей быстрого и медленного компонентов действия психотропных препаратов, в том числе ноотропных, с позиций их терапевтической эффективности [14], следует указать, что она недостаточно полно решается в экспериментальной фармакологии. Вероятно, это связано с принципиальными различиями психической и высшей нервной деятельности человека и животных, а также с тем, что весь спектр фармакологической активности ноотропов достаточно успешно оценивается в экспериментальных условиях в острых опытах при однократном введении препарата [5].

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение нейрорецепторных механизмов в динамике формирования ноотропного и анксиолитического действия ноопепта в условиях одно- и многократного введения линейным мышам BALB/c и C57BL/6.

¹ Лаборатория радиоизотопных методов исследований.

² Лаборатория клинической психофармакологии. ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8.

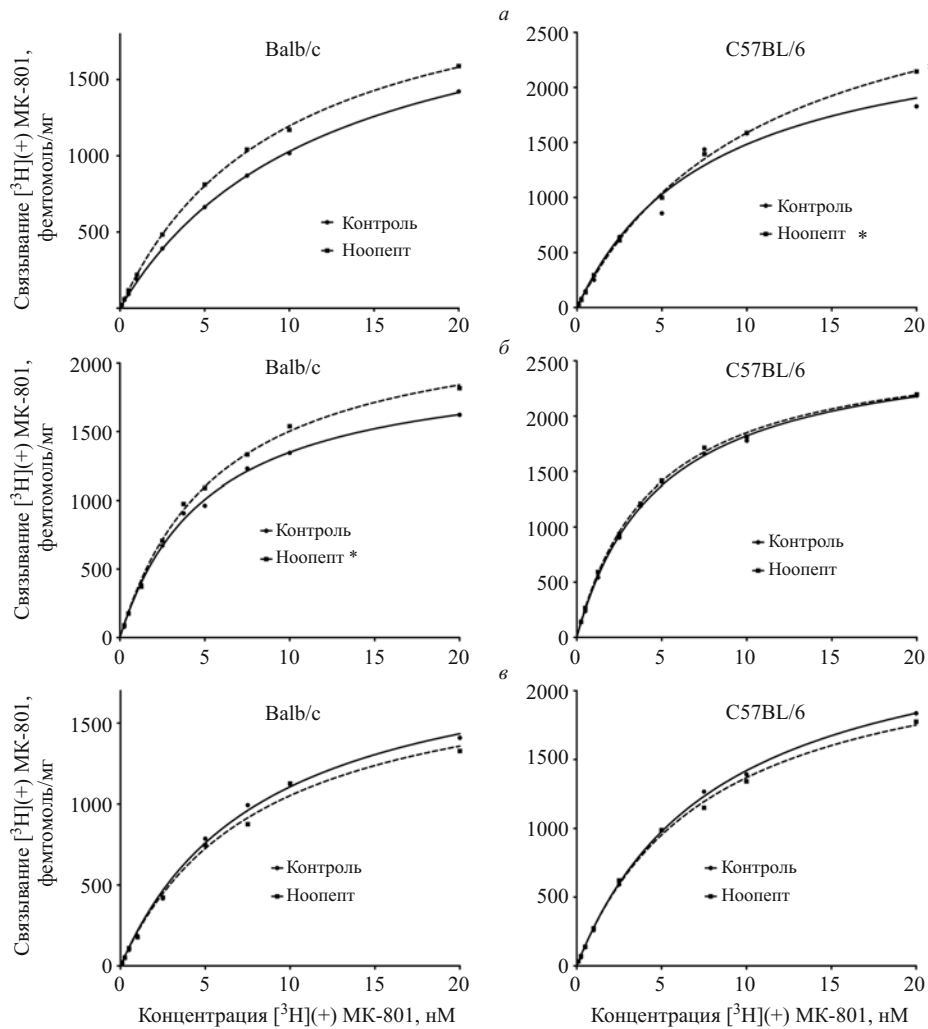


Рис. 1. Влияние ноопепта (1 мг/кг/день) при различной продолжительности введения: острое (а), 7 дней (б), 14 дней (в) на плотность NMDA-рецепторов в мозге мышей BALB/c и C57BL/6.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности исследовательского поведения по методике крестообразного лабиринта

Исследовательское поведение и уровень тревожности оценивали в крестообразном лабиринте [16]. Исследования проводили на самцах мышей линий BALB/c ($n = 45$) и C57BL/6 ($n = 43$), полученных из питомника “Столбовая”, массой 23 – 25 г, которых содержали в виварии ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” в стандартных условиях при свободном доступе к воде и корму.

Ноопепт вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг/день. Каждую линию мышей разделяли на контрольную (физиологический раствор) и опытную группу. После 1-кратного, субхронического (в течение 7 сут) и хронического (в течение 14 сут) введения препарата мышей тестировали в крестообразном лабиринте. Подробное описание метода и интерпретации показателей представлены в предыдущих публикациях [8].

Для представления эффективности исследовательского поведения (ЭИП) был введен нормированный параметр, который является совокупностью 2 главных параметров ЭИП в крестообразном лабиринте — числа визитов в боковые отсеки во время первого патрулирования и общего числа патрулирований. Нормированный параметр является среднеарифметической суммой данных показателей, при этом вклад каждого из них равноценен. Формула расчета нормированного параметра:

$$= ((100 - (F_PtrN - 4) \cdot 11,111) + PatrN \cdot 33,33)/2, \quad \text{где}$$

F_PtrN – длина первого цикла патрулирования, $PatrN$ – число циклов патрулирования. Тревожность оценивали по латентному периоду первого захода в боковой отсек лабиринта (с).

После исследования в лабиринте мышей декапитировали, извлекали структуры головного мозга и замораживали в жидком азоте для проведения радиолитандного анализа с бензодиазепиновыми (БДЗ) и NMDA-рецепторами. Результаты экспериментов *ex vivo* оценивали с помощью рассчитанных величин K_d и

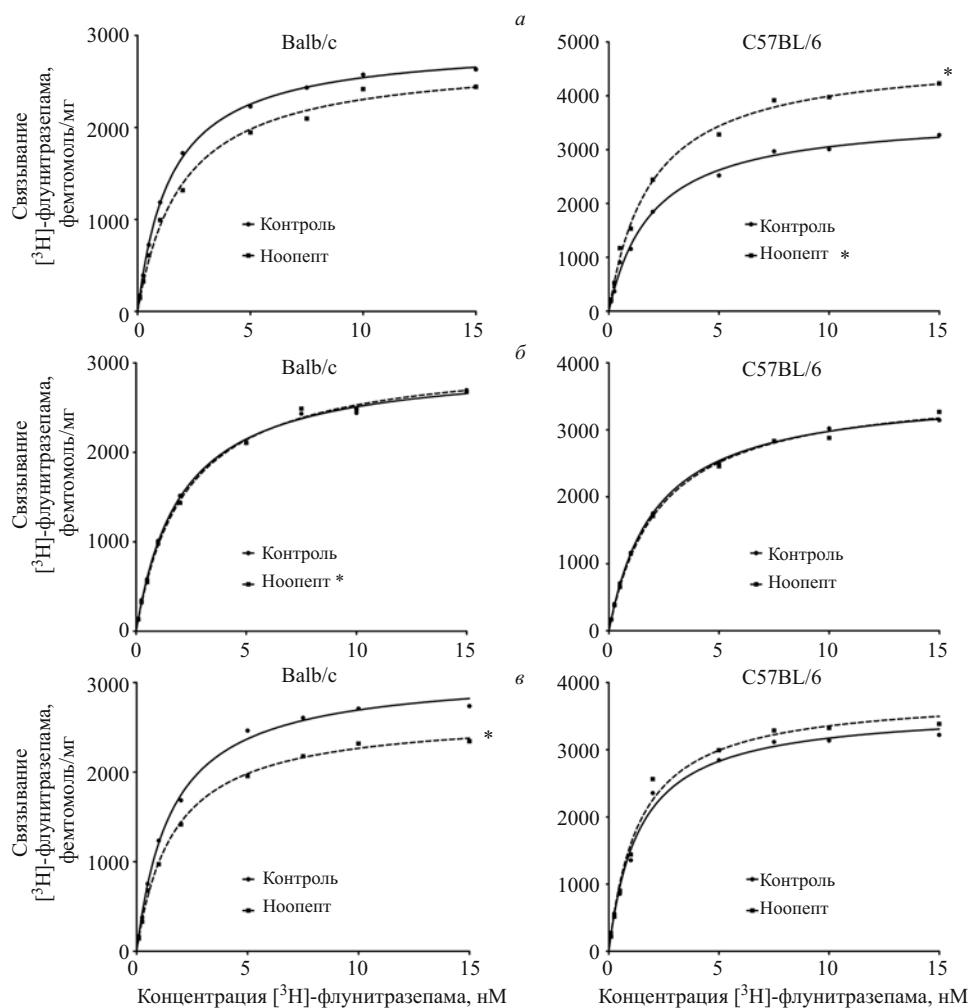


Рис. 2. Влияние ноопепта (1 мг/кг/день) при различной продолжительности введения (острое (а), 7 дней (б), 14 дней (в)) на плотность бензодиазепиновых рецепторов в мозге мышей BALB/c и C57BL/6.

B_{\max} , отражающих степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), соответственно. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Связывание с NMDA рецепторами

Выделение мембранной фракции гиппокампа проводили по методу [23]. Гиппокампы размельчали в гомогенизаторе “тефлон-стекло” в 10 объемах буфера № 1 (5 мМ HEPES, 4,5 мМ Tris буфер, 0,32 М сахараза, pH 7,6). Гомогенат разбавляли 50 объемами буфера № 2 (5 мМ HEPES, 4,5 мМ Tris буфер, pH 7,6) и центрифугировали при 1000 g 10 мин на ультрацентрифуге Beckman L7 – 35. Супернатант сливали и повторно центрифугировали при 25000 g 20 мин. Для увеличения выхода белка супернатант центрифугировали дважды. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 2 и вновь центрифугировали при 8000 g 20 мин. Супернатант и верхний коричневый осадочный слой сливали и центрифугировали при 25000 g 20 мин. Осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 3 (5 мМ HEPES, 4,5 мМ Tris буфер,

1 мМ Na_4EDTA , pH 7,6) и трехкратно центрифугировали при 25000 g 20 мин. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 2 и однократно центрифугировали при 25000 g 20 мин. Конечный осадок сохраняли в 5 объемах буфера № 2 и замораживали в криопробирках в жидком азоте. В день анализа ткань размораживали, разбавляли 10 объемами буфера № 2, центрифугировали при 25000 g 20 мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве буфера № 2. Концентрация белка в образцах мембран составляла 2 – 3 мг/мл.

Радиолигандный анализ. В эксперименте использовали меченный тритием $[^3\text{H}](+)\text{МК-801}$ с удельной активностью 200 Кюри/ммоль, полученный методом твердофазного катализа в ОХФАВ ИМГ РАН [7]. Реакционная смесь (конечный объем 0,5 мл) содержала 200 мкл буфера № 2, 50 мкл раствора меченого лиганда (в диапазоне концентраций от 0,1 до 20 нМ) и 250 мкл суспензии мембран. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 50 мкл немеченного $(+)\text{МК-801}$ (1 μM). Специфическое связывание рассчитывали как разницу между общим и неспецифиче-

ским связыванием. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. По окончании инкубации пробы фильтровали через стекловолоконные фильтры GF/B (Whatman), предварительно смоченные 0,3 % полиэтиленгликолем в течение 2 ч при 4 °С. Каждую пробирку промывали 1 раз холодным буфером № 2 (8 мл), затем фильтры промывали 3 раза тем же объемом буфера. Фильтры просушивали на воздухе, переносили в сцинтилляционные флаконы, заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола.

Связывание с бензодиазепиновыми рецепторами

Выделение мембран коры

Ранее замороженные образцы коры мозга гомогенизировали в 16 мл ледяного (0 – 4 °С) 50 мМ Tris-HCl буфера (pH 7,4), используя ручной гомогенизатор “тефлон – стекло”. Полученную суспензию центрифугировали при 42000 g в течение 25 мин в ультрацентрифуге Allegra 64k R (Beckman Coulter). После центрифугирования супернатант сливали, осадок ресуспендировали повторной гомогенизацией в том же объеме буфера, затем вновь центрифугировали. Процедуру отмывки проводили трижды, полученный осадок ресуспендировали в 20 мл Tris-HCl буфера и использовали по 250 мкл в процедуре связывания [³H]-флунизтрапеама.

Радиолигандный анализ

Мембранную фракцию структур головного мозга инкубировали с ³H-флунизтрапеамом (удельная активность 81 Кюри/ммоль, “NEN”) в течение 30 мин при температуре 0 – 4 °С. Неспецифическое связывание определяли в присутствии избытка немеченого диазепама (20 мкМ). Специфическое связывание рассчитывали как разницу между общим и неспецифическим связыванием. Процесс связывания останавливали добавлением ледяного буфера и быстрой фильтрации через стекловолоконные фильтры типа GF/B (Whatman) с последующей двукратной промывкой ледяным буфером общим объемом 8 мл. Фильтры высушивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем помеща-

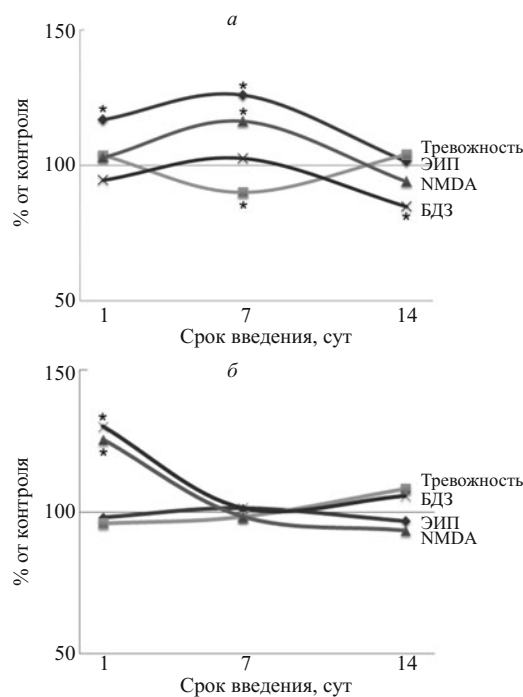


Рис. 3. Динамика выраженности поведенческих и B_{\max} для связывания с бензодиазепиновыми (БДЗ) и NMDA-рецепторами в мозге мышей BALB/c (а) и C57BL/6 (б) под влиянием ноопепта (1 мг/кг/день).

* — достоверное ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента) отличие от контроля (физиологический раствор), принятого за 100 %.

ли в сцинтилляционную жидкость (реактив Брея) объемом 5 мл и использовали для счета радиоактивности.

Радиоактивность каждой пробы измеряли в течение 2 мин на жидкостно-сцинтилляционном счетчике Tri-Carb 2900TR (“PerkinElmer”) с эффективностью счета 45 %. Неспецифическое связывание составляло не более 10 % от общего. Концентрацию белка измеряли по стандартной методике Лоури. Показатель количества мест связывания (B_{\max} , фмоль/мг белка) и константу диссоциации лиганд-рецепторных комплексов (K_d , нМ) рассчитывали с помощью программы GraphPad Prism 5.

Таблица 1. Влияние ноопепта (1 мг/кг/день) при остром, 7- и 14-дневном введении на поведенческие характеристики у мышей линий BALB/c и C57BL/6 ($M \pm S.E.M.$)

Группа мышей	Срок введения	Эффективность исследовательского поведения, у. е.		Тревожность, с	
		контроль	ноопепт	контроль	ноопепт
BALB/c	острое	65,4 ± 4,1	76,4 ± 4,9*	13,3 ± 1,2	13,8 ± 0,8
	субхроническое	66,7 ± 5,7	84,0 ± 6,0**	13,3 ± 1,2	12,0 ± 1,5*
	хроническое	64,2 ± 6,1	65,1 ± 3,8	13,5 ± 0,9	14,1 ± 1,6
C57BL/6	острое	74,0 ± 5,0	72,7 ± 3,9	5,7 ± 0,4	5,0 ± 0,7
	субхроническое	74,3 ± 3,7	75,3 ± 8,1	5,5 ± 0,5	5,4 ± 1,1
	хроническое	73,0 ± 4,1	70,7 ± 6,7	5,8 ± 0,6	6,2 ± 0,4

*/** — достоверное отличие от контрольной группы по t -критерию Стьюдента при $p < 0,05/p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно поведение мышей контрольных групп линии BALB/c характеризовалось 13 % дефицитом в эффективности обследования отсеков крестообразного лабиринта и в 2,4 раза большей тревожностью в сравнении с контрольными группами мышей C57BL/6. Эти различия в поведении сохранялись при всех 3 режимах введения физиологического раствора (табл. 1).

Ни острое, ни многократное введение ноопепта в ежедневной дозе 1 мг/кг не влияли на исследовательскую активность и уровень тревожности мышей C57BL/6. Иная динамика наблюдалась в опытных группах мышей BALB/c: после однократного введения индекс ЭИП увеличивался до $76,4 \pm 4,9$ с $65,4 \pm 4,1$ в контроле ($p < 0,05$). После 7-кратного применения эффективность ещё более возрастала до $84,0 \pm 6,0$ с $66,7 \pm 5,7$ ($p < 0,01$), тогда как 14-кратное введение ноопепта снижало показатели ЭИП до уровня соответствующей группы плацебо — $65,1 \pm 3,8$ ($p > 0,05$). Уровень тревожности, оцениваемый по латентному периоду первого захода в боковой отсек, под влиянием препарата не изменялся у мышей C57BL/6, а у BALB/c анксиолитический эффект проявлялся лишь на 7 дне введения: $12,0 \pm 1,5$ с против $13,3 \pm 1,2$ с ($p < 0,05$).

Кривые насыщения связывания радиолигандов представлены на рис. 1 и 2, результаты их обработки в табл. 2. Плотность (B_{\max}) как NMDA-рецепторов (2654 ± 41 фмоль/мг белка мембран), так и БДЗ-рецепторов (3613 ± 103 фмоль/мг белка мембран), в мозге нативных мышей линии C57BL/6 была в среднем на 29 и 20 % выше, чем у мышей BALB/c (2063 ± 26 фмоль/мг и 3016 ± 29 фмоль/мг, соответственно). По уровню аффинитета (K_d) межлинейных различий обнаружено не было [10]. Порядки этих величин сохранялись в контрольных группах обеих линий прак-

тически неизменными на всех этапах эксперимента (табл. 2).

Под влиянием введения препарата изменению подвергалась лишь величина B_{\max} : в мозге мышей BALB/c количество мест связывания [^3H](+)-МК-801 возросло на 16 % после 7-кратного введения препарата ($p < 0,01$), тогда как в результате острого и 14-кратного введений изменений рецепторного статуса не наблюдалось. У мышей группы сравнения C57BL/6 рост величины B_{\max} отмечался лишь после однократного введения ноопепта, когда плотность NMDA-рецепторов увеличилась на 26 % ($p < 0,05$). Кроме того, у этих мышей на этапе острого введения увеличивалась величина B_{\max} специфического связывания БДЗ-рецепторов: до 4761 ± 116 фмоль/мг белка, что составляет 132 %, по сравнению с нативной группой ($p < 0,01$). В результате 7- и 14-кратного введения препарата изменений для этих рецепторов не отмечено. У мышей BALB/c количество мест связывания [^3H]-флунизтапама уменьшено после 14-кратного введения ноопепта на 13 % относительно нативной группы ($p < 0,01$).

Ноопепт является дипептидным аналогом пирацетама, оказывающим на больных с психоорганическими расстройствами травматического и сосудистого генеза позитивное воздействие, сочетающее стимулирующий, анксиолитический, а также ноотропный эффекты. Характерно, что первые 2 компонента проявлялись с первых дней терапии, тогда как стойкий ноотропный эффект (по показателям долговременной памяти) формировался позже [13, 14]. Такая динамика нашла подтверждение и в экспериментальной работе с пирацетамом, где было обнаружено, что в режиме 2-недельного ежедневного введения препарата ноотропный эффект у мышей BALB/c развивался замедленно после латентного периода, а анксиолитическое действие — уже в течение первой недели [11]. Кроме того, в тесте “открытый крестообразный лабиринт”

Таблица 2. Влияние ноопепта (1 мг/кг/день) при остром, 7- и 14-дневном введении на характеристики рецепторного связывания *ex vivo* в мозге мышей BALB/c и C57BL/6 ($m \pm S.E.M.$).

Группа мышей	Срок введения, сут	Параметр	NMDA-рецепторы		Бензодиазепиновые рецепторы	
			контроль	ноопепт	контроль	ноопепт
BALB/c	1	B_{\max}	1974 ± 35	2032 ± 33	2915 ± 25	2755 ± 73
		K_d	$9,68 \pm 0,36$	$9,55 \pm 0,31$	$1,87 \pm 0,05$	$1,96 \pm 0,18$
	7	B_{\max}	2051 ± 49	$2386 \pm 62^{**}$	3015 ± 44	3094 ± 55
		K_d	$10,26 \pm 0,60$	$10,6 \pm 0,7$	$2,02 \pm 0,10$	$2,23 \pm 0,13$
	14	B_{\max}	2037 ± 88	1914 ± 107	3117 ± 54	$2642 \pm 37^{**}$
		K_d	$9,61 \pm 0,78$	$8,19 \pm 0,97$	$1,57 \pm 0,15$	$1,66 \pm 0,09$
C57BL/6	1	B_{\max}	2659 ± 27	$3339 \pm 91^*$	$3656,3 \pm 94$	$4761 \pm 116^{**}$
		K_d	$8,90 \pm 1,06$	$10,0 \pm 0,58$	$1,98 \pm 0,18$	$1,9 \pm 0,16$
	7	B_{\max}	2724 ± 44	2688 ± 33	3603 ± 27	3658 ± 69
		K_d	$9,71 \pm 0,39$	$9,1 \pm 0,32$	$2,12 \pm 0,05$	$2,28 \pm 0,14$
	14	B_{\max}	2602 ± 57	2431 ± 75	3613 ± 51	3820 ± 129
		K_d	$8,34 \pm 0,39$	$7,78 \pm 0,53$	$1,53 \pm 0,15$	$1,89 \pm 0,18$

*/** — достоверное отличие от контрольной группы по *t*-критерию Стьюдента при $p < 0,05/p < 0,01$.

[5, 16] у этих мышей не было обнаружено значимой корреляции по Пирсону между показателями исследовательской активности и показателями “неофобии” — тревожности в незнакомой обстановке, на основании чего было предположено, что оба эти свойства могут регулироваться раздельно [10].

Хотя ноопепт является топологическим аналогом пиретама [20], он по ряду клинических [14], фармакокинетических [6] и фармакодинамических свойств отличается от своего “предшественника” [3, 21]. В частности, первичной мишенью для пиретама служат никотиновые рецепторы с $IC_{50} = 4$ мкМ [9], тогда как ноопепт оказался неактивным в отношении них. Поэтому в настоящем исследовании была изучена динамика развития ноотропного и анксиолитического эффектов ноопепта, а также сопутствующих изменений рецепторного статуса действия препарата по описанному ранее протоколу [11] после 1-, 7- и 14-кратного введения дипептида в дозе 1 мг/кг/день.

Моделью расстройства когнитивной и эмоциональной сфер послужили инбредные мыши BALB/c, обладающие чертами “патологической” тревожности (“trait anxiety”), которая в отличие от реактивной (“state anxiety”) тревожности подразумевает соучастие различных нейромедиаторных (нейрорецепторных) систем в сложном механизме регуляции тревожности и исследовательской активности [18]. В качестве группы сравнения была использована линия мышей C57BL/6, характеризующаяся меньшей степенью неофобии в свободном поведении [19], большей эффективностью исследовательского поведения в открытом лабиринте, а также большей плотностью бензодиазепиновых [22] и глутаматных NMDA-рецепторов [10]. Роль NMDA-рецепторов в формировании специфического ноотропного эффекта у мышей с дефицитом исследовательской активности после субхронического введения препаратов с различной химической структурой (пиретама, пантогама, фенотропила, семакса, нооглютила) была охарактеризована ранее [7].

В группе сравнения (мыши C57BL/6) введение ноопепта не вызывало изменений в уровне тревожности как после однократного, так и в результате субхронического и хронического режима введения (рис. 3, б). При этом плотность БДЗ-рецепторов, исходно более высокая у мышей этой линии, еще более возростала, но лишь на этапе острого введения дипептида.

У “тревожных” мышей BALB/c препарат обнаруживал анксиолитический эффект только в результате 7-кратного введения, а количество БДЗ-сайтов у этих животных являлось реципрокным отражением кривой поведения (рис. 3, а). Таким образом, наибольшему фармакологическому эффекту соответствовала наибольшая концентрация ГАМК-рецепторов. В дальнейшем противотревожное действие ноопепта и специфическое связывание уменьшались.

ВЫВОДЫ

1. Ноопепт (1 мг/кг в сутки, внутривбрюшинно) не оказывает влияния на уровень тревожности и исследовательскую активность мышей C57BL/6 после 1-, 7- и 14-дневного введения.
2. Плотность глутаматных рецепторов в гиппокампе и БДЗ-рецепторов в префронтальной коре мозга мышей C57BL/6 отличается от таковых у интактных животных лишь после острого введения ноопепта (1 мг/кг в сутки, внутривбрюшинно).
3. У мышей линии BALB/c, исходно более тревожной и менее эффективной в изучении незнакомой обстановки, под влиянием ноопепта (1 мг/кг в сутки, внутривбрюшинно) развивается как анксиолитический, так и ноотропный эффекты, достигающие максимальных значений на 7 день эксперимента.
4. График изменения плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе мышей BALB/c под воздействием ноопепта (1 мг/кг в сутки, внутривбрюшинно) соответствует характеру увеличения индекса ЭИП.
5. Динамика плотности БДЗ-рецепторов в префронтальной коре мозга под воздействием ноопепта (1 мг/кг в сутки, внутривбрюшинно) “зеркально” отражает динамику уровня тревожности мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Банщиков, Ф. Б. Березин, *Журн. невропатол. и психиатр.*, № 10, 1561 – 1565 (1966).
2. А. П. Бельник, Р. У. Островская, И. И. Полетаева, *Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, **57**(6), 721 – 728 (2007).
3. Е. В. Васильева, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалёв, *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(7), 3 – 7 (2012).
4. Т. А. Воронина, *Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение)*, ПИК ВИНТИ, Москва (1989), сс. 8 – 19.
5. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, Т. Л. Гарипова, *Руководство по проведению доклинических исследований*, Гриф и К, Москва (2012), сс. 276 – 296.
6. В. П. Жердев, С. С. Бойко, Г. Г. Незнамов и др., *Клин. фармакокин.*, № 2, 49 – 52 (2005).
7. Ю. А. Золотарев, Ю. Ю. Фирстова, Д. А. Абаймов и др., *Биоорг. химия*, **35**(3), 323 – 333 (2009).
8. Г. И. Ковалёв, Р. М. Салимов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(3), 3 – 5 (2008).
9. Г. И. Ковалёв, Ю. Ю. Фирстова, *Клин. фармакол. и тер.*, **19**(6), 72 – 73 (2010).
10. Г. И. Ковалёв, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, *Нейрохимия*, **30**(2), 128 – 134 (2013).
11. Г. И. Ковалёв, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, Г. Г. Незнамов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(9), 3 – 10 (2013).
12. Г. Г. Незнамов, Ю. Г. Сбытов, *Позграничные нервно-психиатрические расстройства*, Ставрополь (1989), сс. 46 – 58.
13. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, С. А. Сюняков и др., *Психиатр. и психофармакол.*, **9**(2), 26 – 32 (2007).
14. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **108**(3), 33 – 42 (2008).
15. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 72 (2002).
16. Р. М. Салимов, *Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, **38**(3), 569 – 571 (1988).

17. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов и др., *Вестник РАМН*, № 11, 3 – 10 (1998).
18. C. Belzung, G. Griebel, *Behav Brain Res*, **125**, 141 – 149 (2001).
19. G. Griebel, C. Belzung, R. Misslin, E. Vogel, *Behav Pharmacol.*, **4**(6), 637 – 644 (1993).
20. Т. А. Gudasheva, Т. А. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 151 – 157 (1996).
21. R. U. Ostrovskaya, S. B. Seredenin, Т. А. Voronina, G. M. Molodavkin, et al., *Animal Models in Biological Psychiatry*, “Nova Science Publishers, Inc.”, N. Y. (2006), pp. 165 – 182.
22. H. A. Robertson, *Eur. J. Pharmacol.*, **56**(1 – 2), 163 – 166 (1979).
23. I. Zhou, Z. Gu, A. Costa, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**(1), 422 – 427 (1997).

Поступила 31.10.14

THE DYNAMICS OF BEHAVIORAL AND NEURORECEPTOR EFFECTS AFTER ACUTE AND LONG-TERM NOOPEPT ADMINISTRATION IN C57BL/6 И BALB/C MICE

G. I. Kovalev, E. A. Kondrakhin, R. M. Salimov, G. G. Neznamov

Laboratory of Radioisotopic Researches, Laboratory of Clinical Psychopharmacology, Federal State Budgetary Institution “Research Zakusov Institute of Pharmacology”, Baltiyskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia

The effect of acute, 7-fold and 14-fold noopept (1 mg/kg/day) administration on the dynamics of anxiolytic and nootropic behavioral effects in cross-maze, as well as their correlations with NMDA- and BDZ-receptor density was studied in inbred mice strains, differing in exploratory and emotional status — C57BL/6 and BALB/c. The dipeptide failed to affect the anxiety and exploration activity in C57BL/6 mice at each of 3 steps of experimental session. In this strain the B_{max} values of [3 H]-MK-801 and [3 H]-Flunitrazepam binding changed only after single administration. In respect to BALB/c mice noopept induced both the anxiolytic and nootropic effects reaching their maximum on 7th day. In BALB/c strain the dynamics of hippocampal NMDA-receptor binding corresponds to the dynamics of exploratory efficacy whereas the dynamics of BDZ-receptors in prefrontal cortex was reciprocally to dynamics of anxiety level.

Keywords: noopept; NMDA-receptor; benzodiazepine receptor; cross-maze test; exploratory behavior; anxiety; mice; C57BL/6, BALB/c.