

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ, ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКИХ И АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОЙ СМЕСИ ТРИПЕПТИДОВ

В. В. Яснецов<sup>1</sup>, Е. А. Черторижский<sup>2</sup>, П. А. Белый<sup>3</sup>, Ж. Д. Беспалова<sup>4</sup>,  
М. В. Овчинников<sup>4</sup>, А. О. Верещагина<sup>2</sup>, Ю. В. Иванов<sup>1</sup>, Вик. В. Яснецов<sup>1</sup>,  
С. К. Карсанова<sup>1</sup>, В. Г. Мотин<sup>1</sup>

На модели ишемического инсульта у крыс обнаружено, что новая смесь трипептидов (НСТ — Н-Lys-Asp-Glu-OH, Н-Asp-Glu-Pro-OH, Н-Asp-Glu-Arg-OH) в дозах 150 и 300 мкг/кг/сут оказывает отчетливое нейропротекторное действие, превосходя в 1,1 раза препарат сравнения семакс в отношении уменьшения неврологического дефицита. У мышей в гермо- и барокамере НСТ (10, 50 и 150 мкг/кг) обладает выраженными противогипоксическими свойствами, превосходя семакс в гермокамере в дозах 10 и 50 мкг/кг в 1,3 и 1,5 раза, соответственно, а в барокамере — в дозе 150 мкг/кг в 1,9 раза. На модели скополаминовой амнезии у крыс НСТ (50 и 150 мкг/кг) дает выраженный антиамнестический эффект, превосходя семакс в аналогичных дозах по влиянию на латентный период захода в темную камеру в 1,5 и 1,4 раза, соответственно. На модели амнезии у мышей, вызванной электросудорожным шоком и комплексным экстремальным воздействием, НСТ (50 и 150 мкг/кг) также оказывает выраженное антиамнестическое действие, превосходя семакс на первой модели в обеих дозах в 4 раза, а на второй — в дозе 150 мкг/кг в 2,9 раза. НСТ (50 мкг/кг) у крыс увеличивает амплитуду транскаллозальных вызванных потенциалов сенсомоторной коры большого мозга на 69 %, превосходя семакс по выраженности (в 1,3 раза) и длительности (в 1,4 раза) действия. Следовательно, НСТ является перспективным нейротропным средством с нейропротекторной, противогипоксической и антиамнестической активностью.

**Ключевые слова:** новая смесь трипептидов; нейропротекторное, противогипоксическое; антиамнестическое действие; транскаллозальные вызванные потенциалы.

### ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известен оригинальный отечественный лекарственный препарат семакс (гептапептид Н-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-OH), синтезированный в 1984 г., который широко применяют в различных областях медицинской практики. Так, например, препарат используют в неврологии при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и связанных с ней заболеваниях, в том числе при мозговом инсульте и его последствиях [3, 4, 8, 9]. Актуальность разработки новых лекарственных средств с выраженной нейропротекторной активностью определяется высокой летальностью при инсульте. Как известно, лечение семаксом наиболее эффективно при каротидном ишемическом инсульте, при этом положи-

тельное клиническое действие препарата коррелирует с его нормализующим влиянием на функциональную активность мозга, в том числе на процессы обучения и памяти [3, 4].

Однако и в клинике, и в эксперименте семакс не всегда эффективен при указанной выше патологии. Например, при тяжелом инсульте у людей семакс уменьшал летальность с 29 % (контрольная группа) до 10 %, но недостоверно [1]. Аналогично препарат действовал и у животных: снижал летальность крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий со 100 % (контрольная группа) до 70 %, что также недостоверно [1].

Исходя из изложенного, возникает необходимость изыскания новых нейротропных средств пептидной природы, обладающих нейропротекторной, противогипоксической и антиамнестической активностью. В связи с этим задачей настоящей работы явилось исследование названных фармакологических свойств новой смеси трипептидов (НСТ — Н-Lys-Asp-Glu-OH, Н-Asp-Glu-Pro-OH, Н-Asp-Glu-Arg-OH), впервые синтезированной в ФГБУ РКНПК Минздрава России, в сравнении с семаксом.

<sup>1</sup> ФГБУН Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А.

<sup>2</sup> ООО “Бион”, 249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км, ГНУ ВНИИСХРАЭ.

<sup>3</sup> ООО “Эн. Си. Фарм”, 129090, Москва, проспект Мира, 13.

<sup>4</sup> ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 435 белых нелинейных мышках-самцах массой 20 – 28 г и 285 белых нелинейных крысах-самцах массой 200 – 280 г (питомник “Столбовая” РАМН, Московская область). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики”. Исследования выполнены с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

Оценку нейропротекторных, противогипоксических и антиамнестических свойств НСТ и препарата сравнения семакса проводили в соответствии с “Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств” [7].

Ишемию головного мозга (модель ишемического инсульта) у крыс воспроизводили так, как описано нами ранее [10] с учетом рекомендаций Р. С. Мирзояна и соавт. [5]. У ложнопериорированных животных ( $n = 10$ ) операция была ограничена этапом доступа к общим сонным артериям; у них неврологический дефицит (НД) отсутствовал. В контрольной группе ( $n = 30$ ) крысы получали только изотонический раствор натрия хлорида (NaCl). В подопытных группах ( $n = 20$ ,  $n = 29$ ,  $n = 23$  и  $n = 28$ , соответственно) животным вводили внутривентриально НСТ и семакс (в виде субстанции-порошка действующего вещества; Институт молекулярной генетики РАН) в изотоническом растворе NaCl 1 раз в сутки в течение 7 сут; в первые сутки — дважды в половинной суточной дозе через 1 и 3 ч после операции.

При моделировании 2 видов острой гипоксии регистрировали с помощью секундомера продолжительность жизни мышей в гермо- (объем 250 см<sup>3</sup>) и барокамере (на “высоте” 11000 м) в мин [2]. НСТ, семакс и изотонический раствор NaCl (контроль) вводили внутривентриально за 60 мин до опыта.

Антиамнестическое действие веществ у животных исследовали, используя условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) электрокожного раздражения [2]. При этом крысам, находившимся в темной камере, наносили однократное неизбегаемое электроболевое раздражение через пол (сила обучающего постоянного электрического тока 0,6 мА), а мыши, спускающиеся с платформы на пол, получали удар постоянным электрическим током (сила 0,5 мА). В качестве амнезирующих воздействий у крыс использовали введение скополамина (2 мг/кг внутривентриально за 15 мин до обучения УРПИ), а у мышей — электросудорожный шок (ЭСШ; параметры электрического тока: 50 Гц, 50 мА, 0,3 с) и комплексное экстремальное воздействие (КЭВ) [11]. Крысам исследуемые вещества и изотонический раствор NaCl вводили внутривентриально за 1 ч до обучения УРПИ; мышам — внутривентри-

но в период генерализованных судорог, вызванных ЭСШ, а также за 30 мин до обучения мышей при КЭВ.

Регистрацию у крыс транскаллозальных вызванных потенциалов (ТКВП) сенсомоторной коры большого мозга проводили по методике, описанной Т. А. Ворониной и соавт. [2], с учетом рекомендаций Г. М. Молодавкина и соавт. [6]. Анализ ТКВП (усредняя 20 реализаций) осуществляли с помощью аналитико-регистрирующего комплекса на базе ПЭВМ. Исследуемые вещества и изотонический раствор NaCl вводили внутривентриально.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ BioStat 2009 Professional. Когда для выборок вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и среднюю квадратическую ошибку ( $m$ ), тогда данные представлены в виде  $M \pm m$ . Для оценки значимости различий 2 выборок применяли параметрический ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрический (точный метод Фишера) критерии (различия считали значимыми при  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования нейропротекторных свойств НСТ и препарата сравнения семакса на модели ишемического инсульта у крыс представлены в табл. 1. Из нее видно, что у животных контрольной группы НД был наиболее выражен ( $8,9 \pm 0,1$  балла) через 2 и 3 сут после двусторонней перевязки общих сонных артерий; при этом в контроле погибло 27 % (8 крыс из 30) животных.

Было обнаружено, что НСТ в дозах 150 и 300 мкг/кг/сут значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшала летальность крыс с 27 % (контроль) до 10 и 3 % соответственно. Кроме того, в обоих случаях достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшался и НД — в 1,6 – 1,8 и в 1,7 – 1,9 раза, соответственно (табл. 1).

Семакс в дозах 150 и 300 мкг/кг/сут уменьшал летальность крыс с 27 % (контроль) до 13 % ( $p > 0,05$ ) и 7 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно, а также НД — в 1,5 – 1,7 и в 1,6 – 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1).

При этом в отношении летальности НСТ достоверно не превосходила семакс. Однако по выраженности действия в отношении уменьшения НД НСТ в дозе 150 мкг/кг/сут значимо ( $p < 0,05$ ) превосходила семакс (150 мкг/кг/сут) в 1,1 раза в большинстве случаев наблюдения, а в дозе 300 мкг/кг/сут — начиная со 2 сут превосходила его также в 1,1 раза (табл. 1).

Таким образом, НСТ оказывает отчетливое нейропротекторное действие на модели ишемического инсульта у крыс, превосходя семакс в отношении уменьшения НД.

На модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией обнаружено, что НСТ в дозах 10, 50 и 150 мкг/кг значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивала

продолжительность жизни мышей в гермокамере на 39, 57 и 61 %, соответственно (табл. 2).

Семакс в дозах 10, 50 и 150 мкг/кг достоверно не изменял продолжительность жизни мышей в гермокамере.

По выраженности действия НСТ в дозах 10 и 50 мкг/кг значимо ( $p < 0,05$ ) превосходила семакс (10 и 50 мкг/кг) в 1,3 и 1,5 раза, соответственно.

На модели острой гипобарической гипоксии было установлено, что НСТ в дозах 10, 50 и 150 мкг/кг зна-

чительно увеличивала продолжительность жизни мышей в барокамере на 48 % ( $p < 0,05$ ), 69 и 95 % ( $p < 0,01$ ), соответственно (табл. 2).

Семакс в дозах 10 и 150 мкг/кг значимо не изменял продолжительность жизни мышей, а в дозе 50 мкг/кг увеличивал ее на 74 % ( $p < 0,05$ ).

По выраженности действия НСТ в дозе и 150 мкг/кг значимо ( $p < 0,01$ ) превосходила семакс (150 мкг/кг) в 1,9 раза.

Таблица 1. Изменение неврологического дефицита (в баллах,  $M \pm m$ ) у крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий под влиянием новой смеси трипептидов (НСТ) и препарата сравнения семакса

Вещество (доза, мкг/кг/сут)	Срок после операции							
	12 ч	24 ч	2 сут	3 сут	5 сут	7 сут	10 сут	14 сут
Изотонический раствор NaCl (контроль) /n = 22, погибло 8 из 30/	8,6 ± 0,1	8,8 ± 0,1	8,9 ± 0,1	8,9 ± 0,1	8,8 ± 0,1	8,7 ± 0,1	8,6 ± 0,1	8,6 ± 0,1
НСТ (150) /n = 18, погибло 2 из 20/	4,9 ± 0,1*#	5,0 ± 0,1*#	5,5 ± 0,1*#	5,5 ± 0,1*#	5,3 ± 0,1*#	5,1 ± 0,1*#	5,0 ± 0,1*	4,9 ± 0,1*
НСТ (300) /n=28, погибла 1 из 29/	4,6 ± 0,1*	4,7 ± 0,1*	5,2 ± 0,1*#	5,2 ± 0,1*#	4,9 ± 0,1*#	4,8 ± 0,1*#	4,7 ± 0,1*#	4,6 ± 0,1*#
Семакс (150) /n = 20, погибло 3 из 23/	5,2 ± 0,1*	5,6 ± 0,1*	5,8 ± 0,1*	5,8 ± 0,1*	5,6 ± 0,1*	5,4 ± 0,1*	5,2 ± 0,1*	5,1 ± 0,1*
Семакс (300) /n = 26, погибло 2 из 28/	4,8 ± 0,1*	4,9 ± 0,1*	5,5 ± 0,1*	5,5 ± 0,1*	5,2 ± 0,1*	5,1 ± 0,1*	5,0 ± 0,1*	4,9 ± 0,1*

\*  $p < 0,05$  — значимость различий по сравнению с контролем;

#  $p < 0,05$  — значимость различий группы НСТ по сравнению с группой семакса в аналогичных дозах (критерий Стьюдента).

Таблица 2. Влияние новой смеси трипептидов (НСТ) и препарата сравнения семакса на продолжительность жизни мышей при двух видах острой гипоксии ( $M \pm m$ )

Вещество (доза, мкг/кг)	Число мышей	Продолжительность жизни, мин
Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией (в гермокамере)		
Изотонический раствор NaCl (контроль)	14	28 ± 2
НСТ (10)	10	39 ± 4*#
НСТ (50)	10	44 ± 5*#
НСТ (150)	10	45 ± 4*
Семакс (10)	9	29 ± 2
Семакс (50)	10	30 ± 4
Семакс (150)	10	37 ± 4
Острая гипобарическая гипоксия (в барокамере)		
Изотонический раствор NaCl (контроль)	12	4,2 ± 0,5
НСТ (10)	10	6,2 ± 0,8*
НСТ (50)	8	7,1 ± 0,6***
НСТ (150)	10	8,2 ± 0,7***###
Семакс (10)	8	5,0 ± 0,9
Семакс (50)	8	7,3 ± 1,1*
Семакс (150)	10	4,3 ± 0,5

Различия статистически значимы по сравнению с контролем и группой семакса (в аналогичных дозах) соответственно (критерий Стьюдента): \* или #  $p < 0,05$ , \*\*\* или ###  $p < 0,01$ .

Таким образом, НСТ обладает выраженными противогипоксическими свойствами на 2 моделях острой гипоксии у мышей, превосходя по выраженности действия семакса.

На модели скополаминовой амнезии у крыс установлено, что латентный период (ЛП) воспроизведения УРПИ через 24 ч составлял  $167 \pm 11$  с; при этом 85 % животных не заходили в темную камеру (табл. 3).

Скополамин достоверно укорачивал ЛП захода в темную камеру при воспроизведении (в 2,4 раза,  $p < 0,001$ ) и значимо ( $p < 0,001$ ) уменьшал число животных (с 85 до 20 %), совсем не зашедших в темный отсек камеры, т.е. “помнящих” о болевом раздражении (табл. 3). Эти показатели характеризуют выраженную амнезию.

НСТ в дозе 50 мкг/кг значимо увеличивала ЛП (в 2 раза,  $p < 0,01$ ) захода в темный отсек при воспроизведении и число животных (в 4 раза,  $p < 0,001$ ), не зашедших в темный отсек камеры (табл. 3). В дозе 150 мкг/кг НСТ также оказывала выраженное антиамнестическое действие: наблюдалось значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение ЛП (в 2,1 раза) захода в темную камеру при воспроизведении и процента животных (в 3,8 раза), не зашедших в темную камеру (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о выраженном антиамнестическом эффекте НСТ в дозах 50 и 150 мкг/кг.

Семакс в дозах 10 и 50 мкг/кг достоверно не влиял на ЛП захода в темный отсек, но в дозе 150 мкг/кг значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивал ЛП в 1,5 раза. Препарат во

Таблица 3. Влияние новой смеси трипептидов (НСТ) и препарата сравнения семакса на амнезию у крыс, вызванную скополамином ( $M \pm m$ )

Условия опытов и вещество (доза, мкг/кг)	Общее число крыс	Латентный период воспроизведения УРПИ после обучения, с ( $M \pm m$ )	Число крыс, не зашедших в темную камеру, %
Изотонический раствор NaCl + изотонический раствор NaCl (контроль 1)	20	$167 \pm 11$	17 (85)
Изотонический раствор NaCl + скополамин (контроль 2)	20	$68 \pm 9^{SSS}$	4 (20) <sup>ooo</sup>
НСТ (50) + скополамин	20	$139 \pm 16^{##\&}$	16 (80) <sup>***</sup>
НСТ (150) + скополамин	20	$142 \pm 13^{###\&}$	15 (75) <sup>***</sup>
Семакс (10) + скополамин	8	$84 \pm 21^S$	5 (63) <sup>*</sup>
Семакс (50) + скополамин	12	$91 \pm 9^{SS}$	8 (67) <sup>*</sup>
Семакс (150) + скополамин	17	$101 \pm 11^{SS\#}$	13 (76) <sup>***</sup>

Различия статистически значимы по сравнению с контролем 1, контролем 2 и группой семакса (в аналогичных дозах) соответственно (критерий Стьюдента): <sup>S</sup>, <sup>#</sup> или <sup>&</sup>  $p < 0,05$ , <sup>SS</sup> или <sup>##</sup>  $p < 0,01$ , <sup>SSS</sup> или <sup>###</sup>  $p < 0,001$ ; значимость различий по сравнению с контролем 1 и контролем 2 соответственно (точный метод Фишера): <sup>o</sup> или <sup>\*</sup>  $p < 0,05$ , <sup>oo</sup> или <sup>\*\*\*</sup>  $p < 0,001$ .

Таблица 4. Влияние новой смеси трипептидов (НСТ) и препарата сравнения семакса на амнезию у мышей, вызванную электросудорожным шоком ЭСШ и комплексным экстремальным воздействием (КЭВ)

Условия опытов и вещество (доза, мкг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ, %	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 ч после амнезирующего воздействия, %
ЭСШ			
Изотонический раствор NaCl + псевдоЭСШ (контроль 1)	36	33 (92)	6 (18)
Изотонический раствор NaCl + ЭСШ (контроль 2)	33	30 (91)	25 (83) <sup>ooo</sup>
НСТ (50) + ЭСШ	11	10 (91)	2 (20) <sup>###\&amp;</sup>
НСТ (150) + ЭСШ	11	10 (91)	2 (20) <sup>###\&amp;</sup>
Семакс (50) + ЭСШ	11	10 (91)	8 (80) <sup>ooo</sup>
Семакс (150) + ЭСШ	11	10 (91)	8 (80) <sup>ooo</sup>
КЭВ			
Изотонический раствор NaCl + ложное КЭВ (контроль 1)	58	53 (91)	9 (17)
Изотонический раствор NaCl + КЭВ (контроль 2)	60	55 (92)	34 (62) <sup>ooo</sup>
НСТ (50) + КЭВ	11	10 (91)	2 (20) <sup>**</sup>
НСТ (150) + КЭВ	21	20 (95)	3 (15) <sup>***\&amp;</sup>
Семакс (50) + КЭВ	13	12 (92)	2 (17) <sup>***</sup>
Семакс (150) + КЭВ	20	18 (90)	8 (44)

Различия статистически значимы по сравнению с контролем 1, контролем 2 и группой семакса (в аналогичных дозах) соответственно (точный метод Фишера): <sup>o</sup>, <sup>\*</sup> или <sup>&</sup>  $p < 0,05$ , <sup>oo</sup> или <sup>\*\*</sup>  $p < 0,01$ , <sup>ooo</sup> или <sup>\*\*\*</sup>  $p < 0,001$ .

всех дозах значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивал число животных (в 3,2, 3,4 и 3,8 раза, соответственно), не зашедших в темный отсек. Это свидетельствует о наличии у семакса антиамнестической активности.

Таким образом, НСТ в дозах 50 и 150 мкг/кг обладает выраженным антиамнестическим эффектом на данной модели амнезии. Семакс также обладает антиамнестической активностью. При этом следует подчеркнуть, что НСТ (50 и 150 мкг/кг) по влиянию на ЛП захода в темную камеру значимо ( $p < 0,05$ ) превосходит семакс (50 и 150 мкг/кг) в 1,5 и 1,4 раза, соответственно.

На модели амнезии у мышей, вызванной ЭСШ, было обнаружено, что через 24 ч после воздействия ЭСШ у большинства (83 %,  $p < 0,001$ ) животных наблюдалась ретроградная амнезия УРПИ (табл. 4). НСТ в дозах 50 и 150 мкг/кг почти полностью предупреждала развитие амнезии УРПИ.

Семакс (50 и 150 мкг/кг) существенно не влиял на амнезию УРПИ и по выраженности действия значимо ( $p < 0,05$ ) уступал НСТ по этому тесту в 4 раза.

На модели амнезии у мышей, вызванной КЭВ, было обнаружено, что через 24 ч после КЭВ у большей части (62 %,  $p < 0,001$ ) мышей наблюдалась ретроградная амнезия УРПИ. НСТ в дозах 50 и 150 мкг/кг полностью или почти полностью предупреждала развитие амнезии УРПИ (табл. 4).

Семакс в дозе 50 мкг/кг полностью предупреждал развитие амнезии УРПИ, а в дозе 150 мкг/кг существенно не влиял на амнезию.

Следует подчеркнуть, что НСТ (150 мкг/кг) по выраженности действия значимо ( $p < 0,05$ ) превосходит семакс (150 мкг/кг) в 2,9 раза.

Таким образом, НСТ способна полностью или почти полностью предупреждать развитие амнезии УРПИ, вызванной у мышей как ЭСШ, так и КЭВ, превосходя семакс. При этом семакс эффективен только на последней модели амнезии.

Было установлено, что у крыс НСТ ( $n = 10$ ) и семакс ( $n = 10$ ) в дозе 50 мкг/кг достоверно ( $p < 0,01$ ) увеличивали амплитуду ТКВП сенсомоторной коры большого мозга до  $169 \pm 8$  % и  $128 \pm 3$  % (по отношению к исходной, принятой за 100 %), соответственно. При этом по выраженности действия НСТ значимо ( $p < 0,01$ ) превосходила семакс в 1,3 раза.

Необходимо подчеркнуть, что НСТ оказывала более длительное действие —  $(44 \pm 3)$  мин, чем семакс —  $(32 \pm 3)$  мин. По этому показателю НСТ значимо ( $p < 0,02$ ) превосходила семакс в 1,4 раза.

Можно сделать вывод о том, что НСТ и семакс достоверно увеличивают амплитуду ТКВП сенсомоторной коры крысы. Это свидетельствует об их способности облегчать межполушарную передачу информации через мозолистое тело. При этом по выраженности и длительности действия НСТ значимо превосходит семакс.

Итак, можно заключить, что на использованных разных моделях по эффективности НСТ или превосходит, или не уступает препарату сравнения семаксу. Следовательно, НСТ является перспективным нейротропным средством с нейропротекторной, противогипоксической и антиамнестической активностью.

## ВЫВОДЫ

1. На модели ишемического инсульта у крыс новая смесь трипептидов (150 и 300 мкг/кг/сут) оказывает отчетливое нейропротекторное действие, превосходя препарат сравнения семакс в отношении уменьшения неврологического дефицита.

2. В гермо- и барокамере у мышей новая смесь трипептидов (10, 50 и 150 мкг/кг) оказывает выраженное противогипоксическое действие, превосходя семакс на первой модели в дозах 10 и 50 мкг/кг, а на второй — в дозе 150 мкг/кг.

3. На разных моделях амнезии у мышей и крыс новая смесь трипептидов (50 и 150 мкг/кг) обладает выраженным антиамнестическим эффектом, при этом превосходя семакса.

4. У крыс новая смесь трипептидов (50 мкг/кг) увеличивает амплитуду транскаллозальных вызванных потенциалов сенсомоторной коры большого мозга, превосходя по выраженности и длительности действия семакс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. И. П. Ашмарин, Л. Ю. Алфеева, Л. А. Андреева и др., Патент RU 2251429 С2, Опубликовано 10.05.2005, *Бюл. изобрет.*, № 13 (2005).
2. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, Т. Л. Гарибова, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 276 – 296.
3. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
4. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*, Л. Д. Лукьянова, И. Б. Ушаков (ред.), Изд-во “Истоки”, Москва, Воронеж (2004), сс. 420 – 438.
5. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 478 – 485.
6. Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова, Т. А. Воронина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(2), 3 – 5 (2002).
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).
8. З. А. Суслина, М. А. Пирадов (ред.), *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*, Медпресс-информ, Москва (2008).
9. Р. С. Умнов, Н. С. Линькова, В. Х. Хавинсон, *Успехи геронтол.*, **26**(4), 671 – 679 (2013).
10. В. В. Яснецов, А. А. Озеров, В. Г. Мотин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(10), 15 – 18 (2014).
11. Вик. В. Яснецов, Н. А. Проворнова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(3), 66 – 68 (2003).

## STUDY OF NEUROPROTECTIVE, ANTIHYPOXIC AND ANTIAMNESIC EFFECTS OF NEW MIXTURE OF TRIPEPTIDES

V. V. Yasnetsov<sup>1</sup>, E. A. Chertorizhskii<sup>2</sup>, P. A. Belyi<sup>3</sup>, Zh. D. Bespalova<sup>4</sup>, M. V. Ovchinnikov<sup>4</sup>, A. O. Vereshchagina<sup>2</sup>, Yu. V. Ivanov<sup>1</sup>, Vik. V. Yasnetsov<sup>1</sup>, S. K. Karsanova<sup>1</sup>, and V. G. Motin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007 Russia

<sup>2</sup> Bion Company, 109 km Kievskoe shosse, Obninsk, Kaluga oblast, 249032 Russia

<sup>3</sup> NC Pharm Company, Prospekt Mira 13, Moscow, 123090 Russia

<sup>4</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Public Health of Russian Federation, ul. Cherepkovskaya 15a, Moscow, 121552 Russia

A new mixture of tripeptides (NMT: H-Lys-Asp-Glu-OH, H-Asp-Glu-Pro-OH, H-Asp-Glu-Arg-OH) in doses of 150 and 300 mg/kg per day produces clearly pronounced neuroprotective effect in rats with brain ischemia and decreases neurologic deficiency 1.1 times more effectively than reference drug semax. NMT (10, 50 and 150 mg/kg) had marked antihypoxic effect on mice in hermetic and altitude chamber. NMT in doses of 10 and 50 mg/kg was more effective than semax in hermetic chamber (1.3 and 1.5 times, respectively) and in a dose of 150 mg/kg in altitude chamber (1.9 times). NMT (50 and 150 mg/kg) had also marked anti-amnesic effect on model amnesia caused by scopolamine in rats and was more effective (1.5 and 1.4 times, respectively) than semax in equal doses. NMT (50 and 150 mg/kg) also had marked anti-amnesic effect on model amnesia caused by maximal electroshock and complex extreme factors in mice and in both doses was 4 times more effective than semax on the first model and in a dose of 150 mg/kg was 2.9 times more effective on the second model. NMT (50 mg/kg) increased the amplitude of transcallosal evoked potential in rat brain by 69% and was more effective than semax in equal dose. Thus, NMT is a promising neurotropic drug with neuroprotective, antihypoxic and anti-amnesic activity.

**Keywords:** new mixture of tripeptides; neuroprotective effect; antihypoxic effect; anti-amnesic effect; transcallosal evoked potential.