

ВЛИЯНИЕ ПИРАЦЕТАМА И АЦЕФЕНА НА NMDA И НИКОТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ МОЗГА МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ В КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

Г. И. Ковалев, Ю. Ю. Фирстова, Р. М. Салимов¹

Популяция аутбредных мышей линии ICR была разделена на две субпопуляции по проявлению высокой (ВЭИП) или низкой (НЭИП) эффективности исследовательского поведения в тесте крестообразного лабиринта. Мыши с ВЭИП и НЭИП отличались не только по эффективности исследовательского поведения, но и по нейрохимическим характеристикам: по количеству мест связывания [$G-^3H$]-МК-801 с NMDA-рецепторами гиппокампа и [$G-^3H$]-никотина — с никотиновыми холинорецепторами (nACh) коры большого мозга. Субхроническое введение пирацетама (200 мг/кг) увеличивало на 70 % количество мест связывания для NMDA-рецепторов в группе с НЭИП и снижало на 55 и 40 % плотность nACh-рецепторов коры в группах с НЭИП и ВЭИП соответственно. Противоположные эффекты наблюдались при субхроническом введении ноотропного средства с антиоксидантным компонентом ацефена (100 мг/кг) — количество мест связывания для NMDA-рецепторов в группе с ВЭИП увеличивалось на 41 %, а показатели для nACh-рецепторов в коре уменьшались на 48 и 20 % в группах с НЭИП и ВЭИП соответственно.

Ключевые слова: пирацетам, ацефен, NMDA-рецепторы, n-холинорецепторы, радиолигандное связывание, крестообразный лабиринт, исследовательское поведение

ВВЕДЕНИЕ

Одним из возможных механизмов действия ноотропных препаратов является их способность модулировать центральные никотиновые холинорецепторы (nACh) и/или глутаматные NMDA-рецепторы. В частности, ноотропные препараты улучшают когнитивные функции путем увеличения активности nACh и/или NMDA рецепторов у пациентов с различными формами нарушений памяти, у которых наблюдается редукция этих нейромедиаторных систем [5, 8]. Считают, что при нейродегенеративных заболеваниях происходит угнетение как глутаматергической, так и холинергической нейромедиаторных систем, что свидетельствует об их важной роли в процессах обучения и памяти [5, 7, 12]. Показано, что NMDA-рецепторы гиппокампа участвуют в различных формах синаптической пластичности, включая обучение [4], а редукция NMDA-рецепторов способствует развитию нарушений обучения и памяти [8]. Более того, взаимодействие никотина и глутамата может быть критическим для развития длительной потенциации (ДП) — клеточной модели памяти [6]. Тесная функциональная связь между холинергической и глутаматергической нейромедиаторными системами, по-видимому, играет важную роль в этиопатогенезе различных нейродегенера-

тивных нарушений, сопровождающихся нарушением когнитивных функций.

Важной особенностью ноотропных препаратов является то, что их специфический эффект наиболее ярко проявляется (а) при воздействии на патологически измененную функцию мозга и (б) после неоднократного применения препарата. Широко используемые в экспериментальной фармакологии инвазивные методы моделирования психопатологии (электрокожное раздражение, использование токсинов и блокаторов рецепторов) должны быть дополнены неинвазивными моделями, от которых можно ожидать большей степени адекватности в воспроизведении процессов, происходящих в мозге под воздействием психофармакологических препаратов. В ранее проведенных нами опытах по оценке исследовательского поведения крыс в крестообразном лабиринте было показано, что среди генетически гетерогенных животных статистически достоверно распознаются две субпопуляции с высокой эффективностью исследовательского поведения (ВЭИП) и низкой (НЭИП), для которых частотное распределение по признаку числа заходов в тупики при 1-м посещении лабиринта описывается двухвершинной кривой и отличается от нормального распределения Гаусса. Более того, в структурах мозга крыс этих двух субпопуляций обнаружилось различия в показателях метаболизма дофамина и серотонина. На основании этого обе субпопуляции крыс были предложены в качестве неинвазивной модели для изучения влияния фармакологических средств на когнитивную деятельность [3].

¹ Лаборатория радиоизотопных методов исследований (зав. — проф. Г. И. Ковалев) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

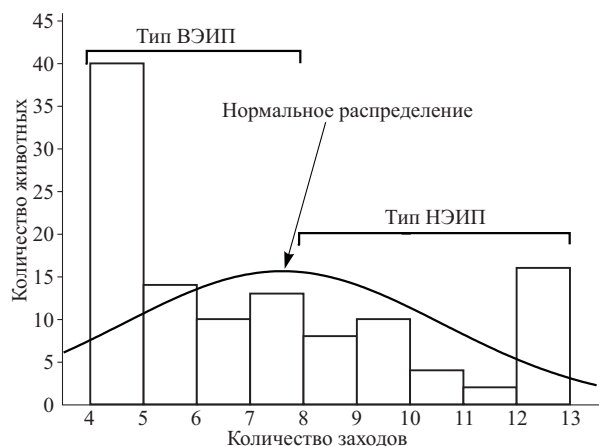


Рис. 1. Частотное распределение количества заходов в тупики лабиринта в течение первого патрулирования у самцов мышей линии 1CR.

Наблюдаемое распределение статистически значимо отличается от нормального (критерий χ^2 ($df=6$) = 33,6, $p=0,00001$). Наблюдается наличие 2 субпопуляций, граница между которыми находится в области 7 заходов в тупики.

В качестве препаратов, улучшающих исследовательское поведение, были отобраны пирацетам (2-оксо-1-пирролидин-ацетамид) — классический представитель ноотропных препаратов пирролидинового ряда и ацефен (меклофеноксат, 2-диметиламиноэтиловый эфир-(4-хлорфеноксил) уксусной кислоты) — препарат с антиоксидантным компонентом действия [1], показавшие у мышей C57BL/6 по тесту “крестообразный лабиринт” ноотропподобный эффект [11].

Исходя из полученных данных о гетерогенности популяции животных по эффективности исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте, для изучения нейрохимических особенностей и влияния препаратов с ноотропными эффектами на различные субпопуляции были поставлены следующие задачи: разделить популяцию мышей аутбредной линии 1 CR на субпопуляцию с ВЭИП и НЭИП в тесте “крестообразный лабиринт”; изучить влияние субхронического введения пирацетама и ацефена на эффективность исследовательского поведения в субпопуляциях; оценить состояние NMDA-рецепторов гиппокампа и *n*-холинорецепторов коры мозга мышей с различным типом исследовательской активности радиолигандным методом *ex vivo*; изучить влияние пирацетама и ацефена на NMDA-рецепторы гиппокампа и *n*-холинорецепторы коры мозга мышей с ВЭИП и НЭИП.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучение эффективности исследовательского поведения по методике крестообразного лабиринта [10]. Эксперименты проводили на 80 самцах мышей аутбредной линии 1CR (30 – 35 г). Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и регистрировали последовательность ее переходов из одного рукава в другой. Тест заканчивался, когда происходило 12 таких переходов. Об уровне исследовательской активности мышей судили по следующим параметрам, выделенным с помощью

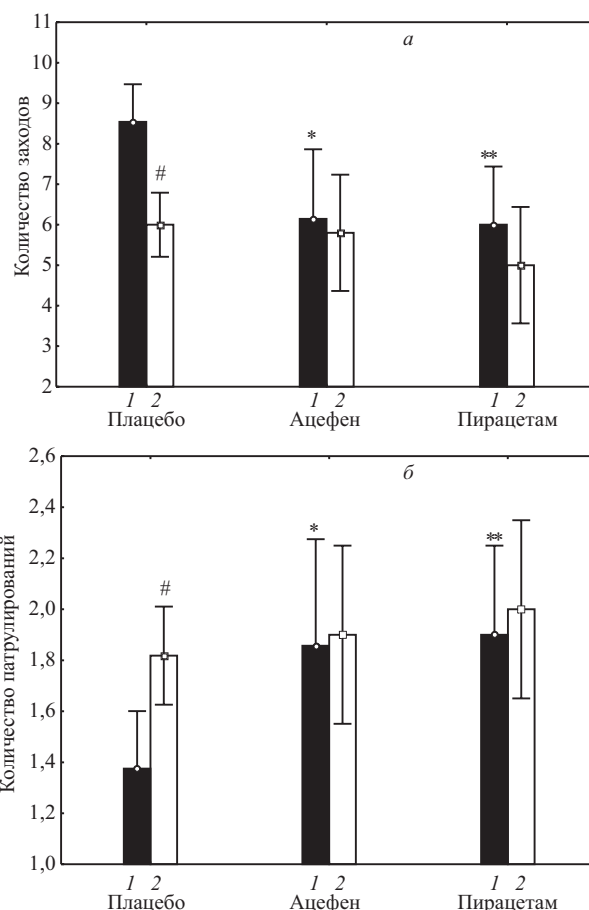


Рис. 2. Влияние пирацетама и ацефена на количество заходов (а) и число патрулирований (б) у мышей линии 1CR с НЭИП и ВЭИП в тесте крестообразного лабиринта.

Различия достоверны ($p < 0,005$) между: # — субпопуляциями с НЭИП и ВЭИП; * — действием ацефена и плацебо; ** — действием пирацетама и плацебо. 1 — НЭИП, 2 — ВЭИП.

компьютерного анализа структуры переходов: (а) по “длине” первого цикла “патрулирования” (посещения всех его четырех отсеков хотя бы один раз), исчисляемой числом подобных заходов в отсеки, и (б) по числу циклов патрулирования, совершенных за время эксперимента. Чем большее число заходов требуется мыши, чтобы посетить все 4 боковых рукава (т.е. совершить один цикл патрулирования), и, соответственно, меньше общее число циклов патрулирования за сессию, тем менее эффективно исследование лабиринта. Результаты экспериментов обрабатывали с помощью пакета программ Statistica версия 6.0 и использовали одноуровневый анализ дисперсий (ANOVA) со встроенным критерием Фишера для парного сравнения средних величин.

2. Связывание с NMDA рецепторами.

а) **Выделение плазматических мембран гиппокампа** проводили по методу [13]. Гиппокамп размельчали в гомогенизаторе “тефлон-стекло” в 10 объемах буфера № 1 (5mM HEPES, 4,5 mM трис, 0,32 M сахараза, pH 7,6). Гомогенат разбавляли 50 объемами буфера № 2 (5mM HEPES, 4,5 mM трис, pH 7,6) и центрифугировали при 1000 g 10 мин на ультрацентрифуге Beckman L7 – 35. Супернатант сливали и вновь центрифугировали при 25000 g 20 мин. Для увеличения выхода белка эту операцию проводили дважды. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 2 и 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 (5mM HEPES, 4,5

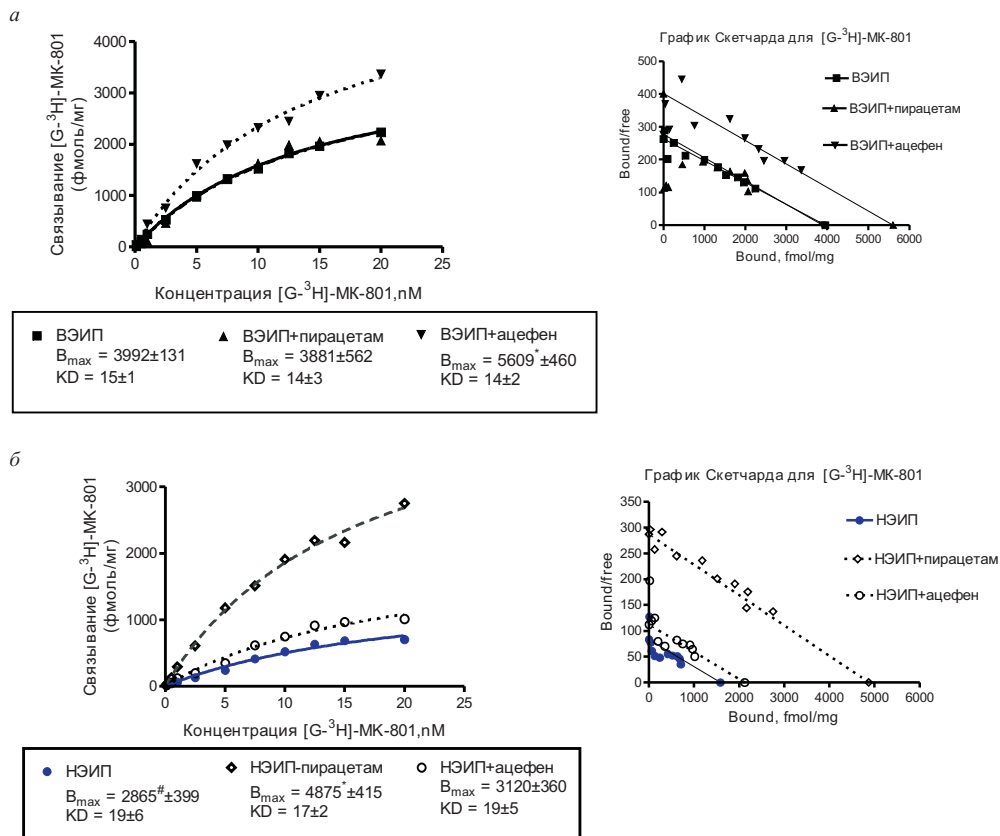


Рис. 3. Влияние пирацетама и ацефена на связывание $[G-^3H]$ -МК-801 с NMDA рецепторами гиппокампа мышей линии 1 CR с ВЭИП (а) и НЭИП (б).

Здесь и на рис. 4 различия достоверны: # — между субпопуляциями; * — от контрольной группы; t -критерий Стьюдента, $p < 0,05$.

mM трис, 1 mM Na_4EDTA , pH 7,6) и троекратно 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 криобирках в жидком азоте. В день анализа ткань размораживали, разбавляли в 10 объемах 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.

б) *Радиолигандный анализ.* В эксперименте использовали меченный тритием (+)МК-801 с удельной активностью 210 Кюри/ммоль, полученный методом твердофазного катализа в ОХВАВ ИМГ РАН. Реакционная смесь (конечный объем 0,5 мл) содержала 200 мкл буфера № 2, 50 мкл меченного лиганда (в диапазоне концентраций от 0,1 до 20 нМ) и 250 мкл белкового раствора. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 50 мкл немеченного (+)МК-801 (1 μ M). Специфическое связывание рассчитывали как разницу между общим и неспецифическим связыванием. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. По окончании инкубации пробы фильтровали через стекловолокнистые фильтры GF/V (Whatman), предварительно смоченные в 0,3 % полиэтиленимине в течение 2 ч при 4 °C. Каждую пробирку промывали один раз холодным буфером № 2, затем фильтры промывали три раза тем же объемом буфера. Фильтры просушивали на воздухе и переносили в сцинтилляционные флаконы. Фильтры заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола.

3. Связывание с nACh рецепторами.

а) *Выделение плазматических мембран коры мозга.*

В эксперименте использовали модифицированный метод [9]. Кору большого мозга гомогенизировали в 10 объемах ледяного буфера (Hepes, 50 mM; NaCl, 118 mM; $CaCl_2$, 2,5 mM; KCl, 4,8 mM; $MgSO_4$ 1,2 mM; pH 7,4) в гомогенизаторе стекло-тефлон. Гомогенат центрифугировали в течение 30 мин при 17500 g. Полученный осадок суспендировали в 20 объемах холодной дистиллированной воды и оставляли для гидролиза на 1 ч. Взвесь центрифугировали 30 мин при 17500 g. Полученный осадок ресуспендировали в буфере и повторно «открывали» в том же режиме. Итоговый осадок суспендировали в буфере до конечной концентрации 4–6 мг исходной ткани на 1 мл буфера.

б) *Радиолигандный анализ.* В экспериментах по радиолигандному связыванию использовали меченый тритием (\pm)-никотин с удельной активностью 140 Кюри/ммоль, полученный методом твердофазного катализа в ОХВАВ ИМГ РАН. Инкубационная смесь (конечный объем) содержала 50 мкл $[^3H]$ -никотина (от 0,1 до 20 нМ), 250 мкл буфера и 200 мкл белковой суспензии мембран. Для неспецифического связывания добавляли немеченный лиганд в концентрации 10 μ M. Пробирки термостатировали в шейкере-инкубаторе при 37 °C в течение 40 мин. Затем пробирки помещали в лед на 20 мин. Фильтрацию проводили холодным буфером через фильтры GF/C, предварительно смоченные в 0,3 % растворе полиэтиленимина при 4 °C. Фильтры заливали сцинтилляционной жидкостью на основе диоксана и переносили во флаконы для сцинтилляционного счета.

Радиоактивность определяли на счетчике Wallac 1411 с эффективностью счета 42–46 %. Концентрацию белка измеряли по стандартной методике Лоури. Показатель количества мест связывания (B_{max} , фмоль/мг белка) и константу диссоциации

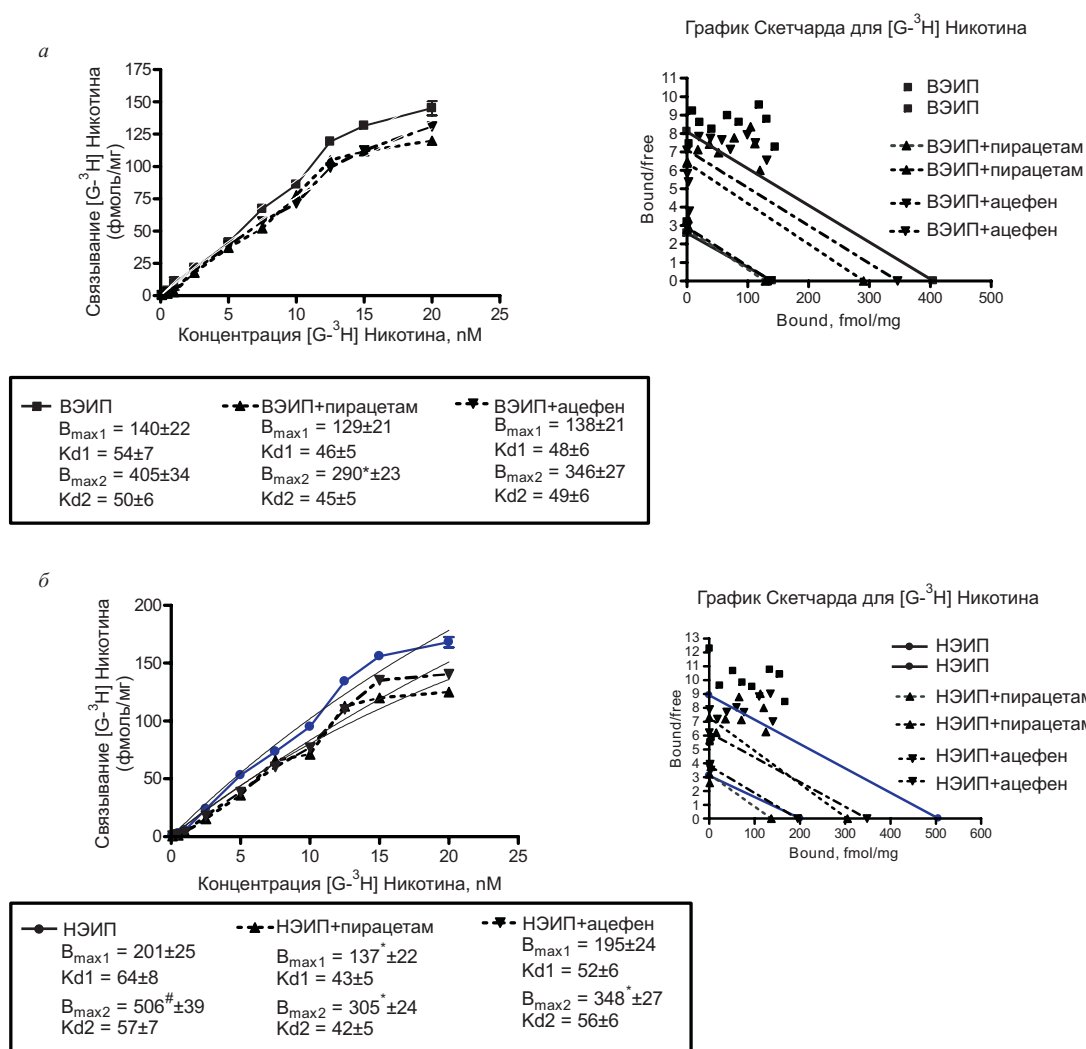


Рис. 4. Влияние пирарцетама и ацефена на связывание [G-³H]-никотина с n-холинорецепторами целой коры головного мозга мышей линии 1CR с ВЭИП (а) и HЭИП (б).

Обозначения те же, что на рис. 3.

лиганд-рецепторных комплексов (K_d , нМ) рассчитывали с помощью программы Graphpad Prism 4 Demo. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statsoft 6.0. Результаты представляли в виде “ $m \pm S.E.M.$ ”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследований общая популяция мышей разделялась на две субпопуляции с высокой (ВЭИП) и низкой (HЭИП) эффективностью исследовательского поведения по критериям (а) “длина первого обхода” и (б) число циклов патрулирования. Распределение частоты встречаемости разных значений числа заходов при 1-м патрулировании имело бимодальный характер и существенно отличалось от нормального распределения [$\chi^2(df = 6) = 33, 6; p = 0,00001$], рис. 1. Критическим значением, разделяющим данные субпопуляции, стало патрулирование, осуществляемое за 7 заходов: особей с длиной первого обхода от 4 до 7 визитов относили к ВЭИП; мышей с результатом от 8 и

выше — к HЭИП. В данной популяции мышей аутбредной линии 1CR представленность особей с высокой и низкой эффективностью определялась в отношении 2:1. Обе субпопуляции статистически достоверно отличались как по критерию числа заходов при первом патрулировании (ВЭИП — $6,1 \pm 0,4$ и HЭИП — $8,5 \pm 0,45$) (рис. 2, а), так и по общему числу патрулирований отсеков лабиринта (рис. 2, б, ВЭИП — $1,81 \pm 0,09$ и HЭИП — $1,37 \pm 0,11; p < 0,005$), что свидетельствует о наличии среди мышей линии 1CR двух субпопуляций с ВЭИП и HЭИП.

Далее животных разделяли на 6 групп: 1 — (HЭИП + физраствор); 2 — (HЭИП + пирарцетам, 200 мг/кг/день); 3 — (HЭИП + ацефен, 100 мг/кг/день); 4 — (ВЭИП + физраствор); 5 — (ВЭИП + пирарцетам, 200 мг/кг/день); 6 — (ВЭИП + ацефен, 100 мг/кг/день). Инъекции проводили внутрибрюшинно в течение 5 дней. По истечении 5 дней животных повторно тестировали в кресто-

образном лабиринте, декапитировали, выделяли целую кору и гиппокамп, которые помещали по группам в криопробирки и хранили в жидком азоте для последующего радиолигандного анализа.

Результаты повторного тестирования приведены на рис. 2: в группах животных с НЭИП, получавших ацефен и пирацетам, наблюдалось достоверное снижение числа заходов в отсеки на 60 % по сравнению с группой плацебо (плацебо — $8,5 \pm 0,45$; ацефен — $6,0 \pm 0,79$; пирацетам — $5,9 \pm 0,72$). В группах мышей с ВЭИП достоверных изменений под действием препаратов не происходило (плацебо $6,1 \pm 0,4$; ацефен $5,8 \pm 0,72$; пирацетам $4,9 \pm 0,72$), рис. 2, а. По критерию числа патрулирований также наблюдалось статистически значимое отличие ($p \leq 0,005$) между субпопуляциями с ВЭИП и НЭИП ($1,81 \pm 0,09$ и $1,37 \pm 0,11$). Общее число патрулирований отсеков в группах с НЭИП, получавших препараты, увеличилось на 50 % по сравнению с группой плацебо (плацебо — $1,37 \pm 0,11$; ацефен — $1,85 \pm 0,21$; пирацетам — $1,9 \pm 0,17$). В группах с ВЭИП, получавших препараты, достоверных отличий от контрольной группы не наблюдалось (плацебо — $1,81 \pm 0,09$; ацефен — $1,9 \pm 0,18$; пирацетам — $2,0 \pm 0,18$), рис. 2, б.

При сравнении ЭИП между двумя субпопуляциями наблюдаются статистически значимые отличия и по критерию числа заходов в тупики, и по общему числу патрулирований. Изменение исследовательской активности под действием препаратов наблюдается в группах с НЭИП, тогда как в группах с ВЭИП видимых изменений в поведении не происходит. Таким образом, данная неинвазивная модель когнитивного дефицита может быть использована для изучения действия фармакологических препаратов с ноотропным типом действия.

Исходя из принятых представлений об участии нейромедиаторных систем в развитии нейродегенеративных процессов, изучали особенности влияния препаратов на связывание с NMDA-рецепторами гиппокампа и н-холинорецепторами коры мозга мышей с различным типом исследовательской активности.

При определении концентрации мест связывания для $[G-^3H]$ -МК-801 с NMDA-рецепторами гиппокампа установлено, что у мышей с ВЭИП величина константы V_{max} (3992 ± 131 фмоль/мг) на 40 % больше, чем в субпопуляции с НЭИП (2865 ± 309 фмоль/мг) (рис. 3, а и б). Уменьшение числа мест связывания NMDA-рецепторов в гиппокампе у субпопуляции с НЭИП согласуется с данными ряда авторов, указывающих на то, что при различных нейродегенеративных процессах регистрируется снижение числа NMDA-рецепторов в различных отделах мозга [5, 8].

В экспериментах по связыванию $[G-^3H]$ -никотина с н-холинорецепторами целой коры головного мозга были получены кривые насыщения с двумя центрами

связывания — высокоаффинным (V_{max1}) и низкоаффинным (V_{max2}) (рис. 4, а и б). Причем мозг мышей с НЭИП отличался от мозга с ВЭИП большими значениями плотности рецепторов: 201 ± 25 фмоль/мг против 140 ± 22 фмоль/мг для V_{max1} и 506 ± 39 фмоль/мг против 405 ± 34 фмоль/мг для V_{max2} .

Наблюдаемое увеличение числа мест связывания н-холинорецепторов у субпопуляции с НЭИП также не противоречит ранее полученным результатам [8], а факт общего угнетения активности холинергической системы при нейродегенеративных процессах [6, 12] может свидетельствовать о функциональном холинергическом дефиците, компенсируемом увеличением плотности рецепторов.

Субхроническое введение пирацетама не оказывало влияния на величину V_{max} для NMDA-рецепторов у особей с ВЭИП — 3881 ± 562 фмоль/мг в опыте против 3992 ± 131 фмоль/мг в контроле, но весьма существенно (на 70 %) плотность этих рецепторов возрастала в гиппокампе субпопуляции с НЭИП под воздействием ноотропа: 4875 ± 415 фмоль/мг против 2865 ± 309 фмоль/мг в контроле. Напротив, действие ацефена оказалось эффективным лишь в случае с ВЭИП, в мозге которых величина V_{max} увеличивалась на 41 % по сравнению с контролем (с 3992 ± 131 фмоль/мг до 5609 ± 460 фмоль/мг), а в субпопуляции с НЭИП ацефен не влиял на связывание лиганда $[G-^3H]$ -МК-801 (3120 ± 360 фмоль/мг и 2865 ± 309 фмоль/мг), рис. 3. Величина константы диссоциации (K_d) оставалась неизменной между группами.

В работах других исследователей было установлено, что нефирацетам и анирацетам способны активировать NMDA-рецепторы [7]. Избирательность положительного влияния пирацетама на группу животных с дефицитом исследовательской активности (НЭИП) может указывать на еще одно проявление модулирующего характера действия ноотропных препаратов рацетамового ряда [2]. Наоборот, влияние антиоксидантного препарата ацефена на группу с ВЭИП свидетельствует о различиях в NMDA-зависимом компоненте действия этих препаратов.

Различия в характере влияния ноотропов проявились и в отношении никотиновых рецепторов в коре мозга. Во-первых, в мозге мышей с ВЭИП оба препарата были неактивны по влиянию на V_{max1} , но лишь пирацетам снижал V_{max2} на 28 % (с 405 ± 34 фмоль/мг в контроле до 290 ± 23 фмоль/мг в опыте; $p < 0,05$), рис. 4, а. Во-вторых, в субпопуляции с НЭИП ацефен был неэффективен относительно V_{max1} и корректировал величину V_{max2} , тогда как пирацетам положительно воздействовал на обе константы (рис. 4, б), сближая их значения до характерных для группы с ВЭИП (рис. 4, а).

Таким образом, низкая эффективность исследовательского поведения в крестообразном лабиринте может быть охарактеризована таким рецепторным статусом,

как меньшая плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе и большая плотность н-холинорецепторов в коре мозга. Эффект субхронического введения пираретама заключается в сдвиге значений V_{max1} в сторону увеличения и уменьшения соответственно. Действие ацефена оказывается менее избирательным, его влияние оказывается корригирующим лишь на количество низкоаффинного связывания с н-холинорецепторами. Важно также отметить, что пираретам “ухудшал” низкоаффинное связывание никотина, а ацефен оказывал более выраженный эффект на NMDA-рецепторы лишь у группы с ВЭИП.

ВЫВОДЫ

1. По показателю эффективности исследования в тесте “крестообразный лабиринт” популяция аутбредных мышей линии ICR разделяется на две субпопуляции с низкой (НЭИП) и высокой (ВЭИП) эффективностью поведения.

2. В мозге мышей с ВЭИП обнаружены большая плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе и меньшая плотность н-холинорецепторов в коре большого мозга по сравнению с субпопуляцией с НЭИП.

3. 5-кратное введение пираретама (200 мг/кг/день) и ацефена (100 мг/кг/день) оптимизировали поведение мышей с исходно НЭИП и не изменяли структуру поведения группы с ВЭИП.

4. После субхронического введения пираретама в мозге особей с НЭИП зафиксировано увеличение плотности NMDA-рецепторов и снижение количества никотиновых рецепторов.

5. Ацефен оказывал корригирующее действие в группе мышей с НЭИП лишь в отношении низкоаффинных мест связывания никотина.

6. Различия в модулирующих эффектах пираретама и ацефена на рецепторный спектр следует учитывать при использовании ноотропных средств различных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(4), 44 – 58 (2007).
2. Г. И. Ковалев, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1993).
3. Р. М. Салимов, Г. И. Ковалев, *Мат. конф. “Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам”*, Москва (2005).
4. W. Danysz and C. Parsons, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **18**, S23 – 32 (2003).
5. H. Geerts and G. Grossberg, *J. Clin. Pharmacol.*, **46**(1), 8S – 16S (2006).
6. E. Levin, Y. Tizabi, A. Rezvani, et al., *Brain Res.*, **1041**, 132 – 142 (2005).
7. S. Moriguchi, W. Marszalec, X. Zhao, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **307**, 160 – 167 (2003).
8. T. Narahashi, S. Moriguchi, X. Zhao, et al., *Biol. Pharmacol. Bull.*, **27**(11), 1701 – 1706 (2004).
9. C. Romano and A. Goldstein, *Science*, **4470**(210), 647 – 650 (1980).
10. R. Salimov, N. Salimova, L. Shvets., et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **52**, 537 – 640 (1995).
11. R. Salimov and G. Kovalev, *Abstract of the 8th ECNP Regional Meeting*, Moscow, S-230 (2005).
12. X. Zhao, A. Kuryatov, J. Lindstrom, et al., *Mol. Pharmacol.*, **59**(4), 674 – 683 (2001).
13. L. Zhou, Z. Gu, A. Costa, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**(1), 422 – 427 (1997).

Поступила 23.11.07

EFFECTS OF PIRACETAM AND MECLOFENOXATE ON THE BRAIN NMDA AND NICOTINIC RECEPTORS IN MICE WITH DIFFERENT EXPLORATORY EFFICACY IN THE CROSS MAZE TEST

G. I. Kovalev, Yu. Yu. Firstova, and R. M. Salimov

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

A population of outbred mice of the ICR strain was divided into two subpopulations according to their high (EH mice) or low (EL mice) exploratory efficacy in the closed cross maze test. In addition, the EH and EL mice differed in the number of binding sites of (i) [G-3H]-MK-801 with NMDA receptors from hippocampus and (ii) [G-3H]-nicotine with nicotine cholinoreceptors (nACh) from neocortex. A subchronic administration of the cognition enhancer piracetam (200 mg/kg, once per day for 5 days) increased by 70% the number of binding sites of NMDA receptors in the EL mice. At the same time, this treatment decreased the density of neocortical nACh receptors in both EL and EH mice (by 55 % and 40 %, respectively). A subchronic administration of the cognition enhancer and anti-oxidant meclufenoxate (100 mg/kg, once per day for 5 days) also decreased the density of neocortical nACh receptors in both EL and EH mice (by 48 % and 20 %, respectively). However, meclufenoxate also increased by 41% the number of binding sites of NMDA receptors in the EH mice.