

Министерство здравоохранения РФ
Федеральное агентство научных организаций
Российская академия наук
Российское научное общество фармакологов
Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова

6-я Международная конференция
«Биологические основы индивидуальной
чувствительности к психотропным средствам»

Материалы конференции

9 – 13 ноября 2015 года

Оздоровительный комплекс «Клязьма»
Мытищинский район, Московская область

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель конференции:

С. Б. Середенин — Директор ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», академик РАН, Президент Российского научного общества фармакологов

Заместитель председателя:

Е. А. Вальдман — Заместитель директора ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», профессор, ученый секретарь Российского научного общества фармакологов

Члены оргкомитета:

- И. П. Анохина** — Руководитель отдела ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, академик РАН
- Ю. А. Александровский** — Руководитель отдела ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, член-корр. РАН
- А. И. Арчаков** — Научный руководитель ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», академик РАН
- П. М. Балабан** — Директор Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, член-корр. РАН
- Н. А. Бохан** — директор ФГБНУ «НИИ психического здоровья», член-корр. РАН
- В. А. Вахитов** — Директор Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, академик Академии наук республики Башкортостан
- Т. А. Воронина** — Заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», профессор
- Р. С. Гараев** — Заведующий кафедрой фармакологии Казанского государственного медицинского университета, академик Академии наук республики Татарстан
- Е. К. Гинтер** — Научный руководитель ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», академик РАН
- С. Ф. Гончаров** — Директор Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» Минздрава РФ, академик РАН
- Е. И. Гусев** — Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, академик РАН
- Т. А. Гудашева** — Руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», член-корр. РАН
- А. Д. Дурнев** — Заведующий лабораторией лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», член-корр. РАН
- А. М. Дыгай** — Директор ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга», академик РАН
- В. П. Жердев** — Заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», профессор
- Э. Э. Звартау** — Директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, заведующий кафедрой фармакологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, профессор
- Л. Е. Зиганшина** — Заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Казанского федерального университета, профессор
- З. И. Кекелидзе** — Директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, профессор
- Г. И. Ковалев** — Заведующий лабораторией радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», профессор
- В. Н. Краснов** — Директор Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, профессор
- Н. Ф. Мясоедов** — Заместитель директора Института молекулярной генетики РАН, академик РАН

- Г. Г. Незнамов — Заместитель директора ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», профессор
- Н. Г. Незнамов — Директор Санкт-Петербургского психоневрологического института им. В. П. Бехтерева, профессор
- Н. Н. Нинкина — Заведующая лабораторией генетического моделирования нейродегенеративных процессов Института физиологически активных веществ РАН, доктор медицинских наук
- В. И. Петров — Ректор Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава РФ, академик РАН
- Л. Б. Пиотровский — Руководитель лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии ФГБНУ «НИИ экспериментальной медицины», профессор
- М. А. Пирадов — Директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», член-корр. РАН
- Н. К. Попова — Главный научный сотрудник лаборатории нейрогеномики нейротрофических факторов Института цитологии и генетики СО РАН, профессор
- А. А. Потапов — Директор ФГБНУ «Института нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко», академик РАН
- Е. Д. Свердлов — Руководитель лаборатории Института молекулярной генетики РАН, академик РАН
- А. Б. Смулевич — Руководитель отдела ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», академик РАН
- Д. А. Сычев — Заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последиplomного образования Минздрава РФ, профессор
- А. С. Тиганов — Директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», академик РАН
- В. А. Ткачук — Декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, академик РАН
- И. Б. Ушаков — Директор Института медико-биологических проблем РАН, академик РАН
- В. П. Фисенко — Заведующий кафедрой фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, академик РАН
- В. П. Чехонин — Руководитель отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, академик РАН
- П. Д. Шабанов — Заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, профессор
- Н. Л. Шимановский — Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. РАМН П. В. Сергеева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, член-корр. РАН
- Н. Н. Яхно — Заведующий НИО Неврологии, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, академик РАН

Участник конференции:

ПАО «Отисифарм»

Спонсоры конференции:

НПФ «Материя медика», ООО «Хомексфарм»

Конференция поддержана Российским фондом фундаментальных исследований

Дорогие коллеги!

9 – 13 ноября 2015 г. Российское научное общество фармакологов и Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова» организуют 6-ую международную конференцию «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам».

За пять лет со времени проведения предыдущей конференции дальнейшее развитие получили фундаментальные науки, достижения которых перспективны для индивидуализации фармакотерапии. Несмотря на сохраняющиеся альтернативные точки зрения, большинство ученых приходит к заключению о недостаточном потенциале генотипирования, включая полногеномный анализ, для персонализации диагностики и лечения мультифакториальных заболеваний. Также малопродуктивны, особенно применительно к практической медицине, подходы, основанные на определении множества белковых молекул, других метаболитов без выяснения их физиологической роли, значения в патогенезе заболевания, участия в процессах фармакодинамики и фармакокинетики.

Вместе с тем возможности геномики, более совершенные технологии биохимических исследований, методы визуализации открывают новый этап патофизиологических разработок, направленных на характеристику различающихся, при сходной клинической картине, патогенетических механизмов и создание трансляционных экспериментальных моделей. Последнее расширяет возможности поиска новых фармакологических мишеней и разработки лекарственных средств, направленных на определенный фенотип. Результаты клинической фармакогеномики в данном аспекте весьма полезны для построения гипотез.

Традиционная фармакогенетика остается актуальной для клинической фармакологии, особенно с позиции оптимизации схем применения лекарств.

Новое осмысление приобретают проблемы эпигенетической регуляции, фармакологический аспект которой очевиден.

Эти и многие другие вопросы будут обсуждаться на пленарных и стендовых сессиях конференции, которая, по определению, имеет междисциплинарный характер.

Для участия в конференции приглашаются фармакологи и генетики, физиологи, патофизиологи, биохимики, фармацевты, психиатры, неврологи, клинические фармакологи и другие специалисты.

Конференция будет проводиться на базе ФГАУ «Оздоровительный комплекс «Клязьма», Московская область, Мытищинский р-н.

Председатель оргкомитета
академик С. Б. Середенин

Изучение влияния внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров на эффективность противосудорожной фармакотерапии с помощью методов терапевтического лекарственного мониторинга

Абаимов Д. А., Сариев А. К., Пантюхова Е. Ю., Носкова Т. Ю., Шведков В. В., Ким Е. К., Сейфулла Р. Д.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Антиконвульсанты — группа лекарственных препаратов, применение которых у больных эпилепсией во всем мире obligатно сопровождается терапевтическим лекарственным мониторингом. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — это лабораторное измерение определенных параметров, которые, при адекватной интерпретации, смогут непосредственно повлиять на режим дозирования лекарственных препаратов. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов как правило проводятся на стадии клинических регистрационных исследований, а после регистрации и по истечении патентной охраны препарата интерес в фармакологических исследованиях у фирмы-производителя существенно ослабевает. Однако сведения о фармакокинетике лекарственных средств, полученные в процессе регистрационных исследований не являются исчерпывающими, что предопределяет важную роль лекарственного мониторинга в сборе фармакологической информации о препаратах на постмаркетинговой стадии. Лаборатория клинической фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр неврологии» с 2009 года на регулярной основе проводит исследования в области лекарственного мониторинга базовых современных антиконвульсантов. За время работы лаборатории был получен ряд интересных данных, касающихся вариабельности фармакокинетических характеристик антиконвульсантов. В процессе работы нами был обнаружен ряд индивидуальных особенностей у отдельных пациентов, что сыграло существенную роль в процессе выстраивания тактики фармакотерапии эпилепсии у этих больных. Так, нами было отмечено, что ряд пациентов демонстрируют стойкую ремиссию на фоне приема малых доз карбамазепина (1,0 – 2,5 мг/кг). В среднем обнаружено, что у 12 % больных фармакокинетические показатели резко отличались от средних значений по популяции, на основании чего можно сделать вывод, что ТЛМ карбамазепина необходимо проводить через 2 месяца от начала терапии для выявления особых пациентов, предположительно относящихся к быстрым и медленным метаболизерам, и только после этого осуществлять соответствующую коррекцию терапии. В лаборатории изучается влияние абнормальных физиологических состояний на фармакокинетику антиконвульсантов. Показано, что при беременности происходят резкие изменения индивидуальных фармакокинетических характеристик. В качестве примера хотелось бы привести характерный клинический случай. Больная Г., 38 лет, страдающая криптофокальной эпилепсией, обратилась для коррекции терапии: на фоне приема карбамазепина в дозе 800 мг в сутки и ламотриджина в дозе 300 мг в сутки сохранялись диалептические припадки. На основании данных ТЛМ была увеличена доза ламиктала до 400 мг в сутки, приступы не повторялись. Во время беременности отмечалось снижение стационарной концентрации ламотриджина и, особенно карбамазепина, что, однако, не привело к срыву ремиссии. Эффективность фармакотерапии антиконвульсантом третьего поколения леветирацетамом также очень сильно подвержена влиянию со стороны абнормальных физиологических состояний. Так, у беременной пациентки И., принимавшей леветирацетам, даже двукратное увеличение суточной дозы препарата не приводило к значительному повышению минимальной концентрации, поэтому стойкой ремиссии не удалось достигнуть. Однако сразу после родов мы наблюдали трехкратное увеличение минимальной концентрации, в то время как доза оставалась неизменной, что и привело в итоге к установлению стабильной ре-

миссии. Нужно отметить, что антиконвульсант леветирацетам, помимо межиндивидуальных, демонстрирует выраженные внутрииндивидуальные флуктуации фармакокинетических параметров. Нами обнаружено, что антиконвульсант леветирацетам демонстрирует наивысшую степень суточной концентрационной вариабельности, по сравнению с другими антиконвульсантами. Его максимальная суточная концентрация у ряда пациентов отличалась от минимальной более, чем на порядок. Все это свидетельствует о большой важности применения всего инструментария лекарственного мониторинга при проведении фармакотерапии эпилепсии, причем даже при терапии антиконвульсантами второго и третьего поколения.

Внутриклеточные эффекты активации σ_1 рецепторов афобазолом

Абрамова Е. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ryaskinv@mail.ru

Введение: Анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид) проявил лигандные свойства к σ_1 рецепторам (SIGMAR1) *in vitro* на модели Т лимфоцитов человека Jurkat ($IC_{50} = 7,1 \cdot 10^{-6}$ М) и тканей головного мозга мышей ($IC_{50} = 1,37 \cdot 10^{-5}$ М). Многочисленные внутриклеточные эффекты активации SIGMAR1 специфичны для разных лигандов, и поэтому, в случае афобазола требуют отдельного молекулярно-фармакологического изучения.

Цель. Изучить внутриклеточные эффекты, обусловленные взаимодействием афобазола с σ_1 рецепторами.

Методы. (1) Методом радиолигандного анализа *in vitro* изучали конкурентное вытеснение [3 H](+)пентазоцина (1,0 нМ) и [3 H]PRE-084 (0,8 нМ) афобазолом ($10^{-3} - 10^{-7}$ М) в P2 фракции гомогенатов головного мозга интактных мышей самцов линий CD-1, C57Bl/6 и BALB/c. (2) В экспериментах *ex vivo* исследовали влияние афобазола при внутрибрюшинном введении в дозе 5 мг/кг за 30 минут до декапитации на конкурентное вытеснение [3 H](+)пентазоцина (1,0 нМ) галоперидолом (10 μ М) в P2 и P3 фракциях интактных животных и мышей подвергнутых эмоционально-стрессовому воздействию в тесте «Открытое поле». (3) Методом иммунофлуоресценции в живых астроцитах человека определяли внутриклеточное перераспределение липидных рафтов, меченых Vybrant® AlexaFluor® 555 Lipid Raft Labeling Kit, через 30 и 60 мин после внесения в ростовую среду афобазола (10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-8} М).

Результаты. (1) Конкурентное взаимодействие афобазола и меченых лигандов с SIGMAR1 в P2 фракциях *in vitro* описывается различными моделями рецепторного связывания. IC_{50} афобазола при вытеснении [3 H](+)пентазоцина не различаются у мышей исследуемых линий ($p = 0,27$, F тест). При конкурентном вытеснении [3 H]PRE-084 аффинность афобазола к SIGMAR1 BALB/c (IC_{50} Hi = $7,367 \cdot 10^{-7}$ М) выше в сравнении с C57Bl/6 (IC_{50} Hi = $3,014 \cdot 10^{-6}$ М), ($p = 0,0327$, F тест). (2) В экспериментах *ex vivo* специфическое связывание [3 H](+)пентазоцина в P3 фракциях значимо выше в сравнении с P2 фракциями во всех экспериментальных группах. Внутрибрюшинное введение афобазола за 30 мин до декапитации индуцировало повышение специфического связывания [3 H](+)пентазоцина в P2 фракции в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$, t-тест). (3) Инкубация астроцитов с афобазолом в течение 1 ч концентрационно-зависимо усиливала флуоресценцию AlexaFluor 555 LR в области периферической и ядерной мембран.

Выводы. Афобазол зависимые повышение специфического связывания в P2 фракциях головного мозга мышей и увеличение интенсивности флуоресценции липидных рафтов в астроцитах человека согласуются с гипотезой лиганд-зависимой активации SIGMAR1 и соответствуют эффектам прототипных лигандов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-01014).

Синтез и исследование противосудорожной активности N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов

Алексеева Е. Э., Мокров Г. В., Ребеко А. Г., Ковалев И. Г., Неробкова Л. Н., Гудашева Т. А., Воронина Т. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: alexeeva ekaterina@inbox.ru*

Эпилепсия — одно из самых распространенных заболеваний нервной системы, которое из-за своих характерных особенностей представляет серьезную социальную и медицинскую проблему. В мире в настоящий момент насчитывается более 50 миллионов людей с установленным диагнозом эпилепсии. В связи с этим в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» ведутся работы по созданию нового эффективного противосудорожного средства с механизмом стимулирования ГАМК-рецепторов. Было обнаружено, что перспективным классом соединений, в ряду которых может быть найдено вещество такого типа, являются производные N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов и N-замещенных 4-амино-3-нитротриокумаринов.

Для получения целевых соединений использовались методы классического органического синтеза. N-замещенные 4-амино-3-нитрокумарины получали в одну стадию реакцией 3-нитро-4-хлоркумарина с ω-аминокислотами и их эфирами. N-замещенные 4-амино-3-нитротриокумарины получали в 4 стадии. На первой стадии циклоконденсацией тиофенола и малоновой кислоты получали 4-гидрокситриокумарин, который затем подвергался реакции нитрования, в результате чего образовывался 4-гидрокси-3-нитротриокумарин. Замещение гидроксильной группы на атом хлора действием фосфорилхлорида приводило к получению 3-нитро-4-хлортриокумарина. Целевые N-замещенные 4-амино-3-нитротриокумарины синтезировались из последнего реакцией с ω-аминокислотами и их эфирами.

Изучение противосудорожной активности синтезированных соединений проводилось на моделях максимального электрошока (МЭШ) и коразоловых судорог на беспородных белых мышах и крысах. Три соединения (ГГМ-1, ГГМ-2, ГГМ-3) в диапазоне доз 20 – 60 мг/кг продемонстрировали выраженный противосудорожный эффект.

Структурно-функциональные исследования пептидов основа создания новых лекарственных препаратов

Андреева Л. А., Мясоєдов Н. Ф.

*ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: landr@img.ras.ru*

Создание новых фармацевтических субстанций является одной из основных задач фармакологии. В последние годы пептиды все больше привлекают внимание исследователей с точки зрения создания на их основе новых субстанций направленного действия. Это связано с тем, что пептиды являются одним из основных элементов регуляции жизнедеятельности клеток, органов и организма в целом.

Однако полифункциональность пептидов, их быстрая деградация под действием протеаз, неопределенность мишени действия затрудняют их использование для создания на их основе лекарственных препаратов.

В сообщении излагается концепция направленного создания пептидов с определенным физиологическим действием. В основу её положен поиск в эндогенных, полифункциональных пептидах фармакофоров, ответственных за определенные функции, пролонгирование их действия за счет защиты N- и C-концевых аминокислот, природными аминокислотами.

Для реализации этого подхода используется направленный химический синтез пептидов, последующий их скрининг на моделях *in vitro* и *in vivo*. Приводятся конкретные примеры структурно-функциональных исследований кортикотропинов, дерморфинов, нейротензина, аналогов селанка, обестатина, глипролинов, которые позволили выделить соответствующий фармакофор. Отдельно обсуждаются вопросы пролонгирования действия этих

фармакофоров за счет защиты N- и C-концов пептидов от действия экзопептидаз.

Проведенные исследования позволили создать фармакологически важные пептиды, такие как семакс, селанк, которые широко используются в клинической практике, а глипропол и проглюнопол, в настоящее время проходят клинические исследования.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Моделирование психо-патологических состояний у животных и доменная система классификации психиатрических заболеваний

Андрѣжанова Э. А., Вотьѣк К.

*Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany
e-mail: anderzhanova@psych.mpg.de*

В биологических и медицинских науках правомерность исследования на животном обуславливается критичностью эксперимента и принципиальной невозможностью использования выбранной исследовательской парадигмы у человека. Результаты модельного эксперимента действительны и применимы в клинических исследованиях в силу сходства биологии человека и животных, адекватности выбранных моделей и методов поставленным задачам. Однако существующие стратегии модельных экспериментов не удовлетворяют в полной мере требованиям, которые диктуют современные задачи диагностики и прогнозирования. На современном этапе развития медицины вообще и психиатрии в частности, на первый план выдвигается рассмотрение тех факторов этиологии и патогенеза, которые имеют под-пороговую силу и оказывают влияние на развитие заболевания только в комплексе с другими причинами, что может иметь видовую специфичность. Уделяется так же особое внимание механизмам эпигенетической регуляции и индивидуального ответа на изменяющиеся условия. Принимается во внимание то, что психопатологические состояния представляют собой динамический морфо-функциональный континуум. В связи с этим происходит переоценка наших представлений о единице нозологии и ведущих патологических механизмах заболевания. Соответственно, меняется наше понимание о возможностях и ограничениях моделирования патологических состояний не только в контексте повторения физиологических и анатомо-морфологических особенностей патологического фенотипа, но и этиологического обоснования заболевания. В настоящей работе мы попытались проанализировать возможности использования моделей животных в перспективе недавно предложенной доменной структуры классификации нервно-психических заболеваний.

Перспективность использования новых кортикостероидных соединений для профилактики рецидивов наркологических заболеваний

Анохина И. П., Станишевская А. В., Весела И. В., Львова О. Ф.

*Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия
e-mail: anokhina32@mail.ru*

Важной проблемой наркологии является профилактика рецидивов алкоголизма и наркоманий, развивающихся после лечения этих заболеваний. DA-нейромедиаторная система является одной из ведущих в процессах, связанных с формированием зависимости от алкоголя и наркотиков. Глюкокортикоиды усиливают подкрепляющие свойства, повышая уровень внеклеточного дофамина, подавляя его обратный захват. В связи с этим задачей настоящего экспериментального исследования является изучение влияния препаратов, тормозящих активность глюкокортикоидной системы, на патологическое влечение к алкоголю и наркотикам, в том числе в период их длительного отнятия. В экспериментах на крысах исследовали влияние на влечение к алкоголю и наркотикам производных стероида кортексолона, не обладающего гормональной активностью: диацетата кортексолона (1), ацетат пивалоата

кортексолона (2), ацетат пивалоата дегидрокортексолона (3). Психотропные эффекты соединений исследовали с помощью метода «открытого поля», влечение к алкоголю и морфину по количеству добровольно потребляемых этанола и морфина в условиях двухбутылочного теста. Изменение степени влечения к кокаину после его отнятия оценивали с помощью методики условно-рефлекторного предпочтения места. Соединение 1 (25 мг/кг) предупреждает формирование алкогольной мотивации у крыс, и у 50 % алкоголизованных в течение 4 месяцев животных снижает потребление алкоголя после его двухмесячного отнятия ($p < 0,05$). Введение вещества 2 (5 мг/кг) алкоголизованным животным сопровождалось снижением почти в 1,5 раза дозы добровольно потребляемого алкоголя при его предоставлении через 2 месяца после отнятия ($p < 0,01$). У животных со сформированной зависимостью от морфина соединение 2 (10 мг/кг) снижает более чем в 5 раз потребление 0,04 % морфина после 3-недельного отнятия наркотик. У зависимых от кокаина крыс соединение 2 (5 мг/кг) препятствует выработке условного предпочтения места на кокаин. У зависимых от кокаина животных соединение 3 (5 мг/кг) предотвращает возникновение локомоторной сенситизации к кокаину в условиях «открытого поля» и снижает влечение к нему. Таким образом, производные кортексолона тормозят возникновение влечения к алкоголю и наркотикам в период их длительного отнятия у хронически алкоголизованных и наркотизированных животных и могут быть предложены для предупреждения рецидивов алкоголизма и различных наркоманий.

Цикло-L-пролилглицин восстанавливает сниженное глутаматом и 6-гидроксидофамином содержание BDNF в моделях *in vitro*

Антипова Т. А., Николаев С. В., Круглов С. В., Антипов П. И., Колясникова К. Н., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: zeninaStatyana@mail.ru

Одним из наиболее используемых классов ноотропов являются рацетамы — производные пирролидона. В «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» был сконструирован цикло-L-пролилглицин (L-ЦПГ) как пептидный прообраз родоначальника класса рацетамов — классического ноотропа пирацетама. Ранее нами было показано, что L-ЦПГ проявляет нейропротекторную активность на моделях глутаматной токсичности в гиппокампальных клетках линии HT-22 и на клеточной модели болезни Паркинсона в культуре нейробластомы человека линии SH-SY5Y. Однако, механизм такого действия L-ЦПГ до конца не ясен. Предполагается, что L-ЦПГ, подобно пирацетаму оказывает положительное модулирующее действие на глутаматные AMPA-рецепторы, которое приводит к усилению синтеза нейротрофинов, в частности BDNF, который является эндогенным нейропротектором. Целью наших исследований стало изучение влияния L-ЦПГ на содержание BDNF в условиях глутаматной и 6-гидроксидофаминовой (6-ОНДА) токсичности *in vitro*. Работа выполнена на культурах гиппокампальных клеток мыши линии HT-22, клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y с использованием моделей глутаматной токсичности (HT-22) (5 мМ) и при 6-ОНДА индуцированном (100 мкМ) повреждении клеток SH-SY5Y. В качестве препарата сравнения был использован пирацетам (10^{-3} М). L-ЦПГ вносили в концентрации 10^{-3} М (эквивалентной к пирацетаму) и 10^{-7} М через 24 ч после повреждения клеток. Содержание BDNF оценивалось методом Вестерн-блот анализа с использованием специфических антител к данному белку. Повреждение гиппокампальных клеток HT-22 глутаминовой кислотой и клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y 6-гидроксидофамином приводило к достоверному снижению содержания мозгового нейротрофического фактора. L-ЦПГ в концентрациях 10^{-7} и 10^{-3} М достоверно увеличивал и восстанавливал сниженное содержание BDNF на 39 и 33 % соответственно, а пирацетам (10^{-3} М) увеличивал содержание BDNF только на 22 % в условиях клеточной модели болезни Паркинсона. При моделировании глутаматной токсичности L-ЦПГ в исследуемых концентрациях 10^{-7} и 10^{-3} М также статистически достоверно увеличивал и восстанавливал содержание BDNF на 33 и 32 % соответственно. Для пирацетама была отмечена только тенденция к увеличению содержания BDNF (15 %).

Таким образом, нами показано, что L-ЦПГ аналогично пирацетаму увеличивает содержание BDNF на разных типах клеток и разных моделях повреждений, что, возможно, связано с его положительной модуляцией AMPA-рецепторов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 15-04-04485).

Неодинаковое влияние мелатонина на светочувствительность сетчатки глаза человека в зависимости от возраста испытуемых

Арушанян Э. Б., Ованесов К. Б.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия
e-mail: ovanesov2007@mail.ru

Известно, что основной эпифизарный гормон мелатонин способен повышать светочувствительность сетчатки глаза. Контролирующие её нейрохимические процессы существенно меняются в течении жизни. Учитывая это, представляется интересным изучить влияние экзогенного мелатонина на зрительные функции у лиц разного возраста.

Исследование выполнено с участием 36 испытуемых старшего (1-я группа; 16 человек 50 – 65 лет) и молодого (2-я группа; 20 человек 19 – 23 лет) возраста обоего пола, получавших мелатонин (мелаксен; 1,5 мг, 1 раз в сутки перед сном; 14 дней) либо плацебо. У всех участников до и после использования препарата кампиметрическим методом определяли световоспринимающую функцию глаза, о которой судили по абсолютной величине порога яркостной чувствительности сетчатки (ПЯЧ, измеряемого в кд/м²). Компьютерная программа позволяла оценивать значение ПЯЧ как в целом, так и изолированно в макулярной области сетчатки (0 – 5°) и на периферии (5 – 21°). Статистическими методами сравнивали между собой данные первичных и повторных определений.

Испытуемые старшего возраста изначально демонстрировали пониженное световосприятие в сравнении с молодыми лицами ($0,564 \pm 0,03$ против $0,35 \pm 0,01$ кд/м²; $P < 0,05$). Средняя величина ПЯЧ у них в макулярной зоне сетчатки была примерно такой же, как и на периферии. Мелатонин значимо ограничивал абсолютную величину ПЯЧ по всему полю зрения (до $0,42 \pm 0,02$ кд/м²; $P < 0,05$). У молодых людей светочувствительность в макулярной области была на 25 – 30 % выше, чем на периферии. У них мелатонин несколько снижал величину ПЯЧ во 2-й группе (приблизительно на 5 %), причем данный сдвиг можно практически полностью отнести за счет улучшения функции периферических отделов сетчатки. Испытуемые в большинстве случаев демонстрировали исходно высокую ретинальную активность, что, по-видимому, не позволило в полной мере проявиться действию препарата. Заметнее эффект мелаксена был у двух человек с изначально ограниченным световосприятием (значение ПЯЧ падало на 15 %). Использование плацебо не влияло на световосприятие у всех испытуемых.

Таким образом, оптимизирующее действие мелатонина на световоспринимающую функцию сетчатки человека зависит от возраста, и эпифизарный гормон может быть рекомендован к применению людьми старше 50 лет, причем в дозе вдвое меньше общепринятой.

Значение индивидуальных особенностей крыс для реализации антистрессорного действия мелатонина

Арушанян Э. Б., Бейер Э. В., Каминская О. В.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия
e-mail: n_stanislav@mail.ru

Эпифизарный гормон мелатонин обладает антистрессорными и психотропными свойствами, выраженность которых может существенно отличаться у отдельных животных. В связи с этим представлялось интересным провести комплексную оценку антистрессорного действия гормона с учетом индивидуальной реакции крыс на стресс. Опыты выполнены на 40 белых нелинейных крысах-самцах, которых, после исходной многопараметрической

оценки поведения, регистрации вариативности сердечного ритма и суточной динамики двигательной активности подвергали острому плавательному стрессу. Мелатонин вводили внутривенно (0,1 мг/кг) за 30 мин до стрессирования, а контрольная группа получала физиологический раствор. По результатам наших исследований всех крыс в соответствии с их индивидуальными особенностями и формированием реакции на стресс можно условно разделить на три группы. Наиболее многочисленную (50 %) составили особи, у которых стресс вызвал умеренное повышение суммарно балла тревожности по данным многопараметрической оценки (с $10,5 \pm 1,3$ до $15,2 \pm 1,8$; $P < 0,05$), некоторое сглаживание хронограммы суточной подвижности и повышение симпатической активности (увеличение индекса напряжения не более, чем на 50 %). У этих животных мелатонин оказывал умеренное антистрессорное действие, ослабляя усиление тревожности и симпатическую активацию, а также препятствуя деформации кривой подвижности. Еще 30 % крыс оказались высокочувствительными к стрессированию, о чем свидетельствовало резкое повышение тревожности (с $13,0 \pm 1,5$ до $23,2 \pm 2,2$; $P < 0,01$), деформация суточного ритма подвижности со смещением акрофазы на дневные часы и резкое снижение вариативности сердечного ритма (увеличение индекса напряжения на 100 и более). В этой группе животных мелатонин оказывал отчетливое противострессорное действие, достоверно ослабляя все индуцированные плаванием сдвиги. И, наконец, у 20 % крыс стресс вызвал минимальные поведенческие и вегетативные изменения, практически не влияя и на паттерн двигательной активности. Мелатонин у этих особей практически не влиял ни на уровень постстрессорной тревожности ни на суточную динамику локомоции. А по данным кардиоинтервалограммы вызывал недостоверное ослабление процессов централизации сердечного ритма.

Таким образом, проявление антистрессорных свойств мелатонина зависит от индивидуальных особенностей реакции животных на стресс. Наиболее отчетливое действие наблюдается у высокочувствительных к стрессу особей, в то время как у резистентных крыс применение гормона оказывается малоэффективным.

Оценка гематологических показателей как факторов риска летального исхода при наркотической интоксикации

Астафьева Е. А.

*ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия
e-mail: astafjeva.evgenia@yandex.ru*

Проведены исследования образцов периферической крови 139 больных опиоидной наркоманией, госпитализация которых в 19 случаях завершилась летальным исходом. Анализ гематологических показателей позволил установить ряд достоверных отличий ($p < 0,05$) между группами наркозависимых с летальным и благоприятным исходами госпитализации. Значимые отклонения получены по показателям азотистого обмена и активности трансминаз. Среднее содержание мочевины ($11,02 \pm 3,64$ ммоль/л) и креатинина ($0,2 \pm 0,08$ ммоль/л) в сыворотке крови группы больных с летальным исходом превышает эти показатели в группе с благоприятным исходом ($6,49 \pm 0,55$ ммоль/л и $0,09 \pm 0,009$ ммоль/л соответственно) в 2 раза, среднее значение активности АсТ в группе с летальным исходом составило $207,25 \pm 10,22$ Ед/л, что выше аналогичного показателя в группе с благоприятным исходом в 2,7 раза. При анализе эритрограмм были получены достоверно более высокие частоты выявления дегенеративных эритроцитов (стоматоциты, дакриоциты, мишеневидные) в группе с летальным исходом по сравнению с данными, полученными в группе с благоприятным исходом госпитализации. Суммарный показатель пойкилоцитоза составил 20,91 и 10,97 % соответственно. При анализе лимфоцитогамм установлено, что общей тенденцией является увеличение относительного содержания неактивных лимфоцитов (лимфоциты 1 типа). Среднее значение данного показателя ($57,4 \pm 1,12$ %) значительно превышает физиологическую норму. Результаты исследования морфологических изменений лимфоцитов позволили установить наличие различных дегенеративных изменений клеток всех 4 типов лимфоци-

тов (вакуолизация цитоплазмы, ядра атипичной формы, атипичная форма клеток). Суммарный показатель дегенеративных изменений лимфоцитов в группах с благоприятным и летальным исходами составил 13,77 и 20,53 % соответственно.

Зачастую больные опиоидной наркоманией с целью усиления эффекта употребляют алкоголь. Установлено, что в случае совместного приема опиатов и алкоголя повышается риск летального исхода в 2,17 раза.

Таким образом, для прогнозирования летального исхода при опиоидной интоксикации следует учитывать содержание мочевины, креатинина, активность АсТ, наличие дегенеративных изменений лимфоцитов и эритроцитов, а также сочетание приема опиатов и алкоголя.

Нейропсихотропная активность фитокомпозиции адаптофиторозина

*Ахундов Р. А., Касымова Г. Н.,
Гараханова В. Р., Гулиева С. Т.*

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика
e-mail: movsumakhundov@rambler.ru*

Для лечения и коррекции психоэмоциональной дезадаптации все большее внимание уделяется адаптогенным фитокомпозициям. Объектом исследования явилась новая, защищенная национальным патентом фитосистема, состоящая из произрастающих в республике розмарина, хмели, Melissa, горца птичьего и корицы под условным названием адаптофиторозин (розхмелиспорица).

С целью изучения нейропсихотропных свойств адаптофиторозина использовали УРПИ с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте. Данный тест характеризуется способностью испытуемого средства улучшать процессы обучения и памяти у мышей со скополаминовой амнезией (Т. А. Воронина и др., 2012). На фоне предварительной двух суточной депривации пищи у мышей развилась сильная мотивация к пищевому раздражителю. Эксперименты выявили существенное улучшение памятного следа у обученных мышей под влиянием адаптофиторозина. Испытуемое средство ускоряло нахождение пищи в одном из рукавов лабиринта, оно на 14 – 25 % улучшало процесс поиска и взятия пищи. Последнее указывает на повышение качества обучаемости и сохранности памятного следа у мышей под действием адаптофиторозина.

Для определения влияния адаптофиторозина на зоосоциальное поведение животных при воздействии стимулирующих и травмирующих факторов применялась модель изменения эмоциональной платформы животных при нанесении провоцирующих тест-стимулов по А. В. Вальдману. Данная модель считается адекватной в силу включения важнейших элементов системы формирования специфической поведенческой мотивации, таких как приспособительные, оборонительные и избегаемые рефлексы. Испытуемая фитокомпозиция на провоцирующие тест-стимулы у мышей оказывала регулирующий эффект, который характеризовался повышением реактивности животных, усилением позы страха, активного сопротивления и избегания. У опытных мышей под действием тактильных воздействий раньше, чем у контрольных грызунов отмечались элементы ярости, писка и избегания. В этом контексте изменение причинно-следственных закономерностей эмоций под действием адаптофиторозина, повышение зоосоциальной активности животных указывает на повышение адаптации животных к неблагоприятным, стрессовым нагрузкам с внешней стороны.

Психофармакологическая активность озона

*Ахундов Р. А., Алиев А. Н.,
Искендерова З. Ш., Ягубов К. М.*

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика
e-mail: movsumakhundov@rambler.ru*

Озон оказывает существенный противогипоксический и иммуномодулирующий эффект, ингибирует ПОЛ, повышает активность антирадикальной защиты и др. Представляет интерес экс-

периментально изучить действие озона в испытательной камере по ряду психогенных тестов, характеризующие мотивационную поведенческую активность, нейрональный дефицит при ротации, выносливость при стрессовой нагрузке.

При изучении влияния на мотивационный, так называемый врожденный «норковый» рефлекс, который отвечает у животных за ориентировочно-исследовательскую реакцию, озон в концентрациях (0,5 – 2 мг/см³) оказывал существенное изменение спонтанного поведения мышей. Так, если в контрольной группе грызуны находились в светлом отсеке 30 с, а в темном 90 с, то под действием озона в дозе 0,5 мг/см³ они равное количество времени проводили в светлом и темном отсеке камеры, соответственно по 60 с. С увеличением концентрации озона до 1 – 2 мг/см³ увеличивалось время нахождения мышей в светлом отсеке, но уменьшалось пребывание в темном. Эти данные указывают на повышение возбудимости мышей и, как следствие, активацию поведения в тесте «норковый» рефлекс.

При исследовании озона на координацию мышей посредством «вращающегося стержня» выявили повышение устойчивости мышей при ротации. В не зависимости от примененной концентрации озона (0,5 – 2 мг/см³) белые мыши в равной степени адаптировались к вращению, меньше падали со стержня, у них по сравнению с контрольными животными в большей степени была выражена цепкость лап.

По А. В. Вальдману, внезапное погружение мышей в воду характеризуется «отчаянным», стрессовым состоянием. Эксперименты выявили значимое повышение работоспособности мышей под действием озона (1 мг/см³), которое характеризовалось уменьшением утомления животных, увеличением времени удержания грызунов на плаву, более энергичному плаванию по сравнению с контрольной группой. Нетренированные мыши под влиянием озона повышали физическую работоспособность на 32 %, т.е. наблюдалось увеличение выносливости мышей в стрессовой ситуации.

Таким образом, установлен активирующий компонент действия озона, который проявляется у животных усилением поисковой мотивации и зоосоциального поведения в условиях их нарушения, повышением адаптации при нейрональном дефиците, увеличением выносливости при утомлении.

Сравнение антидепрессивных свойств нейроглутама и имипрамина на нелинейных крысах с разными фенотипами стрессового ответа

Багметова В. В., Чернышева Ю. В., Тюренков И. Н.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия
e-mail: vvbagmetova@gmail.com*

Цель. Изучение антидепрессивных свойств нейроглутама (синтезирован на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена) на нелинейных крысах с разными фенотипами стрессового ответа.

Материалы и методы. Исследование проведено на нелинейных крысах самцах (200 – 240 г), содержащихся в стандартных условиях вивария. Антидепрессантное действие нейроглутама изучали в тесте принудительного неизбежного плавания по Порсолту. Предварительно по результатам теста-предиктора «эмоциональный резонанс» животных разделяли на особей с пассивным фенотипом ответа на стресс — прогностически высокотревожных (ВТ), с активным фенотипом — прогностически низкотревожных (НТ) и со средним фенотипом — среднетревожных (СТ). Контрольную и опытные группы разделяли на подгруппы: ВТ, СТ и НТ животные. Нейроглутам (26 мг/кг) и препарат сравнения мелипрамин (15 мг/кг) вводили 1-кратно внутрижелудочно в 2 %-ной крахмальной слизи за 1ч до выполнения теста. Контрольные крысы получали крахмальную слизь в эквивалентном объеме. Статистическая обработка результатов: тест Шапиро – Уилка, критерий Манна – Уитни.

Результаты. В тесте Порсолта у контрольных ВТ крыс латентный период (ЛП) иммобилизации, длительность активного плавания и количество прыжков были меньше, а длительность иммобилизации больше, чем у СТ крыс, что характеризует высокую выраженность депрессивноподобного поведения. У НТ крыс из-

менения показателей теста Порсолта были противоположны выявленным у ВТ животных. Нейроглутам и имипрамин уменьшали выраженность депрессивноподобного поведения у СТ и, в большей степени, ВТ крыс: статистически значимо увеличивали ЛП иммобилизации, количество прыжков и длительность активного плавания, уменьшали время иммобилизации. На показатели НТ крыс соединения не влияли. По выраженности антидепрессивного эффекта нейроглутам в опытах на СТ животных был сопоставим с имипрамином, в опытах на ВТ крысах превосходил его. Нейроглутам проявил тенденцию к сглаживанию внутригрупповых различий показателей у крыс с разными фенотипами ответа на стресс, тогда как имипрамин, напротив, усиливал их.

Вывод. Нейроглутам оказывает антидепрессивное действие у СТ и, в большей степени, ВТ животных, по выраженности которого в опытах на СТ животных сопоставим с имипрамином, в опытах на ВТ крысах превосходит его, проявляя при этом, в отличие от имипрамина, тенденцию к сглаживанию внутригрупповых различий у ВТ, СТ и НТ крыс.

Мнемотропный эффект мелаксена зависит от тревожности испытуемых

Белозерцев Ю. А., Юнцев С. В., Белозерцев Ф. Ю., Романюк С. В., Сафронова Е. С.

*ГБОУ ВПО Читинская медицинская академия, Чита, Россия
e-mail: beloz@mail.ru*

Цель исследования. Изучение зависимости спектра мнемотропного действия мелаксена от особенностей тревожных эмоций людей.

Методы. Одинарное слепое исследование выполнено по стандартному протоколу с одобрения комитета по этике ЧГМА. По данным опросника Спилберга – Ханина 242 испытуемых были разделены на группы: с умеренной и высокой личностной или ситуативной тревожностью. Для оценки состояния мнемотропных функций использованы тесты: «запоминание 30 слов» и «запоминание схематических знаний» в 4 сеансах научения, «припоминание слов и схематических знаний» в 3 сеансах через 7 дней после научения. Мелаксен назначали 7-дневным курсом по 3 мг утром. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию *t* Стьюдента и *U* Манна – Уитни.

Результаты. На фоне действия мелаксена при высокой ситуативной тревожности отмечен достоверный рост примерно на 16 % объема используемой долговременной памяти. У лиц с умеренной или высокой личностной тревожностью не наблюдается изменений ее объема. Назначение препарата избирательно улучшает запоминание вербального материала в 4 сеансе научения у лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью (соответственно на 10,1 и 20,4 %, $p \leq 0,05$). Через 7 дней после сессии научения проведено тестирование успешности процесса припоминания вербальной информации из семантической памяти. С этой целью в 3 сеансах определена успешность повторного заучивания словесного материала. После короткого курса мелаксена эффективность припоминания вербального материала селективно повышается примерно на 12 % у лиц с умеренной и высокой ситуативной тревожностью ($p \leq 0,05$). В следующей серии исследований на фоне действия мелаксена установлено облегчение процесса запоминания схематических знаний примерно на 12 %, начиная с 4 сеанса научения, у испытуемых с умеренной и высокой ситуативной тревожностью. Успешность повторного запоминания схематических знаний через 7 дней после сеанса научения повышается на 22 % у лиц с умеренной тревожностью и на 10 % при высокой ситуативной тревоге ($p \leq 0,05$). В случае высокой личностной тревожности не отмечается достоверных сдвигов запоминания и припоминания вербальной информации или схематических знаний после короткого курса мелаксена.

Выводы. Активирующее влияние мелаксена на функционирование механизмов семантической памяти зависит от индивидуального профиля тревожных эмоций пациентов.

Стратегии поиска новых средств фармакотерапии заболеваний ЦНС

Беспалов А. Ю.

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: anton.bespalov@gmail.com

Фармакология это одна из немногих отраслей фундаментальной медицинской науки, которая оправдывает свое существование исключительно вкладом в практическое здравоохранение. Трудности, с которыми столкнулся поиск новых средств фармакотерапии в последние 25 лет, во многом связывают с отходом от классической «фармакологической» модели и доминированием излишне рациональных и редукционистических молекулярно-биологических методов. Достаточно ярким примером может служить развитие области фармакотерапии аддитивных состояний, где к началу 1970-х годов уже имелись качественные и хорошо валидизированные доклинические модели. Однако эти модели использовались и во многих случаях и в настоящее время используются исключительно с целью анализа возможных патогенетических механизмов, а поиск новых средств фармакотерапии был по сути сведен до уровня побочного продукта этого анализа. Возврат к классической «фармакологической» модели может кардинально изменить ситуацию. Например, селективные агонисты и антагонисты глутаматных метаболитных рецепторов 1-го и 2-го подтипа подтипов проявляют высокую активность в моделях психических расстройств, аддитивных состояний и хронической боли, но интерес к ним резко упал после сообщений о возможном отрицательном воздействии на память и обучение, а также после предварительных результатов клинических испытаний. Однако детальный сравнительный анализ возможных терапевтических и побочных эффектов, а также возможность индивидуализации терапии показывают, что решение о бесперспективности этих классов веществ было принято слишком поспешно. К сожалению, этот анализ был проведен относительно недавно, когда патентная защита интеллектуальной собственности была в большинстве случаев уже утрачена. Единственным способом воспользоваться уже накопленным знанием и большим количеством эффективных и безопасных веществ является взаимодействие государственного, академического и частного секторов, что может привести к значительному прорыву в плане разработки новых средств фармакотерапии.

Особенности транскриптома рецепторов стероидных гормонов мононуклеарных клеток периферической крови пациенток с изменениями эндометрия, ассоциированными с модулятором рецепторов прогестерона

Бехбудова Л. Х.¹, Федорова Е. А.², Карева Е. Н.^{1,2}, Горенкова О. С.³

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

³ ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия
e-mail: lamarabekh@gmail.ru

Современным антигормональным средством для лечения миомы матки является антигестаген мифепристон. Препараты данной группы обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Однако, на фоне терапии антигестагенами у 15–30% пациенток выявляют специфические и обратимые морфологические изменения эндометрия, детерминированные в 2006 году патоморфологами как Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes (PAEC) (изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона). Изменения эндометрия самостоятельно регрессируют в течение нескольких недель после завершения курса терапии. Проявление PAEC не связано с эффективностью лечения, однако, недостаточная информированность специалистов провоцирует повышенную настороженность к антигестагенам и снижение комплаентности. Цель нашей работы: поиск потенциального маркера риска PAEC для использования его в индивидуальном подборе терапии конкретной пациентки.

В обследование включено 50 пациенток с миомой матки от 30 до 45 лет, мифепристон (Гинестрил, Stada) принимали внутрь начиная с 1–2-го дня менструального цикла ежедневно, непрерывно в дозе 50 мг. Курс приема препарата 3 месяца. До курса лечения мифепристоном на 19–23-й день менструального цикла у пациенток забирали кровь из локтевой вены. Материалом для молекулярно-генетических исследований служили мононуклеарные клетки периферической крови (МНФК). Экспрессию генов рецепторов mER, PR-A, GR, AR изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени до начала лечения препаратом. Уровень и сравнительный количественный анализ экспрессии генов рецепторов производили по формулам $0,5^{\Delta Ct}$ и $2^{-\Delta\Delta Ct}$. В МНФК пациенток с измененным эндометрием на фоне применения мифепристона выявлено снижение экспрессии генов ядерных рецепторов андрогенов в 3,7 раз ($p = 0,03$) по сравнению с аналогичным параметром в МНФК пациенток с неизмененным эндометрием. Уровень мРНК mER, PR-A и GR в МНФК пациенток не зависел от состояния эндометрия. Следовательно, уровень экспрессии AR может служить маркером прогноза риска развития PAEC у пациенток с миомой матки на фоне терапии мифепристоном.

Фармакотерапия синдрома зависимости от опиатов налтрексоном: генетический аспект

Блохина Е. А., Крупицкий Е. М., Звартау Э. Э., Ярославцева Т. С., Палаткин В. Я., Ветрова М. В., Вербицкая Е. В., Гриненко А. Я., Кибитов А. О.

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, С.-Петербург;

ФГБУ СПбНИИПНИ им. В. М. Бехтерева, С.-Петербург;

ФГБУ ФМИЦПН им. В. П. Сербского, Москва; Россия

e-mail: blokhinaelena@gmail.com

Целью исследования являлась оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем на эффективность противорецидивной терапии опиоидной наркомании имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона.

В анализ были включены данные 540 больных с синдромом зависимости от опиатов, принявших участие в исследованиях эффективности лечения опиоидной наркомании: 1) имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона ($n = 306$); 2) комбинацией пероральной формы налтрексона и гуанфацина ($n = 234$). Генотипирование больных проводили по следующим вариантам Генотипирование больных проводили по вариантам полиморфизма следующих генов: опиоидных рецепторов типов μ (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин- β -гидроксилазы (DBH), белка-трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1), α -адренорецептора типа 2A (ADRA2A)

Вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) DRD4120bp ($p = 0,05$ OR (95% ДИ) = 3,3(1,1 — 10,1); аллель C DRD2NcoI ($p = 0,051$ OR (95% ДИ) = 2,86(1,09 — 7,52); генотип 9.9 DATVNTNTR40bp ($p = 0,04$; RR(95% CI) = 1,4(1,3 — 1,5)). Напротив, варианты гаплотипа (CC + CT) – (TT) по генам (OPRK1 – DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения ($p = 0,004$; OR (95% ДИ) = 7,4(1,8 – 30,4)), анализ выживаемости Каплана – Мейера, $p = 0,016$). Выявлен эффект аллеля T (2 повтора по 120 bp) локуса DRD4 521: носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели достоверно больший шанс завершения лечения зависимости по сравнению с гомозиготами CC ($p = 0,039$; ТКФ Отношение шансов OR (95% CI) = 3,7(1,1 – 12,7).

Имплантат налтрексона является высокоэффективным препаратом для лечения опиоидной наркомании, превосходящим по эффективности пероральный налтрексон, комбинацию перорального налтрексона с гуанфацином и плацебо. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных опиоидной наркоманией. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, что может повысить эффективность лечения.

Влияние ладастена на психофизиологические показатели здоровых добровольцев при умственном утомлении

Богдан Н. Г., Колотилинская Н. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: nik.g.bogdan@gmail.com

Целью данной работы являлась оценка эффекта оригинального антиастенического средства ладастена на психофизиологические параметры здоровых добровольцев, находящихся в состоянии умственного утомления.

В исследовании приняли участие здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 45 лет ($n = 10$). Для оценки влияния ладастена на умственную работоспособность были использованы показатели психофизиологических методик «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), «Реакция выбора» (РВ), «Критическая частота световых мельканий» (КЧСМ), «Реакция на движущийся объект» (РДО), реализованных в компьютерном комплексе «НС-Психотест». Измерения показателей проводились на фоне утомления, созданного 3-часовой умственной деятельностью, и через 1 ч после приёма ладастена в дозе 100 мг *per os*. Участники контрольной группы принимали плацебо.

При анализе результатов психофизиологических тестов была отмечена значительная индивидуальная вариабельность показателей, обусловленная отсутствием у здоровых добровольцев выраженных астенических нарушений, являющихся основной мишенью для изучаемого препарата. Учитывая это, особый интерес представлял анализ влияния ладастена на показатели тех участников исследования, у которых в было отмечено ухудшение психофизиологических параметров в результате интенсивной умственной нагрузки. Приём ладастена указанными добровольцами, сопровождался улучшением показателей ПЗМР (среднего времени реакции, функционального уровня системы, устойчивости реакции, уровня функциональных возможностей), теста КЧСМ (средняя частота различения мельканий), реакции на движущийся объект (число точных реакций, опережений и запаздываний). Положительным эффектом действия ладастена на утомлённых добровольцев можно считать и отсутствие увеличения энтропии, показателя, оценивающего уровень организованности функциональной системы РДО и определяющего вероятность возникновения ошибок разной величины при выполнении теста.

Таким образом, установлено положительное влияние ладастена на здоровых людей в состоянии умственного утомления, которое следует рассматривать как специфическую мишень препарата.

Доклиническое изучение фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115: фармакокинетика и фармакодинамика

Бойко С. С., Жердев В. П.,

Константинопольский М. А., Раскин С. Ю.,

Колик Л. Г., Алексеев К. В., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова»,

Москва, Россия;

e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Изучена фармакокинетика и фармакологическая активность нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 после перорального введения в виде кристаллической и микронизированной субстанций и 4 фармацевтических композиций различного состава и технологии приготовления. Показано, что фармацевтические композиции № 2 и № 4, изготовленные с использованием микронизированной субстанции имеют преимущество перед другими представленными композициями: они определялись более продолжительное время в плазме крови крыс и имели более высокую относительную биодоступность. Кроме того, использование поливинилпирролидона в форме твердой дисперсной системы при приготовлении фармкомпозиции № 2 и гидроксипропилметаллцеллюлозы при приготовлении фармкомпозиции № 4 оказывают существенное влияние на скорость и степень всасывания изучаемого соединения у крыс, что позволило рекомендовать эти две фармацевтические композиции, для дальнейшего фармакологического изучения.

При исследовании фармакологической активности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» фармацевтических композиций ГБ-115 в дозах 0,3 – 0,9 мг/кг при пероральном введении установлено, что наибольшей анксиолитической активностью обладает композиция № 4, включающая действующее вещество в виде микронизированной субстанции и гидрофильную матрицу (гидроксипропилметилцеллюлозу) с контролируемой доставкой активного вещества. Одновременное фармакокинетическое и биофармацевтическое изучение представленных фармакологических композиций и сопоставление с результатами исследования фармакологической активности позволило выявить оптимальную лекарственную фармкомпозицию № 4. На основе изучения фармакокинетических характеристик ГБ-115 после перорального введения 4 фармацевтических композиций, отличающихся как по составу, так и технологии приготовления позволили выявить оптимальную лекарственную форму № 4 с большей биодоступностью и более выраженным анксиолитическим эффектом, что позволило рекомендовать ее для создания лекарственной формы для перорального применения.

Поиск сывороточных биомаркёров у больных шизофренией с тардивной дискинезией

Бойко А. С., Семке А. В.

ФГБНУ НИИ психического здоровья, Томск, Россия

e-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Поиск и оценка биомаркеров возникновения и течения побочных эффектов антипсихотической терапии является важной задачей в области биологической психиатрии для раннего прогноза риска и разработки персонализированных подходов.

Целью настоящей работы является изучение катаболических деструктивных процессов (на модели кортизола и антител к ДНК) и уровня глутамата в сыворотке крови у больных шизофренией с поздней или тардивной дискинезией (ТД).

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 149 больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию. В зависимости от наличия побочных двигательных расстройств, оцениваемых по шкале непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS), больные были разделены на две группы: с ТД (56 пациентов) и без двигательных расстройств (93 больных). Контрольную группу для лабораторных исследований составили 50 психически и соматически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследуемым пациентам. Антитела (АТ) к ДНК и концентрацию кортизола определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа; уровень глутамата определяли спектрофотометрическим методом с использованием набора фирмы BioVision (США).

У больных шизофренией как с ТД, так и без побочных эффектов фармакотерапии, уровень антител к нативной и денатурированной ДНК выше физиологической нормы (АТ к dsDNA повышены у 32 % больных без ТД и у 27 % пациентов с дискинезией; АТ к ssDNA повышены у 42 % больных с ТД, как и без дискинезии). Повышение уровня антител наблюдается на фоне увеличения концентрации кортизола у больных шизофренией ($610,27 \pm 15,58$ нмоль/л, $p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых лиц ($555,1 \pm 13,24$ нмоль/л). Статистически значимое повышение глутамата отмечается у больных с ТД ($23,365 \pm 0,637$ нмоль/мкл, $p < 0,0001$) относительно группы пациентов без двигательных расстройств ($19,906 \pm 0,503$ нмоль/мкл, $p < 0,0001$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженности деструктивных процессов и показателей эксайтотоксичности у пациентов с лекарственно-индуцированными двигательными расстройствами.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-31876мол\$а (2014 – 2015) «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией» и стипендии Президента РФ.

Тромбоцитарная цитохром с-оксидазная активность при шизофрении — маркер снижения энергетического метаболизма

Бокша И. С., Прохорова Т. А., Савушкина О. К., Терешкина Е. Б., Воробьева Е. А., Помыткин А. Н., Каледа В. Г., Бурбаева Г. Ш.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

(ФГБНУ НЦПЗ), Москва, Россия

e-mail: neurochem06@mail.ru

Результаты многолетних нейрохимических исследований указывают на снижение интенсивности энергетических процессов в мозге при шизофрении. Этим может объясняться астения (истощаемость и быстрая утомляемость) больных и резистентность негативной симптоматики при антипсихотической терапии нейролептиками. В мозге больных шизофренией критически снижено количество центрального фермента энергетического метаболизма — креатинфосфокиназы, а также падает активность митохондриальной дыхательной цепи, причем эти биохимические изменения не являются следствиями лечения, а служат звеньями патогенеза. Поскольку в тромбоцитах периферической крови присутствуют митохондрии, в них так же, как в митохондриях клеток мозга, регистрируется активность компонентов дыхательной цепи переноса электронов, и, в частности, активность комплекса IV — цитохром с-оксидазы (ЦО). Показано, что активность тромбоцитарной ЦО снижена почти вдвое — по сравнению с психически здоровыми — как при первом психотическом приступе у больных шизофренией или шизоаффективным психозом ($n = 35$), так и у больных шизофренией с хроническим приступообразным течением ($n = 35$) в состоянии обострения ($p < 0,000002$). При этом у больных шизофренией или шизоаффективным психозом при первом психотическом приступе до лечения обнаруживаются отрицательные корреляции активности ЦО с оценками их состояния (числом баллов по PANSS). Так, коэффициенты корреляции Спирмена (R) и уровни значимости (p) для суммы баллов PANSS $R = -0,4$, $p = 0,006$, для PANSSneg $R = -0,5$, $p = 0,005$ и для PANSSpsy $R = -0,4$, $p = 0,008$. Это означает, что чем ниже активность ЦО, тем более выражены патопсихологические симптомы у больного. Результаты ретроспективных исследований когорты больных шизофренией с хроническим течением заболевания, находившихся на антипсихотической терапии атипичными нейролептиками, дают основание полагать, что активность ЦО, измеренная до курса лечения, может служить предиктором эффективности такой терапии. Исходный относительно более низкий уровень активности ЦО (ниже медианы по группе) может указывать на неблагоприятный индивидуальный прогноз для больного шизофренией (низкую эффективность антипсихотической терапии).

Разработка «гибридного» теста для одновременной оценки эмоционального, когнитивного и мотивационного статуса крыс

Бондаренко Н. А.

Фонд «Развитие фармакологии эмоционального стресса»

Москва, Россия

e-mail: pochinok30@rambler.ru

В экспериментальных доклинических исследованиях важное значение имеют тесты, позволяющие выявить специфику поведенческого фенотипа животного. Особый интерес представляют «гибридные» тесты, с помощью которых можно оценить состояние нескольких психических функций в рамках одной экспериментальной сессии. Поскольку в доступной литературе мы не обнаружили «гибридного» теста для одновременной оценки когнитивного, эмоционального и мотивационного статуса крыс, целью настоящей работы явилось его создание. Предлагаемый нами тест, получивший название «ТЭИ+НП», основан на конструктивном объединении двух установок: «неизбегаемое плавание» (НП) и теста «экстраполяционное избегание» (ТЭИ). Известно, что при попадании в широкую емкость с водой в НП, крыса плавает и/или пытается вскарабкаться на стенки (поведение, чувствительное к «атипичным» антидепрессантам), либо зависает в толще воды (поведение, чувствительное к «классическим» анти-

депрессантам и психостимуляторам). В установке ТЭИ крыса, попавшая внутрь узкого цилиндра, нижним концом погруженного в воду, пытается вскарабкаться (вспрыгнуть) на стенку цилиндра (поведение, чувствительное к анксиолитикам и анксиогенам), а затем подныривает под нижним краем цилиндра (это поведение нарушают психомоторные стимуляторы и психотомиметики). Мы предположили, что если сразу после подныривания животного в установке ТЭИ оставить его плавать в широкой емкости с водой (убрав цилиндр), то в рамках одной экспериментальной сессии можно оценить поведение, характерное как для ТЭИ, так и для НП. Задачей настоящей работы являлось сравнение поведения крыс линий Август и Вистар в тестах «ТЭИ+НП» и НП. Мы обнаружили, что в обоих тестах длительность иммобильности крыс линии Август (много прыгающих в цилиндре) достоверно выше, чем крыс линии Вистар (мало прыгающих в цилиндре), что позволяет предположить наличие коморбидности симптомов тревожности и депрессии в данной экспериментальной модели. Достоверных различий длительности иммобильности в «ТЭИ+НП» и НП выявлено не было. Обнаружено, что, в «ТЭИ+НП» крысы, избавившиеся из цилиндра с помощью подныривания, повторяют это поведение и в широкой емкости с водой, демонстрируя феномен генерализации. Такое обогащение репертуара активного поведения крыс в «ТЭИ+НП» по сравнению с НП дает возможность получения информации о способности животных к экстремному обучению. Полученные результаты указывают на возможность использования гибридного теста «ТЭИ+НП» в экспериментальной психофармакологии для оценки индивидуальных различий когнитивного, эмоционального и мотивационного статуса животных.

Фармакогенетика лекарственно-индуцированных дискинезий при шизофрении и болезни Паркинсона

Бохан Н. А.¹, Иванова С. А.¹, Лунен А. Дж. М.²

¹ ФГБНУ «НИИ психического здоровья», Томск, Россия;

² Институт исследования лекарств Гронингенского

университета, Гронинген, Нидерланды

e-mail: svetlana@mail.tomsknet.ru

Целью работы явилось исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов нейромедиаторных систем и генов систем метаболизма ксенобиотиков с развитием лекарственно-индуцированных дискинезий у больных шизофренией и пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Обследовано 491 больных шизофренией и 143 пациента с болезнью Паркинсона. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия (ТД) у больных шизофренией и леводопа-индуцированная дискинезия (ЛИД) у пациентов с БП оценивались с использованием шкалы непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS). Генотипирование проведено по 23 полиморфным вариантам генов *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR2C*, 8 полиморфным вариантам генов цитохромов P450 (*CYP1A2*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*) и полиморфному варианту гена второй фазы метаболизма лекарств глутатион-S-трансферазы *GSTP1*.

У больных шизофренией с орофациальной тардивной дискинезией наблюдалось повышение частоты встречаемости генотипа AA полиморфного варианта rs7633291 гена *DRD3*. Изучение ассоциации полиморфизмов гена *HTR2C* с развитием ТД показало протективное значение аллеля А локуса rs1801412. Выявлены ассоциации полиморфизма *C-163A CYP1A2*1F* гена *CYP1A2* с тардивной дискинезией и *1846G>A CYP2D6*4* и генотипа A/A гена *CYP2D6*, ответственного за синтез дебрисохин-4-гидроксилазы с лимбтранкальной тардивной дискинезией у больных шизофренией, длительно принимающих нейролептическую терапию. В группе больных с БП выявлены ассоциации 6 полиморфизмов с ЛИД, при этом полиморфизмы гена *DRD3* (rs2134655, rs963468) связаны с тяжестью дискинезии.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены полиморфизмы генов, обладающих протективными или предиспонирующими эффектами в развитии леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона и тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне длительной терапии, что позволит в перспективе прогнозировать риск развития двигательных расстройств.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

Фармакокинетические подходы в создании новых лекарственных средств и оптимизации их лекарственных форм

Бочков П. О., Шевченко Р. В., Раскин С. Ю., Новицкий А. А., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: bok-of@yandex.ru

Фармакокинетические исследования еще на доклиническом уровне позволяют отбирать высокоэффективные, оригинальные лекарственные вещества (ЛВ), разрабатывать и оптимизировать их лекарственные формы (ЛФ).

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» создаются и изучаются новые лекарственные препараты и их ЛФ.

Дилепт — дипептидный антипсихотик. В результате изучения экспериментальной фармакокинетики у кроликов была определена относительная биодоступность таблеток дилепта в сравнении с субстанцией (91,68 %), что позволило рекомендовать его таблетированную ЛФ для проведения I фазы клинических исследований.

Афобазол — селективный анксиолитик с коротким периодом полувыведения. На основании комплексных фармакокинетических и биофармацевтических исследований разработана новая таблетированная ЛФ афобазола с модифицированным высвобождением. В опытах на кроликах показано, что после введения животным таблеток с модифицированным высвобождением, период полувыведения афобазола значительно увеличивается (в 3,5 раза) по сравнению с аналогичным параметром таблеток, выпускаемых промышленностью.

ГБ-115 — дипептидный анксиолитик. Определение фармакокинетических параметров фармацевтических композиций содержащих данное ЛВ, отличающихся как по составу, так и по технологии приготовления позволили выявить две оптимальные прополисы и рекомендовать их для дальнейшего фармакологического изучения.

Тропоксин — ЛВ, обладающее антимигренозной активностью. Относительная биодоступность таблеток тропоксина в сравнении с его субстанцией составила $97,70 \pm 14,45\%$. Полученные результаты позволили рекомендовать данную ЛФ для проведения I фазы клинических исследований.

Гимантан — производное адамантана, проявляющее противопаркинсоническое действие. Определена абсолютная биологическая доступность гимантана у крыс (14,14 %) и у кроликов (7,95 %). Полученные результаты позволили рекомендовать для дальнейшей разработки таблетированные ЛФ гимантана.

Исследование полиморфизма генов *DPP6* и *PIP5K2A* в развитии тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотиками

Боярко Е. Г.¹, Федоренко О. Ю.¹, Воронина Е. Н.², Семке А. В.¹, Иванова С. А.¹

¹ НИИ психического здоровья, Томск;
² ИХБФМ СО РАН, Новосибирск; Россия
e-mail: egboyarko@mail.ru

Актуальность. Экстрапирамидная симптоматика наблюдается у 20 – 30 % пациентов, получающих традиционные нейролептики [Loonen A. J., van Praag H. M., 2007].

DPP6 известна в качестве вспомогательной субъединицы Kv4 канала в нейронах ЦНС [Clark BD, 2008]. *PIP5K2A* необходима для образования *PIP2*, который регулирует открытие калиевых каналов Kv7 [Delmas P., Brown D. A., 2005]. Калиевый ток является важным компонентом дофаминергической нейротрансмиссии [Zhang H., 2010].

Целью исследования являлось изучение связи генов *DPP6* (rs4726411, rs1292312, rs7804017) и *PIP5K2A* (rs1417374, rs946961, rs1132816, rs11013052, rs943190, rs10828317, rs746203,

rs8341) с шизофренией и их вклада в развитие поздней тардивной дискинезии на фоне лечения антипсихотиками.

Материалы и методы. В исследование было включено 495 пациентов с клиническим диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20). Средний возраст обследованных пациентов — $38,63 \pm 13,23$ года; длительность заболевания на момент обследования — $15,08 \pm 12,04$ лет. В качестве контрольной группы обследованы 238 психически и соматически здоровых лиц.

Результаты. Распределение генотипов и аллелей гена *DPP6* у больных шизофренией и здоровых лиц статистически не отличалось. Для гена *PIP5K2A* выявлены ассоциации с шизофренией двух из восьми полиморфизмов. Так, больные шизофренией чаще являются носителями генотипа CC rs10828317 ($\chi^2 = 7,116$, $p = 0,028$) rs10828317 и генотипа TT rs746203 ($\chi^2 = 6,198$, $p = 0,045$). При анализе групп больных шизофренией с ТД и без ТД не выявлено достоверных отличий для исследуемых полиморфизмов гена *DPP6*. Одновременно с этим была частота генотипа CC rs10828317 гена *PIP5K2A* в группе больных шизофренией с ТД была значимо выше, чем у группы без ТД ($\chi^2 = 7,116$, $p = 0,028$). Также, проанализировав результаты в зависимости от пола, в группе мужчин мы получили данные об ассоциации аллеля А ($\chi^2 = 6,09$, $p = 0,01$), и генотипа АА ($\chi^2 = 6,174$, $p = 0,046$) rs4726411 (ген *DPP6*) с ТД.

Выводы. Таким образом, в русской популяции rs10828317 и rs746203 гена *PIP5K2A* ассоциированы с шизофренией. В то же время rs10828317 гена *PIP5K2A* и rs4726411, rs1292312 гена *DPP6* ассоциированы с тардивной дискинезией у больных шизофренией.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 11-04-01102-а, ФЦП (Соглашение № 8140) «Разработка комплекса маркеров основных социально значимых психических расстройств на основе изучения молекулярно-генетических механизмов дисрегуляции нейрональных протеинкиназных сигнальных путей», РФФИ № 14-01-11001-мол\$нр.

Экспериментальная модель эвристических решений для выявления психотропной активности лекарственных веществ

Бузлама А. В.¹, Чернов Ю. Н.², Музалевская Е. Н.¹, Николаевский В. А.¹, Батищева Г. А.²

¹ ФГБОУ ВПО Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия;

² ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия
e-mail: uzlamaa@yandex.ru

Авторским коллективом под руководством профессора Чернова Ю. Н. впервые предложена оригинальная модель эвристических решений, которая позволяет быстро и достаточно точно определить влияние химических соединений и различных факторов на двигательные функции, эмоциональный статус и когнитивные способности животных на этапе экспериментальных доклинических исследований. Запатентован простой, низкокзатратный и имеющий высокий уровень воспроизводимости «Способ выявления психотропной активности лекарственных и нелекарственных веществ» (Патент РФ № 2506649). Моделирование стрессовой ситуации достигают помещением животных в цилиндр с холодной водой $T = 11$ °С. Регистрируют время решения и время выполнения задачи покинуть цилиндр при помощи предлагаемых средств спасения (рейка, лестница и веревка). Согласно методике рассчитывают: процентную вероятность решения задачи, Индекс психоэмоционального воздействия (ИПД), Индекс моторно-двигательного воздействия (ИДД) изучаемого вещества. Данная модель предполагает оценку влияния на критические звенья патогенеза различных заболеваний, что позволяет выявить важные, в том числе нежелательные фармакологические эффекты тестируемых соединений. Например, при помощи данной модели на 35 белых аутбредных крысах самцах массой $210 \pm 8,1$ г доказано, что токсическое поражение печени, вызванное внутривенным введением изониазида в дозе ЛД₅₀ в течение 6 суток сопровождалось снижением вероятности решения задачи на 43 %, увеличением времени нахождения и времени выполнения решения соответственно в 2,3 раза ($p < 0,01$) и 5,4 раза ($p < 0,05$), что свидетельству-

ет о снижении психомоторной активности и нарушении функции скелетных мышц, вследствие повреждающего действия изониазида на ЦНС и периферическую иннервацию. Профилактическое введение масла семян амаранта (6 суток, доза 50 мг/кг в пересчете на фосфолипиды), обладающего известной гепатопротекторной активностью (патент РФ № 2526172) обеспечило повышение вероятности решения задачи в 1,5 раза, достоверное снижение времени нахождения и времени выполнения решения в 1,7 раза и 1,9 раза ($p < 0,01$). Согласно расчетам ИПД составил 0,99, ИДД — 0,59, что в целом свидетельствует о нормализации психомоторной и двигательной активности животных, а так же их общего клинического состояния под влиянием изучаемого масла семян амаранта.

Роль функциональных полиморфизмов генов моноаминергических систем в развитии аффективных расстройств

Вазагаева Т. И., Павлов К. А., Леопольд А. В., Ахапкин Р. В.

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
e-mail: vazagaeva@mail.ru*

В настоящее время в молекулярно-генетических исследованиях аффективных расстройств (АР) в качестве генов-кандидатов, предположительно вовлеченных в патогенетические механизмы данных состояний, рассматривается широкий спектр полиморфизмов различных генов, но наибольший интерес у исследователей вызывают полиморфизмы генов моноаминовыхнейротрансмиссивных систем мозга. Целью настоящего исследования являлось определение влияния однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов транспортера серотонина *SLC6A4* rs3813034 и моноаминоксидазы MAOA rs1137070 на фенотипические признаки пациентов с АР.

Было обследовано 52 пациента, из которых 21 человек страдают биполярным аффективным расстройством (БАР), и 31 — рекуррентным депрессивным расстройством (РДР). Среди пациентов было 33 женщины и 19 мужчин. Число гомозиготных носителей аллелей AA и CC ОНП rs3813034 гена *SLC6A4* в общей выборке пациентов оказалось практически одинаковым и составило 40,4 и 38,4 %, число гетерозиготных носителей AC было в 2 раза ниже — 21,2 %. Соотношение гомозиготных лиц с аллелями CC и TT и гетерозиготных лиц с аллелями CT ОНП rs1137070 гена MAOA было приблизительно равным: 36,5, 34,6 и 28,9 %, соответственно. Была установлена связь аллели A ОНП rs3813034 гена *SLC6A4* с фенотипом БАР и семейной отягощенностью аффективной патологией с 1-й степенью родства и связь аллели C данного ОНП с фенотипом РДР и семейной отягощенностью 2-й степени родства. При изучении генотипа ОНП MAOA rs1137070 была определена ассоциация аллели Cc фенотипом БАР и аллели T с фенотипом РДР. Анализ связи изучаемых ОНП с другими фенотипическими признаками пациентов, такими как возраст первого эпизода заболевания, общее число эпизодов и преобладающий аффективный синдром, не выявил статистически значимых ассоциаций.

Изучение возможных полимерных воздействий генов *SLC6A4* и MAOA на фенотипические признаки АР выявило значимую связь аллельной комбинации CC ОНП rs3813034-TT(T) ОНП rs1137070 с нозологической формой, степенью наследственной отягощенности и полом: данная комбинация была ассоциирована с РДР, отягощенностью 2-й степени и мужским полом. Другая аллельная комбинация — AA ОНП rs3813034-CC(C) ОНП rs1137070 — оказалась связанной с диагнозом БАР.

Фармакологические эффекты пептида селанк при различных путях его введения

Васильева Е. В.¹, Кондрахин Е. А.¹, Салимов Р. М.¹, Золотарёв Ю. А.², Ковалёв Г. И.¹

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова»; Москва, Россия

*² Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: msvb2006@yandex.ru*

Сравнивали влияние внутрибрюшинного и интраназального введения селанка (300 мкг/кг/день), пептида, обладающего ноотропным и анксиолитическим действиями, на поведение мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6, а также на NMDA- и ГАМК_A-рецепторы мозга. Интраназальный путь введения был выбран в связи с тем, что селанк в клинике используется в виде назальных капель, и этот путь является наиболее оптимальным способом доставки лекарственных веществ пептидной природы в головной мозг. Самцам мышей BALB/c и C57BL/6 посредством внутрибрюшинных и интраназальных инъекций в течение 5 дней 1 раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа) и препараты (опытные группы), после чего поведение мышей исследовали в тесте «закрытый крестообразный лабиринт». В эксперименте по изучению связывания [³H]МК-801 (селективного антагониста NMDA-рецепторов) и [³H]SR 95531 (селективного антагониста ГАМК_A-рецепторов) определяли влияние селанка на рецепторные характеристики K_d и B_{max} , отражающих степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка). Показано, что селанк при обоих путях введения увеличивал уровень исследовательской активности и снижал тревожность у мышей BALB/c, но лишь при внутрибрюшинном введении увеличивал эффективность исследовательского поведения у C57BL/6. Величины B_{max} NMDA- и ГАМК_A-рецепторов оставались неизменными под влиянием селанка у обеих линий при разных путях введения. При внутрибрюшинном введении селанк увеличивал количество мест связывания [³H]SR 95531 с ГАМК_A-рецепторами на 38 % только в группе мышей BALB/c, никак не изменяя характеристик связывания с NMDA-рецепторами у обеих линий. При интраназальном введении селанк приводил к повышению плотности мест связывания [³H]МК-801 на 23 % только в группе мышей BALB/c, тогда как изменений характеристик ГАМК_A-рецепторов не наблюдалось в обеих линиях. Таким образом, наблюдается схожесть влияния (ноотропный и анксиолитический эффекты) внутрибрюшинного и интраназального введения селанка на поведенческие характеристики у мышей BALB/c, изначально имевших меньшую исследовательскую активность и большую тревожность и различие в действии на рецепторные показатели (у мышей BALB/c плотность NMDA-рецепторов увеличивается только при интраназальном пути введения, а плотность ГАМК_A-рецепторов повышается лишь при внутрибрюшинном пути).

Эпигенетические механизмы психотропных эффектов

Вахитова Ю. В.¹, Островская Р. У.², Середенин С. Б.²

¹ ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа, Россия;

*² ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: juvv73@gmail.com*

Как известно, механизмы эпигенетического контроля сопряжены с процессами изменения структуры хроматина (ремоделинг), модификациями гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др.), метилированием ДНК и посттранскрипционной регуляцией экспрессии генов некодирующими РНК. Накапливается все больше данных о том, что механизм действия некоторых нейротропных веществ (этанол, амфетамин, вальпроат, морфин, карбамазепин, антидепрессанты, нейролептики) обусловлен, в том числе, регуляцией на уровне эпигенома.

Нами проведено комплексное молекулярно-биологическое исследование нового психостимулятора с анксиолитической и иммуноотропной активностью — ладастена [(N-(2-адамантил)-N-парабромфениламин], в ходе которого были установлены основные сигнальные пути, реализующие передачу сигнала от мембранно-рецепторных комплексов в ядро, спектр транскрипционных факторов, генов и белков мишеней. Кроме того, исследованы эффекты ладастена на отдельные звенья эпигенетической регуляции. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ладастен при однократном введении *in vivo* вызывает изменение характера метилирования CpG-динуклеотидов, локализованных

в 5'-фланкирующей области гена ТГ, экспрессирующегося в гипоталамусе крыс. Оно проявляется в увеличении частоты деметилирования остатков цитозина в последовательностях, расположенных непосредственно в сайтах связывания транскрипционных факторов AP-2, Egr-1/Sp-1, CRE, CRE-2. Впервые показано, что ладастен *in vivo* снижает уровень гистондеацетилазы 1 (HDAC1) в стриатуме и гиппокампе крыс, и влияет на содержание ацетилированных форм гистонов H3 (Lys9) и H4 (Lys8) в стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе крыс.

Изучено влияние ноопепта на ДНК-связывающую активность транскрипционных факторов (ТФ) на клетках линии НЕК293, транзистентно трансфицированных люциферазными репортерными конструкциями, содержащими последовательности для связывания ТФ CREB, NFAT, NF-κB, p53, STAT1, GAS, VDR, HSF1 и HIF-1. Показано, что ноопепт (10 мкМ) увеличивает ДНК-связывающую активность только HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией). В условиях моделируемой *in vitro* гипоксии (CoCl₂) ноопепт вызывает дополнительное нарастание ДНК-связывающей активности HIF-1. Полученные результаты позволяют предположить, что одним из возможных механизмов действия ноопепта является его способность оказывать влияние на компоненты HIF-1 — зависимого сигналинга.

Подавление активности NO-синтазы как один из механизмов антиишемического действия афобазола

Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Антипова Т. А., Цорин И. Б., Круглов С. В., Ионова Е. О., Столярук В. Н.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: SAK-538@yandex.ru*

В последние годы в качестве одной биомодели для создания новых кардиопротекторных средств рассматриваются σ₁-рецепторы. Хорошо известно, что агонисты σ₁-рецепторов проявляют кардиопротективную и нейропротективную активность. Последнюю, в частности, связывают с их способностью подавлять экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и тем самым в условиях ишемии защищать нейроны от свободнорадикальной агрессии. Ранее нами было показано, что оригинальный анксиолитик афобазол, разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», в условиях инфаркта миокарда оказывает выраженное антиишемическое действие, что во многом связано с его агонизмом к σ₁-рецепторам, локализованным в кардиомиоцитах. Представлялось интересным изучить влияния агониста σ₁-рецепторов афобазола на экспрессию iNOS в ишемизированном миокарде крыс. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах. Животных рандомизировали на 4 группы: 1 — интактные крысы; 2 — ложнопериованные животные; 3 — крысы с экспериментальным инфарктом миокарда (ЭИМ) — контроль; 4 — животные с ЭИМ, получавшие афобазол. ЭИМ воспроизводили по Селье. На 2-й и 14-й день после операции проводили эхокардиографическое исследование. На 15-е сутки крыс декапитировали и извлекали сердца. Содержание iNOS в миокарде крыс определяли методом Вестерн-блот анализа с использованием моноклональных антител против iNOS. Афобазол вводили в/б в дозе 15 мг/(кг · сут) в течение 14 дней, начиная с 1 дня после операции. Показано, что у животных с ЭИМ уровень iNOS в миокарде был статистически значимо выше ($p \approx 0,033$), чем у интактных крыс, тогда как уровень iNOS в сердце животных с ЭИМ, получавших афобазол, не отличался от такового у интактных крыс, и был статистически значимо ($p \approx 0,014$) ниже, чем у контрольных животных с ЭИМ. Таким образом, систематическая терапия агонистом σ₁-рецепторов афобазолом крыс с ЭИМ препятствует чрезмерному синтезу iNOS в ткани сердечной мышцы, что может внести определенный вклад в реализацию его кардиопротективного действия, о наличии которого свидетельствуют результаты параллельно выполненного эхокардиографического исследования. Показано, что у крыс контрольной группы на 14-й день после воспроизведения ЭИМ, по сравнению с ложнопериованными животными, наблюдалось статистически значимое увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка ($p \approx 0,007$) и уменьшение фракции выброса (ФВ; $p \approx 0,0002$), т.е. развивалась

раннее постинфарктное ремоделирование сердца. У крыс, получавших афобазол, ФВ была статистически больше ($p \approx 0007$), по сравнению с контрольными животными.

Морфофункциональные характеристики нарушений когнитивных функций, вызванные введением белым крысам коразола в судорожной и субсудорожной дозах

Войцехович К. О., Шеечук М. К., Петров А. Н., Гайкова О. Н., Бельская А. В., Михайлова М. В.

*ФГБНУ «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства России,
Санкт-Петербург, Россия
e-mail: institute@toxicology.ru*

Среди интоксикаций химической этиологии особого внимания заслуживают отравления нейротропными ядами, индуцирующими двигательные расстройства в виде гиперкинезов и судорог, что определяет необходимость поиска новых противосудорожных средств и оптимизации методологии диагностики и лечения отравлений веществами судорожного действия.

Целью исследования явилась оценка влияния коразола, как модельного соединения, используемого в практике доклинических исследований для скрининга противосудорожных средств, на состояние когнитивных функций и морфофункциональные показатели ЦНС белых крыс.

Оценивалось выполнение крысами условной реакции пассивного избегания (УРПИ) при предъявлении болевого стимула и активного избегания плавания (УРАИ) при подкожном введении судорожной (65 мг/кг) и субсудорожной (40 мг/кг) доз коразола. Коразол вводился первой группе за 24 ч до обучения, а второй группе — сразу после обучения. И первая, и вторая группы получили обе дозы коразола. Гистологическому исследованию подвергались кора и белое вещество лобных долей головного мозга, подкорковые ядра и гиппокамп.

Установлено, что коразол, введенный за 24 ч до обучения, в обоих исследованных дозах вызывал нарушения приобретения навыка избегания, очевидно, оказывая негативное влияние на процессы регистрации следа памяти. Введение коразола сразу после обучения не влияло на показатели УРПИ, характеризуя отсутствие эффекта на процессы консолидации памяти. В ходе исследования УРАИ плавания не выявлено негативного действия препарата на обучение, что может быть свидетельством избирательного нарушения коразолом когнитивных функций при предъявлении условных стимулов разной модальности.

Показано, что введение субсудорожной и судорожной доз коразола вызывало дозозависимое нарушение кровообращения в структурах мозга и приводило к разрежению нейропиля и клеточному глиозу. При введении судорожной дозы отмечено практически полное разрушение отдельных проводящих пучков в подкорковых ядрах. Обсуждаются вопросы дозозависимого механизма действия коразола на когнитивные функции.

Влияние анксиолитиков на тревожные реакции, вызванные малыми дозами коразола, у крыс Вистар и мышей инбредных линий Balb/C и C57Bl/6

Волкова А. В., Шимширт А. А., Королев А. О.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: volk16@inbox.ru*

Тревожные расстройства составляют одну из наибольших категорий аффективных расстройств. Известно, что неконкурентный антагонист ГАМКА-рецепторов коразол в субсудорожных дозах вызывает у людей достаточно сильную тревогу и панические атаки. В экспериментальной фармакологии анксиогенные свойства коразола нашли применение при моделировании тревожных состояний у грызунов. Лекарственная дифференцировка широко применяется при изучении механизмов психотропных эффектов фармакологических веществ *in vivo*, позволяя не только осуществить сравнительный анализ анксиолитических эффектов веществ на модели вызванной снижением ГАМК_A-ергической

функции мозга тревоги, но также исследовать роль ГАМК_A-рецепторного звена в реализации противотревожной активности веществ небензодиазепиновой структуры и/или степень вовлеченности других рецепторных систем или нейрохимических путей во взаимодействие с ГАМК_A-рецепторами.

В настоящем исследовании изучены эффекты диазепама и афобазола на тревожные реакции, вызванные субдозажными дозами коразола, в тесте «открытое поле» и в условиях лекарственной дифференцировки у грызунов. У самцов крыс Вистар диазепам (1 и 5 мг/кг) и афобазол (1 мг/кг) ослабляют вызванные коразолом (20 мг/кг) нарушения ориентировочно-исследовательского реакции в тесте «открытое поле». У самцов мышей Balb/c только диазепам (1 мг/кг), а у мышей C57Bl/6 — афобазол (1 мг/кг), ослабляют тревожные реакции, обусловленные коразолом (30 мг/кг). Таким образом, способность афобазола и диазепама ослаблять индуцированную коразолом тревогу зависит от фенотипа реагирования на эмоциональный стресс, и направленность этого влияния может быть противоположна той, что наблюдается у животных, не подвергнутых воздействию коразола. На оперантной модели лекарственной дифференцировки у крыс Вистар афобазол (20 мг/кг) частично ингибирует интероцептивные эффекты коразола (20 мг/кг), что отличает его от диазепама (5 мг/кг), полностью блокирующего стимульные свойства антагониста ГАМК_A рецептора. Данные о способности афобазола частично воспроизводить и ингибировать интероцептивные эффекты коразола могут указывать на наличие дофаминового и серотонинового компонентов в механизме влияния лигандов σ_1 рецепторов на сниженную ГАМК_A рецепторную функцию.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-01596).

Цитопротекторные эффекты зависящие от лигандного связывания с σ_1 рецепторами

Воронин М. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: dnamed@mail.ru

Введение. σ_1 рецептор регулирует важнейшие процессы метаболизма клеток благодаря взаимодействию с эндогенными и экзогенными лигандами. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что лигандная активация рецептора опосредует цитопротекторное действие. В литературе в качестве одного из основных механизмов развития защитных эффектов рассматривают нормализацию индуцированной продукции активных форм кислорода. Однако большое разнообразие соединений способных взаимодействовать с σ_1 рецептором требует выяснения специфики эффектов, характерных для каждого лиганда.

Цель. Охарактеризовать эффекты афобазола в сравнении с PRE-084 в условиях индуцированного окислительного стресса.

Методы. Исследования проводили *in vitro* на клетках костного и головного мозга самцов мышей CD-1. Клеточное повреждение вызывали добавлением в инкубационную среду экзогенного хинона менадиона (10 мкМ) и эндогенного хинона адренохрома (50 мкМ). Как маркер клеточного повреждения использовали показатель фрагментированности геномной ДНК определяемый методом ДНК-комет. В качестве лигандов σ_1 рецептора применяли селективный агонист PRE-084 (1,10 мкМ), селективный антагонист рецептора BD-1047 (1,10 мкМ) и неселективный лиганд афобазол (5-этоксид-2-[2-(морфолино)-этилтило]бензимидазоладигидрохлорид) в концентрации 10 мкМ.

Результаты. На моделях менадионовой и адренохромовой токсичности *in vitro* показано, что селективный агонист σ_1 рецепторов PRE-084 после получасовой преинкубации на 25 % уменьшает индуцированное повреждение ядерной ДНК клеток костного и головного мозга. В данных экспериментальных моделях неселективный лиганд σ_1 рецепторов афобазол уменьшал повреждение ядерной ДНК не менее чем в 1,8 раза. Получасовая инкубация с селективным антагонистом σ_1 рецептора BD-1047 перед добавлением в среду афобазола достоверно снижала его защитное действие. В тех же экспериментальных условиях соединение BD-1047 не влияло на повреждение ядерной ДНК. Полученные данные указывают, что цитопротекторное действие афобазола реализуется через σ_1 рецепторы. Взаимодействуя с σ_1

рецепторами мультитаргетный анксиолитик афобазол и селективный агонист PRE-084 оказывают однонаправленное цитопротекторное действие.

Заключение. Установлено, что лигандная активация σ_1 рецептора вызывает цитопротекторный эффект, подтвержденный в полном исследовании снижением повреждений геномной ДНК, вызванных окислительным стрессом.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-01014).

Новые мишени и механизм действия антиэпилептических препаратов

Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

В последние годы поиски новых антиэпилептических препаратов (АЭП) ведутся в русле наиболее выдающихся достижений мировой науки. Нобелевская премия по химии за 2012 г. была присуждена за исследование рецепторов, сопряженных с G-белком, а Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2013 г. — за «открытие механизмов регуляции везикулярного транспорта как основной системы меж- и внутриклеточной коммуникации».

Показано, что ГАМК_B G-протеин связанные рецепторы в ответ на выброс ГАМК вызывают гиперполяризацию путем усиления K⁺ проницаемости через GIRKs (Kir3.x) каналы. Антагонисты и аллостерические модуляторы ГАМК_{B2 γ} рассматриваются в качестве потенциальных средств лечения пароксизмальных состояний. G-протеин связанные метаболитные глутаматные рецепторы: мГлу1P и мГлу5P (связаны с фосфолипазой C) и подтипы мГлу4P и мГлу6P, мГлу7P и мГлу8P (связаны с аденилат циклазой) являются мишенями при поиске АЭП. В частности, антагонисты мГлу1P и мГлу5P ослабляют гидролиз фосфоинозиотида, ведущий к образованию инозитол-3-фосфата и ослабляют, связанную с этим процессом мобилизацию ионов Ca²⁺ из внутриклеточных пулов. Везикулярные и плазматические мембранные транспортеры, перемещающие нейромедиатор против градиента концентрации, являются мишенями при поиске АЭП. Например, воздействие на основной транспортер ГАМК в нейронах и астроцитах вызывает фазические ответы и продлевает IPSCs. Структурное сходство с мембранными переносчиками имеет синаптический везикулярный гликопротеин SV2A, который участвует в поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция и взаимодействует с синаптоагонином (кальциевый датчик клетки). Специфическими лигандами SV2A являются леветирацетам и аналоги, которые, оказывая воздействие на эту новую молекулярную мишень, восстанавливают кальциевый гомеостаз и модулируют нейромедиаторные процессы. Транслокатерный белок (18 кДа) — TSPO, локализованный на внешней стороне митохондриальной мембраны, участвует в митохондриальных процессах: дыхании, проницаемости, апоптозе, клеточной пролиферации и транспорте холестерина. TSPO связывает холестерин и транспортирует его с внешней на внутреннюю сторону мембраны, где он, при участии цитохрома P450, превращается в pregnenolon, что является первым шагом в биосинтезе других стероидов и, таким образом, TSPO обеспечивает нейростероидогенез и последующую модуляцию ГАМК_A рецептора. Мишенью при поиске АЭП являются коннексоны. Показано, что между клетками нейронов, астроцитов, глии путем соединения двух белков (Cx-коннексонов, полуканалов) образуются щелевые контакты (gap-junction). Коннексоны окружают пору, ответственную за проход ионов, мессенджеров и др. малых молекул между клетками. Полуканалы в глиальных клетках (при судорогах, ишемии и др.) способны удалять цитотоксические вещества из внеклеточного пространства и оказывать нейропротекторное действие, спасая соседние клетки от гибели («Эффект доброго Самаритянина»). Поиск АЭП ведется среди веществ, оказывающих избирательный модулирующий эффект на вольтажзависимые каналы (ВЗК). Например, лакосамид модулирует ВЗNaK путем селективного усиления их медленной активации, не оказывая влияния на быструю инактивацию каналов, руфинамид модулирует ВЗNaK путем пролонгирования инактивированного состояния канала, а зонисамид изменяет пороговые значения при быстрой инактивации каналов. Интерес

представляют ВЗ калиевые каналы Kv7,2 – 7,5/KCNQ/M подтипа, которые генерируют подпороговый М-ток, стабилизирующий мембранный потенциал, а ретигабин и бензалинид являются «открывателями» ВЗК. Мишенями при поиске АЭП являются также $\alpha_2\delta$ субъединица пресинаптических ВЗСаК, АМПА α , α субъединица ВЗНаК, α_3 и β_2/β_3 субъединицы ГАМК α , а также пуриновые P2X α , α_3 , β_2 никотиновые α , нейротрофические факторы (BDNF и др.).

Взаимодействие пептидов с рецепторными системами клеток

Вьюнова Т. В., Андреева Л. А.

*ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: p2@list.ru*

Лекарственные препараты на основе пептидов уже давно с успехом применяют в медицинской практике. Действующими веществами в них, как правило, являются аналоги или синтетические модификации эндогенных пептидных регуляторов, характеризующиеся высокой эффективностью в сочетании с отсутствием негативных побочных эффектов. Более того, показана высокая эффективность лекарственной терапии при сочетанном применении пептидов и непептидных препаратов. Несмотря на существование большого количества исследований, включающих данные по физиологии, биохимии, генетике и др., подробного описания механизма действия пептидов на сегодняшний день не существует. Предположительно, ключевыми его моментами являются специфические лиганд — рецепторные взаимодействия пептидных молекул на плазматических мембранах клеток-мишеней, а также направленный протеолиз введенных пептидов с образованием их биологически активных синактонов. В представленном исследовании методом радиолиганд — рецепторного анализа дана подробная характеристика указанных выше процессов, проведены качественная и количественная оценки влияния биологически активных пептидов, принадлежащих к различным семействам эндогенных регуляторов (кортикотропина, нейротензина, глупролина, аналоги тиролиберина, аналоги дерморфина и др.), на основные параметры функционирования некоторых сигнальных рецепторных систем клеток. В качестве меченых лигандов использовали хорошо известные эффекторные молекулы ряда важнейших рецепторных систем организма: дофаминовой, глутаматной, ГАМК, каннабиноидной, тиролибериновой и др. Охарактеризовано влияние отдельных регуляторных пептидов на специфические взаимодействия синтезированных радиолигандов на плазматических мембранах клеток-мишеней головного мозга крысы, а также совместное действие молекул в системе пептид + непептидный аллостерический модулятор. Показано существование модуляторной активности указанных выше нейропептидов в области низких и сверхнизких концентраций (пико- и наномольных). В совокупности, полученные данные позволили нам сформулировать гипотезу о том, что механизм биологического действия регуляторных пептидов на молекулярном уровне частично реализован за счет нелинейной дозо-зависимой пептидной аллостерической регуляции активности функционирования различных ортостерических рецепторных комплексов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» и гранта РФФИ-КОМФИ 13-04-40083-Н.

Исследование соединения ГИЖ-298 на различных моделях судорог

*Гайдуков И. О., Неробкова Л. Н.,
Жмуренко Л. А., Воронина Т. А.*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: gaidukov01@rambler.ru*

Целью данного исследования явилось изучение спектра противосудорожной активности соединения ГИЖ-298 на различных моделях эпилепсии. Опыт проводился на белых беспородных мышцах самцах массой 24 – 26 г. В исследовании были использованы следующие методы: максимальный электрошок (МЭШ, с параметрами 500 В, 144 мА, $t = 0,3$ с и параметрами 250 В, 12 мА,

$t = 0,2$ с), антагонизм с коразолом в дозе 100 мг/кг (антагонист ГАМК α рецептора), антагонизм с пикротоксином в дозе 4 мг/кг (антагонист пикротоксинового сайта ГАМК α рецептора), модель височной эпилепсии с использованием каиновой кислоты в дозе 27 мг/кг (неселективный агонист каиновых рецепторов).

Установлено, что на модели генерализованных судорог, вызванных МЭШ (500 В, 144 мА, $t = 0,3$ с), ГИЖ-298 дозозависимо от 10 до 100 мг/кг увеличивал выживаемость животных относительно контрольной группы (гибель 100 % мышей). Так, в дозе 20 мг/кг ГИЖ-298 увеличивал выживание животных на 50 %, а при введении дозы 80 мг/кг, показатель выживаемости достиг 100 %. В тесте МЭШ с параметрами 250 В, 12 мА, $t = 0,2$ с выраженность судорог оценивалась по баллам: 4 балла — гибель, 3 балла — тонические судороги, 2 балла — клонические судороги и 1 балл — одиночные подергивания без потери рефлекса переворачивания. Соединение ГИЖ-298 в дозе (60 мг/кг) снижал выраженность судорожных проявлений более чем в 3 раза (до 1 балла) относительно контрольных значений (3,3 балла). В отличие от контроля картина судорог при использовании ГИЖ-298 характеризовалась полным отсутствием стадий клонических судорог и тонической экстензии. При проведении тестов антагонизма с коразолом, пикротоксином и каиновой кислотой ГИЖ-298 не проявил противосудорожной активности.

Таким образом, соединение ГИЖ-298 предотвращает распространение судорожной активности, вызванной МЭШ, но не влияет на судороги, вызванные нарушением баланса между возбуждающей и тормозной системой, инициированным коразолом, пикротоксином и каиновой кислотой.

Мутации по гену *TPH2* меняют фармакологические эффекты ингибиторов обратного захвата серотонина

Гайнетдинов Р. Р.

*Институт трансляционной биомедицины, СПбГУ,
Санкт-Петербург, Россия*

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) являются основным классом антидепрессантов, которые действуют блокируя транспортер серотонина (SERT) и тем самым ингибируя обратный транспорт серотонина в пресинаптические нейроны. Как механизм обратного захвата серотонина, так и процесс его биосинтеза имеют важное значение для поддержания нормального уровня внутри нейрональной концентрации серотонина в серотонинергических нейронах. Процесс биосинтеза серотонина в нейронах контролируется ключевым ферментом триптофангидроксилаза 2 (*TPH2*). В последние годы был обнаружен ряд мутаций по гену *TPH2*, которые приводили к снижению синтеза серотонина у пациентов с разнообразными нейропсихиатрическими заболеваниями. В частности, у нескольких пациентов, страдающих депрессией и не отвечающих на SSRI терапию, была обнаружена мутация, приводящая к 80 % снижению синтеза серотонина. У генетически измененных мышей, экспрессирующих аналогичную мутацию (R439NTPH2-K1) и имеющих соответственно 80 % снижение содержания серотонина в мозге, хроническое введение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, флуоксетина и пароксетина привело к резкому дальнейшему истощению уровня серотонина до 1 – 3 % от контроля. Введение предшественника серотонина 5-гидрокситриптофана восстановило содержание серотонина в мозге мутантных мышей и совместное введение 5-гидрокситриптофана и флуоксетина предотвратило истощающий эффект хронического введения SSRI. Эти данные показывают, что хроническое применение SSRI пациентам с мутациями по гену *TPH2* может еще более усугубить дефицит серотонина у носителей этих мутаций, и этот нежелательный эффект может быть предотвращен путем восстановления синтеза серотонина с помощью 5-гидрокситриптофана.

Сердечно-сосудистые эффекты S-амлодипина никотината

Ганьшина Т. С., Ким Г. А.,
Горбунов А. А., Мирзоян Р. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: cerebropharm@mail.ru

Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда амлодипина безилат и малеат широко применяются в медицинской практике для лечения гипертонической болезни, стенокардии и аритмий. В последние годы предложен S-амлодипина никотинат, который также обладает выраженной гипотензивной активностью.

Целью исследования явилось изучение влияния S-амлодипина никотината на сердечно-сосудистую систему. Препарат (5 и 10 мг/кг, перорально) у бодрствующих крыс значимо снижает уровень артериального давления, а по силе и длительности эффекта превосходит амлодипина безилат. При изучении влияния S-амлодипина никотината (0,1 мг/кг, в/в) на частоту сердечных сокращений наркотизированных крыс показано, что соединение через 10 мин после введения вызывает небольшое урежение частоты сердечных сокращений.

Далее исследовали влияние S-амлодипина никотината в сравнении с амлодипина безилатом на мозговое кровообращение в условиях экспериментальных цереброваскулярных расстройств. Оказалось, что у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии S-амлодипина никотинат (0,1 мг/кг, в/в) в большей степени, чем у интактных животных, вызывает увеличение локального мозгового кровотока в среднем на 42,5 % на фоне понижения уровня артериального давления. Амлодипина безилат подобным действием не обладает.

Эксперименты на крысах в условиях геморрагического поражения мозга показали, что S-амлодипина никотинат (0,1 мг/кг, в/в) вызывает статистически значимое увеличение локального мозгового кровотока в коре головного мозга крыс в среднем на 29 %, которое сохраняется до конца эксперимента — 90 мин. Следует отметить, что в этих условиях под влиянием S-амлодипина никотината не наблюдается значимых изменений уровня артериального давления.

Таким образом, S-амлодипина никотинат, наряду с антигипертензивным действием, обладает выраженной цереброваскулярной и противоишемической активностью у крыс с сосудистой патологией мозга ишемической и геморрагической природы.

Нейропротекторный эффект димерного дипептида миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 на моделях болезни Альцгеймера и геморрагического инсульта

Гарибова Т. Л., Елизарова О. С., Котельникова С. О.,
Гудашева Т. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: t_garibova@mail.ru

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о вовлечении нейротрофинов, в частности, мозгового нейротрофического фактора (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в механизм защитного действия при патологических состояниях связанных с нейродегенеративными процессами. Вместе с тем, терапевтическое использование самого BDNF ограничивается его нестабильностью в биологических жидкостях, плохой способностью проникать через ГЭБ. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова сконструирован на основе структуры 4-й петли BDNF и синтезирован низкомолекулярный миметик ГСБ-106, представляющий собой замещенный димерный дипептид, гексаметилендиамид бис(*N*-моносукцинил-L-серил-L-лизина). В экспериментах на крысах установлено, что ГСБ-106 при внутрибрюшинном введении обладает нейропротекторным эффектом на моделях болезни Альцгеймера (БА) и геморрагического инсульта (ГИ). Показано, что у крыс после билатерального интрацеребровентрикулярного введения амилоида $\beta(25-35)$ (модель БА) при тестировании в водном лабиринте Морриса отмечаются нарушения пространственной ориентации и памяти, что является одним из характерных патогенетических

звеньев в развитии БА. Так, если у ложнопериоперированных крыс при второй посадке в лабиринт статистически достоверно уменьшалось время нахождения скрытой платформы, то в группе крыс, получавших амилоид $\beta(25-35)$ значимых изменений во времени отыскания скрытой платформы между обучением и воспроизведением навыка не отмечалось. У животных, которым после амилоида $\beta(25-35)$ вводили ГСБ-106 (0,1 мг/кг/10 дней), при воспроизведении навыка статистически достоверно уменьшалось время поиска платформы, т.е. наблюдалась коррекция нарушенной у крыс с БА пространственной ориентации и памяти. На модели геморрагического инсульта (ГИ), вызванного интрацеребральной посттравматической гематомой защитный эффект ГСБ-106 (0,1 мг/кг/5 дней) характеризовался уменьшением гибели животных с ГИ, ослаблением неврологического дефицита, облегчением воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания.

Таким образом, помимо, показанных ранее антидепрессивных свойств у ГСБ-106 при внутрибрюшинном введении крысам выявлено защитное нейропротекторное действие на моделях болезни Альцгеймера и геморрагического инсульта.

Корректирующее влияние афобазола на формирование сенсорно-двигательных рефлексов и поведение потомства крыс, подвергнутых принудительному воздействию торфяного дыма

Горбатова Д. М., Литвинова С. А.,
Дурнев А. Д., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: pharmacevt07@mail.ru

Цель. Оценить формирование сенсорно-двигательных рефлексов и поведение (тест «экстраполяционного избегания») потомства крыс, экспонированных торфяным дымом, и корректирующее влияние афобазола на проявления наблюдаемых отклонений.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах. На крыс первой группы с 1-го по 20-й дни беременности воздействовали торфяным дымом в течение 24 мин от 4 последовательно сгорающих бумажных гильз, наполненных смесью, состоящей из 70 % торфа и 30 % древесной массы. Крысам второй и третьей группы перед ингаляционной обработкой ежедневно вводили афобазол *per os* в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг. Животные четвертой группы получали афобазол *per os* в дозе 200 мг/кг с 1-го по 20-й дни вскармливания потомства, что обеспечивало поступление препарата и его метаболитов в организм крысят. У животных пятой и шестой групп введение афобазола в дозах 1 или 10 мг/кг сочеталось с последующим введением препарата *per os* в дозе 200 мг/кг с 1-го по 20-й дни вскармливания. На 5-й день жизни потомства проводились тесты на формирование сенсорно-двигательных рефлексов: «избегания края», «переворачивания на плоскости». На 70-й день жизни проводился тест «экстраполяционное избегание» (ТЭИ).

Результаты и обсуждение. Результаты, полученные при изучении становления сенсорно-двигательных рефлексов крысят (на 5-м дне жизни), подвергшихся антенатальному воздействию торфяного дыма, указывают на достоверное снижение поведенческих показателей формирования рефлексов «избегания края», «переворачивания на плоскости» при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Афобазол при всех режимах применения нормализовал становление сенсорно-двигательных рефлексов у крысят, полученные показатели приближались к контрольным значениям.

При наблюдении за поведением потомства крыс (70 дней) в тесте «Экстраполяционное избегание» латентное время подныривания под край цилиндра оказалось ниже контрольных значений в 2 раза, что свидетельствует об импульсивности животных в условиях стресс-ситуации и согласуется с результатами тестов на формирование рефлексов. Увеличенное время (в 2,4 раза) плаванья и неспособности быстрого принятия решения о выходе из устаночки, говорит о дефиците внимания. Под влиянием афобазола латентное время подныривания и время плаванья приближались к контрольным значениям.

Таким образом, ингаляция торфяным дымом вызывает нарушение формирования сенсорно-двигательных рефлексов и дефи-

цит внимания. Введение афобозола в антенатальный период и/или через молоко матери в постнатальный период нивелирует выявляемые негативные эффекты торфяного дыма.

Антисеротониновые и противоишемические эффекты тропоксина и его комбинаций с мексидолом и гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина

Горбунов А. А., Гнездилова А. В., Турилова А. И., Ганьшина Т. С., Мирзоян Р. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: cerebropharm@mail.ru

Согласно литературным данным, мигрень, в особенности, мигрень с аурой, является одним из факторов риска ишемического инсульта, так как вероятность образования ишемических очагов в головном мозге этих больных заметно выше, чем у здоровых людей. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» создан новый противомигренозный препарат — тропоксин, который является антагонистом 5-НТ₂-рецепторов.

Целью исследования явилось изучить противоишемические свойства тропоксина, а также антисеротониновые и противоишемические эффекты комбинаций тропоксина с мексидолом и гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Опыты показали, что тропоксин (10 мг/кг, в/в) не улучшает кровоснабжение мозга, нарушенного в условиях глобальной преходящей ишемии. Однако, комбинация тропоксина (10 мг/кг, в/в) с мексидолом (200 мг/кг, в/в) вызывает постепенное увеличение притока крови в мозг в среднем на 13,7 %, а с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (200 мг/кг, в/в) увеличивает мозговой кровоток на 18 %. Важно отметить, что в опытах с моделированием спазмов сосудов с помощью агониста 5-НТ₂-рецепторов мета-хлорфенилпиперазина (m-CPP 0,1 мг/кг, в/в), тропоксин в комбинации с изученными противоишемическими препаратами сохраняет свои антисеротониновые свойства. m-CPP вызывает снижение кровотока в сонной артерии в результате констрикции сосудов в среднем на 25 %, а после тропоксина всего на 6 – 7,5 %. На фоне действия комбинации тропоксина с мексидолом m-CPP понижает кровоток только на 8,6 %, а тропоксина с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина — на 8,4 %.

Таким образом, проведенное исследование показало, что при использовании комбинации тропоксина с мексидолом, а также с гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сохраняется как антисеротониновый эффект тропоксина, так и цереброваскулярные противоишемические эффекты мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки: новая веха в развитии нейрофармакологии и нейробиологии

Гривенников И. А.¹, Новосадова Е. В.¹, Мануилова Е. С.¹, Арсеньева Е. Л.¹, Симонова В. В.², Иллариошкин С. Н.², Лебедева О. С.³, Лагарькова М. А.³, Тарантул В. З.¹

¹ ГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия

² Институт физико-химической биологии ФМБА МЗ РФ, Москва, Россия

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
e-mail: igorag@img.ras.ru

Во всем мире десятки миллионов людей страдает от таких тяжелых заболеваний нервной системы как болезни Паркинсона и Альцгеймера, инсульты, различные психические патологии. Все эти заболевания связаны с дисфункцией или гибелью различных типов клеток как в центральной, так и в периферической нервной системе. Медикаментозное лечение данных недугов зачастую не приводит к полному выздоровлению, оно лишь замедляет развитие заболевания или частично компенсирует его симптомы, и связано это с тем, что никакие лекарства не могут вернуть к жизни погибшие клетки человеческого мозга. Одним из перспективных подходов к замене больных или восполнению утраченных клеток как при заболеваниях нервной системы, так и при старении орга-

низма является клеточная терапия. Однако проблема получения пригодного для трансплантации клеточного материала от соответствующих доноров остаётся в настоящее время нерешенной. Результаты последних исследований открывают совершенно новые возможности в области клеточной терапии и исследовании молекулярных и клеточных механизмов патологических процессов. Речь идет о репрограммировании соматических клеток человека в плюрипотентные стволовые (ИПС) клетки, с дальнейшей их дифференцировкой в клетки различных типов, а также, в перспективе, с трансплантацией таких клеток пациентам, страдающим различными тяжелыми заболеваниями нервной системы. Представляется, что в перспективе, ИПС клетки могут служить практически идеальным источником материала для индивидуализированной клеточной терапии. Кроме того, пациент-специфические ИПС клетки представляют собой уникальную модель как для изучения молекулярных и клеточных аспектов заболеваний нервной системы человека, так и основу для создания тест-систем для скрининга потенциальных лекарственных препаратов с нейротропной активностью.

Данная работа была поддержана грантами Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий», Министерства образования и науки РФ (ГК № 14.604.21.0115) и Российского научного фонда (№ 14-15-01047).

Создание дипептидных лекарств: стратегия и подходы

Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: tata-sosnovka@mail.ru

Среди лекарственных средств пептидергические препараты занимают особое место. Это связано с тем, что регуляторные пептиды образуют глобальную иерархическую систему, охватывающую иммунную, нервную, эндокринную. Такое положение регуляторных пептидов предопределено многообразием их химико-физических свойств благодаря многообразию боковых радикалов 20 аминокислот. Высокая информационная плотность позволяет пептидам взаимодействовать с огромным числом фармакологических рецепторов, а единообразие синтеза позволяет пептидам быть едва ли не универсальными передатчиками информации в живых системах. На основе пептидов создаются лекарственные препараты, они, как правило, высокоактивны, малотоксичны благодаря метаболизму до природных аминокислот, не вызывают грубых побочных эффектов из-за модуляторного механизма действия, к ним реже возникают привыкание и зависимость.

Дипептидные препараты, кроме того, выгодно отличаются от олигопептидных возможностью перорального применения за счет большей стабильности и способности проникать через биологические барьеры. Дипептидам свойственна меньшая полифункциональность. Дипептиды синтетически наиболее доступны.

Дипептидное направление в создании лекарственных препаратов, развиваемое в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, опирается на гипотезу, что активным участком пептидного лиганда при взаимодействии с рецептором, как правило, является β-изгиб пептидной цепи. Размер активного участка определяется компромиссом между точностью узнавания и скоростью диссоциации лиганд-рецепторного комплекса, а его положение — геометрией образования этого комплекса. Важнейшую роль в узнавании играет центральный дипептидный фрагмент β-изгиба, который, по геометрическим соображениям, наиболее глубоко располагается в зоне связывания рецептора и наиболее полно им распознается. Неслучайно непептидные препараты, полученные в свое время эвристически или с помощью скрининга, по молекулярному весу часто соответствуют дипептидам.

На этом основании для создания дипептидных лекарств нами был разработан подход, включающий в себя движение от структуры известного непептидного лекарства к его пептидному топологическому аналогу. Так, отгалкиваясь от структуры классического ноотропа пирасетама, был получен дипептидный препарат ноопепт, в 2006 г. вышедший на российский рынок. Ноопепт перебрал мост между рацетамами и пептидом памяти вазопрессинном, а также привел к открытию нового нейропептида циклопро-

лилглицина. Отталкиваясь от структуры бензамидного нейрорептика сульпирида, был разработан и в настоящее время успешно прошел 2-ю стадию клинических исследований дипептидный нейрорептик дилепт, связавший группу бензамидных нейрорептиков с «эндогенным нейрорептиком» нейротензином.

Нами также развит подход, состоящий в создании дипептидных миметиков активного участка регуляторных пептидов или белков. Так, исходя из структуры нейропептида холецистокинина-4 с использованием топомимического принципа Шемякина – Овчинникова – Иванова, был создан потенциальный селективный анксиолитик анксиопепт, который находится на стадии получения разрешения на клинические исследования. На основе β -изгибов петлеобразных структур эндогенных нейропротективных белков нейротрофинов в настоящее время развиваются их дипептидные миметики. Таким образом, развитая нами оригинальная стратегия привела к созданию ряда дипептидных препаратов, которые не токсичны, высокоактивны и перорально доступны.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФ (№ 14-15-00596) и РФФИ (№ 15-04-04485).

Синтез дипептидного аналога Аллпидема ГД-23 и изучение его анксиолитической и ноотропной активностей

Деева О. А., Рякина М. С., Ярков С. А., Яркова М. А., Байбуртский Ф. С., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середнин С. Б.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: olga.angstrem@gmail.com*

Периферический бензодиазепиновый рецептор, более известный как транслокаторный белок (TSPO, 18 кДа), участвует в транспорте холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов. Нейростероидные гормоны взаимодействуют с отличным от бензодиазепинового участком ГАМК_A рецептора и обладают анксиолитической активностью без побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов. Целью работы явилось создание потенциальных дипептидных лигандов TSPO. Для их конструирования была использована разработанная нами стратегия создания коротких пептидов с заданной фармакологической активностью на основе структур непептидных фармакологически активных соединений. В качестве непептидного прототипа мы использовали аллпидем, пиразолпиримидиновый лиганд, который связывается с TSPO с наномолярной аффинностью, стимулирует стероидогенез и проявляет анксиолитическую активность в эксперименте и в клинике. Сконструированный топологический аналог аллпидема представляет собой замещенный дипептид — амид N-карбобензоксид-L-триптофан-изолейцина (ГД-23). Соединение получено методом классического пептидного синтеза в растворе с использованием активированных N-оксисукцинимидных эфиров. ГД-23 обнаруживает анксиолитический эффект в тесте «Открытое поле» со световой вспышкой у мышей Balb/C и в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» у мышей CD-1 в интервале доз 0,05 – 1,0 мг/кг при внутрибрюшинном введении. При этом анксиолитический эффект ГД-23 полностью блокируется в присутствии селективного антагониста TSPO соединения РК11195. Изучение влияния ГД-23 на рабочую память крыс в тесте распознавания нового объекта в условиях скополаминовой амнезии показало, что ГД-23 в дозах 0,05 – 0,5 мг/кг при в/б введении за 1 ч до скополамина (0,2 мг/кг, подкожно) практически полностью восстанавливает нарушенную рабочую память крыс и этот эффект, как и анксиолитический, блокировался РК11195. Таким образом, нами получен первый дипептидный лиганд транслокаторного белка TSPO.

Работа выполнена в рамках гранта Российской академии наук «Конструирование, синтез и выявление фармакологических свойств оригинальных лигандов митохондриального транслокаторного белка TSPO».

Меланокортиновые рецепторы как мишень для разработки новых антидепрессантов

Долотов О. В., Марков Д. Д., Иноземцева Л. С., Яценко К. А., Гривенников И. А., Мясоедов Н. Ф.

*ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: dolotov@img.ras.ru*

Депрессия, являясь наиболее распространенным психическим расстройством и одной из лидирующих причин нетрудоспособности, представляет серьезную медицинскую, экономическую и социальную проблему. Существующие в настоящее время антидепрессанты, несмотря на их эффективность, имеют ряд существенных недостатков, связанных с высоким уровнем резистентности к ним и негативными побочными эффектами. Механизмы развития депрессии, как и механизмы терапевтических эффектов клинически применяемых антидепрессантов, остаются недостаточно понятными, однако показана связь между депрессией и дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и иммунной системы. Предполагается, что терапевтические эффекты антидепрессантов могут быть связаны с их противовоспалительной активностью и усилением ими эффективности обратной регуляции ГГНС глюкокортикоидами (ГК). Ключевой гормон ГГНС и стимулятор секреции ГК адренокортикотропный гормон (АКТГ) также негативно регулирует ГГНС независимо от ГК, и активация данной обратной регуляторной петли потенциально могла бы влиять на выраженность депрессии. Исходя из характеристик подтипов активируемых АКТГ рецепторов (меланокортиновые рецепторы), имеются основания предполагать, что не стимулирующие секрецию ГК противовоспалительные N-концевые фрагменты АКТГ могут также активировать негативную регуляцию ГГНС. В условиях острой активации ГГНС индуктором воспаления липополисахаридом (ЛПС) нами была обнаружена регуляция уровня кортикостерона в крови крысы системно вводимыми агонистами меланокортиновых рецепторов АКТГ(1–13) (α -меланоцитстимулирующий гормон, α -МСГ) и АКТГ(4–10), и получены свидетельства вовлеченности в данную регуляцию 3-го подтипа меланокортиновых рецепторов. В модели депрессивноподобного поведения, вызванного ЛПС, введение α -МСГ и АКТГ(4–10) ослабляло ядерный симптом депрессии ангедонии. В модели депрессии, вызванной хроническим стрессом, хронически вводимые α -МСГ, АКТГ(4–10) и клинически применяемый аналог АКТГ(4–10) Семакс предотвращали развитие ангедонии и снижение массы тела. Полученные данные указывают на роль меланокортиновой системы в регуляции поведенческих эффектов стресса и воспаления и могут являться основой для разработки нового подхода к фармакологической терапии психических расстройств, связанных со стрессом и воспалением.

Работа выполнялась при поддержке РФФИ (проект 13-04-01690-а).

Эпигенетические аспекты ацетилирования/деацетилирования гистонов

Дуля М. С.

*ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл., Красногорский р-н, пос. Светлые горы, Россия
e-mail: mdulya@gmail.com*

Молекулярной основой эпигенетики служит модификация активности генов, не затрагивающая базовую структуру ДНК, а в основном реализуемая посредством метилирования ДНК, ремоделирования хроматина и ацетилирования/деацетилирования гистонов. При этом ацетилирование гистонов приводит к индукции экспрессии генов, а метилирование — как к индукции, так и репрессии.

Наибольший интерес в наших исследованиях представляли процессы ацетилирования/деацетилирования гистонов, так как ацетилирование приводит к индукции экспрессии генов, вовлеченных в формирование химической чувствительности, канцерогенеза, нейрональной пластичности. Нарушение ацетилирования лежит в основе ряда нейродегенеративных патологий, сопровождающихся значительным ухудшением когнитивных функций.

Ингибиторы HDACs применяются для лечения раковых заболеваний, задерживая рост клеток и индуцируя их дифференцировку. Для блокирования HDACs используют бутираты, вальпроевую кислоту, трихостатин А (ТСА), вориностат (САНА), которые обладают специфичностью эффекта по отношению к определенным классам HDACs.

Нами была поставлена задача: установить корреляционные связи между уровнем ацетилирования гистонов ферментами гистонацетилтрансферазами (НАТ), гистондеацетилазами (HDAC) и экспрессией генов семейства N-ацетилтрансфераз человека (*NAT1*, *NAT2*, *NAT3*). Был выбран ряд синтетических производных молекул-кандидатов (дис-диаминдихлороплатина (II), металл-нитрозильный комплекс меди и 4-гидрокси-1-метил-4-фенилпиперидин-3-ил(фенил)метанол) и выполнена оценка влияния на ингибирующее действие HDAC и экспрессию генов семейства *NAT*. С применением прецизионных биоаналитических методов (масс-спектрометрии высокого разрешения, ИФА на магнитных частицах, ПЦР-РТ, вестерн-блоттинг) нами показана принципиальная корреляция воздействия ингибиторов HDACs с уровнем детоксикации ксенобиотиков и экспрессией генов семейства N-ацетилтрансфераз (*NAT1*, *NAT2*, *NAT3*) человека, вовлеченных в канцерогенез и патогенез эпигенетических нарушений.

В настоящее время нами ведутся исследования, направленные на изучение влияния процессов ацетилирования/деацетилирования (путем применения блокаторов гистондеацетилаз) и оценку индивидуальной чувствительности человека и животных к фармакологическим средствам и ксенобиотикам.

Индивидуальные механизмы стероидной резистентности при истинной акантолитической пузырчатке на рецепторном уровне

Духанин А. С., Теплюк Н. П., Лепехова А. А., Шимановский Н. Л.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия;
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия
e-mail: das03@rambler.ru

Истинная акантолитическая пузырчатка (ИАП) относится к тяжелым заболеваниям кожи. Системные глюкокортикоидные препараты остаются основными жизненноспасающими средствами, купирующие активные проявления ИАП. Часть больных не отвечает даже на очень высокие суточные дозы глюкокортикоидов, такие клинические ситуации обозначают термином «стероидрезистентная пузырчатка». Две изоформы (б и в) внутриклеточного глюкокортикоидного рецептора (ГР) являются результатом альтернативного сплайсинга. ГРб является классическим рецептором, в отсутствие гормона находится в цитоплазме клетки в комплексе с белками теплового шока и функционирует как лиганд-зависимый транскрипционный фактор. ГРв не способен связываться с гормоном, постоянно находится в ядре клетки и является доминантным ингибитором ГРб.

Целью работы явилось определение предикторов стероидной резистентности (СР) у больных истинной акантолитической пузырчаткой на рецепторном уровне.

Объектом исследования послужила группа пациентов со стероидчувствительной СР(-), ($n = 10$) и стероидрезистентной СР(+) формами ИАП ($n = 14$).

Для определения α - и β -изоформ ГР применялся метод ПЦР в режиме реального времени.

Результаты работы. Содержание мРНК α -изоформы рецепторов к глюкокортикоидам у гормончувствительных пациентов в среднем составляет 69,17 % (относительно экспрессии GAPDH) с интервалом значений [65,03; 80,28]. Обнаружено достоверное снижение мРНК α -изоформы у двух пациентов (52,85 %; 55,44 %; 50,23 %) из группы гормонрезистентных.

Содержание мРНК β -изоформы рецепторов к глюкокортикоидам у гормончувствительных пациентов в среднем составляет 33,99 % (относительно экспрессии GAPDH) с интервалом значений [15, 03; 40, 25]. Обнаружено достоверное увеличение мРНК β -изоформы у двух пациентов (48,36 %; 49,40 %) из группы гормонрезистентных.

Все выявленные изменения на рецепторном уровне лежат в основе механизмов формирования стероидной резистентности.

Можно предположить, что у данных больных именно патология рецепторов вызвала клиническую резистентность к СГК. У остальных резистентных к СГК 65 % больных патологии рецепторов не наблюдалось, что, вероятнее всего, связано с изменениями на пострецепторном уровне.

Клинико-фармакологические подходы к оптимизации эрадикационной терапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*

Елохина Е. В., Скальский С. В.

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия
e-mail: elochina@yandex.ru

Цель исследования: Изучение динамики клинической и эндоскопической картины язвенной болезни (ЯБ), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (НР), на фоне проводимой эрадикационной терапии (ЭТ) в зависимости от генотипа метаболизма омепразола.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, принадлежность к европеоидной расе, верифицированный результатами ФЭГДС диагноз ЯБ, ассоциированной с НР. Критерии исключения: наличие осложнений ЯБ на момент включения в исследование, аллергия на препараты, входящие в состав ЭТ; низкая комплаентность; ранее проведенная ЭТ первой линии.

Методы исследования: клинический, инструментальный, молекулярно-генетический. Всем пациентам была назначена ЭТ первой линии омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг, все препараты назначены 2 раза в день, длительность — 10 суток. В случае сохранения язвенного дефекта при контрольной ФЭГДС терапия омепразолом продолжалась до рубцевания язвы.

Результаты. При исследовании полиморфизма CYP2C19*2 установлено, что 71,4 % пациентов имели генотип быстрых (Б/М), 18,4 % — промежуточных (П/М), 10,2 % — медленных метаболизаторов (М/М). Ввиду схожей скорости метаболизма ИПП и ассоциацией скорости с эффективностью антисекреторной терапии у БМ и ПМ, эти пациенты были объединены в одну группу. Наиболее частой жалобой при включении в исследование была боль в эпигастрии, она беспокоила БМ/ПМ и ММ — в 88,5 и 87,5 % случаев ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,981$). Через 3 дня от начала терапии боль беспокоила 85,5 % БМ/ПМ и 75 % ММ ($\chi^2 = 0,16$, $p = 0,688$); через 7 дней — 50 % БМ/ПМ и 25 % ММ ($\chi^2 = 2,24$, $p = 0,134$); через 2 недели боль беспокоила только 25,44 % больных БМ/ПМ ($\chi^2 = 5,99$, $p = 0,014$). Исходная эндоскопическая картина: размеры язвенных дефектов у пациентов БМ/ПМ и ММ были сопоставимы. При гистобактериоскопии чаще выявлена средняя степень обсемененности: у 66,67 % БМ/ПМ и у 50 % ММ ($\chi^2 = 0,61$, $p = 0,434$); при уреазном тесте достоверных различий не получено. При проведении контрольной ФЭГДС рубцевания язвенных дефектов чаще удалось добиться в группе ММ ($\chi^2 = 4,59$, $p = 0,032$). При контрольных гистобактериоскопии и быстром уреазном тесте у БМ/ПМ эрадикация НР была неэффективной чаще ($\chi^2 = 5,30$, $p = 0,021$).

Выводы. На фоне лечения омепразолом в составе ЭТ установлено, что клиническая и эндоскопическая эффективность выше у пациентов ММ ИПП. Учитывая тождественность исходной клинической и эндоскопической картины, идентичность проводимой ЭТ, различия темпов регресса симптомов заболевания, вероятнее всего, объясняются различной скоростью метаболизма омепразола: эффективность минимальна у пациентов БМ/ПМ вследствие максимальной скорости метаболизма ИПП.

Значение взаимодействия местных анестетиков с психотропными и нейротропными лекарственными средствами в клинической практике

Емельянова Т. В., Лобанова Е. Г.

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия
e-mail: tvemelianova@gmail.com

Сочетание местных анестетиков (МА) со средствами для общей анестезии и премедикации широко используется при прове-

дении многокомпонентной анестезии в современной клинической практике. Наиболее перспективным направлением является сочетание различных видов регионарной анестезии с использованием МА и медикаментозной седации (бензодиазепины, барбитураты, опиоиды, ингаляционные анестетики и др.). Поэтому важнейшее значение в ряду факторов, способных модифицировать фармакодинамику как МА, так и психо- и нейротропных средств имеет их взаимодействие.

Среди источников информации о взаимодействии лекарственных средств (ЛС), наиболее достоверными являются инструкции для специалистов по медицинскому применению. Анализ инструкций ЛС, зарегистрированных в РФ, из базы данных РЛС показал, что прокаин усиливает угнетающие действие на ЦНС снотворных и общих анестетиков, лидокаин и прокаин — седативных средств, артикаин, бупивакаин и мепивакаин — ЛС, угнетающих ЦНС. Неоднозначны данные о взаимодействии с МА барбитуратов: как индукторы микросомальных ферментов печени они снижают эффективность лидокаина, что может потребовать увеличения его дозы, однако фенобарбитал усиливает действие МА, а при внутривенном введении гексобарбитала и тиопентала натрия на фоне лидокаина возможно угнетение дыхания. Сочетание ингаляционного анестетика галотана с бупивакаином повышает риск усиления кардиотоксичности последнего, а этанола с лидокаином — угнетения дыхательного центра. Особого внимания заслуживают данные о взаимодействии МА с бензодиазепинами, широко использующимися как для премедикации, так и для медикаментозной седации. Прокаин усиливает действие анксиолитиков на ЦНС, лоразепам — потенцирует действие МА, а при одновременном применении бупивакаина или лидокаина с мидазоламом необходимо уменьшение его дозы. Заслуживают внимания сведения о взаимодействии опиоидных анальгетиков и МА. На фоне морфина эффект МА усиливается. Аддитивный эффект опиоидных анальгетиков и бупивакаина или лидокаина используется при проведении эпидуральной анестезии, но при этом следует учитывать возможность дополнительного угнетения дыхания. Аддитивное угнетающее действие на ЦНС описано и для сочетания с опиоидными анальгетиками мепивакаина и прокаина.

Таким образом, данные, представленные в инструкциях зарегистрированных в РФ МА по их взаимодействию с психо- и нейротропными средствами, должны учитываться врачами при выборе наиболее адекватного персонифицированного варианта анестезии.

Эмоксипин снижает цитотоксическое действие доксорубина на культивируемые кардиомиоциты крысы

Ефремова А. С., Недорубова И. А., Шрам С. И.

*ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: ravennaru@rambler.ru*

Доксорубин (ДР) — широко используемый в клинической онкологии противоопухолевый препарат антрациклинового ряда. Кардиотоксические свойства ДР являются основным ограничивающим фактором его применения. Механизмы повреждающего действия ДР на кардиомиоциты, по-видимому, связаны со стимуляцией этим соединением окислительного и нитрозативного стрессов. Целью данной работы было исследование влияния лекарственного препарата эмоксипина на кардиотоксичность ДР с использованием первичных культур кардиомиоцитов, полученных из новорожденных крыс. Эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этил-пиридина гидрохлорид) — синтетический препарат с антигипоксическим, ангиопротекторным и противосвертывающим действием. Как антиоксидант он способен нейтрализовать перекисное окисление липидов, образование гидроксильных радикалов, первичных и вторичных радикалов пептидов. Нами было показано, что при 72-часовой инкубации ДР вызывал концентрационно-зависимое снижение жизнеспособности кардиомиоцитов (на 50–60 %) вплоть до концентрации ДР 1 мкМ, тогда как в диапазоне концентраций ДР 1–5 мкМ она практически не изменя-

лась, что может быть связано с наличием в культуре «примесных» клеток, более устойчивых к ДР по сравнению с кардиомиоцитами. Эмоксипин в концентрации 0,5 мМ статистически достоверно увеличивал выживаемость кардиомиоцитов (на 10–15 %) и снижал число апоптотических клеток по сравнению с культурами, инкубированными только с ДР. Другой известный антиоксидант, N-ацетилцистеин (биотиол, аналогичный глутатиону), в отличие от эмоксипина не оказывал заметного влияния на жизнеспособность клеток при совместной инкубации с ДР. Ввиду того что эмоксипин обладает разными активностями и, возможно, имеет несколько мишеней фармакологического действия, нельзя однозначно утверждать, что выявленные нами *in vitro* кардиопротекторные эффекты этого препарата однозначно связаны с его антиоксидантными свойствами. Выяснение механизма кардиопротекторного действия эмоксипина является предметом наших дальнейших исследований.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 14-04-90450 и 13-04-40083-Н) и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Актуальные задачи оценки генотоксичности в генеративных клетках

Жанатаев А. К., Даугель-Дауге Н. О., Анисина Е. А., Дурнев А. Д.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: aghanataev@yandex.ru*

Оценка генетической безопасности является обязательной составной частью системы доклинического изучения безопасности лекарственных средств. Инновационное развитие современной фармакологии наряду с развитием новых представлений о патогенетической роли генотоксических событий требуют совершенствования существующей методологии. Одной из важнейших задач является разработка новых методологических подходов к оценке генотоксичности в генеративных клетках. Регламентированный на сегодня тест на индукцию доминантных летальных мутаций в силу ряда значимых недостатков не позволяет в полной мере оценить вероятные генотоксические риски, что требует разработки новых методологических подходов.

В рамках обозначенной проблематики в лаборатории активно ведутся исследования по оптимизации существующих методов и валидации и внедрению новых.

На сегодняшний день усовершенствована методика цитогенетического анализа в сперматогониях и сперматоцитах мышей. Методика позволяет получать высококачественные микропрепараты метафаз сперматогониев и сперматоцитов на стадиях мейоза I и мейоза II. Ведутся исследования по верификации методики. Оптимизирован метод ДНК-комет для оценки ДНК-повреждений в сперматогониях и сперматоцитах. Проводятся исследования по отбору и верификации методов для оценки целостности ДНК сперматозоидов.

Особое внимание уделяется практически не изученной проблеме оценки генотоксических событий в ооцитах. Разработана и предложена методика регистрации цитогенетических эффектов в ооцитах мышей. С целью верификации методики оценены кластерные и анеугенные эффекты широкого ряда модельных генотоксикантов. Как новая задача определен поиск подходов к оценке первичных ДНК-повреждений в ооцитах.

В рамках генотоксикологических исследований в лаборатории ведутся исследования по новой проблематике — поиску и разработке методов по оценке риска вертикального переноса в половые клетки последовательностей лекарственных препаратов для генной терапии.

Фармакокинетическое взаимодействие афобазола с маркерным субстратом изоформы цитохрома P450 CYP2C9

Жердев В. П., Грибакина О. Г.,
Колыванов Г. Б., Литвин А. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: zherdevpharm@mail.ru

На крысах изучено влияние афобазола на изоформу цитохрома P450 CYP2C9. Возможные эффекты (индуцирующий/ингибирующий) афобазола оценивали по метаболическим отношениям (МО) метаболита лозартана (Е-3174) к неизмененному лозартану в плазме крови и моче. Сравнительный анализ результатов, полученных в данных биосредах крыс показал, что в обоих случаях со значительным увеличением дозы афобазола появляется индуцирующий эффект. Оценку активности изоформы CYP2C9 можно проводить по данным полученным в любой из используемых биожидкостей.

Оценка МО по данным экскреции с суточной мочой показала, что афобазол в эффективной, анксиолитической дозе 5 мг/кг (3 раза в день в течение 4 сут) не вызывает изменения активности изофермента CYP2C9. При этом увеличение дозы анксиолитика до 75 мг/кг вызвало индуцирующий эффект. Увеличение дозы до 125 мг/кг вело к снижению выраженности этого эффекта. Установлено, что продолжительность введения афобазола (3 или 4 дня) в дозе 25 мг/кг не влияет на выраженность индуцирующего эффекта изофермента CYP2C9.

Оценка МО по результатам, полученным по плазме крови показала, что после введения афобазола в дозе 5 мг/кг, 3 раза в день в течение 4 суток фармакокинетическое взаимодействие с препаратом-маркером не выявлено. Субхроническое введение афобазола в дозе 25 мг/кг оказывает индуцирующий эффект на активность изофермента CYP2C9, достоверно изменяя величины фармакокинетических параметров лозартана и его метаболита.

На примере афобазола с использованием стандартных модификаторов и субстратного маркера апробирована методология изучения *in vivo* влияния лекарственного средства на изоформу CYP2C9.

Известно, что эффективная, анксиолитическая доза афобазола 5 мг/кг у крыс соответствует терапевтической дозе для человека — 10 мг. Учитывая высокую степень гомологичности изоформы CYP2C9 у крыс и человека, можно предположить, что терапевтическая доза афобазола для человека также не будет вызывать изменений активности данной изоформы. По-видимому, афобазол в дозе 10 мг (3 раза в день) можно применять в сочетании с препаратами, метаболизируемыми данным изоферментом. Многократное увеличение дозы афобазола может привести к снижению эффективности терапии препаратами-субстратами изофермента CYP2C9.

Влияние афобазола и бетаина на когнитивные нарушения у потомства крыс в модели стрептозотоцинового диабета

Забродина В. В., Шредер Е. Д.,
Шредер О. В., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: zabrodinavv@gmail.com

Целью работы явилась оценка влияния афобазола и бетаина на когнитивные нарушения у потомства крыс в модели стрептозотоцинового диабета. В работе использовали беспородных белых крыс массой 250 – 300 г. (питомник «Столбовая»). Модель экспериментального диабета получали однократным в/б введением стрептозоточина в дозе 40 мг/кг в первый день беременности. Крысам I группы (контроль) в 1 день беременности в/б вводили физиологический раствор и с 1 по 19 день — aqua distillate, *per os*. Крысам II группы (стрептозотоциновая модель) в 1 день — в/б стрептозоточин и с 1 по 19 день — aqua distillate, *per os*. Крысам III и IV опытных групп в 1 день — в/б стрептозоточин и с 1 по 19 день — афобазол, *per os*, в дозах 10 и 50 мг/кг, соответственно. Крысам V и VI опытных групп в 1 день — в/б стрептозоточин и с 1 по 19 день — бетаин, *per os*, в дозах 50 и 100 мг/кг, соответст-

венно. Исследование когнитивной деятельности потомства крыс проводили на модели формирования пищевого навыка в условиях свободного выбора в установке «Ж-образный лабиринт» (НПК «Открытая Наука», Россия).

Формирование пищевого навыка у потомства крыс оценивали по динамике снижения времени достижения и увеличению частоты взятия пищевого подкрепления в процессе обучения. У потомства контрольной группы целенаправленное выполнение когнитивной задачи наблюдалось с 1-го дня тестирования, максимальное число находений пищи у самок (φF_1) и самцов (σF_1) отмечено со 2-го дня обучения. Потомство II группы отличалось повышенной тревожностью и удлинением латентного периода обучения, только на 4-й день обучения было зарегистрировано максимальное число находения пищевого подкрепления и минимальное время достижения пищи. У самок (φF_1) III и IV групп достоверное снижение времени достижения пищевого подкрепления наблюдалось с 3-го и 2-го дня тестирования, максимальное число находений пищи отмечено с 3-го и 1-го дня обучения, соответственно. У самцов (σF_1) III и IV групп минимальное время достижения пищи установлено на 4-й и 5-й дни тестирования, максимальное число находений пищевого подкрепления наблюдалось со 3-го и 2-го дней тестирования. У самцов (σF_1) и самок (φF_1) V и VI групп достоверное снижение времени достижения пищевого подкрепления отмечено с 3-го и 1-го дней, максимальное число взятий пищи у самок (φF_1) V и VI группы отмечено с 3-го и 4-го дней обучения, у самцов (σF_1) с 4-го и 1-го дней, соответственно.

Таким образом, афобазол и бетаин нивелируют когнитивные нарушения, проявляющиеся в постнатальный период развития крыс на фоне стрептозотоцинового диабета.

Исследование нейротропной и нефротропной активности густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного

Зайцева Е. Н., Дубищев А. В., Куркин В. А.,
Правдивцева О. Е.

Самарский государственный медицинский университет,
Самара, Россия
e-mail: 13zen31@mail.ru

Введение. В настоящее время поиска препаратов, воздействующих на различные структуры мозга, улучшающих умственную деятельность, память, препятствующих возникновению депрессивных состояний, повышающих общую сопротивляемость внешним воздействиям, является актуальным. Предпочтение отдается препаратам, обладающим комбинированным действием. Одним из них является густой экстракт боярышника.

Цель работы — исследование антидепрессантной и диуретической активности густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах массой 200 – 220 г с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Антидепрессантную активность определяли в тесте «Отчаяния» после 5 дневного внутрижелудочного введения экспериментального препарата в дозе 25 мг/кг на фоне 1 % водной нагрузки. Препаратом сравнения служил амитриптилин в пороговой дозе 5 мг/кг. Диуретическую активность определяли в хронических опытах после однократного внутрижелудочного введения экспериментального препарата в дозе 20 мг/кг на фоне 3 % водной нагрузки. Препаратом сравнения служил дихлоротиазид в аналогичной дозе. Животных помещали в обменные клетки для сбора мочи на 24 ч. Определяли диурез, натрийурез, калийурез и креатининурез. Проводили статистическую обработку полученных результатов экспериментов по критерию Манна – Уитни.

Результаты. Густой экстракт боярышника в тесте «Отчаяния» достоверно увеличивал время активных попыток животных выбраться из воды с $87,29 \pm 6,00$ с в контроле до $136,14 \pm 10,02$ с в опыте (на 56 %, $p = 0,001$). Причем среднее время активных движений крыс, получавших амитриптилин составило $111,00 \pm 5,11$ с, что на 27 % больше показателей водного контроля ($p = 0,011$). Следовательно, антидепрессантная активность густо-

го экстракта боярышника в дозе 20 мг/кг сравнима с эффектом амитриптилина в пороговой дозе 5 мг/кг. Экспериментальный препарат в дозе 20 мг/кг за 24 ч эксперимента также достоверно стимулировал диурез (на 58 %), натрийурез (на 42 %), калийурез (на 25 %) и креатининуризу (на 48 %) в опытной группе по сравнению с водным контролем ($p = 0,05$). Препараты сравнения гидрохлоротиазид в аналогичной дозе способствовал росту суточных показателей диуреза, натрийуреза и калийуреза (на 40 %, 54 и 55 % соответственно, $p = 0,05$), креатининуризу при этом изменялся недостоверно.

Заключение. Густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного оказывает комплексное нейротропное и нефротропное действие на живой организм.

Методология оценки нейротоксичности в соответствии с требованиями GLP ОЭСР в испытательном центре доклинических исследований ФГБУН ИТ ФМБА России

Зайцева М. А., Петров А. Н., Шевчук М. К., Иванов М. Б., Кашина Т. В.,

Пикалова Л. В., Потапенко Е. Г.

ФГБУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

При изучении новых нейрорепродуктивных средств обязательным элементом тестирования является оценка влияния на центральную нервную систему, в том числе, возможных негативных характеристик, поведенческих или неврологических отклонений. Современные требования по проведению данного вида тестирования регламентируются европейскими стандартами GLP ОЭСР (метод № 424), как элемент национальной программы по внедрению принципов надлежащей лабораторной практики GLP в России. Использование данного метода предполагает отличия по сравнению с существующими отечественными подходами в части уровня доз, количества животных и критериев оценивания. Согласно данному методу исследуемое вещество вводят нескольким группам лабораторных животных в определенном диапазоне доз в течение периода до одного года и более. В течение каждого периода наблюдения оценивается целый ряд моделей поведения. По окончании испытания выборку животных каждого пола из каждой группы подвергают перфузии *in situ*, препарируют и исследуют отделы головного мозга, спинного мозга и периферических нервов. Для проведения испытания используют стандартные лабораторные линии молодых половозрелых здоровых особей. Убывающая последовательность доз выбирается таким образом, чтобы продемонстрировать любой эффект, зависящий от дозы, и при наименьшей дозе — уровень воздействия, при котором не наблюдается никаких неблагоприятных эффектов (NOAEL). Период наблюдений за животными охватывает весь период дозирования. Результаты обследования регистрируются с использованием системы подсчета, в которой предусмотрены критерии или количественные шкалы для каждого измерения в обследовании. Клиническое и офтальмологическое обследование проводится квалифицированными независимыми со-исследователями, не участвующими в настоящем испытании. Нейрогистопатологическое обследование проводится для отделов центральной и периферической нервной системы, включая образец сосудов ЦНС и скелетных мышц, в том числе икроножных мышц. Результаты исследования оцениваются с точки зрения частоты, тяжести и корреляции нейрорепродуктивных и нейрорепродуктивных эффектов, а также нейрорепродуктивных и электрофизиологических эффектов. Данная методика внедрена и используется в базе испытательного центра доклинических исследований ФГБУН ИТ ФМБА России при изучении как новых нейрорепродуктивных препаратов, так и для оценки безопасности кандидатов новых лекарственных веществ.

Аналгетическое действие тропалгина у животных с различным болевым порогом

Зарубина И. В., Федорова О. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru

Цель работы заключалась в изучении аналгетического действия нового соединения тропалгина, синтезированного в отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, (Санкт-Петербург), при термической и невропатической боли у животных с различным болевым порогом.

У выделенных в тесте tail-flick высокочувствительных (ВЧ) к боли животных регистрировали в тесте «горячая пластинка» (hot plate) более быстрое проявление болевых реакций, чем у низкочувствительных (НЧ) к боли крыс. Введение животным тропалгина (2 мг/кг, в/бр) за 20 мин до моделирования термической боли увеличивало латентное время болевых реакций у ВЧ крыс в 3 раза больше, чем у НЧ. Тропалгин в дозе 2 мг/кг проявлял 55 % аналгетическую активность у ВЧ к боли крыс и 50 % активность у НЧ к боли животных. Продолжительность аналгетического действия тропалгина у ВЧ к боли крыс больше по сравнению с НЧ к боли животными. Коэффициент аналгезии при введении тропалгина у ВЧ крыс составлял 48 %, у НЧ крыс — 30 %. Аналгетическое действие при термической боли тропалгина было сопоставимо с эффектами препарата сравнения метамизолом натрия (50 мг/кг), за исключением его более выраженных эффектов у ВЧ к боли крыс.

У части животных моделировали периферический невропатический болевой синдром (НБС) путем перерезки под эфирным наркозом левого седалищного и подкожного (saphenous) нерва на уровне подколенной ямки. У ВЧ крыс НБС развивался быстрее и интенсивнее. В группе НЧ к боли животных регистрировали аутомии в 60 %, у ВЧ крыс — в 80 % случаев. Наибольшая интенсивность аутомии и механической аллодинии в обеих группах наблюдали на 21 сутки после операции. Введение животным до моделирования НБС тропалгина (2 мг/кг, в/бр) не уменьшало проявления НБС у ВЧ и НЧ животных. На фоне действия препарата сравнения тримеперидина (2 мг/кг, в/бр) интенсивность аутомии на протяжении 21 дня снижалась в равной степени в обеих группах животных. Введение тропалгина (2 мг/кг) с тримеперидином (0,2 мг/кг) оказывало антиноцицептивное действие, более выраженное у ВЧ, чем у НЧ к боли крыс. Сочетание опиоидного аналгетика тримеперидина с неопиоидного тропалгина обеспечивает мультимодальное воздействие на боль, позволяет уменьшить дозы опиоидного аналгетика и в конечном итоге повысить эффективность обезболивания.

Взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю

Застрожин М. С.^{1,2}, Гришина Е. А.¹, Сычев Д. А.¹, Савченко Л. М.¹, Брюн Е. А.²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва, Россия

² Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Актуальность. Галоперидол — один из наиболее часто используемых «типичных» антипсихотических препаратов, обладает мощным антипсихотическим действием, посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. Прием галоперидола может сопровождаться серьезными нежелательными лекарственными реакциями со стороны большей части органов и систем. Галоперидол является субстратом Р-гликопротеина, синтез которого кодируется геном ABCB1. Различные генотипы по полиморфному маркеру 3435C>T гена ABCB1 ассоциируются с разной активностью Р-гликопротеина, что, в свою очередь, может оказывать влияние на метаболические процессы, которым подвергается галоперидол в организме человека, на его профиль эффективности и безопасности.

Цель. Оценить взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период обострения патологического влечения.

Методы. В исследовании принимало участие 15 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю, получающих галоперидол в таблетированной (7 чел.) и инъекционной (8 чел.)

формах в период обострения патологического влечения. Проведение генотипирования по выбранному полиморфизму *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) производили с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR). Оценка эффективности галоперидола осуществлялась с помощью международных психометрических шкал (шкала определения степени выраженности патологического влечения к наркотику Национального научного центра наркологии МЗ РФ, шкала тревоги Гамильтона (HARS)). Профиль безопасности оценивался с помощью шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale). Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения. Чем выше балл, тем влечение более выражено. В работе наблюдали за динамикой изменения клинической картины влечения путем вычисления разницы баллов по шкалам. Чем больше разница в баллах, тем более выраженные изменения в клинической картине, тем выше эффективность терапии. Статистический анализ производился с помощью непараметрического аналога *t*-теста Стьюдента *U*-теста Манна – Уитни.

Результаты. Анализ данных показал статистически значимую разницу в профиле эффективности и безопасности галоперидола у пациентов с генотипами *CC* и *TT* по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCB1*: по шкале патологического влечения — $10,78 \pm 0,28$ (*CC*) vs. $11,85 \pm 0,49$ (*TT*), $p = 0,014$, шкале тревоги HARS $11,04 \pm 0,61$ (*CC*) vs. $12,21 \pm 0,59$ (*TT*), $p = 0,037$, шкале UKU Side-Effect Rating Scale $16,64 \pm 0,56$ (*CC*) vs. $19,37 \pm 0,86$ (*TT*), $p = 0,003$.

Выводы. Полученные данные демонстрируют наличие взаимосвязи между генотипом *ABCB1* по полиморфному маркеру 3435C>T и профилем эффективности и безопасности галоперидола при купировании обострения патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью. У пациентов с генотипом *TT* эффективность терапии галоперидолом достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *CC*, что, скорее всего, связано с более низкой активностью *P*-гликопротеина, как следствие, во-первых, низкой скоростью выведения галоперидола из организма и повышением уровня его концентрации в плазме крови, во-вторых, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Для повышения уровня достоверности необходимо проведение дальнейших исследований с большим числом пациентов.

Влияние профиля межполушарной асимметрии на прогноз эффективности противосудорожной терапии у больных фармакорезистентной эпилепсией

Земляная А. А., Калинин В. В.

*Московский НИИ психиатрии — филиал «Федерального Медицинского Исследовательского Центра психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия
e-mail: a.zemlyanaya@mail.ru*

Эпилепсия является наиболее распространенным и инвалидирующим среди хронических неврологических заболеваний, с высокой долей (до 20 – 30 %) фармакорезистентных форм. Одним из подходов к изучению механизмов эпилептогенеза, нейробиологических основ фармакорезистентности и способов персонализации терапии является исследование структурно-функциональной организации мозга. Имеющиеся данные об особенностях биохимических, гормональных, иммунологических процессов у лиц с синистральными признаками позволяют предположить отсутствие идентичности в фармакокинетике, эффективности и переносимости препаратов у больных с различными профилями межполушарной организации.

Проведено исследование взаимосвязей между профилем межполушарной асимметрии и степенью эффективности антиэпилептической терапии. В исследование включены 108 больных парциальной эпилепсией (44 мужчины, 64 женщины; 83 праворуких, 25 леворуких). Терапевтическая динамика оценивалась по проценту редукции припадков через 12 месяцев после адекватной коррекции терапии, проведенной в соответствии со стандартами Между-

народной противоэпилептической лиги (ILAE). Статистический анализ проводился с помощью метода MANOVA.

Наиболее прогностически благоприятной комбинацией оказалось сочетание мужского пола, праворукости и левостороннего фокуса эпилептической активности. Наименьшая длительность ремиссии и степень редукции припадков отмечалась у праворуких мужчин с фокусом в правой височной доле и леворуких мужчин с фокусом в левой височной доле, а также у леворуких женщин с левосторонней локализацией очага.

При отсутствии различий в эффективности терапии в отношении генерализованных приступов, у леворуких больных отмечалась значительно меньшая, чем у правшей, редукция парциальных припадков (снижение частоты парциальных приступов после коррекции терапии у левшей в среднем составило 24,6 % против 71,0 % у правшей, $p = 0,001$).

Анксиолитическая активность пептида HLDF-6 и его влияние на нейрорецепторные системы мозга мышей Balb/c и C57Bl/6

Золотарев Ю. А.¹, Ковалёв Г. И.², Кост Н. В.³, Воеводина М. Э.³, Соколов О. Ю.³, Дадаян А. К.¹, Кондрахин Е. А.², Васильева Е. В.², Богачук А. П.⁴, Липкин В. М.⁴, Мясоедов Н. Ф.¹

¹ ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия;

² ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия;

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

⁴ ФГБУН Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
e-mail: zolya@img.ras.ru

Объектом данного исследования явилась амидная форма пептида HLDF-6 (TGENHR-NH₂), который представляет собой фрагмент фактора дифференцировки HLDF и обладает широким спектром ноотропной и нейропротективной активности. Впервые показано, что амидная форма гексапептида HLDF-6 обладает также высокой противотревожной активностью. В тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» исследуемый пептид демонстрирует анксиолитический эффект, сравнимый, и в ряде случаев превосходящий активность препарата сравнения — диазепама. Фармакологическое действие пептида более выражено и наступает быстрее при интраназальном, чем при внутривенном введении. Хроническое введение пептида TGENHR-NH₂ не вызывает никаких патологических изменений, причем, как в дозе, эквивалентной предполагаемой терапевтической (300 мкг/кг), так и в превышающей ее пятикратно. С помощью радиорецепторного метода показано, что субхроническое системное введение пептида TGENHR-NH₂ в ежедневной дозе 100 мкг/кг приводит к увеличению плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе мышей линии Balb/c, обладающих высокой тревожностью, и не оказывает влияния на мышей линии C57Bl/6. Субхроническое введение пептида TGENHR-NH₂ не оказывает влияния на плотность ГАМК- и никотиновых холинорецепторов, но сопровождается снижением плотности 5-HT₂ серотониновых рецепторов в префронтальной коре у мышей обеих линий. Из анализа влияния субхронического введения пептида на плотность рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе мозга мышей сделан вывод о том, что механизм формирования специфической анксиолитической активности пептида TGENHR-NH₂ может включать воздействие на глутамат- и серотонинергическую системы. Обнаружение дополнительного вида психотропной активности делает гексапептид TGENHR-NH₂ перспективным для создания лекарств на его основе и внедрения в клиническую практику для коррекции психических и неврологических расстройств.

Работа поддержана программой Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» на 2012 – 2014 гг.

Пролинспецифические протеиназы как патогенетические маркеры при экспериментальном геморрагическом инсульте. Нейропротективный эффект ингибиторов пролилэндопептидазы

Золотов Н. Н., Литвинова С. А., Галаева И. П., Позднеев В. Ф., Гарибова Т. Л., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: n_n_zolotov@yahoo.com

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения около 15 млн человек в мире ежегодно сталкиваются с инсультом, из них 5 млн погибают, а еще 5 млн полностью обездвижены. Эта патология занимает четвертое место в мире среди заболеваний по количеству смертельных исходов.

Пролинспецифические протеиназы — дипептидилпептидаза-IV (ДПП-4) и пролилэндопептидаза (ПЭП), а также гидролизующие ими пептиды включены в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний, ишемии миокарда и мозга, гипоксии новорожденных. Их эндогенными субстратами являются интерлейкины, инкретины, тахикитины и ангиотензины. Сведения об изменении активности этих ферментов при экспериментальной и клинической патологии часто противоречивы.

При изучении изменений активности ПЭП и ДПП-4 у крыс с посттравматической интрацеребральной гематомой (модель геморрагического инсульта) наблюдали достоверное увеличение активности первого фермента и снижение активности второго в плазме крови. Полученные результаты позволили предположить наличие возможного терапевтического эффекта у ингибиторов ПЭП при инсульте.

Динамику развития нарушений, вызванных интрацеребральной посттравматической гематомой, а также влияние конкурентного ингибитора ПЭП (Z-Met-Prd-N, $IC_{50} = 2$ нмоль/л) на поведение крыс наблюдали в течение 14 суток после операции с регистрацией поведения и состояний животных на первые, третьи, седьмые и четырнадцатые сутки. Ингибитор в дозе 1 мг/кг не влиял на поведение крыс с инсультом в лабиринте, а в дозе 5 мг/кг значительно ($P < 0,01$) увеличивал время пребывания в открытых рукавах лабиринта. Нимодипин слабо влиял на этот показатель только в большой дозе. Ингибитор ПЭП в дозе 1 мг/кг достоверно снижал гибель животных с экспериментальным инсультом, полностью устранял тяжелые неврологические отклонения, улучшал процессы обучения и памяти. Эталонный препарат сравнения, нимодипин, используемый в клинике при лечении ишемических и геморрагических инсультов в низкой дозе не оказывал влияния на выживаемость животных.

Полученные результаты указывают на перспективность изучения ингибиторов ПЭП для патогенетической коррекции неврологических нарушений при геморрагическом инсульте.

Опыт применения средства ранней патогенетической терапии острой лучевой болезни с учетом индивидуальной реактивности организма

Иванов И. В.

ГНЦ РФ — ИМБП РАН; НИИ медицины труда, Москва, Россия
e-mail: ivanov-iv@yandex.ru

При значительной вариабельности целевых и психотропных эффектов противолучевых средств использование лечебных препаратов до настоящего времени при лечении лучевых поражений производится, в основном, при стандартных дозировках. Цель работы — обоснование нового подхода к индивидуализации применения средства ранней патогенетической терапии у животных с разной индивидуальной реактивностью организма.

В экспериментах на собаках-самцах, организованным профессором А. В. Иванченко, оценивались противолучевая эффективность брюшнотифозной вакцины с секстаанатоксином (комплекс БТС). Предварительно оценивали реактивность организма по изменению количества лейкоцитов в крови и кортизола в сыворотке через 1 и 2 ч после подкожного введения адреналина в 0,1 % растворе подкожно 0,03 мг/кг. Непосредственно перед введением комплекса БТС готовили из 50 мл брюшнотифозной вакцины и 1500 мг сухого секстаанатоксина, применяли подкожно 0,13 мл/кг массы тела (1 доза).

После импульсного облучения собак (21-контроль, 15-опыт) в дозе 2,5 Гр выявлено снижение среднегрупповой смертности с 33 % в контроле до 13 % в группе собак, леченных комплексом БТС, при этом эффект был максимален у гипореактивных (ГП) животных. У гипер (ГР) и нормореактивных (НР) животных, по сравнению с гипореактивными в большей мере были выражены негативные побочные эффекты (снижение пищевой возбудимости, гиподинамия, гипертермия, диарея и лейкопения по сравнению с контролем облучения).

В ходе поискового исследования была оценена эффективность комплекса БТС при применении в дозах, зависящих от уровня реактивности животных после воздействия импульсного излучения 3,9 Гр (31 — контроль, 18-опыт со стандартными дозировками, 18 — опыт с индивидуальными дозировками: ГР-0,2 дозы, НР-0,8 дозы, ГП-1,5 дозы). Введение комплекса БТС в уменьшенной дозе ГР и НР собакам несколько отсрочило у них начало клинических проявлений ОЛБ и увеличило среднюю продолжительность жизни (СПЖ), особенно у ГР собак, а также уменьшило раннюю гибель животных этих групп по сравнению с применением комплекса БТС в стандартной дозировке. Увеличение дозы комплекса БТС у ГП собак способствовало уменьшению частоты отдельных симптомов ОЛБ и их более позднему началу, уменьшению смертности и увеличению СПЖ. В итоге применение после облучения комплекса БТС в дозах, учитывающих реактивность организма, привело к уменьшению среднегрупповой смертности собак с 97 до 89 и увеличению СПЖ с 11,4 до 14,1 сут, соответственно в контрольной и опытной группах животных.

Активность пролинспецифических протеиназ в плазме крови крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона

Иванова Е. А., Золотов Н. Н., Капица И. Г., Вальдман Е. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Пролинспецифические протеиназы дипептидилпептидаза-4 (ЕС 3.4.14.5, DPP-4) и пролилэндопептидаза (ЕС 3.4.21.26, PEP), а также гидролизующие ими пептиды включены в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.). Так, эндогенными субстратами DPP-4 и PEP, вовлеченными в патогенез нейродегенеративных процессов, являются интерлейкины, вещество P, нейропептид Y и др. Однако сведения об изменении активности DPP-4 и PEP при экспериментальной и клинической патологии часто противоречивы.

Цель работы — оценить активность DPP-4 и PEP в плазме крови аутобредных крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона разной степени тяжести. В качестве модели болезни Паркинсона средней степени тяжести использована индуцированная системным введением ротенона модель (2,75 мг/кг/день/7 дней внутрибрюшинно) — плазма крови крыс взята на 20 день опыта. Болезнь Паркинсона, индуцированная 6-гидроксидофамином (6-ГОДА, 12 мкг токсина вводили в средней переднемозговой пучок левого полушария), была выбрана в качестве модели тяжелой формы болезни Паркинсона — плазма крови крыс взята на 35 день опыта. Активность DPP-4 и PEP определяли флуориметрически.

Результаты. У крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона средней степени тяжести активность PEP повышалась на 44,3 % относительно интактных животных ($p < 0,05$). Учитывая, что PEP ускоряет агрегацию α -синуклеина, его усиленная аккумуляция в ЦНС животных с ротеноновой моделью, вероятно, объясняется увеличением активности фермента. Активность DPP-4 крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона не отличалась от интактных крыс. У крыс с 6-ГОДА-индуцированной болезнью Паркинсона активность PEP достоверно не изменялась относительно ложно оперированных животных. Однако у животных с тяжелой формой болезни Паркинсона обнаружено достоверное увеличение активности DPP-4 на 17,2 % по сравнению с ложно оперированными крысами.

Таким образом, у крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона разной степени тяжести изменялась активность пролинспецифических протеиназ DPP-4 и PEP. При экспериментальной болезни Паркинсона средней степени тяжести (ротеноновая мо-

дель) повышалась активность PER, а при тяжелой форме болезни Паркинсона (6-ГОДА-индуцированная модель) увеличивалась активность DPP-4.

Генетический риск развития тяжёлых осложнений синдрома отмены алкоголя: роль генов SLC6A3/DAT1 (40-bp VNTR и rs27072) и DBH (rs161115)

Иващенко Д. В.^{1,3}, Шувалов С. А.2, Чупрова Н. А.¹, Бродянский В. М.¹, Кибитов А. О.¹

¹ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии, Москва, Россия;

² ГАУЗ «Щёлковский районный наркологический диспансер» Департамента здравоохранения Московской области, Щёлково, Московская область, Россия;

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Причины и факторы риска развития тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя (СОА) остаются малоизученными. Показано генетическое влияние в виде специфических полиморфных вариантов генов преимущественно дофаминовой (ДА) нейромедиаторной системы. Наиболее вероятными генами-кандидатами являются гены белка-транспортера ДА SLC6A3/DAT1 и фермента дофамин-β-гидроксилазы (DBH).

Цель. Изучить связь полиморфизма генов SLC6A3 (40-bp VNTR и rs27072) и DBH (rs161115) с риском развития тяжёлых осложнений СОА.

Материалы и методы. Изучены 267 стационарных пациентов с алкогольной зависимостью 2-й стадии (F 10.2, 43,58 ± 11,87 лет), мужчины, этнические русские, без коморбидной психической патологии и других видов химической зависимости. Диагностические группы: СОА с судорожными припадками (F 10.31, n = 15), СОА с наличием делирия или галлюциноза (F 10.40 + F 10.45 + F 10.52, n = 92) и СОА с делирием и судорожными припадками (F 10.41, n = 23). Контрольная группа: «СОА неосложненный» (F 10.30; n = 136). Все пациенты были генотипированы с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикционного анализа.

Результаты. Частота аллеля VNTR*9R была достоверно выше в группе F 10.31 (43 %) по сравнению с F 10.30 (20 %; p = 0,01) и F 10.41 (17 %; p = 0,027). Частота аллеля C 1394522C>T в группе с диагнозом F 10.31 составила 92 %, и достоверно отличалась от группы F 10.41 (59 %; p = 0,01), а носители аллеля T (генотипы СТ + ТТ) преобладали в группе F 10.41 (65,2 и 16,7 % (F 10.31), p = 0,043). Логистический регрессионный анализ с группой F 10.30 в качестве контрольной подтвердил, что имеются близкие к достоверным тренды связи риска развития диагноза F 10.31 с генотипом VNTR*9R/9R (p = 0,06) и F 10.41 с генотипом -1021 C/T*CC (p = 0,056).

Выводы. Полиморфные варианты генов белка-транспортера ДА и фермента дофамин-β-гидроксилазы (DBH) связаны с генетическим риском развития тяжелых осложнений СОА. Продолжение исследования на расширенных выборках даст возможность валидации полученных генетических маркеров для использования в целях ранней профилактики и клинического прогноза.

Разработка методики определения примесей в таблетках нового вещества с к-опиодной агонистической активностью РУ-1205 методом градиентной ВЭЖХ

Илларионов А. А., Грушевская Л. Н., Гаева Л. М., Сергеева М. С., Толкачева А. В., Авдюнина Н. И., Пятин Б. М., Богунова И. В., Алексеев К. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: otorpharm@mail.ru

Цель. Разработка методики определения посторонних примесей в таблетках нового производного имидазобензимидазола РУ-1205 методом градиентной ВЭЖХ.

Материалы и методы. Анализ проведен на серийных образцах таблеток РУ-1205 (дигидрохлорид 2-(4-фторфенил)-9-морфо-

линоэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола) 10 мг, покрытых оболочкой. В качестве свидетелей использованы исходные и промежуточные продукты синтеза субстанции: 2-аминобензимидазол (I), 2-амино-1-морфолиноэтилбензимидазол (II) и бромид 2-амино-1-морфолиноэтил-3-(4-фторфенил)бензимидазолия (III). Разделение проведено на жидкостном хроматографе Golden System (Beckman Coulter, Inc., США) со спектрофотометрическим детектором в градиентном режиме, колонка 250 × 4,6 мм, BDS Hypersil C18, 5 мкм (Thermo scientific), подвижная фаза: ацетонитрил — 0,015 М раствор калия фосфорнокислого двузамещенного с рН 7,1 в соотношениях 10:110 (фаза А) и 80:40 (фаза В). Линейный градиент с 4 до 11 мин от 0 до 100 % фазы В, время анализа 20 мин, скорость потока подвижной фазы — 1 мл/мин, температура колонки комнатная, длина волны детектирования — 275 нм, концентрация РУ 1205 в пробе 1 мг/мл, экстракция проводилась смесью метанол — вода (1:1).

Результаты и обсуждения. Разработанная методика позволила разделить РУ 1205 и технологические примеси: относительные времена удерживания примесей составляют 0,59 ± 0,01 (I); 0,73 ± 0,01 (II), 0,87 ± 0,01 (III). Линейная зависимость площади пика от концентрации для примесей доказана в пределах интервала от 0,005 до 0,06 мг/мл, коэффициенты корреляции не менее 0,998. Пределы обнаружения примесей: 0,0012 мкг (I), 0,0016 мкг (II) и 0,002 мкг (III). Компоненты плацебо не мешали анализу. Относительная ошибка измерения на модельных смесях не превышала 6,5 % для концентрации примесей 0,015 мг/мл в пробе, 6,5 % для концентрации примесей 0,010 мг/мл и 13 % для 0,005 мг/мл. В образцах таблеток РУ 1205 обнаружена примесь II в содержании 0,15 и менее, однако в субстанции присутствовали другие примеси, идентифицировать которые не удалось. Содержание единичной примеси не превышало 0,15 %, а сумма примесей — 0,3 %.

Вывод. Проведено хроматографическое разделение РУ-1205 и технологических примесей в градиентном режиме методом ВЭЖХ, разработана методика определения посторонних примесей в таблетках РУ-1205. Определено содержание примесей в серийных образцах таблеток, идентифицирована примесь II, содержание которой не превышало 0,15 %.

Индивидуальные эффекты флуоксетина на реализацию условного пищевого рефлекса у крыс с различным фенотипом нервной системы и разным уровнем моноаминов мозга

Исмаилова Х. Ю.¹, Джалипова А. Л.¹, Иноземцев А. Н.²

¹ Институт физиологии им. А. И. Караева НАНА, Баку, Азербайджан;

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия
e-mail: hismailova@azdata.net

Задачей исследования явилось изучение особенностей влияния селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на реализацию условно-рефлекторной пищевоывательной реакции (УПР) на фоне эмоционально-отрицательного состояния у крыс-самцов линии Вистар с различной чувствительностью к аудиогенному стрессу и различным врожденным соотношением активности катехоламинергической (КА) и серотонинергической (5-НТ) систем мозга.

Для оценки особенностей влияния эмоционального состояния на реализацию УПР использовали методику «поведенческого контраста», позволяющая формировать в рамках одной модальности подкрепления (пищевое) эмоционально различные состояния, обусловленные 10-кратным увеличением или уменьшением величины пищевого подкрепления по сравнению с первоначальной, которая использовалась при формировании УПР. Изменение экспериментальной ситуации, связанное с увеличением или уменьшением величины подкрепления, приводило к изменению времени выполнения целенаправленной реакции, уменьшая или увеличивая его.

Анализ процесса обучения УПР (500 мг) у животных обеих групп, выявил более медленное ее формирование у судорожно-чувствительных (СЧ-предрасположенных к судорожной активности) крыс по сравнению с судорожно-толерантными (СТ-без

двигательного возбуждения). Животные, однократно получавшие флуоксетин (25 мг/кг веса животного в желудок через зонд за 1 ч до опыта, контрольные крысы получали дистиллированную воду), характеризуются адекватным реагированием на резкое снижение величины пищевого подкрепления (50 мг) в модели «поведенческого контраста». Так, у СТ крыс на фоне флуоксетина подкрепление уменьшенным количеством пищи привело к ослаблению реализации УПР по сравнению с контролем, сопровождающаяся появлением пищедобывательной реакции неудовлетворения, что выражалось в увеличении времени выполнения ее и увеличении числа груминга, переходящая в отрицательную физиологическую реакцию (состояние тревожности), а затем в развитие реакции фрустрации, что выражалось в отказе выполнять ранее сформированную УПР. У СЧ же крыс на фоне эмоционально-отрицательного воздействия, в отличие от контроля, отмечалась реакция фризинга (застывания), сопровождающаяся снижением числа груминга и числа вертикальных стоек.

Биохимический анализ содержания биогенных аминов в различных структурах головного мозга показал, что СТ крысы исходно отличались высоким уровнем содержания норадреналина (НА) а СЧ — повышенным уровнем содержания дофамина (ДА) и 5-НТ.

Таким образом, флуоксетин, повышая уровень 5-НТ в синаптической щели и посредством изменения эмоционального состояния животного, оказывает влияние на его поведение в рамках уже сформированного поведенческого акта. Известно, что в механизмах тревожности значительная роль принадлежит 5-НТ-ергической системе головного мозга. С другой стороны, показано, что механизмы, лежащие в основе действия флуоксетина, могут включать изменения не только в 5-НТ-ергической, но и КА-ергической нейротрансмиссии, которые при этом функционируют как реципрокные. Предполагается, что наблюдаемые реакции фрустрации и фризинга на фоне эмоционально-отрицательного состояния под действием нейропсихотропного препарата у крыс с различным фенотипом нервной системы и разным уровнем моноаминов мозга связаны с увеличением экстраклеточного 5-НТ, способно оказывать угнетающее влияние на ДА-ергическую систему, участвующая в контроле тревожности и являющаяся важным регулятором двигательной активности.

Роль префронтальной коры в осуществлении парадоксального ответа на амфетамин у мышей с селективно высокой локомоторной активностью

И-Чун Ен, Гассен Н., Цельнер А., Райн Т., Ландграф Р., Вотьяк К., Анджаржанова Э. А.

*Max Planck Institute of Psychiatry, Munich Germany
e-mail: anderszhanova@psych.mpg.de*

Психостимуляторы являются препаратами выбора при терапии синдрома гиперактивности с пониженным вниманием (СПГВ). Как представляется, их терапевтическое действие связано с непосредственной модуляцией моноаминергической нейротрансмиссии в мозге. Используя поведенческие, нейробиохимические и молекулярные методы, мы исследовали изменения, сопровождающие парадоксальное действие амфетамина у мышей с селективно низким уровнем тревожности и гиперактивностью (LAV). У этих мышей, представляющих новую полигенную модель СПГВ, а так же у мышей контрастирующей линии с высоким уровнем тревожности, системно введенные амфетамин и метилфенидат, вызывали одинаковое высвобождение дофамина и норадреналина в префронтальной коре и стриатуме. Сходство нейробиохимического эффекта двух психостимуляторов составляло противоположность парадоксальному снижению локомоторной активности у LAV мышей только при введении амфетамина. Полученные нейробиохимические данные свидетельствуют против непосредственного вовлечения дофамина и норадреналина в механизмы парадоксального действия амфетамина. С другой стороны, этот феномен сопровождался специфическим снижением активности гликоген-синтазкиназы-3 β (ГСК3 β) в префронтальной коре LAV мышей. Ключевая роль модуляции активности ГСК-3 β в префронтальной коре в осуществлении парадоксального ответа была подтверждена в эксперименте, когда амфетамин или селективный ингибитор ГСК-3 β локально вводились в префронтальную кору и стриатум.

Поведенческий и молекулярный эффекты амфетамина у LAV мышей предотвращались системным введением МК-801, что позволяет предположить функциональное взаимодействие между NMDA рецепторами и ГСК-3 β . При этом, у LAV мышей, МК-801 не обладал всей полнотой присущей ему фармакологической активности, что выражалось в снижении его способности стимулировать двигательную активность и усиливать высвобождение дофамина, вызываемое амфетамином. Наши результаты говорят о том, что терапевтическая эффективность амфетамина зависит от активности префронтальной коры и определяется изменениями в ней в каскаде вторичных мессенджеров, связанных с NMDA рецепторами и регулирующих активность ГСК-3 β .

Участие Sigmar1 в цитопротекторном действии афобазола

Кадников И. А., Воронин М. В.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ikadnikov@gmail.com*

Введение. Анксиолитик афобазол, обладая лигандными свойствами к МТ₃, σ_1 (Sigmar1), МТ₁ рецепторам и регуляторному сайту MAO A, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* оказывает цитопротекторное действие. Ранее установлено на модели менадионовой токсичности участие в этом эффекте МТ₃ рецепторов. В других исследованиях показано, что протекторное действие афобазола связано с Sigmar1 (Katnik С., 2013; Behensky А., 2013).

Целью данной работы стало изучение вклада Sigmar1 в эффект афобазола с использованием модели менадионовой токсичности *in vitro*.

Методы. Эксперименты проводили на суспензии клеток костного мозга мышей-самцов аутбредной линии CD-1 в условиях инкубации с менадионом (10 мкМ). Клеточное повреждение оценивали методом щелочного электрофореза единичных клеток по параметру фрагментированности ядерной ДНК. Воздействие афобазола (10 мкМ) на уровень повреждения ядерной ДНК изучали в условиях совместной инкубации и преинкубации с селективным антагонистом Sigmar1 BD 1047 (1,10 мкМ). В качестве положительного контроля применяли селективный агонист Sigmar1 PRE 084 (1,10 мкМ).

Результаты. Афобазол снижал индуцированную менадионом цитотоксичность в 1,7 раза, а селективный агонист Sigmar1 PRE-084 в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ снижал повреждение ДНК в 1,31 и 1,35 раза соответственно. При совместной инкубации антагонист Sigmar1 BD-1047 не влиял на защитное действие афобазола. Однако при получасовой преинкубации BD 1047 в концентрациях 1 и 10 мкМ снижал защитное действие афобазола на 24,5 %. В контрольных опытах показано, что BD 1047 в обеих концентрациях не влияет на индуцированные менадионом повреждения ДНК.

Выводы. Полученные данные позволяют заключить, что в условиях использованной модели Sigmar1 вносит вклад в цитопротекторное действие афобазола.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-01014).

Роль активности митохондриального транслокационного белка 18 кДа в реализации анксиолитических свойств диазепема и афобазола после кратковременного стресса

Калинина Т. С., Шимширт А. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» Москва, Россия
e-mail: tat.calinina2009@yandex.ru*

Известно, что однократный кратковременный стресс (ОКС) изменяет фармакодинамику лекарственных препаратов с ГАМК-ергическим компонентом действия, а также влияет на плотность митохондриального транслокационного белка 18 кДа (МТБ18) в лимбических структурах ЦНС. Полагают, что активность МТБ18 инициирует синтез эндогенных нейростероидов, в том числе ГАМК_A-позитивных модуляторных лигандов. Цель настоящего исследования состояла в оценке роли функциональной активности МТБ18 во влиянии ОКС на анксиолитические эффекты

полного неселективного агониста ГАМК_A рецептора диазепам и лиганда σ_1 рецептора афобазола у самцов мышей инбредной линии Balb/c. В тесте «открытое поле» регистрировали ориентировочно-исследовательскую реакцию (ОИР) мышей через 60 мин и 24 ч после 5-мин процедуры вынужденного плавания в воде с t24-26°C. Диазепам (1 мг/кг, 30 мин), афобазол (1 мг/кг, 40 мин), селективный блокатор МТБ18 РК11195 (5 мг/кг, 60 мин) или комбинация анксиолитика и блокатора вводили внутривенно. Установлено, что в группе мышей, получавших физ. р-р, ОИР подавлялась при регистрации через 15 и 60 мин после ОКС и усиливалась — через 24 ч ОКС изменял эффекты РК11195 (5 мг/кг): если у нестрессированных мышей блокатор МТБ18 вызывал ослабление ОИР на 75 и полное подавление двигательной активности в центре «открытого поля», то через 24 ч после ОКС регистрировали ослабление ОИР на 37 % без изменения соотношения активности в центре и на периферии установки. Анксиолитический эффект диазепам наблюдали независимо от периода после ОКС и самого ОКС, в то время как стресс полностью ингибировал противотревожное действие афобазола через 60 мин, но не через 24 ч после ОКС. У нестрессированных мышей РК11195 (5 мг/кг) полностью подавлял анксиолитический эффект афобазола, что не наблюдали через 24 ч после ОКС. Действие диазепам не зависело от активности МТБ18 у интактных животных. Однако применение РК11195 у стрессированных мышей через 24 ч после ОКС ослабляло анксиолитический эффект диазепам на 30 % ($P \leq 0,05$). Полученные результаты подтверждают предположение об участии МТБ18 в механизмах влияния ОКС на тревожные реакции животных и указывают на наличие нейростероидного компонента в механизме анксиолитического действия афобазола у мышей Balb/c. Зависимость эффектов диазепам от МТБ18 селективно проявляется через 24 ч после ОКС. Таким образом, можно предположить, что функциональная активность МТБ18 является ключевым звеном в обеспечении индуцируемых ОКС изменений фармакодинамики анксиолитиков.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-01596).

Изучение эффектов афобазола на модели гемипаркинсонизма у крыс

Капица И. Г., Иванова Е. А., Воронина Т. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ingakar73@mail.ru*

Поиск новых подходов терапии болезни Паркинсона (БП) является актуальным для современной медицины. Так, препараты, селективно ингибирующие активность дипептидилпептидазы (DPP-4), повышают уровень эндогенных инкретинов в крови и мозге. Активация рецепторов данных инкретинов потенцирует нейропротекторную, нейротрофическую и регенеративную активность нейронов, и, в частности, ДА-нейронов. Ранее было обнаружено, что афобазол ингибирует DPP-4. На моделях БП установлена способность афобазола уменьшать каталепсию и повышать двигательную активность животных. Цель работы — изучение эффективности афобазола на модели развернутого паркинсонического синдрома (ПС), который вызывали введением 6-гидроксидофамина в левое полушарие головного мозга самцов белых аутобредных крыс. Афобазол вводили внутрь в дозе 10 мг/кг ежедневно 14 дней, начиная с 15 послеоперационного дня. Афобазол уменьшал выраженность сенсомоторного дефицита конечности, контралатеральной стороне повреждения, у крыс с ПС. Так, в «Шаговом тесте», на фоне 7-и дневного введения афобазола активность правой передней лапы крыс с ПС повысилась в виде тенденции в 1,95 раз по сравнению с крысами с ПС без лечения. В тесте «Сужающаяся дорожка (Beam test)» на фоне 7- и 14-дневного введения афобазола процент соскальзываний с дорожки передней и задней правых лап относительно числа соскальзывания всех конечностей животного был в среднем на 12 % меньше, чем в группе животных активного контроля. При этом время прохождения дорожки в эти дни было в 3,25 и 2,1 раз, соответственно, меньше показателей группы активного контроля (тенденция). Афобазол уменьшил выраженность олигокинезии у крыс с ПС, регистрируемой в актометре. Так, на 7-й и 14-й дни введения препарата отмечена тенденция к увеличению числа горизонтальных

перемещений в среднем на 25 % по сравнению с активным контролем. Оценка аутоагрессии на 14 день введения афобазола выявила снижение числа повреждений, нанесенных себе крысами на левую и правую лапы, в 2,3 и 3,9 раза, соответственно, относительно группы животных с ПС без лечения. Влияния афобазола на снижение тяжести гемипаркинсонических нарушений у крыс, оцениваемой в тестах «Цилиндр», «Керлинг-тест», «Открытое поле», а также при регистрации числа спонтанных ротаций и стереотипного жевания, не выявлено. Таким образом, отмеченные корректирующие эффекты афобазола, хотя и не достигали достоверных различий с показателями крыс с ПС без лечения, что, возможно, связано с тяжестью выбранной модели и неспецифичностью действия препарата на данную патологию, могут быть предпосылкой для его использования в комбинированной терапии БП.

Биологические основы персонифицированной фармакологической поддержки в спорте высших достижений

Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б.

*ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область,
Красногорский район, пос. Светлые горы, Россия
e-mail: scbmt@ya.ru*

Высокий уровень ожидаемых спортивных достижений в спорте высших достижений требует персонифицированного подхода к тренировочному процессу и его медико-биологическому сопровождению, включая фармакологическую поддержку. В настоящее время активно развиваются направления генетического и эпигенетического типирования спортсменов по различным метаболическим факторам, влияющим на уровень предельного достижимого спортивного результата. Индивидуальные особенности энергетического и пластического обмена, кислородтранспортной системы, метаболизма медиаторов и гормонов, профиля регуляторных пептидов должны учитываться при разработке персонифицированных программ фармакологической поддержки спортсменов. Также должны учитываться и полиморфизмы ферментов биотрансформации (CYP, NAT) ксенобиотиков, влияющих на фармакокинетику применяемых лекарственных средств.

Методические подходы, реализуемые в НЦБМТ, в ходе исследований на лабораторных животных, в том числе, на крупных (мини-пигах светлогорской популяции), позволят оценить эффективность как отдельных средств фармакологической поддержки, так и различных режимов их применения в привязке к циклограммам интенсивности физических нагрузок. Создаваемая биологическая модель тренирующегося спортсмена позволяет отработать оптимальные режимы фармакологической поддержки, смоделировать особенности типовых реакций основных медиаторных и регуляторных систем на специфические нагрузки тренировочного процесса.

Проведенные исследования позволили разработать персонифицированный трехэтапный подход к недопинговой фармакологической поддержке тренирующегося спортсмена, ориентированный на достижение максимальных спортивных результатов за счет более полного и адекватного нагрузкам субстратного обеспечения потребностей организма, микроэлементной поддержки, улучшения ресинтеза макроэргов в реакциях энергетического обмена, ускорения утилизации шлаков обмена в реакциях глюконеогенеза и альтернативных метаболических путях, оптимизации работы регуляторных систем, улучшения медиаторного обеспечения моторных актов. Ряд специализированных средств внедрены в практику фармакологического обеспечения спортсменов.

Апробация разработанного персонифицированного подхода с участием спортсменов команд национального уровня показала его высокую эффективность.

Эпигенетическая фармакология: конструирование гуманизированных животных-биомоделей для решения инновационных задач

Каркищенко Н. Н.

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область, Красногорский район,

Создание инновационных лекарственных средств требует конструирования принципиально новых биомоделей для доклинических исследований и оптимизации экстраполяции полученных данных на человека. Эпигенетика позволяет использовать принципиально новые паттерны наследования фенотипических и генотипических признаков, когда нуклеотидная последовательность ДНК не изменяется, а избирательная регуляция одной аллели внутри ядра дает мутантные фенотипы, при использовании не только зародышевых, но и соматических клеток.

Базис эпигенетической парадигмы и современные методические приемы создания трансформирования промотеров, плазмид и клонирования генных конструкций позволили нам получить линии гуманизированных мышей с интегрированными генами *NAT1* и *NAT2* человека, обеспечивающими специфическую экспрессию трансгенов, а также создать ДНК-конструкции, несущие ген *CYP3A4* человека и получить F1-поколение племядер трансгенных животных. При получении гуманизированных трансгенных мышей с генами *NAT* и *CYP* человека и с минимальным влиянием эндогенных *NAT* мыши на процессы метаболизма фарагентов можно обойтись без использования нокаутных технологий.

Нами показано, что экспрессия трансгена *NAT2* человека значительно подавляет синтез эндогенной мышечной мРНК *NAT2* (аналог *NAT1* человека) в печени и других тканях трансгенных мышей. Путём скрещивания между собой мышей трансгенных по *NAT1* и *NAT2* человека получены линии мышей, у которых достигнута экспрессия трансгенов *NAT1* и *NAT2* человека на фоне пониженного уровня мышечного эндогенного *NAT2*.

Эпигенетические подходы стали основой для конструирования новых веществ с различными радикалами в 5-м и 6-м положениях пиримидинового кольца, а использование гуманизированных животных позволило значительно ускорить и оптимизировать разработку и внедрение новых лекарственных средств. Три препарата из этой серии нашли свое применение в практике пилотируемых космических полетов и деятельности контингентов людей в экстремальных условиях. На сегодняшний день вполне реально также создание под задачи фармакологических исследований гуманизированных животных на основе имплантированных генных конструкций, отображающих специфические особенности конкретной патологии и ее эпигенетическую сущность.

Новые подходы в разработке терапевтических средств: создание таргетных препаратов на основе РНК-интерференции

Карпухин А. В.¹, Алимов А. А.¹, Кузеванова А. Ю.¹, Маслов М. А.², Коротаева А. А.¹

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

² Московский государственный университет тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия
e-mail: karpukhin@med-gen.ru

Одним из наиболее актуальных аспектов современной фармакогенетики является выявление фармакологических генов-мишеней и направленное воздействие на их функцию. Для ингибирования генов-мишеней весьма перспективным представляется использование недавно обнаруженного явления РНК-интерференции. Это явление основано на открытии малых интерферирующих РНК (миРНК), с высокой специфичностью ингибирующих функцию генов. Короткие дуплексы миРНК (около 20 нуклеотидов) в составе комплекса с белками в клетке образуют каталитические структуры, вызывающие направленную деградацию комплементарной им мРНК-мишени. Такие миРНК можно искусственно синтезировать и внести в клетку для ингибирования экспрессии интересующего гена. Преимущества миРНК в качестве терапевтического средства составляют следующие их свойства: высокая специфичность к генам-мишеням, малый размер, обеспечивающий доставку и взаимодействие с мишенью, возможность блокирования одновременно нескольких мишеней в различных комбинациях, блокирование функции генов до синтеза белков и простота химического синтеза.

В сообщении на примере разработки инновационного противоопухолевого средства рассматриваются подходы к использованию РНК-интерференции в целях терапии. Проведен поиск и идентификация сигнальных путей, обеспечивающих выживание опухолевых клеток. Изучен эффект ингибирования генов важных сигнальных путей. На основе функциональной геномики выявлены гены, обеспечивающие высокую эффективность воздействия при их направленной инактивации с помощью малых интерферирующих РНК. Разработаны модифицированные миРНК с пониженной иммуногенностью и повышенной устойчивостью к внешним воздействиям, созданы липосомальные векторы для доставки миРНК в клетки. При применении разработанной новой комбинации генов-мишеней и соответствующих миРНК гибель клеток достигала 80%. В экспериментах на мышинной модели показано, что разрабатываемый препарат на основе миРНК вызывает достоверное и значимое ингибирование роста опухоли на 62%.

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 14-04-32074.

Определение антиоксидантных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов ГК-2 и ГСБ-106 в модели окислительного стресса *in vitro*

Карпухина О. В.^{1,2}, Иноземцев А. Н.¹, Гумаргалеева К. З.², Гудашева Т. А.³

¹ Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

² Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, Москва, Россия;

³ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, Москва, Россия
e-mail: olgakarp@newmail.ru

В последние годы резко возрос интерес к получению новых веществ, обладающих антиоксидантной активностью, поскольку окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе большого числа заболеваний, в том числе и нейродегенеративных. Важной задачей на пути создания лекарственных препаратов является отбор перспективных физиологически активных веществ с помощью системы первичного скрининга. На ранних этапах тестирования используют *in vitro* модельные процессы и биохимические системы, максимально приближенные к физиологическим условиям. Цель исследования — оценить эффективность дипептидных миметиков нейротрофинов ГК-2 и ГСБ-106 в модели окислительного стресса, индуцированного различными концентрациями тяжёлых металлов. Опыты проводили на клетках *Paramecium caudatum*, отобранных в середине лог-фазы роста культуры. Нами была выявлена высокая чувствительность клеток к воздействию 5 µg/ml хлорида кадмия, 5 µg/ml сульфата меди, 10 µg/ml ацетата свинца, 10 µg/ml сульфата цинка. Под влиянием действия ионов тяжёлых металлов в клетке происходил ряд морфологических изменений, в том числе реорганизация структуры цитоскелета, приводящих к клеточной гибели. Опыты показали, что предварительное инкубирование клеток с дипептидным миметиком фактора роста нервов ГК-2 в концентрациях от 10⁻⁵ до 10⁻⁷ М защищает культуру от повреждений, вызванных действием тяжёлых металлов. На фоне влияния ГК-2 происходит повышение толерантности мембран к тяжёлым металлам на 2 порядка. Аналогичные результаты были получены в опытах с ГСБ-106 (10⁻⁵ – 10⁻⁸ М), причём данный дипептидный миметик оказался значительно эффективнее ГК-2.

В результате проведенных исследований создана перспективная тест-система, основанная на использовании культуры *Paramecium caudatum* на модели окислительного стресса. Показано, что данная клеточная система может быть использована для быстрого скрининга и поиска новых активных соединений, обладающих антиоксидантной активностью.

Получены данные о перспективности дипептидных миметиков нейротрофинов ГК-2 и ГСБ-106, как физиологически активных соединений с антиоксидантной активностью и способных выступать в роли цитопротекторов.

Изучение нейротрофических маркеров при острых тяжелых отравлениях этанолом

Кашуро В. А.¹, Батоцыренова Е. Г.^{1,2}, Иванов М. Б.¹, Степанов С. В.¹, Скоморохова Е. Б.¹

¹ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

e-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru

Целью проведения исследования явилась оценка диагностической значимости определения нейротрофических показателей в плазме крови пациентов, находящихся в состоянии комы, развившейся в результате воздействия тяжелого отравления этанолом.

Общее количество обследованных составило 16 человек. Контрольную группу исследования составили здоровые доноры.

Оценку состояния нейротрофических маркеров проводили в плазме крови пациентов при поступлении (0 ч), через 6 и 24 ч после поступления.

Отравление этиловым спиртом сопровождалось значительным повышением маркеров повреждения головного мозга. Так, при отравлении этанолом максимальное повышение содержания нейрон-специфической енолазы (NSE) в 6,9 раза было отмечено через 6 ч после поступления в стационар. Через 24 ч данный показатель превышал контрольные значения в 3,3 раза. Концентрация белка S-100 при отравлении этанолом была выше при поступлении в 4,6 раза, через 6 ч — в 3,3 раза, через 24 ч — 2,9 раза по сравнению с контролем.

Общей тенденцией динамики содержания нейротрофических факторов было их значительное повышение в период наблюдения (от поступления до 24 ч), за исключением нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), повышение концентрации которого было кратковременным и носило недостоверный характер. Концентрация пигментного эпидермального фактора (PEDF) достоверно повышалась по отношению к контролю при поступлении в 20,5 раза, через 6 ч — в 5,0 раз, через 24 ч — в 6,3 раза. Отмечалось повышение содержания кислого глиального фибриллярного фактора (GFAP) на протяжении всего срока исследования приблизительно в 3 раза.

Обобщая результаты, полученные при выполнении данного исследования можно отметить, что снижение через 24 ч показателей повреждения головного мозга NSE и белка S-100, может трактоваться как положительная динамика течения патологического процесса. Выявленная положительная корреляционная связь между уровнем этих показателей и тяжестью клинической картины отравления свидетельствует об индивидуальной чувствительности к токсиканту. Отмеченный высокий уровень трофических факторов обеспечивает адекватную естественную защиту мозга при гипоксии.

Болезни зависимости от психоактивных веществ как фармакогенетические заболевания: полигенный генотип и оценка генетического риска

Кибитов А. О., Бродянский В. М., Чупрова Н. А.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ, Москва, Россия
e-mail: druggen@mail.ru

Болезни зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) представляют собой уникальный класс «фармакогенетических» заболеваний. Генетические различия в фармакодинамике ПАВ, описываемые в виде «предрасположенности», формируют индивидуальный уровень генетического риска, величину которого можно рассчитать при условии выявления валидных генетических маркеров, отличающих «респондеров» (заболевших) от «нон-респондеров» (здоровых). Такими маркерами могут быть полиморфные варианты генов с учетом их предполагаемой важной роли в этиопатогенезе и эффективности терапии полигенных мультифакториальных заболеваний, в том числе и болезней зависимости от ПАВ.

Цель исследования: анализ связи полиморфизма генов нейромедиаторных систем: дофамина (DA), норадреналина (NEP),

серотонина (5-HT), холецистокинина (ССК) и также μ -опиоидного рецептора (OPRM1) с наркологическими заболеваниями. Участники исследования: мужчины, этнические русские, не родственные между собой. Группы пациентов: стационарные пациенты Клиники ФГБУ ННЦ наркологии (Москва): алкоголизм (F-10.2, $n = 548$), опиоидная наркомания (F-11.2, $n = 253$) и контроль ($n = 259$). Проводили генотипирование ДНК по полиморфным локусам генов: DA рецепторы типа 2 (DRD2, rs6275 и rs1800497 (ANKK1 (Taq IA)) и типа 4 (DRD4, 48 bp VNTR, rs4646984), ферменты тирозингидроксилаза (TH, HUMTH01), дофамин- β -гидроксилаза (DBH, rs1611115 и rs1108580), катехол-орто-метил-трансфераза (COMT, rs4680) и белок — переносчик DA (DAT, 40 bp VNTR и rs 2702); белок — переносчик серотонина (SERT, 5-HTTLPR и STin2), серотониновые рецепторы 5-HT_{2A} (rs6311) и 5-HT_{3B} (rs45460698); холецистокинин (ССК, rs1799923) и холецистокининовые рецепторы типов 1 (ССК1R, rs17846984) и 2 (ССК2R, rs1805002), μ -опиоидный рецептор (OPRM1, rs1799971 (A118G, AsnAsp)).

Результаты. Выявлены достоверные и единые для алкоголизма и опиоидной наркомании генетические маркеры риска в виде ряда полиморфизмов генов DRD2 и TH, маркеры модулирующего характера для алкоголизма (DRD4, DAT и 5-HT_{3B}) и опиоидной наркомании (DBH и TH). Можно предполагать, что вклад нарушенных систем генетического контроля нейромедиации различен и зависит как от физиологической роли самих нейромедиаторов (центральная или модулирующая), так и от специфических (возможно, личностных) особенностей пациентов, что важно в контексте предпочтения конкретного вида ПАВ. В целом, на уровне полигенного генотипа подтверждена ведущая роль дофаминовой нейромедиаторной системы в механизмах этиопатогенеза болезней зависимости от ПАВ как фармакогенетических заболеваний. Полиморфные варианты генов DA системы могут быть использованы для оценки индивидуального уровня генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ.

Динамика «специфических» и «неспецифических» эффектов ноотропов: поведение и рецепторы

Ковалёв Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: kovalev_g@m9com.ru

Данные последних лет свидетельствуют о наличии в спектре фармакологической активности ноотропных средств как «специфического», так и «неспецифического» компонентов, которые демонстрируют в клинических условиях различные динамические характеристики. К первым, медленно развивающимся эффектом относят антидепрессивный, антипсихотический и ноотропный; ко вторым, быстропроявляющимся — анксиолитический, психостимулирующий и седативный.

В настоящей работе впервые изучены рецепторные механизмы действия пиретама (ПИР, 200 мг/кг/день), ноопепта (НОО, 1,0), пантогама (ПАН, 200) и бемитила (БЕМ, 25) в динамике формирования ноотропного («специфического») и анксиолитического («неспецифического») эффектов препаратов в условиях одно-, 7- и 14-дневного введения мышам C57BL/6 и Balb/c, различающихся по исходным характеристикам исследовательского, тревожного (по тесту «закрытый крестообразный лабиринт») и рецепторного (NMDA и бензодиазепиновых, БДЗ) статусов.

Установлено, что: (1) после однократного введения ноотропов «специфический» и «неспецифический» эффекты не связаны между собой и, возможно, имеют в своей основе разные механизмы действия и пути регуляции; (2) такая же независимость в реализации анксиолитического и ноотропного компонентов показана на линейных мышях C57BL/6 и Balb/c после субхронического введения; (3) эффективность исследовательского поведения (ЭИП) и плотность NMDA-рецепторов в гиппокампах Balb/c возрастают ретардированно к 14-му дню наблюдений под влиянием ПИР и ПАН; (4) у исходно тревожных мышей Balb/c 1-кратное введение ноотропов и бемитила не изменяет ни плотность БДЗ-рецепторов, ни уровень тревожности в тесте; (5) ПАН не обладает анксиолитическим эффектом в отношении обеих линий мышей, тогда как ПИР оказывает таковой на более тревожных Balb/c на 7-й день сессии; (6) под влиянием НОО максимум

анксиолитического и ноотропного эффектов у мышей Balb/c достигается к 7-му дню сессии, постепенно уменьшаясь к 14-му; (7) БЕМ увеличивает ЭИП и плотность NMDA-рецепторов у мышей Balb/c лишь после однократной инъекции, что может отражать быстрый, психостимулирующий компонент его действия.

Результаты указывают на объективность особенностей динамики «быстрых» и «медленных» эффектов препаратов, как в клинических условиях, так и в эксперименте.

Изучение противосудорожной активности новых оригинальных соединений ГИЖ-327 и ГГМ-03

Ковалев И. Г., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Мокров Г. В., Жмуренко Л. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: vanneit@yandex.ru*

В настоящее время в лечебной практике для лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний используется значительное число противосудорожных препаратов (ПЭП). Наиболее часто применяются ПЭП первого поколения (карбамазепин, вальпроаты и др.), а в последние годы в лечебную практику, преимущественно за рубежом, внедрены ПЭП нового поколения (топирамат, левитирацетам и др.) Однако, новые ПЭП не обладают большей эффективностью, но имеют меньшие побочные эффекты, более благоприятную фармакокинетику и новые механизмы действия, что важно для хорошей сочетаемости с другими ПЭП и для пациентов разных возрастов.

Целью настоящего исследования явилось изучение противосудорожной активности новых оригинальных соединений (ГИЖ-327 и ГГМ-03), синтезированных в отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» (рук. отдела — Т. А. Гудашева). Исследование проводили в опытах на белых, беспородных мышах самцах. В соответствии с международными стандартами использовали 2 базовых метода оценки противосудорожной активности — тест антагонизма с максимальным электрошоком (МЭШ, параметры: 500 В, 100 мА 50 Гц, 0,3 мс) и антагонизма коразолом (100 мг/кг, подкожное введение). Исследуемые соединения вводили внутривенно за 60 мин до эксперимента. Установлено, что в тесте антагонизма с МЭШ число выживших после МЭШ мышей составило 12,5 %. Соединение ГГМ-03 в дозах 20 и 40 мг/кг обладало отчетливой противосудорожной активностью. Эффект соединения выражался в достоверном увеличении по сравнению с контролем числа выживших после МЭШ животных: ГГМ-03 в дозе 20 мг/кг увеличивал число выживших животных до 50 %, а в дозе 40 мг/кг — до 62,5 %. Соединение ГИЖ-327 в дозе 10 мг/кг увеличивало (на уровне тенденции) число выживших после МЭШ мышей до 25 %. В тесте антагонизма с коразолом у контрольных животных латентный период наступления первого приступа генерализованных судорог (ЛПШ) составил 2,7 мин, а число выживших мышей — 33 %. Соединение ГИЖ-327 в дозе 10 мг/кг оказывало выраженный, достоверный противосудорожный эффект в тесте антагонизма с коразолом. Под влиянием ГИЖ-327 ЛПШ составил 6,68 мин, а выживаемость наблюдалась у 100 % мышей. Соединение ГГМ-03 в дозе 40 мг/кг не проявило отчетливой активности в этом тесте. Таким образом, оба изученных соединения обладают выраженной противосудорожной активностью, но в различных по механизмам реализации эффекта тестах: ГГМ-03 — в тесте антагонизма с МЭШ, а ГИЖ-327 — в тесте антагонизма с коразолом.

Иммунопатологическая роль основных провоспалительных цитокинов при хронических воспалительных процессах

Коваленко Л. П., Таллерова А. В., Алексеева С. В., Кузнецова О. С., Никитин С. В., Дурнев А. Д.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» Москва, Россия
e-mail: kovalenko.larisa@mail.ru*

Хронические воспалительные процессы вовлечены в патофизиологию большинства заболеваний ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и различных депрессивных расстройств. Увеличение концентрации основ-

ных провоспалительных цитокинов увеличивает риск возникновения депрессий, когнитивных нарушений и уменьшает чувствительность к лечению. Основными провоспалительными цитокинами являются IL-1 β , TNF α и IL-6. IL-1 β участвует в активации и подавлении сигнальных механизмов, включающих митоген-активированные протеин-киназы (MARKs) и нуклеарный фактор каппа — B (NF- κ B). IL-1 β и IL-6 являются медиаторами нейровоспаления, которое вызывает серьезные изменения синаптической и нейрональной пластичности, вплоть до гибели клеток. При хронической депрессии, хроническом воспалении, инфекционных заболеваниях возникает вторичный иммунодефицит, на фоне которого нарушается баланс Th1 и Th2 хелперов, в результате которого при сдвиге в сторону Th2 хелперов и участии IL-4 возникают IgE-зависимые реакции анафилаксии, при сдвиге в сторону Th1 хелперов и участии IL-6 — аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз. Доказана роль хронического воспаления и действия IL-6 и IL-4 в развитии онкологических заболеваний. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» были синтезированы препараты ноопепт, гимантан, ладастен, ГБ-115 и ряд других соединений, у которых были определены иммунокорректирующие и выраженные противовоспалительные свойства. Препараты ноопепт (1,5 и 10 мг/кг) и гимантан (10,20 и 40 мг/кг) при однократном в/б введении выражено подавляли реакцию воспаления на конканавалин А (Кон А) и каррагенан. Гимантан (10,20 и 40 мг/кг, в/б) подавлял уровень IL-6 в реакции воспаления на Кон А. После введения ЛПС ладастен (30 и 50 мг/кг, в/б) подавлял уровни TNF α и IL-6. При хроническом 10 дневном стрессировании мышей введение ноопепта в/б в дозе 5 мг/кг в течение 10 дней приводило к уменьшению уровня ИЛ-1 β до контрольных значений. Курсовое введение ноопепта в дозе 5 мг/кг в течение 5 дней значимо снижало уровни IL-6 и TNF α после введения ЛПС. Полученные данные указывают на перспективность применения этих препаратов при лечении заболеваний нервной системы, связанных с развитием воспалительных процессов различного генеза и иммунодефицитных состояний.

Влияние нового антипсихотического средства дилепта на когнитивные функции больных с неврозоподобной шизофренией

Коваленок Т. В., Шабанова А. А., Богданова И. О., Сюняков Т. С.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ilona.nefedeva@gmail.com*

Проведено изучение влияния нового антипсихотического препарата дилепт у больных псевдодневротической шизофренией при проведении пилотного клинического исследования препарата (IIa фаза). Препарат применялся в монотерапии, в дозах 60, 120 и 200 мг/день в течение 14 дней с последующим добавлением феназема (до 2 мг в сутки) при ее недостаточной эффективности. Изучены 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин в возрасте 19 – 54 лет) с использованием теста Векслера (WAIS-R). Установлено позитивное влияние дилепта в суточной дозе 60 и 120 мг на показатели отдельных субтестов Векслера, отражающих улучшение процессов концентрации внимания и качества логических суждений. В терапевтически эффективной дозе 200 мг наблюдалось существенное улучшение когнитивного функционирования, регистрируемое как по интегральным показателям теста Векслера («Суммы вербальных и невербальных оценок», а также «Общего балла» на 8,76 %, 11,29 и 9,60 %, $p \leq 0,01$, соответственно), так и по отдельным субтестам. Установлено увеличение скорости процессинга информации, зрительно-моторной координации (субтест «Шифровка» +18,42 %, $p \leq 0,01$), улучшение кратковременной памяти и процессов извлечения мнестических следов (субтесты «Повторение цифр» и «Осведомленность»: +12,34 %, $p \leq 0,05$ и +10,06 %, $p \leq 0,01$, соответственно), построения суждений при моделировании различных социальных ситуаций (субтест «Понятливость»: +8,07 %, $p \leq 0,1$), избирательности процессов невербального мышления, способности к разграничению главного и второстепенного (субтест «Недостающие детали»: +15,49 %, $p \leq 0,01$), построения мысленного образа результата действий (субтест «Складывание фигур»: +18,80 %, $p \leq 0,05$),

обобщений вербального материала на основе общезначимых признаков, способности к формулировке точных умозаключений (субгесты «Сходство» и «Словарный»: +6,90 % $p \leq 0,05$ и +6,56 %, $p \leq 0,1$, соответственно). Также наблюдалось качественное улучшение выполнения данных субгестов. Наблюдающиеся изменения могут быть обусловлены не только прямым прокогнитивным действием дипепта, но и опосредованы его стимулирующими свойствами и антипсихотическим действием на основную симптоматику.

Антиконвульсанты как средства

для лечения алкоголизма.

Электрофизиологическое исследование механизма действия на нейронах коры головного мозга

Кожечкин С. Н., Колик Л. Г.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: tunetuga@mail.ru*

Среди лекарственных средств, используемых для уменьшения влечения к алкоголю и купирования симптомов абстиненции, большое место занимают антиконвульсанты. Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния трех из них — акампросата (АК), топиромата (ТПР) и габапентина (ГП) на активные и пассивные свойства мембраны нейронов коры головного мозга, а также на электрографические ответы нервных клеток на этанол (ЭТ).

С помощью многоканальных, 3–5-ствольных стеклянных микроэлектродов отводили вне- и внутриклеточно электрическую активность нейронов фронтальной коры неокортекса крыс, а также подводили к постсинаптической мембране клеток антиконвульсанты и ЭТ, используя метод микроэлектрофореза (м-э-ф). Агенты вводили также внутрибрюшинно: АК — 150 мг/кг, ТПР — 10, 40, 80 мг/кг, ГП — 25, 50, 100 мг/кг. Результаты обрабатывали статистически, используя *t*-критерий Стьюдента.

Все три препарата как при системном введении, так при м-э-ф аппликации, не вызывали изменения величины потенциала покоя мембраны, амплитуды и формы потенциалов действия нейронов. Это указывает на то, что исследованные вещества не влияют на базовые механизмы нейронального электрогенеза. Тем не менее, все три агента при обоих видах введения вызывали незначительное (на 30–50 %), но достоверное уменьшение частоты импульсной спонтанной активности клеток.

ТП и ГП, но не АК уменьшали возбуждающие ответы нейронов (увеличение частоты спайков), вызываемые ЭТ, подводимым м-э-ф в малых количествах, изгоняющими токами до 40 нА. Все агенты увеличивали по аддитивному типу тормозящие ответы клеток на ЭТ (уменьшение частоты спайков), апплицируемый в больших количествах.

Возбуждающие ответы нейронов на малые дозы этанола являются, по-видимому, электрографическим маркером положительного подкрепляющего эффекта алкоголя при легком алкогольном опьянении (эйфории, речедвигательном возбуждении), на ранних стадиях формирования алкогольной зависимости. Из клинических работ известна малая эффективность АК в уменьшении первичного влечения к алкоголю до формирования явной алкогольной зависимости. Таким образом, все исследованные агенты обладают центрально-депрессирующим эффектом. По-видимому, это свойство антиконвульсантов обуславливает уменьшение алкогольной мотивации, а также возникающей после отмены и при воздержании от алкоголя дистимии, сопряженной с гиперактивностью ЦНС.

Характеристики центрального действия селанка при нейротоксическом нарушении функции ЦНС при введении актиномицина-Д в эксперименте

Козловский И. И.¹, Белозерцев Ф. Ю.²

¹ ГБОУ ВО МГПУ, Москва, Россия

² Читинская ГМА, Чита, Россия
e-mail: ikozlovskiy@mail.ru

Селанк — отечественный пептидный фармакологический препарат (Thr-Lyz-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro). В настоящее время применяется в клинике, как быстродействующее и безопасное противо-

тревожное средство, высокоэффективное в лечении генерализованных тревожных расстройств (ГТР). Компонентами механизма действия селанка является повышение синтеза и оборота дофамина и восстановление функциональной активности эндогенной опиоидной системы, нарушенной налоксоном. Однако до настоящего времени механизм действия селанка на ЦНС изучен недостаточно, что актуализирует продолжение исследований. Целью настоящей работы было изучение действия селанка в условиях глубокой патологии функции ЦНС, вызванной нарушением синтеза белка в структурах мозга при действии актиномицина Д в поведенческих экспериментах. Опыты выполнены на белых крысах (200–230 г). Селанк (субстанция, ИМГ РАН) вводили в дозе 0,5 мг/кг, оптимальной для проявления его нейротропного действия. Актиномицин-Д, блокирующий синтез белка в нейрональных клетках, через блокаду ДНК-зависимой РНК-полимеразы, вводили в известной стандартной дозе 250 мг/кг. Изолированное и совместное действие соединений на ЦНС оценивали по динамике показателей адаптивного поведения животных в 16-дверцовом лабиринте, при выработке пространственных зрительных дифференцировок на основе реакции избегания и избавления электрокожного раздражения (ЭКР) (1,5 мА, 10 с) по методу Ф. Ю. Белозерцева, опубликованному нами ранее. Результаты показали, что актиномицин Д нарушает выработанный навык адаптивного поведения в 1,48 раз, увеличивая число проб, затраченных на выработку реакции избегания. Общее время поиска правильного ответа суммарно возросло в 3,7 раза ($P < 0,05$). Селанк, при сочетанном введении с блокатором синтеза белка актиномицином Д, компенсирует и/или предупреждает его депримирующее действие на регистрируемые в наших опытах компоненты адаптивного поведения и показатели выработки зрительных дифференцировок. Скорость реализации реакции избегания ЭКР возрастала в 1,5 раз по сравнению с ее снижением в 3,7 раза, при введении актиномицина-Д. Суммарное время правильного адаптивного поведения, реализуемого на основе зрительных дифференцировок, снижалось в 2 раза ($P < 0,05$). Время обучения адаптивному навыку зрительных дифференцировок в лабиринте (по критерию обученности) сокращалось суммарно в 1,68 раз, по сравнению с депримирующим действием актиномицина Д. Можно полагать, что одним из факторов компенсаторного действия селанка на фоне актиномицина-Д является его способность восстанавливать синтез белка BDNF в структурах мозга.

Фенотипы реакции на стресс и развитие зависимости при длительной алкоголизации

Колик Л. Г.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: lgkolik@mail.ru*

Фундаментальными исследованиями доказано, что алкоголизм является гетерогенным заболеванием, поэтому для эффективной терапии необходимо выделение релевантных подгрупп и подбор соответствующих каждому фенотипу стратегий фармакологической и психотерапевтической коррекции. При экспериментальном моделировании алкоголизма следует учитывать, что в популяции аутбредных крыс тревожные реакции сильно варьируют, при этом выявлены корреляции тревожного поведения с уровнем добровольного потребления этанола, что позволяет предполагать вклад наследственно контролируемого фенотипа тревожности в формирование алкогольной мотивации. Изучены особенности алкогольного поведения инбредных крыс MR и MNRA, противоположных по фенотипу ответа на эмоциональный стресс в тесте «открытое поле», и влияние амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (соединение ГБ-115), дипептидного ретро аналога эндогенного тетрапептида холецистокинина (ХЦК-4), на сформированную у инбредных животных в течение 12 месяцев алкогольную мотивацию и синдром отмены этанола. Установлена взаимосвязь между анксиолитическим действием этанола и индивидуальными различиями в предпочтении алкоголя у крыс. В отличие от «низко-эмоциональных» крыс MNRA, «высоко-эмоциональные» крысы MR проявляют большую чувствительность к анксиолитическому действию этанола. В условиях длительного неограниченного доступа к этанолу происходит трансформация алкогольного поведения крыс MR, ведущая к увеличению потреб-

ления этанола. Соединение ГБ-115, проявляя выраженную анксиолитическую активность у животных с «пассивной» реакцией на стресс, при системном хроническом введении купирует влечение к алкоголю у крыс MR с устойчивой алкогольной мотивацией. Показана эффективность пептидного анксиолитика ГБ-115 в анксиолитической дозе 0,025 мг/кг при системном двух недельном введении на устойчивую алкогольную мотивацию у крыс MR с изначально высоким уровнем эмоциональности при отсутствии статистически значимого влияния на алкогольное поведение крыс MNRA. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения дипептидного аналога ХЦК-4 в качестве средства для коррекции нарушений, возникающих при хроническом потреблении алкоголя, с учетом фенотипов эмоционально-стрессовой реакции.

Оценка фармакологической активности пептидного анксиолитика ГБ-115 у «высоко-тревожных» животных при пероральном введении

Коллик Л. Г., Константинопольский М. А.,
Надорова А. В., Кадников И. А.,
Алексеев К. В., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: lgkolik@mail.ru

Исходя из экспериментальных и клинических данных о вовлеченности эндогенной холецистокениновой (ХЦК) системы в формирование тревожных состояний, в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» синтезирован дипептидный аналог ХЦК-4 амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (соединение ГБ-115), реализующий свое действие за счет блокады ХЦК1-рецепторов, что было показано в опытах *in vitro* и *in vivo*. Одним из недостатков пептидных препаратов считается их низкая биодоступность при введении внутрь, поэтому фармакотерапия такими препаратами проводится преимущественно парентеральным способом, что может снизить комплаентность при лечении тревожных расстройств. Ранее методами фармакокинетики были доказана возможность перорального применения биологически активных дипептидов и разработана твердая лекарственная форма для дипептидного анксиолитика ГБ-115. В настоящей работе проведена оценка фармакологической активности ГБ-115 (таблетки 1,0 мг) в диапазоне доз 0,25 – 2,0 мг/кг на беспородных и инбредных животных с повышенным уровнем эмоциональности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Анксиолитическое действие ГБ-115 при однократном введении установлено у беспородных крыс в дозах 0,7 мг/кг ($p < 0,05$) и у инбредных мышей Balb/c в дозах 0,5 – 2,0 мг/кг ($p < 0,001$). Статистически значимый эффект развивался через 45 мин и сохранялся через 90 мин после однократного введения дипептида. ГБ-115 в дозе 0,7 мг/кг при введении в течение 14 дней купировал тревожную реакцию у крыс в ПКЛ ($p < 0,001$), что указывает на сохранение анксиолитического эффекта ГБ-115 при многократном введении и отсутствие развития толерантности к основному действию дипептида. При сравнительной оценке влияния пептидного анксиолитика ГБ-115 в дозе 1,0 мг/кг и феназепама в дозе 0,5 мг/кг на паттерн поведения мышей Balb/c в актометре Opto-Varimex-4 показано, что ГБ-115 не вызывал седативного действия, в то время как феназепам статистически значимо сокращал общее пройденное расстояние ($p < 0,05$), исследовательскую вертикальную активность ($p < 0,01$) и увеличивал продолжительность пребывания животных без движения ($p < 0,001$). Для моделирования состояния алкогольной абстиненции беспородным крысам-самцам ($n = 38$) предоставляли 10 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. К концу 33-й недели потребление этанола составляло в среднем $4,80 \pm 0,11$ г/кг. Анксиолитическое действие феназепама и ГБ-115 оценивали в ПКЛ через 48 ч после отмены этанола у животных со «средним» уровнем алкогольной мотивации (алкоголь-депривационный эффект — $0,44 \pm 0,08$ г/кг). ГБ-115 в дозе 0,9 мг/кг при однократном введении статистически значимо купировал основные симптомы тревожной реакции, не уступая действию феназепама в дозе 0,25 мг/кг. Таким образом, на основании проведенных исследований с использованием релевантных экспериментальных моделей установлено, что дипептидный аналог ХЦК-4 ГБ-115 при пероральном вве-

дении обладает анксиолитическим действием, лишенным седативного эффекта. Купирование тревожной реакции в наибольшей степени проявляется у животных с генетически детерминированной «пассивной» реакцией на эмоциональный стресс и в условиях индуцированного анксиогенеза.

Влияние афобазола на когнитивную деятельность здоровых добровольцев

Колотилинская Н. В., Богдан Н. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: rassvetd@yandex.ru

Проводилось изучение когнитивной деятельности здоровых добровольцев, решающих операторские задачи в эмоционально-стрессовых условиях. Применялись методы оценки концентрации, устойчивости, избирательности, распределения, объема, переключаемости внимания; методики оценки предметного, знакового и образного мышления и выделения закономерностей; методики оценки произвольного запоминания, кратковременной и оперативной памяти, образной и смысловой памяти, словесно-логической памяти, сохранения в долговременной памяти.

Установлено, что прием препарата сопровождался заметным улучшением в ряде параметров, обеспечивающих надежность выполнения операторских задач. Так, выявлены позитивные сдвиги в тестах, оценивающих способность к переключению внимания, что обусловлено приростом скорости интеллектуальной деятельности, обеспечило возможность более быстрого перехода с решения одних задач на выполнение других при заметном снижении числа ошибок. У ряда добровольцев на фоне снижения уровня эмоционального напряжения отмечено улучшение в тестах оценки пространственного и логического мышления, выполнения комбинаторных и аналитических задач. При этом на фоне приема афобазола не выявлено значимых изменений в тестах, направленных на оценку мнемонических параметров.

Результаты данного исследования свидетельствуют о способности афобазола улучшать ряд параметров когнитивной деятельности человека-оператора, находящегося в экстремальных условиях внешней среды.

Спектр фармакологической активности замещенного глипролина ГЗК-111

Колясникова К. Н., Кузнецова Е. А., Ребеко А. Г.,
Байбуртский Ф. С., Антупова Т. А., Золотов Н. Н.,
Литвинова С. А., Воронина Т. А., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ksazolotova@mail.ru

Циклопролилглицин (ЦПГ) представляет собой эндогенный циклический дипептид, обладающий антиамнестической, анксиолитической, антигипоксической и нейропротективной активностями. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова создан оригинальный ноотропный препарат ноопепт — этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина (ГВС-111), основным метаболитом которого является ЦПГ, который, по-видимому, образуется при энзиматическом отщеплении фенилацетильного радикала с последующей внутримолекулярной циклизацией. Хорошо известно, что такая циклизация легче происходит при наличии цисоидной пептидной связи, которая предпочтительнее в дипептиде структуры Gly-Pro, чем Pro-Gly (имидная связь). В связи с этим представляется интерес синтез замещенного глипролина, способного метаболизироваться до ЦПГ. Мы синтезировали этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина, изучили его метаболизм *in vitro* и спектр нейрнопсихотропной активности.

N-Phac-Gly-L-Pro-OEt (ГЗК-111) синтезировали из N-фенилацетилглицина и этилового эфира L-пролина методом смешанных ангидридов. Методом ВЭЖХ показано, что при инкубации ГЗК-111 как с плазмой крови, так и с гомогенатом мозга наблюдается образование ЦПГ. Антиамнестический эффект ГЗК-111 выявлен в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг в/б в тесте условного рефлекса пассивного избегания на крысах с амнезией, вызванной

электроконвульсивным шоком. Анксиолитическая активность ГЗК-111 наблюдалась в дозе 1,5 мг/кг в/б в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Антигипоксический эффект ГЗК-111 выявлен в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией на мышцах в дозе 0,5 мг/кг в/б. Нейропротективная активность ГЗК-111 была показана на модели 6-оксидоаминовой нейротоксичности на клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y в концентрациях 10^{-6} и 10^{-7} М. Таким образом, соединение ГЗК-111, которое мы рассматриваем как «продраг» ЦПГ, проявляет характерные для последнего антиамнестическую, анксиолитическую, антигипоксическую и нейропротективную активности.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 15-04-04485).

Актуальность разработки пролонгированной формы антипсихотических препаратов для лечения шизофрении

Кондрашева И. Г.², Гамбарян П. Е.², Северин Е. С.², Северин С. Е.¹, Пятигорская Н. В.¹, Свистунов А. А.¹

¹ ГБОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

² АНО «ИнМоДи», Москва, Россия
e-mail: kondrashev@list.ru

Возникающая резистентность к типичным нейролептикам, наблюдающаяся у 20–30 % впервые заболевших лиц, необходимость длительной терапии, а также отсутствие у традиционных средств выраженного влияния на негативную симптоматику и их необратимые побочные эффекты способствуют поиску новых эффективных средств. Рисперидон является предпочтительным вариантом лечения у лиц с первым психотическим эпизодом, поскольку обладает благоприятным профилем безопасности и эффективно снижает темпы первого психотического эпизода в терапевтических дозах по сравнению с типичными нейролептиками. Известны данные, что при приеме рисперидона в низкой дозе (2–4 мг) у пациентов выявляли снижение экстрапирамидных симптомов и улучшение клинических исходов по сравнению с применением рекомендуемой (5–8 мг) и меньшее влияние на функции мелкой моторики. Кроме того, применение стратегии низких доз также может оказывать нейропротективный эффект посредством регулирования сигнальных путей. Разработка пролонгированной формы рисперидона, эффективной в малых дозах актуальна при стабилизации симптомов и, особенно важно, для профилактики рецидивов.

Целью данной работы было исследование эффективности новой формы рисперидона в составе полимерных частиц, на основе биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) с контролируемым временем деградации. Содержание рисперидона составляет $7,4 \pm 0,2$ %, размер частиц не более 500 нм. Получены предварительные результаты экспериментальных исследований эффективности пролонгированной формы рисперидона на апоморфиновой модели шизофрении *in vivo* на крысах линии Wistar массой 250 г по влиянию на ориентировочно-двигательную активность и локомоторную активность животных в тестах открытое поле и вынужденное плавание без груза; по оценке проявления «стереотипического поведения» и пр. Обнаружена эффективность пролонгированной формы рисперидона, сравнимая с эффективностью исходного препарата, в тесте «вынужденное плавание» при однократном внутрибрюшинном введении за час до инъекции апоморфина (0,5 мг/кг) в дозе 1 мг/кг. Выявлено увеличение времени пассивного плавания на 118 % после в/б введения, по сравнению с группой, получающей апоморфин, и на 28 % при назальном введении в дозе 0,25 мг/кг. Длительное применение пролонгированной формы рисперидона будет способствовать снижению его терапевтической дозы, снижению побочных эффектов и обеспечит повышение эффективности поддерживающей, противорецидивной терапии.

Сравнение эффектов пептидных анксиолитиков ГБ-115 и селанка с афобазолом на моделях экспериментальной зависимости от опиатов

Константинопольский М. А.,
Гудашева Т. А., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: makonstant.24@mail.ru

Бензодиазепиновые анксиолитики, используемые в наркологической практике для купирования симптомов зависимости от опиатов, имеют выраженные побочные эффекты. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» разработаны безопасные анксиолитики пептидной природы. Настоящее исследование посвящено изучению влияния аналога ХЦК, оригинального анксиолитика ГБ-115 [$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5\text{-CO-Gly-L-Trp-NH}_2$] и аналога тафтцина, анксиолитика селанка [Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro], на развитие толерантности, поведенческие признаки синдрома отмены (СО), процесс формирования зависимости от морфина в тесте ассоциируемого с ним «предпочтения места» (conditioned place preference, CPP). Данные, полученные при изучении эффектов пептидов, сравнивали с аналогичными результатами для анксиолитика афобазола. Зависимость от морфина при в/б введении (10–20 мг/кг) вырабатывали у крыс в течение 5 дней. Для провокации СО вводили антагонист опиатов налоксон (1 мг/кг) или регистрировали «спонтанный» СО через 24 ч после введения морфина. Поведенческие признаки СО, суммарный индекс (СИ) оценивали по 16 показателям. Анальгетический эффект пептидов, их влияние на толерантность к морфину оценивали в иммерсионном «tail flick» тесте и в тестах «tail flick», «hot plate» («Ugo Basile»). Выработку «предпочтения места» (CPP) на введение морфина (5 мг/кг) проводили в течение 5 дней и оценивали на 7-й и 14-й день в камерах «SD Instruments». Установили, что ГБ-115, однократно за 30 мин до тестирования, или ежедневно (0,1–0,4 мг/кг) снижал выраженность отдельных проявлений и значение СИ СО морфина на 30–46 %, $p < 0,05$; пептид усиливал анальгетический эффект морфина при сочетанном введении, максимально на 100 %, существенно ослаблял развитие толерантности к морфину на 5-й день эксперимента. В тесте CPP ГБ-115 (0,1 мг/кг, ежедневно) не влиял на выработку реакции «предпочтения места», подкрепляемую морфином, однако, полностью устранял авersivevную реакцию крыс на инъекцию и посадку в камеру в сравнении с контрольной группой. Селанк снижал выраженность СО морфина, в среднем на 39,6 %, $p < 0,01$, и восстанавливал уровень плантарных тактильных порогов у крыс после однократного или ежедневного введения в дозе 0,3 мг/кг. Существенным преимуществом ГБ-115 при сравнении с афобазолом следует считать его способность усиливать анальгетический эффект морфина и ослаблять развитие толерантности к последнему.

Дипептидный миметик нейротрофина ГСБ-106 продолжительно повышает болевые пороги в экспериментах на крысах

Константинопольский М. А., Колик Л. Г.,
Чернякова И. В., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: makonstant.24@mail.ru

Важным аспектом действия BDNF и его аналогов на ЦНС является реализация механизмов боли разной модальности, в частности, острой травматической боли, периферической нейропатической боли, хронических болевых синдромов, возможное развитие гипералгезии или аллодинии. В этой связи, отдельные нейротрофины могут представлять новый перспективный класс соединений, модулирующих восприятие боли. Ранее в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» был разработан и синтезирован дипептидный миметик 4-й петли BDNF, соединение ГСБ-106 [гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)], демонстрирующее антидепрессивную активность в экспериментах на грызунах (Середин С. Б., Гудашева Т. А., 2009–2010). В ходе настоящего исследования изучали влияние ГСБ-106 на пороги болевой реакции, вызванной термическими стимулами у беспородных белых крыс-самцов. Для регистрации болевых порогов использовали тест «отдергивания хвоста» («tail

flick») при воздействии инфракрасного излучателя (мощность 36 усл.ед.) и стандартный тест «горячей пластины» («hot plate», $54,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$); латентный период (в секундах) переносимости животными ноцицептивного воздействия регистрировали с помощью анальгезиметров фирмы «Ugo Basile», Италия. Для оценки влияния соединений на пороги болевой реакции водные растворы ГСБ-106 (0,1 и 1,0 мг/кг) и налтрексона (1,0 мг/кг, антагонист опиоидных рецепторов, «Sigma-Aldrich») готовили *ex tempore* и вводили животным в/брюшинно раздельно или в комбинации (налтрексон за 15 мин до пептида) с целью определения участия опиоидных рецепторов в отмеченных эффектах ГСБ-106. Дозы пептида ГСБ-106 были выбраны в соответствии с литературными данными, демонстрирующими наличие антидепрессивной активности у ГСБ-106. В тесте «tail flick» исследуемый пептид, вводимый в дозе 0,1 мг/кг, повышал болевые пороги на 50,3 % ($p < 0,001$) и в тесте «hot plate» — на 28,8 % ($p < 0,01$) через 24 ч после однократного введения. Сходные и длительные (от 30 мин до 48 ч) изменения болевых порогов регистрировали после введения пептида в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг в тесте «hot plate». Эффекты ГСБ-106 не устранялись налтрексоном, вводимым предварительно в дозе 1,0 мг/кг. Таким образом, дипептидный миметик BDNF, соединение ГСБ-106, обладает хорошо выраженной и пролонгированной антиноцицептивной активностью. Наличие у данного пептида антидепрессивных свойств делает перспективным дальнейшую разработку данного соединения как антидепрессанта с анальгетическими свойствами.

Сенсibiliзирующее действие пентилентетразола на эпилептиформную реакцию, индуцируемую гипобарической декомпрессией, у крыс Вистар

Копаладзе Р. А., Дудченко А. М.

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия
e-mail: revazkop@mail.ru

Ранее было показано, что у 5 % крыс из общего количества в ответ на гипобарическую декомпрессию (ГбД) возникает гипобарическая эпилептиформная реакция (ГЭР). Под ГбД понимается «подъем» крыс в индивидуальной барокамере до уровня 5000 м со скоростью 50 м/с, время «подъема» — 100 с, давление воздуха при этом падает с 760 до 405 мм рт.ст., а содержание O_2 — с 21 до 10 %. Под ГЭР понимается резкое двигательное возбуждение, сопровождающееся клонико-тоническими судорожными припадками. ГЭР у крыс может возникнуть на любой высоте в процессе «подъема» их до 5000 м и предотвращается предварительным внутрибрюшинным введением 20 мг/кг суспензии карбамазепина (Патогенез. 2014. Т. 12. № 2. С. 63 – 68). Феномен ГЭР имеет сходство с аудиогенной эпилепсией. Селекция крыс Вистар по их чувствительности к ГбД по тесту ГЭР привела уже в третьем поколении к увеличению количества крыс с ГЭР до 40 % — против исходных — 5 %. В данной работе мы исследовали влияние внутрибрюшинного введения 70 мг/кг пентилентетразола (коразола) на крыс двух групп — чувствительных и резистентных к ГбД по тесту ГЭР. Известно, что коразол ослабляет ГАМК-ергическую синаптическую передачу, оказывает возбуждающее действие на дыхательные центры продолговатого мозга. В опытах были использованы крысы Вистар обоих полов весом 150 – 200 г. В первой серии были использованы 9 чувствительных и 20 резистентных к ГбД крыс. Латентный период коразоловых судорог лежал в интервале от 1 до 10 мин, после чего наблюдались подергивания ушей и редкие вздрагивания тела, позже — конвульсивные волны. В этой серии опытов показано, что тяжесть коразоловых судорожных реакций у крыс, чувствительных к ГбД, была выше, чем у крыс, резистентных к ГбД. Во второй серии опытов было использовано 6 и 22 крысы, дающих и не дающих ГЭР (соответственно) в ответ на ГбД. Всем крысам вводили коразол, затем через одну минуту крыс помещали в барокамеру и сразу поднимали по выше указанной схеме на высоту 5000 м. Введение коразола значительно усиливало тяжесть ГЭР у чувствительных к ГбД крыс, а резистентные к ГбД крысы, ранее не дающие ГЭР, через одну минуту, после введения коразола в 75 % случаев в ответ на ГбД давали ГЭР. Выводы: 1) крысы, чувстви-

тельные к ГбД, оказались более восприимчивы к коразоловым судорогам, чем резистентные к ГбД крысы, 2) коразол усугублял тяжесть ГЭР у чувствительных к ГбД крыс, 3) коразол увеличивал частоту возникновения ГЭР у резистентных к ГбД крыс.

Предварительное субхроническое введение амитриптилина облегчает выработку лекарственной дифференцировки «амитриптилин – физиологический раствор» у крыс Вистар

Королев А. О., Волкова А. В., Шимширт А. А., Кудряшов Н. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: tony.korolev@gmail.com

Проблема тревожно-депрессивных расстройств является одной из самых острых в современном мире. В Российской Федерации амитриптилин (Амн) является препаратом первого выбора в лечении депрессии, также в ходе испытаний новых антидепрессивных препаратов применяется в качестве препарата сравнения. Методология лекарственной дифференцировки (ЛкД) является высокоэффективным инструментом для изучения механизмов действия психотропных веществ *in vivo*. Имеющиеся немногочисленные экспериментальные данные свидетельствуют или об отсутствии интероцептивных эффектов у Амн, или о невозможности использовать ЛкД Амн для изучения механизмов антидепрессантов по причине плохой переносимости препарата в дифференцируемых дозах. Данная работа направлена на разработку оптимального алгоритма выработки ЛкД Амн при использовании оперантной модели поведения с пищевым подкреплением на самцах крыс стока Вистар. Первый этап заключался в выработке у животных оперантных рефлексов в режиме фиксированного отношения FR 1 (при однократном нажатии на рычаг животное получало единицу подкрепления). На втором — следовал 7-дневный курс инъекций Амн (10 мг/кг, в/б, 1 инъекция в день). Затем переходили собственно к обучению крыс реакции альтернативного выбора рычагов в зависимости от инъекции физ. р-ра или Амн в режиме FR 2 и, последовательно, увеличивали до FR 10. После 21 – 56 сеансов стабильное выполнение ЛкД (80 % реакций, адекватных введению Амн) наблюдали у 11 животных из 12. Установлена прямая пропорциональная зависимость интероцептивных эффектов Амн от дозы. Имипрамин (1,75 – 15 мг/кг, в/б) дозозависимо и полностью воспроизводил интероцептивные эффекты Амн. В заместительных тестах ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин (5, 10, 20 мг/кг, в/б), циталопрам (10 – 20 мг/кг, в/б) или мусцимол (1 мг/кг, в/б) частично замещали Амн. Флумазенил (1,35 мг/кг, в/б) при совместном введении с Амн потенцировал интероцептивные эффекты Амн. Таким образом, субхроническое введение Амн, предваряющее выработку ЛкД «Амн — физ. р-р», способствует успешной выработке дифференцировки, что делает возможным анализ механизмов Амн *in vivo*. Полученные результаты свидетельствуют о специфичности интероцептивных эффектов Амн и определенной вовлеченности ГАМК_A рецепторов в механизмы действия Амн *in vivo*.

Возможные механизмы сочетанного действия психофармакологических препаратов и пептидов

Кост Н. В.¹, Терещенко О. Н.¹, Хашаба Е. Ю.¹, Соколов О. Ю.¹, Вьюнова Т. В.², Андреева Л. А.², Золотарев Ю. А.², Мясоедов Н. Ф.²

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: nat-kost@yandex.ru

Современные психофармакологические препараты не всегда эффективны и, как правило, вызывают нежелательные побочные эффекты. В последнее время в фармакологии все большее внимание привлекают препараты, созданные на основе регуляторных пептидов. К ним относится пептидный анксиолитик селанк, терапевтическое действие которого не сопровождается нежелательными

ми явлениями. В экспериментах на животных и клиническом исследовании показано, что при сочетанном применении с бензодиазепиновыми транквилизаторами селанк снижает когнитивные нарушения и седативный эффект бензодиазепинов. Механизм этого явления при хроническом предьявлении препаратов, по-видимому, связан с перестройкой транскриптома. Однако в эксперименте этот эффект наблюдался сразу после введения препаратов, что предполагает рецепторный механизм их действия. Радиолигандный анализ показал, что селанк взаимодействует с бензодиазепиновыми сайтами ГАМК_A рецепторов и, предположительно, аллостерически модулирует связывание бензодиазепинов. Известен аллостерический механизм для модуляции дофаминовых рецепторов нейротензином. На основе его фармакофора синтезированы короткие пептиды (нейротензинподобные пептиды, НТП). Радиолигандный анализ показал, что НТП аллостерически модулируют сродство дофаминовых рецепторов к их агонистам и антагонистам, т.е. могут обладать нейрореплетическими свойствами и регулировать терапевтическое действие известных антипсихотиков. Эти их свойства были подтверждены в поведенческих исследованиях на животных. В ряде экспериментальных моделей НТП оказывали антипсихотическое действие в широком диапазоне доз, не вызывая нежелательных явлений. Таким образом, пептидные препараты могут аллостерически модулировать рецепцию ортостерических лигандов, к которым относятся как основные нейромедиаторы, так и большинство современных психофармакологических препаратов. Это определяет широкий диапазон терапевтических эффектов и малую токсичность пептидов, а также их способность уменьшать побочное действие основных препаратов.

Работа поддержана ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»» и грантами РФФИ.

Кариотипическая стабильность клеток периферической крови и костного мозга крыс под влиянием орексина OX1R SB-408124

Косякова Г. П.

*ФГБНУ «НИИ экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
e-mail: Galkos1@mail.ru*

Нейропептиды гипоталамуса орексины (наряду с другими нейропептидами) участвуют в механизмах подкрепления и пищевого поведения. Показано также участие орексинов в механизмах пробуждения (arousal) и поддержания уровня бодрствования [Boutrel et al., 2008]. Нейропептиды головного мозга орексин А и орексин В (или гипокретин-1 и гипокретин-2, соответственно) образуются исключительно в гипоталамусе и действуют по типу нейромедиаторов на два связанных с G-белком рецептора, получивших название рецепторов орексина 1-го и 2-го типов (OX1R и OX2R) [Лебедев и др., 2011]. В нашей работе исследовали кариотипическую стабильность и экспрессию рибосомных цистронов периферической крови у крыс линии Wistar после введения антагониста орексина OX1R SB-408124. Определяли изменения в клетках после интраназального введения антагониста орексина OX1R SB-408124 в острой фазе, а также при курсовом введении антагониста орексина OX1R SB-408124 в подострой фазе и в фазе реабилитации через 2-недели после введения препаратов крысам. Было выявлено увеличение частоты разрушенных клеток в крови грызунов в подострой фазе с антагонистом орексина OX1R SB-408124 в сравнении со средней частотой разрушенных клеток у животных контрольной группы. У крыс с введением антагониста орексина OX1R SB-408124 наблюдалось увеличение синтеза ДНК в популяциях клеток. Изменчивость частот с ядерными аномалиями при введении антагониста орексина OX1R SB-408124 была от 1,3 до 1,4%. При использовании микроэлектрофореза ДНК одиночных клеток костного мозга во всех фазах введения антагониста орексина OX1R SB-408124 не было выявлено различий по сравнению с контролем, что говорит о токсической безопасности препарата. Согласно данным микроядерного теста достоверных различий выявить не удалось, что подтверждает кариотипическую стабильность ядерного аппарата клеток и подтверждает генетическую и экологическую безопасность препарата антагониста орексина OX1R SB-408124.

Нейропротекторный и мнемоторный эффекты дипептидного миметика человеческого фактора роста нервов ГК-2h

Котельникова С. О., Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Середенин С. Б.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ailantha@mail.ru*

Фактор роста нервов (Nerve growth factor, NGF) является регуляторным белком, участвующим в росте, дифференцировке и поддержании жизнедеятельности нейронов центральной и периферической нервной системы. NGF осуществляет регуляцию различных физиологических процессов ЦНС как в норме, так и при патологии. Ограничения клинического применения фактора роста нервов связаны с его плейотропностью, ограниченной способностью проникать через гемато-энцефалический барьер и побочными эффектами. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова на основе β-изгиба четвертой петли человеческого NGF создан низкомолекулярный миметик, представляющий собой гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-глицил-лизина), ГК-2h.

Исследование нейропротекторной и мнемоторной активности ГК-2h осуществлялось в опытах на животных (крысы) при внутрибрюшинном введении соединения. Показано, что нейропротекторные свойства ГК-2h на двух моделях болезни Альцгеймера (БА) выявляются по улучшению пространственной ориентации в водном лабиринте Морриса, нарушенной интрацеребровентрикулярным введением амилоида β(25–35), и по улучшению обучения условному рефлексу активного избегания крыс с дефицитом холинергической системы, вызванным длительным введением скополамина. Эти свойства соединения выявляются в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг при 10 дневном введении. На модели геморрагического инсульта (ГИ) у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой ГК-2h (в дозах от 0,1 и 1,0 мг/кг/5 дней) уменьшал гибель животных, ослаблял неврологический дефицит, улучшал ориентировочно-исследовательское поведение в открытом поле и воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Морфометрические исследования показали, что ГК-2h увеличивает плотность выживших нейронов в V-слое неокортекса у крыс после геморрагического инсульта. Наиболее отчетливо эффект ГК-2h проявлялся в дозе 1,0 мг/кг. Помимо нейропротекторного эффекта у соединения в диапазоне доз от 0,1 до 1,5 мг/кг выявлены антиамнестические свойства на моделях амнезии УРПИ, вызванной максимальным электрошоком или скополамином.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности ГК-2h, как нейропротектора, на моделях БА и ГИ и способности соединения оказывать мнемоторно, антиамнестическое действие на моделях амнезии УРПИ.

Сигма-1 рецепторы как новая биомишень для поиска кардиотропных лекарственных средств

Крыжановский С. А., Вититнова М. Б., Цорин И. Б., Столярук В. Н.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: SAK-538@yandex.ru*

Развитие современной фармакологии не возможно без поиска новых биомишеней для создания новых высокоэффективных лекарственных средств. В качестве подобной биомишени можно рассматривать σ₁-рецепторы кардиомиоцитов, в которых их плотность значимо выше, чем в других органах и тканях организма. σ₁-рецепторы относятся к группе внутриклеточных рецепторов, которые в настоящее время рассматривают как универсальный «ремонтный» комплекс клетки. σ₁-рецепторы, локализуясь на мембране СПР, входят в состав так называемой «липидной везикулы», включающей в себя, помимо собственно σ₁-рецептора, IP₃R-3-рецептор и адаптерный якорный белок — анкирин-220. При взаимодействии рецептора с агонистом липидная везикула, включающая в себя σ₁-рецептор и анкирин-220, перемещается к внутренней поверхности наружной клеточной мембраны, стабилизируя ее липидный бислой и оптимизируя функцию трансмембранных потенциалзависимых Na⁺, Ca²⁺ и K⁺ каналов, вследствие чего реализуется их мембраностабилизирующее и антиаритмиче-

ское действие. Параллельно с этим происходит активация IP_3R -3-рецептора (в данном случае активированный σ_1 -рецептор выступает в роли шаперона IP_3R -3-рецептора), в результате чего открываются сопряженные с ним Са каналы СПР и ионы Ca^{2+} начинают поступать в цитозоль кардиомиоцитов, в результате чего оптимизируются процессы, ответственные за электромеханическое сопряжение в кардиомиоцитах. Помимо этого, в результате взаимодействия агониста с σ_1 -рецепторов активируются внутриклеточные RYR_2 -рецепторы, которые наряду с IP_3R -3-рецепторами являются основной регуляторной структурой, ответственной за электромеханическое сопряжение в кардиомиоцитах. Со способностью σ_1 -рецепторов активировать IP_3R -3 и RYR_2 -рецепторы связывают их способность в условиях патологии препятствовать развитию сократительной дисфункции миокарда. Поскольку σ_1 -рецепторы на мембране СПР располагаются на участке МАМ (митохондрия-связанный участок СПР), активированный IP_3R -3-рецептор регулирует поступление ионов Ca^{2+} в митохондрии, в результате чего не только увеличивается синтез макроэргических фосфатов, но и активируются внутриклеточные процессы, ответственные за выживаемость клетки. Эти теоретические предпосылки нашли подтверждение при изучении нами кардиопротективной активности отечественного селективного анксиолитика афобазола, обладающего свойствами агониста σ_1 -рецептора. Показано, что препарат обладает противоишемической и антиаритмической активностью, а также препятствует ремоделированию миокарда желудочков сердца.

К возможности разработки трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии

Крыжановский С. А., Колик Л. Г., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Столярук В. Н., Сорокина А. В., Вититнова М. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: SAK-538@yandex.ru

Согласно данным эпидемиологических исследований, в России смертность мужчин в возрасте старше 20 лет от алкогольной кардиомиопатии (АКМП) составляет 51,4 – 64,3 % от всех случаев аутопсий хронических алкоголиков. Вместе с тем до настоящего времени эффективные лекарственные средства для лечения в клинике не представлены. Для поиска и изучения такого рода фармакологических веществ необходима трансляционная модель АКМП. Именно разработке такого рода модели посвящено настоящее исследование. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах. Животных рандомизировали на две группы: 1-я — интактные крысы, получающие обычный рацион питания; 2-я — животные, которые в качестве единственного источника жидкости получали 10 %-й раствор этанола в течение 24 недель. У животных в процессе длительной алкоголизации с помощью эхокардиографии оценивали изменения состояния внутрисердечной гемодинамики. Показано, что алкоголь-обусловленное ремоделирование сердца начинается с 20 недели от начала систематического потребления алкоголя, о чем свидетельствует статистически значимое снижение инотропной функции сердца. Наиболее выраженные изменения внутрисердечной гемодинамики, вызванные длительным приемом алкоголя, были зарегистрированы к концу 24 недели эксперимента — фракции выброса и укорочения левого желудочка сердца по сравнению с контрольной группой снижались на 26 и 40 % соответственно ($p \approx 0,001$). Снижение инотропной функции сердца сопровождалось дилатацией его полостей, т.е. формированием дилатационной АКМП. Эти результаты подтверждены данными морфометрических исследований, согласно которым у крыс к концу 24 недели алкоголизации, по сравнению с контролем, значительно увеличены площади полостей обоих желудочков сердца, а также максимальный диаметр полости левого желудочка. При микроскопическом изучении сердец алкоголизованных крыс отмечены признаки, характерные для АКМП: жировая инфильтрация миокарда и сочетание кардиомиоцитов, находящихся в состоянии гипертрофии и атрофии. Так как у больших, страдающих АКМП, крайне высок риск внезапной сердечной смерти, в отдельной серии экспериментов мы оценили влияние длительной алкоголизации на порог электрической фибрилляции желудочков. Показано, что у алкоголизованных крыс

этот показатель был статистически значимо снижен по сравнению с интактными животными. Таким образом, систематическое потребление 10 %-ого раствора этанола в течение 24-недель вызывает у крыс развитие экспериментальной АКМП.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 13-04-00464).

Возрастные изменения в нейрохимических показателях моноаминергических систем мозга животных

Кудрин В. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: kudrinv@mail.ru

Как известно, с возрастом изменяется как поведенческий, так и эмоциональный статус животных. Показано, что наиболее низкий уровень проявления страха наблюдается у 12-месячных крыс Wistar, несколько выше у 3-месячных и наиболее высокий был у 24-месячных животных. Локомоторная активность снижалась линейно с увеличением возраста животных. Активность норадренергической системы снижалась, а дофаминергической повышалась в большинстве структур мозга животных к возрасту 12 месяцев и оставалась неизменной до 24 месяцев. Поскольку данные о динамике содержания и метаболизма дофамина и серотонина у животных различного возраста противоречивы, поэтому представлялось интересным в стандартных лабораторных условиях оценить возрастные изменения содержания и скорости метаболизма дофамина и серотонина в различных структурах мозга беспородных крыс, которых чаще всего используют при моделировании заболеваний мозга.

Цель. Изучить возрастные изменения содержания моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на беспородных крысах-самцах. Животных разделяли на 2 группы по 6 особей в каждой: 1 — молодые 2-месячные, весом 200 – 250 г, и 2 — старые, возрастом 20 месяцев, весом 500 – 600 г. Животных декапитировали, структуры мозга (фронтальная кора, гипоталамус, прилежащие ядра, стриатум и гиппокамп) извлекали на льду и замораживали в жидком азоте. Содержание моноаминов и их метаболитов изучали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. С возрастом у беспородных крыс-самцов значительно возрастает уровень серотонина во фронтальной коре, прилежащих ядрах и гипоталамусе и норадреналина в прилежащих ядрах. Отмечалось также повышенное содержание ДА во всех изученных структурах, кроме гипоталамуса и гиппокампа, старых животных, с одновременным снижением уровня метаболита ДА — ДОФУК в стриатуме и прилежащих ядрах, свидетельствующее о замедлении метаболизма ДА в этих структурах, что в свою очередь может быть связано со снижением нейрональной активности. Однако в гиппокампе оборот ДА (по соотношению ДОФУК/ДА) был повышен, что, напротив, указывает на увеличение активности этой структуры с возрастом.

Выводы. Представленные результаты подтверждают полученные ранее литературные данные о снижении с возрастом активности дофаминергических структур мозга животных. В то же время отмечено повышение скорости метаболизма ДА в гиппокампе, что свидетельствует о перераспределении функциональной активности структур мозга в процессе старения.

Изучение влияния производного пиазоло[С]пиридина ГИЖ-72 на компульсивное поведение у мышей в условиях непредсказуемого умеренного хронического стресса

Кудряшов Н. В., Калинина Т. С., Жмуренко Л. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: kunvi@mail.ru

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — тревожное заболевание, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведе-

нием (компульсии), направленным на снижение тревоги. В основе фармакотерапии ОКР лежит применение антидепрессантов различных групп. Оценить возможную эффективность нового соединения в терапии ОКР возможно уже на доклиническом этапе при помощи экспериментальных моделей данной патологии. Marble burying test (МВТ) — экспериментальная трансляционная модель компульсивного поведения у грызунов. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» было синтезировано производное пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72, обладающее антидепрессивным и анксиолитическим эффектами, а также низкой токсичностью. В связи с сочетанностью психотропных эффектов у ГИЖ-72 особую актуальность приобретает оценка возможной эффективности данного соединения в терапии ОКР.

Целью настоящей работы являлось изучение эффектов ГИЖ-72 в МВТ в сравнении с флуоксетином (ФЛК) и флувоксаминном (ФЛВ) после однократного введения, а также после субхронического и хронического введения в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса (НХУС) в сравнении с ФЛВ.

Исследования были проведены на 30 самцах мышей линии C57BL/6 и 108 самцах мышей линии Balb/C. Эксперимент проводили по оригинальной методике Marble burying test для мышей.

ГИЖ-72 (20 мг/кг) после однократного введения уменьшал количество зарытых шариков на 21,0 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем у мышей линий C57BL/6 и Balb/C, ФЛК (20 мг/кг) — на 40,4 % ($p < 0,05$) у мышей C57BL/6, а ФЛВ (25 мг/кг) — на 40,4 % ($p < 0,05$) у мышей линии Balb/C. Субхроническое введение ГИЖ-72 (20 мг/кг) в условиях НХУС приводило к усилению эффекта — снижения числа зарытых шариков на 65 % ($p < 0,05$), в то время, как ФЛВ (25 мг/кг) увеличивал их количество на 18 % ($p < 0,05$). ГИЖ-72 (20 мг/кг) после хронического введения уменьшал количество зарытых шариков на 40,5 % ($p < 0,05$), в то время как ФЛВ (25 мг/кг) увеличивал на 37 % ($p < 0,05$).

Установлено, что ГИЖ-72 обладает эффектом в МВТ, который усиливается при хроническом введении в условиях НХУС в отличие от ФЛВ, для которого была отмечена инверсия эффекта. Полученные данные могут свидетельствовать о возможной эффективности ГИЖ-72 в фармакотерапии ОКР.

Коррекция соединением 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридинон (СНК-411) роста карциномы легкого Lewis стрессированных мышей C57BL/6

Кузнецова О. С., Таллерова А. В.,
Никитин С. В., Коваленко Л. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: olgapharm@inbox.ru

Проведено исследование действия нового производного 5-оксипиридинона СНК-411 на рост карциномы легкого Lewis (LLC) у стрессированных мышей линии C57BL/6.

Интakтным животным предоставляли стресс в течение семи дней, были выявлены особи, ежедневно терпящие поражение, которым прививали LLC по стандартной методике и через 48 ч от момента инокуляции опухоли вводили СНК-411 в дозе 50 мг/кг в/б. В период введения СНК-411 животным продолжали стрессировать до достижения 15 дней. Через 24 ч после окончания введения препаратов у мышей измеряли объем опухолей. Оценку гомогенности дисперсий полученных данных проводили по Levene's test. Значимость действия факторов определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующей обработкой методом множественных сравнений по Newman-Keuls post hoc test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При введении СНК-411 в течение 7 дней в дозе 50 мг/кг у стрессированных мышей наблюдали торможение роста опухоли (ТРО, %), которое составило 58,45 % ($1085,04 \pm 149,00$ мм³) по сравнению с контрольной группой LLC ($2611,51 \pm 216,48$ мм³).

У стрессированных мышей-опухоленосителей введение СНК-411 также значительно ингибировало рост LLC ($1017,32 \pm 216,03$ мм³) на 43,40 % по сравнению со стрессированной контрольной группой LLC ($1797,32 \pm 278,99$ мм³).

Значимых различий в действии СНК-411 у стрессированных и нестрессированных животных не выявлено, соединение вне зависимости от фактора стресса значительно ингибирует рост опухоли.

Моделирование наследственной устойчивости к антидепрессантам на лабораторных мышах

Куликов А. В.

ФГБНУ Федеральный Исследовательский Центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия
e-mail: akulikov@ngs.ru

Устойчивость к антидепрессантам является важнейшей медицинской проблемой. Существующие антидепрессанты не оказывают терапевтического эффекта у 20–40 % депрессивных больных. Одной из причин устойчивости к антидепрессантам может быть наследственные нарушения функции серотониновой системы головного мозга, которая вовлечена в механизм действия большинства клинически эффективных антидепрессантов. В настоящее время выявлены мутации, снижающие функциональную активность ключевых ферментов синтеза, триптофангидроксилазы 2 (ТПГ2), и транспортера (СЕРТ) серотонина в мозге человека. К сожалению, данные по ассоциации этих мутаций с устойчивостью к антидепрессантам у депрессивных больных крайне противоречивы, из-за сложного и мультифакторного механизма этой устойчивости. Лабораторные мыши с наследственными функциональными мутациями в генах, кодирующих ТПГ2 (*Tph2*), СЕРТ (*Slc6a4*) позволяют изучать вклад этих белков в механизм устойчивости к антидепрессантам. В докладе анализируются результаты собственных исследований и литературные данные о влиянии функциональных мутаций в генах *Tph2* и *Slc6a4* на устойчивость к антидепрессантам у мышей. Наследственное снижение экспрессии *Slc6a4* в головном мозге не оказывало существенное влияние на антидепрессантный эффект в тесте принудительного плавания. В то же время, мутации, снижающие активность ТПГ2, существенно подавляют антидепрессантный ответ в тесте принудительного плавания. Более того, хроническое введение ингибиторов СЕРТ приводит к глубокому снижению уровня серотонина в головном мозге мышей с генетически детерминированной низкой активностью фермента. Результаты анализа показывают важность учета снижающих активность ТПГ2 мутаций при назначении антидепрессантной терапии.

Автоматическая оценка параметров поведения животного в стандартных тестах для доклинического скрининга препаратов

Куликов В. А.

ФГБНУ Институт автоматики и электрометрии СО РАН, Новосибирск, Россия
e-mail: kulikov.victor@gmail.com

Автоматическая оценка параметров поведения лабораторных животных имеет огромный практический интерес в областях фенотипирования и доклинического скрининга препаратов. Автоматические системы позволяют упростить рутинный человеческий труд, сократить количество экспериментов, а также получать более точные и повторяемые результаты. Существующие системы автоматизации оценки параметров поведения животных делаются на две категории: набор одномерных датчиков (сейсмические, пьеза, линейные массивы) и видеокамеры совместно с алгоритмами технического зрения. Системы, основанные на одномерных датчиках, обладают высокой себестоимостью и параметры поведения нельзя анализировать повторно по записанным данным. Системы, основанные на видеокамерах, устраняют эти оба недостатка, но чрезвычайно чувствительны к относительному контрасту между животным и фоном, а также к вариации освещения.

Нами было предложено использование датчиков активного стереозрения для оценки параметров поведения животных в стандартных тестах для доклинического скрининга препаратов. В качестве датчика активного стереозрения используется популярный сенсор Microsoft Kinect. Созданная нами система совместно регистрирует и анализирует изображения и трехмерные данные описывающие сцену. Данный подход позволяет устойчиво обнаруживать и трассировать животных любого цвета на любом фоне при

любых условиях освещенности. Так как данные, получаемые сенсором активного стереозрения откалиброваны и привязаны к метрической системе координат, то результаты, полученные разными командами исследователей можно сравнивать между собой. Разработанное нами программное обеспечение комплекса позволяет полностью автоматизировать все этапы проводимых исследований от регистрации до обработки и хранения экспериментальных данных. Для каждого кадра и каждого животного программа вычисляет: координаты центра масс, площадь, высоту, активность, а также строит интегральные признаки движения: карту активности и карту плотности вероятности пребывания животного. Из полученных показателей вычисляются параметры поведения животного в конкретном эксперименте.

Влияние на поведение и возможные механизмы действия психотропного вещества ТС-2153

Куликова Е. А.¹, Попова Н. К.¹, Салахутдинов Н. Ф.², Волчо К. П.², Хоменко Т. М.², Куликов А. В.¹

¹ ФГБУН ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия
e-mail: lisa_kulikova@ngs.ru

Психические расстройства являются широко распространенными и тяжелыми заболеваниями, поэтому создание новых психотропных веществ является актуальной задачей психофармакологии. В Новосибирском институте Органической химии был синтезирован синтетический аналог варацинов — 8-(трифторметил)-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амин гидрохлорид (ТС-2153). Было показано, что этот препарат обладает низкой острой токсичностью ($LD_{50} > 1000$ мг/кг), антиконвульсивным и анксиолитическим действием.

Мы исследовали влияние острого введения препарата (10, 20 и 40 мг/кг, *per os*) на поведение мышей в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», «выраженность каталепсии», а также эффекты хронического введения этого вещества на поведение животных и экспрессию генов серотониновой системы (5-HT_{1A} рецептора, моноаминоксидазы А (МАОА), триптофангидроксилазы 2, транспортера серотонина) и генов, кодирующих нейротрофический фактор мозга BDNF и транскрипционный фактор CREB.

Было показано, что ТС-2153 оказывает антикаталептический эффект, как при остром, так и при хроническом введении. Острое введение вещества оказывает антидепрессантный эффект в тесте «принудительное плавание». Антидепрессантный эффект ТС-2153 в тесте «принудительное плавание» соизмерим с классическими антидепрессантами (имипрамин и флуоксетином), но, в отличие от них, вещество не оказывает негативных побочных эффектов в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Хроническое введение вещества ТС-2153 снижало экспрессию генов, кодирующих МАОА и 5-HT_{1A} рецептор, в среднем мозге, а также увеличивало экспрессию гена BDNF в гиппокампе.

Таким образом:

- 1) ТС-2153 является перспективным психотропным агентом;
- 2) серотониновая система и BDNF участвуют в механизме действия вещества ТС-2153.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-25-00038.

Цереброваскулярные эффекты производных адамантана

Курза Е. В., Масленников Д. В., Ганьшина Т. С., Авдюнина Н. И., Пятин Б. М., Мирзоян Р. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: cerebropharm@mail.ru

Известно, что производные адамантана (амантадин, мемантин) применяются при лечении больных с нейродегенеративными расстройствами. Мемантин, как нами показано ранее, не улучшает кровоснабжение мозга и у интактных животных и в услови-

ях его ишемического поражения, тогда как производное адамантана — 5-гидроксиадамantan-2-он, не вызывая значимых изменений кровотока в коре головного мозга интактных крыс, значительно (70 %) увеличивает локальный кровоток в коре мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии мозга.

Целью исследования явилось сравнительное изучение цереброваскулярных свойств нового противопаркинсонического препарата — гимантан и вновь синтезированных производных адамантана на кровоснабжение интактного и ишемизированного мозга крыс.

Проведенные опыты позволили установить, что гимантан в дозе 10 мг/кг (в/в) у животных с ишемическим поражением мозга увеличивает локальный кровоток в коре головного мозга на 32–44 % в течение всего эксперимента (90 мин), в отличие от интактных животных, у которых локальный мозговой кровоток увеличивается в течение первых 20 мин. Уровень артериального как у интактных, так и в условиях ишемии мозга крыс снижается под влиянием препарата в среднем на 15 % в течение 10 мин, а затем восстанавливается до исходного уровня. Следует отметить, что увеличение мозгового кровотока под влиянием гимантана на фоне действия блокатора ГАМК_A-рецепторов-биккукуллина значительно ослабляется, что свидетельствует об участии ГАМК-ергических механизмов регуляции тонуса сосудов мозга в цереброваскулярном эффекте гимантана. При изучении новых производных адамантана были выявлены соединения, которые в зависимости от химической структуры в различной степени увеличивают мозговой кровоток у крыс в условиях ишемии.

Таким образом, среди производных адамантана выявлены соединения, которые обладают цереброваскулярной активностью у животных в условиях ишемического поражения мозга.

Оценка возможного влияния допированного наногидроксиапатита на время реакции человека при использовании четырёхцветной таблицы

Ларионов Л. П., Добринская М. Н., Королёва Л. Ф., Фатихов И. М., Коломиец О. В., Гайсина Е. Ф.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
e-mail: leonid-larionov@mail.ru

В задачи современной психофармакологии и биотехнологии входят не только специфические препараты, но и другие биологически активные вещества, предназначенные для нормализации различных тканей и органов. В условиях НИИ машиностроения УрО РАН был синтезирован допированный Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Mg²⁺, Fe²⁺ наногидроксиапатит, который при скрининговых исследованиях был обнаружен в головном мозге экспериментальных животных. В связи с тем, что в настоящее время допированный гидроксипапатит широко применяется в травматологических клиниках для восстановления костной ткани, а ряд из перечисленных элементов принимают активное участие в передаче нервных импульсов, мы решили оценить его возможное влияние на время реакции на добровольцах молодого возраста (20–25 лет) при использовании четырёхцветной компьютерной сенсорной таблицы (жёлтый цвет, зелёный, красный и чёрный). Данная методика позволяет оценить психоэмоциональное состояние и время скорости реакции по восприятию цветов цифровой таблицы.

Было сформировано две группы испытуемых: десять женского пола и десять мужского. Исследование времени реакции по отысканию цветовой цифр (от 1 до 25 — прямое отыскивание и от 25 до 1 — обратное) проводили до приёма препарата и повторно через 45 минут после приёма стандартизированной дозы 250 мг внутрь. Исследования показали, что до приёма препарата мужчины быстрее отыскивали цифры зелёного и жёлтого цвета, а женщины — красного (на 10–14 с). У мужчин значительно время реакции (статистически достоверно) замедлилось при обратном отыскании цифр красного цвета (более чем на 10 с). У женщин это время в большей степени увеличилось на обратный отсчёт цифр жёлтого цвета. После приёма препарата у мужчин время реакции сократилось на отыскании зелёных и чёрных цифр, а у женщин красных. Однако при обратном отсчёте на фоне препарата, как у мужчин, так и у женщин преимущественно время реакции сокращалось (по данным литературы самыми быстро

воспринимаемыми цветами являются жёлтый, красный, зелёный). Согласно полученным нами результатам дополнительно у мужчин и у женщин больше было допущено ошибок при отыскивании цифр красного и чёрного цвета. После 45-минутной экспозиции на фоне принятого препарата количество ошибок имело тенденцию к значительному уменьшению, что, вероятно, связано с ускорением проведения нервных импульсов, обусловленных повышением содержанием ионов Na, K, Mg.

Исследование противоишемных свойств нового оригинального соединения ГИЖ-276

Литвинова С. А., Гайдуков И. О., Золотов Н. Н., Жмуренко Л. А., Воронина Т. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: sa_litvinova@mail.ru*

Согласно современным представлениям тяжесть течения инсульта определяется частотой и интенсивностью вторичных повреждений мозга, обусловленных ишемией, судорожными явлениями и гипоксией, а поиск нейропротективных средств является актуальной фармакологической задачей. Целью данного исследования явилось изучение противоишемных свойств нового оригинального соединения ГИЖ-276. Эксперименты проводились на беспородных белых крысах самцах, массой 240–260 г. Перед проведением операций крыс наркотизировали хлоралгидратом (300 мг/кг). Для моделирования ишемического инсульта (ИИ) проводили одномоментную двустороннюю перевязку общих сонных артерий до места бифуркации (модель глобальной ишемии). Геморрагический инсульт (ГИ) создавали введением в область *capsule interna* (по атласу Буреша) аутокрови, взятой из-под языка крысы. Соединение ГИЖ-276 вводили крысам с ИИ в дозе 10 мг/кг, а крысам с ГИ в дозах 10 и 30 мг/кг внутривенно (в/в) через 3 ч после операции и далее ежедневно, однократно в течение 6 дней. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ, IU/L) определяли ультрафиолетовым методом с окисленным NAD и молочной кислотой на 7 день у крыс с ГИ.

Установлено, что соединение ГИЖ-276 (10 мг/кг) при однократном введении через 3 ч после ИИ защищало от гибели животных на протяжении 7–8 ч после операции (0-е сутки), тогда как в контрольной группе с ИИ гибель составила 30%. Повторное введение ГИЖ-276 в течение 6-и дней (10 мг/кг) способствовало дальнейшему снижению гибели животных и к 7-м суткам выживаемость крыс с ИИ составила 45% (контроль — 8%). На модели ГИ соединение ГИЖ-276 в дозе 10 мг/кг при введении через 3 ч после операции и далее в течение 6 дней достоверно уменьшило количество животных с тяжелыми неврологическими нарушениями (парезы, параличи конечностей) по шкале Stroke-index McGrow в критические дни постинсультной динамики (1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки регистрации). Под влиянием ГИЖ-276 на 14-й день эксперимента повысилась (до 60%) выживаемость крыс с ГИ по сравнению с контролем (выживаемость 25%). При повышении дозы ГИЖ-276 до 30 мг/кг противоишемное действие соединения уменьшалось. Биохимическое исследование крови крыс перенесших ГИ показало значительное снижение ЛДГ ($58,43 \pm 10,38$ в плазме крови крыс получивших терапию соединением ГИЖ-276 в дозе 10 мг/кг относительно контрольной группы крыс с ГИ ($103,52 \pm 10,19$)).

Таким образом, соединение ГИЖ-276 (10 мг/кг) обладает отчетливым противоишемным действием, что выражается в увеличении числа выживших после инсульта крыс, как на модели ГИ, так и ИИ, и предотвращает развитие неврологического дефицита у крыс с ГИ. ГИЖ-276 повышает устойчивость мозга к гипоксии, развившейся вследствие ГИ, что регистрируется по уменьшению ЛДГ.

Некоторые аспекты лекарственного взаимодействия ноотропов с препаратами различных фармакологических групп

Лобанова Е. Г., Емельянова Т. В.

*ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия
e-mail: e.g.lobanova@mail.ru*

Востребованность фармакологических эффектов ноотропных лекарственных средств (НЛС), особенно их способности улучшать память и обучаемость (мнемотропное действие), а также мышление, внимание и речь (ноотропное действие) остается по-прежнему очень высокой, особенно в гериатрической и педиатрической практике. НЛС нашли широкое применение в терапии деменций, нарушений мозгового кровообращения и их последствий, астении, вегетосудистой дистонии, задержки умственного развития, ДЦП, ЧМТ, нарушений сна, мигрени и многих других заболеваний и состояний, для коррекции которых они используются в составе комплексной терапии. Поэтому все большее значение придается вопросам взаимодействия НЛС с другими лекарственными средствами (ЛС).

Согласно базе данных по взаимодействию ЛС, созданной в Регистре лекарственных средств России, НЛС взаимно усиливают действие друг друга (фенилпирacetам, циннаризин и др.). Следует отметить, что достаточно редко результат взаимодействия ЛС заключается в улучшении их фармакодинамики, в частности — предотвращении побочных эффектов и снижении токсичности. Именно так взаимодействует D,L-гопантеновая кислота, снижая вероятность развития побочных эффектов нейролептиков, карбамазепина, фенобарбитала и глицин, на фоне которого уменьшается токсичность нейролептиков, противосудорожных и антидепрессивных ЛС. Глицин усиливает угнетающее действие на ЦНС анксиолитиков, нейролептиков и снотворных средств. Пирacetам повышает эффекты психостимуляторов, гормонов щитовидной железы (тремор, спутанность сознания и др.), непрямым антикоагулянтам, нитратов (усиливается антиангинальный эффект у лиц пожилого и старческого возраста), а при сочетании с нейролептиками — выраженность экстрапирамидных симптомов. Особенностью лекарственного взаимодействия пиритинола является увеличение риска развития и выраженности побочных эффектов золотосодержащих ЛС, пенициллина, сульфасалазина. Минимальным «взаимодействующим» потенциалом характеризуется семакс. Установлена способность усиливать действие ЛС, стимулирующих ЦНС, у фенотропила.

Несомненно, фармакологическая группа ноотропов включает препараты, различающиеся по спектру дополнительных фармакологических эффектов, что и обуславливает разнонаправленность результатов при их взаимодействии с другими лекарственными средствами. Знание этих особенностей, безусловно, будет способствовать повышению эффективности и безопасности коррекции когнитивных нарушений.

Исследование нейропротективной активности дипептидных миметиков 1-й и 4-й петель BDNF *in vitro*

Логвинов И. О., Антипова Т. А.,

Тарасюк А. В., Гудашева Т. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: logvinov_ilya@mail.ru*

В патогенезе нейродегенеративных заболеваний выявлено снижение содержания нейротрофина BDNF — мозгового нейротрофического фактора, являющегося эндогенным нейропротектором. Также BDNF проявляет выраженный антидепрессивный эффект. Поскольку нейротрофины не доступны для системного введения, в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова были синтезированы дипептидные аналоги 4-й петли BDNF — ГСБ-106 и 1-й петли — ГСБ-214. Цель работы состояла в изучении и сравнении нейропротекторных свойств данных пептидов и их влияния на фосфорилирование специфического рецептора BDNF — Trk-B и его основных сигнальных путей.

Эксперименты проводили на культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 в условиях оксидативного стресса (1,5 mM H₂O₂), глутаматной токсичности (5 mM глутаминовой кислоты) и на клеточной модели болезни Паркинсона в культуре нейробластомы человека линии SH-SY5Y. Пептиды вносили за 24 ч до повреждения клеток или сразу после него в конечных концентрациях 10⁻⁵–10⁻⁸ M. В качестве положительного контроля использовали BDNF в конечной концентрации 50 нг/мл. Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста. Содержание фосфорилированных форм Trk-B, Akt-киназ, Erk1/2-киназ и

PLC-γ определяли методом Вестерн-блот анализа с использованием специфических антител к этим белкам. Клетки лизировались через 30 с, 5 мин, 15 мин, 30 мин и 60 мин после инкубации с пептидами.

Показано, что ГСБ-106, также как и BDNF статистически достоверно защищал клетки от повреждений на моделях оксидативного стресса, глутаматной токсичности и при моделировании болезни Паркинсона с использованием 6-гидроксидофамина (100 мкМ). ГСБ-214 также оказывал достоверное нейропротекторное действие на модели оксидативного стресса. На следующем этапе нами было показано, что ГСБ-106 (10^{-8} М) статистически достоверно увеличивал фосфорилирование Trk-B, Akt-киназ, Erk1/2-киназ и PLC-γ. А ГСБ-214 (10^{-6} М) вызывал статистически достоверное увеличение фосфорилирования Trk-B и Akt-киназ, но не влиял на активацию Erk1/2-киназы.

Выводы. 1) ГСБ-106 и ГСБ-214, так же как и BDNF обладают нейропротекторным действием на различных моделях повреждения клеток; 2) ГСБ-106 вызывает статистически достоверное увеличение фосфорилирования Trk-B, Akt-киназ, Erk-1/2-киназ и PLC-γ, 3) ГСБ-214 вызывает статистически достоверное увеличение фосфорилирования Trk-B и Akt-киназ и не активирует MAPK/Erk-1/2-киназный путь.

Ассоциация полиморфизма гена АКТ1 с ответом на антидепрессивную терапию у пациентов с депрессивными расстройствами

Лосенков И. С., Вялова Н. М., Симуткин Г. Г., Иванова С. А., Бохан Н. А.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия
e-mail: innokenty86@mail.ru.*

Цель исследования. Целью данного исследования явилось изучение ассоциации полиморфизмов гена АКТ1 с ответом на антидепрессивную терапию у пациентов с депрессивными расстройствами.

Методы. В исследование были включены следующие группы: здоровые доноры (103 человека) и пациенты с депрессивными расстройствами (106 человек — 60 пациентов с депрессивным эпизодом (МКБ-10: F32), 46 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (МКБ-10: F33). Ответ на терапию оценивался по шкале Clinical Global Impression — Improvement (CGI-I) (на 14-й и 28-й дни терапии). Были прогенотипированы два однонуклеотидных полиморфизма (SNP) гена АКТ1: rs1130214 и rs3730358. Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS 20,0, различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты. В ходе исследования не было обнаружено отклонения частот генотипов SNP rs1130214 и rs3730358 от равновесия Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Между группами контроля и больных не было найдено различий в частотах генотипов SNP rs1130214 ($\chi^2 = 0,190$, $p = 0,662$) и SNP rs3730358 ($\chi^2 = 0,058$, $p = 0,841$). Среди изучаемых генотипов не выявлено различий в баллах по шкале CGI-I на 14-й день терапии. Статистически достоверное различие в баллах по шкале CGI-I на 28-й день терапии наблюдалось среди генотипов SNP rs1130214 ($p = 0,001$). Пациенты с генотипом С/С имели более высокий балл по шкале CGI-I (2,00 (1,00 – 2,50)) в сравнении с другими генотипами: А/А (1,00 (1,00 – 1,50)) и А/С (1,00 (1,00 – 1,25)).

Заключение. Таким образом, исследование показало, что пациенты с генотипом С/С SNP rs1130214 имеют более высокий балл по шкале CGI-I на 28-й день терапии. Вероятно, что данный генотип ассоциирован с более слабым ответом на антидепрессивную терапию.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

Поиск веществ с противопаркинсоническим действием в ряду новых синтезированных производных хиназолинона-4

Манвелян Э. А., Манвелян М. М.

*ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, Россия
e-mail: manveljan@rambler.ru*

Исследовано противопаркинсоническое действие новых синтезированных производных хиназолинона-4 на половозрелых крысах-самцах линии Вистар (200 – 250 г, по 9 – 10 в группах). Катаlepsию вызывали введением галоперидола в дозе 1 мг/кг. Исследуемые соединения (лабораторные шифры: I — ПГА-1, II — ПГА-2, III — ПГА-3, IV — ПГА-4, V — ПГА-5, VI — ПГА-6, VII — ПГА-7; получены с кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института) в дозе 2/10 моль/массы в мг/кг в суспензии с твин-80, бромокриптин (0,125; 1,25 мг/кг) вводили внутривентриально одновременно с галоперидолом. Оценивали выраженность катаlepsии путем регистрации (в секундах) длительности удержания животным приданного вертикального положения на опоре («поза лектора»). Опыты проведены в дневное время. Оценку выраженности катаlepsии (1-й и 2-й результаты — латентный период времени, за которое животное убирало, соответственно, одну и вторую лапу) проводили спустя 30, 60, 120, 180 мин после введения солубилизованных субстанций и раствора препарата сравнения. Статистически значимые отличия выявляли с использованием *t*-критерия Стьюдента, критериев Вилкоксона, Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию Шапиро – Уилка.

Анализ результатов экспериментов показал, что на фоне субстанции IV на 30-й минуте после введения веществ у 30 % животных при первом определении и у 20 % животных при втором определении не отмечалась катаlepsия. Также, на 60-й и 180-й минутах после введения на фоне вещества достоверно снижалась катаlepsия.

Вывод. Субстанции IV — соединение-лидер, проявляющее противопаркинсонические свойства.

Особенности цереброваскулярного эффекта мелатонина и нимодипина в условиях раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца

Масленников Д. В., Лебедева М. А., Гнездилова А. В., Ганьшина Т. С., Мирзоян Р. С.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: cerebropharm@mail.ru*

Сочетанная сосудистая патология является осложнением инсульта или инфаркта миокарда и приводит к наиболее высокой степени смертности по сравнению с раздельными видами сосудистой патологии указанных органов.

Целью работы явилось изучить влияние мелатонина в сравнении с нимодипином на кровоток в коре мозга крыс, как в условиях глобальной преходящей ишемии мозга, так и при его комбинации с экспериментальным инфарктом миокарда. Необходимо отметить, что через трое суток после перевязки коронарной артерии мы наблюдали формирование очагового некроза миокарда, о чем свидетельствуют изменения ЭКГ и повышение уровня сыровоточной активности ЛДГ в 2,8 раза.

Опыты показали, что мелатонин (1 мг/кг, в/в) у животных в условиях глобальной преходящей ишемии мозга вызывает увеличение локального мозгового кровотока в коре в среднем на 56 % при снижении уровня артериального давления. В условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца мелатонин вызывает увеличение мозгового кровотока, которое к 90-й минуте составляет 81,0 %. Нимодипин (0,03 мг/кг, в/в) у крыс после глобальной преходящей ишемии увеличивает мозговой корковый кровоток на 44,3 %, а в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения препарат не только не увеличивает локальный мозговой кровоток, но даже уменьшает его на 14,1 %.

Изучение механизма цереброваскулярного эффекта мелатонина и нимодипина в условиях ишемии мозга с использованием

блокатора ГАМК_A-рецепторов бикукуллина показало, что в этих условиях мелатонин не вызывает увеличение мозгового кровотока, тогда как цереброваскулярный эффект нимодипина сохраняется.

Таким образом, в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца мелатонин с ГАМК-ергическим механизмом сосудистого эффекта, в отличие от нимодипина, улучшает кровоснабжение мозга.

Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия афобазола и его влияние на когнитивные функции

Метлина М. В., Коваленок Т. В., Шабанова А. А., Богданова Н. И., Сюняков С. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: mariannamet@mail.ru*

Проведено исследование субъективной оценки (СО) действия тестовой дозы афобазола (15 мг) у 60 больных (23 мужчины и 37 женщин, средний возраст — $34,7 \pm 9,46$ лет) с генерализованными тревожными (ГТР), тревожно-фобическими (ТФР) и тревожно-ипохондрическими (ТИР) расстройствами и анализ влияния препарата (30 мг в сутки) на когнитивные функции при 14-дневной терапии. Применялись оригинальная методика СО и тест Векслера. Установлена взаимосвязь СО больными тестовой дозы препарата с параметрами, определяющими личностно-типологические и клинические особенности состояния, указывающая на вероятное их участие в формировании СО. Больше количество корреляций представлено при ГТР и ТФР, в отличие от единичных взаимосвязей при ТИР. При сопоставлении СО больными действия афобазола с параметрами терапевтического влияния препарата на различные клинико-психопатологические, психологические, психофизиологические показатели и состояние когнитивных функций установлено более значительное наличие взаимосвязей при простых и ограниченное при сложных тревожных расстройствах. Выявленные взаимосвязи между СО и динамикой состояния больных свидетельствует о принципиальной возможности получения на этой основе прогностических характеристик индивидуальных эффектов афобазола, значимых с позиций превентивного целенаправленного подхода к персонифицированной терапии. Выявлено позитивное влияние афобазола на когнитивные функции у больных с тревожными расстройствами, вероятно обусловленное анксиолитическим, психостимулирующим действием и нейропротективными свойствами препарата. При ГТР — это неспецифическое повышение устойчивости и продуктивности когнитивных процессов в стрессовых условиях деятельности, при ТФР — улучшение процессов концентрации внимания, повышения качества умозаключений, анализа наглядно-образной эмоционально-насыщенной информации, связанное со снижением страха неудачи и уровня тревожности, при ТИР улучшение качества умозаключений, способности к отторжению эмоциональных ответов и улучшение процессов концентрации внимания в условиях монотонной деятельности.

Особенности цереброваскулярных и противоишемических эффектов дофамина, докозагексаеноилдофамина и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином

Мирзоян Р. С.¹, Ганьшина Т. С.¹, Топчян А. В.¹, Хайлов Н. А.¹, Курдюмов И. Н.¹, Ковалёв Г. И.¹, Зимин И. А.¹, Фирстова Ю. Ю.¹, Васильева Е. В.¹, Грецкая Н. М.², Безуглов В. В.²

¹ *ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия*

² *ФГБНУ Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
e-mail: cerebropharm@mail.ru*

Проведено сравнительное изучение влияния дофамина, докозагексаеноилдофамина и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином на кровообращение интактного и ишемизированного мозга. Дофамин и докозагексаеноилдофамин (по 2 мг/кг,

в/в) усиливают кровоснабжение мозга у интактных крыс на 62,0 – 66,7 и повышают уровень артериального давления на 62 %. У животных в условиях ишемии головного мозга дофамин и докозагексаеноилдофамин также увеличивает кровоток в коре головного мозга параллельно с выраженной гипертензивной реакцией. При этом, докозагексаеноилдофамин проявляет свойства ингибитора дофаминового транспортера с $IC_{50} = 29$ мкМ.

Конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином (1 мг/кг, в/в), напротив, у интактных крыс уменьшает локальный мозговой кровоток, а у животных в условиях ишемии мозга усиливает кровоток в коре головного мозга в среднем на 24,5 %, не оказывая существенного влияния на артериальное давление. Цереброваскулярный эффект конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином устраняется бикукуллином. Результаты радиолигандного анализа подчёркивают возможность непосредственного взаимодействия конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином с бикукуллин-чувствительным сайтом ГАМК_A-рецепторов.

Следовательно, включение в структуру докозагексаеноилдофамина ГАМК существенно влияет на цереброваскулярную активность соединения, что отражается в появлении у соединения избирательного цереброваскулярного и противоишемического действия. Полученные данные еще раз подтверждают гипотезу о существенной роли системы ГАМК сосудов мозга в регуляции тонуса мозговых сосудов в условиях ишемии.

Изучение анксиолитической активности производных 3-оксипиридина в эксперименте

Мирошниченко И. Ю., Пряхина К. Е.

*ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия
e-mail: pharmdoctor@yandex.ru*

Анксиолитические препараты традиционно занимают одну из лидирующих позиций в структуре потребительского спроса на фармацевтическом рынке. Это обусловлено высокой частотой развития тревожных расстройств. Данное обстоятельство свидетельствует о целесообразности разработки лекарственных средств, одновременно обладающих транквилизирующим и антидепрессивным действиями. К числу подобных лекарственных средств относится мексидол, продемонстрировавший анксиолитическую и тимоаналептическую активность при различных заболеваниях. Представленная работа посвящена изучению анксиолитической активности эмоксипина и мексидола на проявления тревоги и «рискованного поведения» крыс в приподнятом крестообразном лабиринте. В качестве препарата сравнения использовали антидепрессант с анксио-седативной активностью (амитриптилин).

Исследование было проведено на 80 крысах. Изученные препараты вводили внутривентриально, трехкратно — за 24 часа, 4 ч и 30 мин до оценки анксиолитического эффекта. Каждый препарат применяли в трех дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела. Эмоксипин использовали в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг/кг. Мексидол применяли в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг. Амтриптилин применяли в дозе 2,5 мг/кг. Крысы контрольной группы получали изотонический раствор NaCl в том же объеме.

В результате исследования было установлено, что трехкратное введение изученных производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в оптимальных дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, оказывает анксиолитическое действие и вызывает сопутствующее усиление «рискованного поведения». Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) характеризовалось наибольшей выраженностью этих эффектов. Эмоксипин и мексидол не уступали амтриптилину по выраженности анксиолитического действия и стимуляции «рискованного поведения». В целом, полученные результаты иллюстрируют перспективу применения отечественных производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в лечении тревожных расстройств.

Новые лиганды TSPO: синтез и фармакологическая активность

Мокров Г. В., Ребеко А. Г., Ярков С. А., Яркова М. А.,
Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: g.mokrov@gmail.com

Транслокационный белок 18 кДа (TSPO) является новой мишенью для создания эффективных анксиолитических средств быстрого действия свободных от побочных эффектов бензодиазепинов. Этот рецептор ответственен за активацию транспортерки холестерина с внешней на внутреннюю мембрану митохондрий, что является лимитирующей стадией биосинтеза нейростероидов. В свою очередь, нейростероиды являются положительными аллостерическими модуляторами ГАМК_A-рецептора с собственным, отличным от бензодиазепинового, сайтом связывания. Как известно, ГАМК_A-рецептор играет важнейшую роль в патофизиологии тревожных расстройств.

На основании фармакофорной модели строения лигандов TSPO нами был предложен их новый тип, относящийся к классу 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазрин-3-карбоксамидов. При помощи программы для молекулярного докинга AutoDock 4 была выявлена высокая теоретическая аффинность предложенных лигандов по отношению к TSPO. Для получения целевых 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазрин-3-карбоксамидов был разработан удобный и эффективный метод синтеза на базе арилпирролкетонов и 2-азидоакриламидов. Радиолигандные *in vitro* исследования соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 продемонстрировали их высокую аффинность по отношению к TSPO ($IC_{50} = 5,4 \cdot 10^{-8}$ и $5,6 \cdot 10^{-7}$ соответственно).

Анксиолитическую активность синтезированных соединений изучали на мышах линии Balb/C в тесте «открытое поле» и на мышах линии CD-1 в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Некоторые соединения в широком диапазоне доз продемонстрировали высокий уровень анксиолитической активности, сопоставимый с активностью диазепема. Наибольшую эффективность проявили соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг при внутривенном и пероральном введении. Вовлеченность рецептора TSPO в механизм анксиолитического действия соединения ГМЛ-1 была доказана его полной блокадой селективным ингибитором TSPO — соединением РК11195.

Работа выполнена в рамках гранта Российской академии наук «Конструирование, синтез и выявление фармакологических свойств оригинальных лигандов митохондриального транслокационного белка TSPO».

Характеристика и валидизация новой модели депрессивно-подобного состояния у лабораторных грызунов на основе длительного неизбежного ультразвукового воздействия для быстрой апробации перспективных антидепрессантов и терапевтических средств

Морозова А. Ю., Зубков Е. А., Чехонин В. П.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, Россия

Целью настоящей работы было создание модели экспериментальной депрессии у крыс и мышей для скрининга перспективных антидепрессантов. Оригинальный протокол моделирования основан на помещении животных в ситуацию длительного неизбежного стрессорирующего воздействия ультразвуковыми сигналами (20 – 45 кГц), несущими для животных негативную информационную нагрузку.

На сегодняшний день получены следующие результаты:

1. Длительное воздействие ультразвуковыми сигналами 20 – 45 кГц формирует состояние депрессивно-подобного поведения у крыс линии Wistar, Sprague – Dawley, мышей линии C57A и Balb/c, о чем свидетельствуют развитие ангедонии, дефицит социальной активности и поведение отчаяния в тесте принудительного плавания — поведенческие паттерны специфические для депрессии

2. Флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина), бупропион (селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина) и тианептин (активатор обратного захвата серотонина) нивелируют эффекты воздействия ультразвуковых сигналов, поэтому данную модель можно использовать в доклинических испытаниях новых антидепрессантов.

3. При моделировании посредством непрерывного воздействия ультразвука у крыс формируется состояние характеризующееся снижением экспрессии 5-HT_{2A} рецепторов и увеличением экспрессии переносчика серотонина (SERT) в префронтальной коре. Антидепрессант из класса СИОЗС (флуоксетин) повышает экспрессию генов 5-HT_{2A} рецепторов и снижает экспрессию генов транспортера SERT. Полученные данные позволяют использовать данную модель в разработке новых подходов к терапии депрессивных состояний, с учетом влияния терапевтических агентов на экспрессию 5-HT_{2A} рецептора и переносчика серотонина.

Данные, полученные в работе, развивают представления о последствиях хронического неизбежного стресса, а также могут использоваться при разработке новых методов и способов терапии депрессивных состояний с учетом динамических изменений серотонергической системы. Полученная модель также удобна для скрининга перспективных антидепрессантов на доклиническом этапе апробации лекарственных средств.

Метод разделения гетерогенной популяции беспородных белых крыс на группы с разным уровнем предпочтения этанола при моделировании алкогольной зависимости

Надорова А. В., Коликов Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: av-nadorova@mail.ru

Целью данного исследования является разработка математического метода разделения гетерогенной популяции крыс со сформированной алкогольной мотивацией на группы по предпочтению этанола. При создании модели алкогольной зависимости беспородные белые крысы-самцы ($n = 72$) получали 10 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 20-и недель, в ходе которых для усиления формирования алкогольной мотивации животных трижды лишали доступа к этанолу на 48 ч. К концу 20-й недели количество потребляемого этанола составляло $5,87 \pm 0,09$ г/кг. Оценку влечения к этанолу («saving») проводили по (1) алкоголь-депривационному эффекту (АДЭ) при предоставлении крысам свободного выбора между водой и 10 % раствором этанола в течение первых 90 мин, (2) потреблению и (3) предпочтению (в %) этанола в течение последующих 24 ч. Согласно данным дисперсионного анализа (χ^2 Фридмана), статистически значимых изменений исследуемых показателей от первого цикла «интоксикация – отмена этанола» к третьему не выявлено, воспроизводимость эффекта подтверждена линейной корреляцией (коэффициенты корреляции Пирсона $r > 0,65$). С помощью иерархического кластерного анализа (метод Уорда, Евклидово расстояние) гетерогенная популяция крыс была разделена на три группы по уровню алкогольной мотивации: «высокий» (АДЭ $0,77 \pm 0,06$ г/кг), «средний» (АДЭ $0,45 \pm 0,06$ г/кг) и «низкий» (АДЭ $0,21 \pm 0,02$ г/кг). Формирование синдрома отмены оценивали по АДЭ, тревожности животных (тесты «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «социальное взаимодействие») и по изменению порогов тактильной чувствительности в условиях 5-, 24- и 48-ч алкогольной депривации. Валидность методики доказывали с помощью стандартного препарата налоксона (1 мг/кг, в/б, 30 мин) у крыс с «высоким» уровнем предпочтения этанола через 48 ч после отмены. При отсутствии влияния налоксона на тревожное поведение в условиях алкогольной абстиненции показано статистически значимое снижение выраженности АДЭ (критерий Манна – Уитни, $p < 0,001$) и восстановление порогов тактильной чувствительности до значений интактных животных того же возраста ($p < 0,001$ по тесту множественных сравнений средних рядов для всех групп; Краскела – Уолеса тест: $H(2, N = 28) = 16,19227$ $p = 0,0003$). Таким образом, математическая модель кластерного анализа по методу Уорда позволяет разделить гетерогенную популяцию беспородных крыс на группы с разной алкогольной мотивацией на этапе формирования аддиктивного состояния.

Изучение эффектов тропоксина на содержание и метаболизм моноаминов в структурах мозга крыс Вистар

Наплёкова П. Л., Шевченко С. В., Наркевич В. Б., Кудрин В. С., Косточка Л. М., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: p.napleкова@gmail.com

Несмотря на значительный прогресс в области изучения мигрени, её патогенез во многом остается малоисследованным. Согласно современным представлениям, при мигрени происходят изменения синтеза нейротрансмиттеров, в частности, увеличение образования норадреналина (НА) и дофамина (ДА), а также других аминов. В настоящее время для лечения больших мигренозю широко используются препараты, влияющие на серотонинергическую систему. Однако, такие средства не всегда достаточно эффективны и обладают нежелательными побочными действиями. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» создан антагонист серотониновых рецепторов с противомигренозой активностью — тропоксин, механизм которого связан с блокированием 5-HT₂-рецепторов, что предупреждает развитие констрикторных реакций мозговых сосудов, вызванных серотонином. В то же время, анализ изменений активности других нейротрансмиттерных систем мозга при введении тропоксина до настоящего времени не проводился. Целью настоящего исследования являлось изучение эффектов тропоксина на содержание моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга крыс Вистар методом ВЭЖХ/ЭД.

Тропоксин вводился в дозах 10 и 20 мг/кг внутривенно за 30 мин до декапитации животных. Исследуемые структуры мозга (фронтальная кора, гипоталамус, стриатум и гиппокамп) извлекались на льду и замораживались в жидком азоте. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД).

Было показано, что введение тропоксина в дозе 10 мг/кг вызывало увеличение содержания 3,4-диоксифенилуксусной кислоты на 20 % в гипоталамусе и повышение величины показателя утилизации серотонина 5-ОИУК/5-ОТ на 15 % в гиппокампе. Также наблюдалось снижение уровня ДА на 30 % во фронтальной коре и концентрации НА в прилежащем ядре на 35 %. Тропоксин в дозе 20 мг/кг достоверных изменений практически не вызывал, отмечалось лишь снижение содержания продукта деградации ДА — 3-метокситирамина на 20 % в стриатуме.

Как свидетельствуют полученные результаты, введение животным тропоксина в дозе 10 мг/кг приводит к существенному снижению концентрации НА и ДА в исследованных структурах. На основе полученных данных можно предположить наличие положительных эффектов в купировании симптомов мигренозного приступа, таких как тошнота, раздражительность, гиперактивность и других, вызванных активацией дофаминергической системы.

Изучение динамики показателей нейрохимического профиля структур мозга беспородных крыс с различной степенью предпочтения этанола, алкоголизованных в течение 20 недель

Наркевич В. Б., Клодт П. М., Надорова А. В., Колик Л. Г., Кудрин В. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: narvik@yandex.ru

Алкогольная депривация в условиях хронического потребления этанола вызывает повышенную тревогу как у человека, так и у животных. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению этой темы, механизмы, определяющие формирование тревожного поведения в условиях абстиненции, остаются во многом неизученными. Нами было проведено нейрохимическое изучение изменений содержания основных моноаминов и их метаболитов в структурах мозга беспородных крыс, получавших 10 % раствор этанола в течение 20 недель. Для формирования алкогольной зависимости использовали стандартную методику принудительной алкоголизации, основанную

на предоставлении в качестве единственного источника жидкости 10 % раствора этанола, с тремя периодами алкогольной депривации (через 16, 20 и 24 недели после начала эксперимента). Опыты выполнены на крысах со сформировавшейся устойчивой алкогольной мотивацией (потребление этанола более 4,5 г на 1 кг веса). Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США) с аналитической колонкой Repro-Sil-Pur ODS (C18, 100 Ч 4 мм, 3,3 мкм) (Dr. Maisch, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Было показано, что в прилежащем ядре (ПЯ) непьющих крыс наблюдается увеличение содержания дофамина (ДА) и его метаболита ДОФУК, напротив, в той же структуре животных с предпочтением к алкоголю эти показатели незначительно, но достоверно снижались. Интересно отметить, что у крыс с абстиненцией уровень ДА в ПЯ оставался сниженным. Концентрация этого нейротрансмиттера была понижена также в гипоталамусе и стриатуме животных с пристрастием к алкоголю. У грызунов с абстиненцией содержание ДА в гипоталамусе не изменялось, в то время, как в стриатуме оно достоверно возрастало. Аналогичным образом изменялись и концентрации метаболитов ДА ДОФУК и ГВК в той же структуре. Касаясь изменений активности серотонинергической системы в условиях данной модели, следует отметить увеличение содержания метаболита серотонина 5-ОИУК и показателя 5-ОИУК/5-ОТ в ПЯ непьющих животных по сравнению с интактным контролем. Сходное возрастание величины последнего параметра отмечалось и в гиппокампе тех же крыс. Было показано, что в гипоталамусе и гиппокампе животных с предпочтением к алкоголю происходит незначительное, но достоверное увеличение величины показателя утилизации серотонина. Изменений активности серотонинергической системы при сравнении с группой животных с предпочтением к алкоголю не отмечалось, за исключением показателя 5-ОИУК/5-ОТ в ПЯ непьющих животных, который незначительно снижался с развитием алкогольного пристрастия.

Уровень мРНК гена серотонинового рецептора 5-HT_{2A} — возможный прогностический маркер развития побочных эффектов у больных шизофренией при терапии оланзапином

Насырова Р. Ф., Тараскина А. Е., Грунина М. Н., Сосин Д. Н., Иващенко К. А., Ершов Е. Е., Кирничная К. А., Иванов М. В., Незнанов Н. Г., Крупицкий Е. М.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; Городская психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: nreginaf77@gmail.com

Антипсихотическая терапия зачастую сопровождается побочными эффектами экстрапирамидного и метаболического спектров. Цель исследования оценка возможности прогностического моделирования психофармакотерапевтического эффекта *in vitro*.

Задачи исследования. Оценка динамики уровня мРНК гена серотонинового рецептора 5-HT_{2A} (*HTR2A*), обладающего наибольшим родством к оланзапину, на лимфоцитах в ходе терапии нейролептиком, в зависимости от клинического эффекта, и сопоставимости исследуемого показателя на клетках, выделенных от пациента, культивируемых *in vitro*.

Материалы и методы. После подписания письменного информированного согласия в исследование были включены 16 пациентов с диагнозом «F.23.1» МКБ-10, которые в дальнейшем получали монотерапию оланзапином. Эффективность препарата оценивали в динамике по шкалам PANSS, Калгари и UKU. Культивирование лимфоцитов *in vitro* проводили в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе на среде RPMI. Уровень мРНК гена *HTR2A* определялся методом real-time PCR в системе CX-96 (Bio-Rad)

с использованием зонда TaqMan. Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS 17.

Результаты. У 69 % пациентов, включенных в исследование, регистрировалось развитие побочных эффектов. Перед началом терапии уровень экспрессии *HTR2A* составил 0,90 DCT; SD 0,5 и не имел различий между пациентами с различными терапевтическими ответами ($p > 0,05$). Под воздействием нейролептика развитие побочных эффектов сопровождалось повышением экспрессии изучаемого гена на 30 день до 1,4 DCT; SD 0,5 против 0,87 DCT; SD 0,4 пациентов с хорошей динамикой ($p = 0,001$), через 14 дней терапии различий не было зарегистрировано ($p > 0,05$). Динамика изменения мРНК гена *HTR2A* в *in vitro* совпадала с динамикой, полученной в *in vivo* условиях через 30 дней терапии.

Выводы. Полученные результаты позволяют оценить предлагаемую нами модель персонализированных подходов к терапии оланзапином, как адекватную, а повышение уровня мРНК *HTR2A* как прогностический маркер развития побочных эффектов терапии.

Работа поддержана грантом РНФ № 14-15-00904.

Комбинированное влияние мелатонина и преднизолона на поведенческие и гематологические проявления адьювантного артрита у крыс

Наумов С. С., Арушанян Э. Б.

*Ставропольский медицинский университет, Ставрополь, Россия
e-mail: n_stanislav@mail.ru*

Эпифизарный гормон мелатонин (МТ) обладает психотропной и противовоспалительной активностью. Цель работы — изучить его влияние на поведенческие и гематологические сдвиги у животных с адьювантным артритом при изолированном и сочетанном использовании МТ и преднизолона (ПР).

У нелнейных крыс-самцов моделировали артрит субплантарным введением адьюванта Фрейнда. Поведение животных оценивали в тестах «открытое поле» и приподнятый крестообразный лабиринт. В крови определяли С-реактивный белок, число лейкоцитов, ревматоидный фактор (РФ), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), плазменную концентрацию МТ и кортизола. Разным группам животных внутрибрюшинно (14 суток) вводили ПР (1 и 10 мг/кг), МТ (0,5 мг/кг), а также комбинацию МТ и разных доз ПР.

Адьювантный артрит проявлялся отеком и гиперемией в области суставов с ростом тревожности. МТ достоверно увеличивал исследовательскую и двигательную активность со значимым ограничением тревожности, судя по укорочению времени, которое крысы проводили в закрытом рукаве лабиринта. ПР в меньшей дозе достоверно снижал проявления тревожности, не влияя на нее в более высокой дозе. Комбинированное введение МТ и ПР способствовало более четкому ограничению тревожного состояния и оптимизации исследовательской активности, но лишь при сочетании МТ с низкой дозой ПР. В крови артриту сопутствовали лейкоцитоз и возрастание активности С-реактивного белка, рост числа ЦИК и РФ с повышением уровня кортизола. Наиболее эффективное ограничение гематологических маркеров воспаления, установлено после использования более высокой дозы ПР и ее комбинации с МТ. Одновременно отмечено падение уровня ЦИК и РФ. В этом случае сочетание МТ и низкой дозы ПР оказалось самым результативным. Такая комбинация, кроме того, более отчетливо снижала ранее повышенный уровень плазменного кортизола.

Согласно полученным результатам хроническое введение комбинации МТ и ПР (1 мг/кг) наиболее эффективно нивелирует психоэмоциональные и гематологические нарушения, обусловленные адьювантным артритом. Это позволяет ставить вопрос о перспективности создания нового комбинированного препарата с психотропной и противовоспалительной активностью путем их сочетания.

Результаты пилотного клинического исследования терапевтического действия нового антипсихотика пептидной природы дилепта у больных с неврозоподобными нарушениями при шизотипическом расстройстве

Незнамов Г. Г., Богданова И. О., Сюняков С. А., Сюняков Т. С., Шабанова А. А., Коваленок Т. В., Ивашкина Н. Ю.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: ilona.nefedeva@gmail.com*

Проведено открытое пилотное клиническое исследование (Па фаза) дилепта, принципиально нового антипсихотического средства, обладающего по экспериментальным данным антипсихотическим и прокогнитивным действием, у больных шизотипическим расстройством с преобладанием в клинической картине шизообсессивных нарушений и небредовой ипохондрии. Цель исследования — определение терапевтически эффективных доз и клинико-фармакологическая характеристика психотропной активности дилепта. Длительность терапии — 28 дней, с применением монотерапии дилептом в дозах 60, 120 и 200 мг/сут в течение 14 дней и последующим добавлением феназепама в дозе 2 мг/день при недостаточной эффективности. Исследованы 25 пациентов (13 мужчин, 12 женщин в возрасте 19–54 лет) с использованием шкал оценки выраженности симптоматики (ШОВС), PANSS и общего клинического впечатления (CGI) и теста Векслера.

Результаты. установлена эффективная суточная доза дилепта 200 мг. Выявлено наличие у дилепта психостимулирующего эффекта во всем диапазоне изученных доз. Показана реализация антипсихотических свойств препарата, подтверждаемая редукцией суммарного балла общепсихопатологических, позитивных и негативных симптомов по шкале PANSS (14,27; –9,07; –1,67 и –5,93, соответственно; все $p < 0,05$). Установлена позитивная терапевтическая динамика невротических, тревожных, астенических расстройств по шкале ШОВС (–57,69 %, –57,76 %, –54,13 %, соответственно; все $p < 0,01$), свидетельствующая о наличии в спектре действия препарата антипсихотического и антинегативного эффектов. В клинических условиях установлено положительное влияние дилепта на когнитивные функции исследованных больных (улучшение суммарного балла вербальных оценок теста Векслера +4,88, суммарного балла невербальных оценок +5,64, суммы оценок +10,92 балла; все $p < 0,01$).

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что по спектральным характеристикам дилепт принципиально отличается от существующих антипсихотических средств сложной палитрой психотропных эффектов, включающих антипсихотическое, антинегативное, прокогнитивное и психостимулирующее действие.

Субъективный компонент в реализации терапевтического действия анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами

Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Метлина М. В., Богданова И. И., Сюняков Т. С., Бочкарев В. К., Коваленок Т. В., Шабанова А. А., Телешова Е. С.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия; ГБУЗ «ПКБ № 12 ДЗМ», Москва, Россия
e-mail: siuniakov@mail.ru.*

К настоящему времени появляется все больше данных о сложной композиции объективных и субъективных эффектов психотропных средств при реализации в клинических условиях их фармакологической активности и интегрального терапевтического действия. При этом, с позиций трансляционных исследований, все более значимое подтверждение находят гипотетические представления об участии в формировании субъективной оценки большими действия психотропных препаратов (СО), их интерцептивных эффектов и данные о детерминированности особенностями механизмов действия и фармакологических свойств субъективных характеристик. Указанные предпосылки явились основой для исследования субъективных оценочных параметров

действия анксиолитических средств — феназепам, афобазол — и ладастена, обладающего сочетанием анксиолитических стимулирующих свойств у 117 больных с тревожно-астеническими (ТА), генерализованными тревожными (ГТР), тревожно-фобическими (ТФР) и тревожно-ипохондрическими (ТИР) расстройствами и определения возможности их использования в качестве предикторов терапевтической эффективности. Установлена зависимость СО первой тестовой дозы препаратов от личностно-типологических, клинико-психопатологических, когнитивных, психо- и электрофизиологических параметров состояния больных, различий синдромальной структуры тревожных нарушений. Показано наличие у каждого из препаратов индивидуальной палитры субъективных эффектов по показателям переносимости, желания продолжить их прием, анксиолитического и стимулирующего действия и корреляций с объективными параметрами результатов их терапевтического применения. Значительная индивидуальная вариабельность взаимосвязей СО действия первой тестовой дозы препаратов с анксиолитическими свойствами с объективными характеристиками их эффективности при последующем терапевтическом применении у больных с тревожными расстройствами и полученные данные о корреляции этих показателей свидетельствуют о необходимости учета субъективного компонента действия психотропных средств при их использовании в индивидуально ориентированной персонализированной терапии.

Изучение репродуктивной токсичности препарата ГБ-115

Немова Е. П., Горбатова Д. М., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» был синтезирован новый лекарственный препарат пептидной структуры с анксиолитическим действием — ГБ-115. Препарат является антагонистом ССК-2 рецепторов, обладает свойствами селективного анксиолитика с принципиально новым механизмом действия — модулирующим влиянием на функциональную активность холинергической системы.

Целью настоящей работы было проведение исследований по изучению возможной репродуктивной токсичности ГБ-115. Изучали эмбрио- и фетотоксическое действие ГБ-115, регистрируемое в антенатальном и постнатальном периодах развития, и влияние препарата на генеративную функцию.

Опыты проводились на белых беспородных крысах массой 200 – 250 г. Препарат вводили внутривентрикулярно с помощью желудочного зонда в дозах 1 и 50 мг/кг. Контрольные животные получали растворитель — 1 % крахмальный гель. В работе использовались методы, рекомендованные в соответствующих методических указаниях.

В результате проведенных исследований было установлено, что ГБ-115 в дозах 1 и 50 мг/кг не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием, не увеличивает показатели пред- и постимплантационной гибели, не влияет на массу и размер плодов. Изучение антенатального воздействия ГБ-115 в дозе 50 мг/кг на постнатальное развитие не выявило значительных изменений параметров поведения у потомства. Препарат «ГБ-115» в изучаемых дозах не влиял на генеративную функцию самцов и самок крыс. Индекс фертильности у подопытных животных не отличался от контроля. Параметры эмбрионального развития, полученные как в результате введения препарата самкам в течение трех эстральных циклов, так и при спаривании интактных самок с подопытными самцами, получавшими препарат в течение периода сперматогенеза, не отличались от контрольной группы. Наблюдение за развитием потомства в течение 28 дней не выявило существенных различий в общем виде, физическом развитии и поведении, показателях гибели и массы тела контрольных и подопытных крысят.

Таким образом, было установлено, что ГБ-115 в используемых дозах не обладает репродуктивной токсичностью.

Изучение организации внутри- и межполушарной когерентности у больных с эпилепсией и исследование особенностей действия топирамата и вальпроата натрия

Неробкова Л. Н.¹, Воронина Т. А.¹, Филатова Ю. Б.², Авакян Г. Г.²

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава, Москва, Россия

e-mail: Ln\$Nerobkova@mail.ru

В последние годы эпилепсию рассматривают как заболевание, в основе которого лежат нарушения в организации нейрональных сетей, а внутри- и межполушарная когерентность определяется как маркер эпилептического повреждения мозга. Целью настоящей работы явилось изучение организации внутри- и межполушарной когерентности у больных с лево- и правосторонней локализацией эпилептогенного очага (Эпо) и исследование особенностей действия топирамата и депакина. Показано, что наиболее характерной особенностью пространственной организации биоэлектрической активности (БА) головного мозга пациентов со вторично-генерализованными припадками с левосторонней локализацией Эпо является усиление когерентных связей в левой височной области. У больных с правосторонней локализацией Эпо очага, напротив, отмечалось снижение когерентных внутриполушарных связей слева, т.е. в контрлатеральном полушарии, и усиление полюсно-полюсных связей справа, т.е. на стороне очага, в основном в диапазоне α - и δ -частот. У всех пациентов, независимо от типа исходной биоэлектрической активности отмечалось значительный прирост спектра мощности в диапазоне α -частот для пика 11 – 12 кол/с. На фоне курсовой терапии топираматом (100 мг) и депакином (вальпроат натрия, 500 мг) наблюдается лечебный эффект у больных как с лево-, так и с правосторонней локализацией (Эпо). В период ремиссии отмечалось снижение патологически высоких показателей когерентности для большинства внутри- и межполушарных пар отведений в широком диапазоне частот и усиление патологически низких межцентральных связей для узких диапазонов α -частот (11 – 12 Гц). При использовании метода трехмерной дипольной локализации источников генерации α -активности в различных диапазонах было показано, что зона генерации α -активности в диапазоне 11 – 12 кол/с расположена в основном в задних сагиттальных отделах, т.е. в зонах генерации затылочного α -ритма, а зона генерации α -активности в диапазоне 9 – 10 Гц — в медиобазальных отделах височной доли. Таким образом, исследование структурно-функциональных взаимосвязей у пациентов с эпилепсией выявило различия в организации внутри- и межполушарной когерентности у больных с лево- и правосторонней локализацией Эпо и особенности электрофизиологических механизмов действия топирамата и вальпроата натрия.

Влияние синтетических гестагенов из группы азотсодержащих пентаранов на активность тирозинаминотрансферазы печени крыс

Огурцов С. И.¹, Духанин А. С.¹,

Левина И. С.², Шимановский Н. Л.¹

¹ ГБОУ ВПО Российской национальной исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

e-mail: siogurtsov@mail.ru

Цель работы. Определение глюкокортикоидной активности новых синтетических азотсодержащих гестагенов К1034 (4-аза-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-5-ен-20-он) и К1047 (6(E)-гидроксиимино-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен-3,20-дион).

Методы. Определение активности маркерного на глюкокортикоидную активность фермента тирозинаминотрансферазы (ТАТ) в гомогенате печени адреналэктомированных самцов белых беспородных крыс; статистическая обработка результатов по методу Стьюдента.

Результаты. Сравнение изменения активности ТАТ у экспериментальных животных через сутки после введения гидрокортизона, К1034 и К1047 показало, что гидрокортизон в дозе 10 мг/кг повышает активность фермента у экспериментальных животных в 8,3 раза по сравнению с контролем, тогда как К1034 и К1047

в аналогичных дозах увеличивали активность ТАТ в 1,9 и 1,3 раза, соответственно. Совместное введение гидрокортизона с К1034 или К1047 приводило к тому, исследуемые вещества снижали индуцирующий эффект гидрокортизона на 48 и 37 % для К1034 и К1047 соответственно.

Выводы. полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что новые синтетические гестагены К1034 и К1047 обладают слабо выраженной глюкокортикоидной активностью; снижение гестагенами индуцирующего воздействия гидрокортизона на активность ТАТ позволяет предположить, что К1034 и К1047 являются частичными агонистами рецепторов глюкокортикоидов в печени крыс.

Цитопротективный эффект Ноопепта в отношении инсулин продуцирующих клеток поджелудочной железы на модели СТЗ-диабета

Озерова И. В.¹, Мичунская А. Б.², Островская Р. У.¹

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия
e-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

Клинически проявляемый диабет возникает после снижения инсулинпродуцирующей активности 70–80 % β -клеток; этому периоду предшествует фаза преддиабета — состояние, для моделирования основных характеристик которого был использован метод повторного введения малых доз стрептозотоцина (СТЗ). Эксперименты выполнены на 4 группах крыс-самцов Вистар массой 250–300 г. Группе пассивного контроля вводили физиологический раствор (ФР) в течение 18 дней. СТЗ вводили в/б в дозе 30 мг/кг в течение 3-х последовательных дней крысам группы активного контроля и опытных групп, а затем в течение 15 дней либо ФР (группе активного контроля), либо ноопепт или стандартный антидиабетический препарат ситаглиптин в дозах 5 мг/кг *per os* — опытная группа 1 и 2 соответственно. Образцы органов поджелудочной железы, извлеченные после декапитации животных, фиксировали в жидкости Буэна в течение 12 ч, затем проводили обезвоживание в восходящем ряду спиртов с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали параформальдегид фуксином (ПАФ) по Гомори в модификации Майоровой и изучали в световом микроскопе Leitz Aristoplan GmbH при увеличении 1600. Морфометрический анализ срезов методом точечного счета показал, что доля инсулин-продуцирующих β -клеток (соотношение площади, занимаемой β -клетками в мкм², к общей площади островка, принятой за 100 %) составляла в группе пассивного контроля 71,9 %, в группе активного контроля 23 %, тогда как терапия ноопептом или ситаглиптином повышала их активность до значений пассивного контроля (77,3 и 73,3 % соответственно). Цитопротективный эффект препаратов подтвержден результатами тестов на интенсивность окрашивания островков с помощью ПАФ: у диабетических крыс она равна $0,76 \pm 0,12$ ($p \leq 0,05$), а в опытных группах 1 и 2 — $1,79 \pm 0,23$ ($p \leq 0,05$) и $2,18 \pm 0,28$ ($p \leq 0,05$) соответственно; и данными измерения плотности почернения микрофотографий, обработанных в программе Image J, v. 1.45: для образцов пассивного и активного контроля, опытных групп 1 и 2, они составляли 61088, 46368, 54349 и 59848 условных единиц соответственно. Полученные данные морфометрического анализа представляют прямое доказательство цитопротективного действия ноопепта в отношении β -клеток поджелудочной железы, не уступающего по выраженности эффекта препарату «золотого стандарта», ситаглиптину.

Синтетические подходы к получению новых лигандов TSPO в ряду производных пирроло[1,2-а]пиазинов

Пантилеев А. С., Мокров Г. В., Ребеко А. Г., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: pantileev@post.ru

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» ведутся работы по созданию нового эффективного анксиолитического

средства в ряду лигандов транслокаторного белка 18 кДа (TSPO). Было показано, что перспективным классом соединений, в ряду которых может быть найдено вещество такого типа, является группа 1-арилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамидов. Два соединения этой группы (ГМЛ-1 и ГМЛ-3) продемонстрировали высокую анксиолитическую активность на мышах линии Balb/C в тесте «открытое поле» и на мышах линии CD-1 в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», а также показали высокую аффинность по отношению к TSPO в радиолигандных исследованиях. В связи с этим, целью настоящей работы явился поиск оптимальной схемы синтеза 1-арилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамидов, что является необходимым для минимизации экономических затрат при наработке наиболее активных производных этой группы и при получении ее новых представителей.

В основе первой предложенной нами синтетической схемы получения 1-арилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамидов находится реакция 1-фенилпирроло[1,2-а]-пиазин-3-карбоновой кислоты с аминами. Исходную кислоту получали из пирролфенилкетона и этилового эфира 2-азидоакриловой кислоты. Средний выход этой схемы в расчёте на пирролфенилкетон составляет около 35–40 %.

Ключевой стадией второй синтетической схемы является реакция [3 + 3] циклоприсоединения 2-азидоакриламидов к пирролфенилкетону. При этом 2-азидоакриламиды получали в 3 стадии из акрилоилхлорида и аминов, а пирролфенилкетон — из бензоилхлорида и пиррола в 2 стадии. Средний выход второго варианта получения целевых веществ составляет около 75 %.

Таким образом, вторая синтетическая схема получения 1-арилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамидов дает существенно больший выход, поэтому она более целесообразна для синтеза и наработки представителей этого класса соединений.

Работа выполнена в рамках гранта Российской академии наук «Конструирование, синтез и выявление фармакологических свойств оригинальных лигандов митохондриального транслокаторного белка TSPO».

Вес мозга как важная генотипическая характеристика лабораторной мыши. Влияние на поведение и на толерантность к фармакологическим агентам

Перепелкина О. В., Тарасова А. Ю., Лильп И. Г., Полетаева И. И.

МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Вес мозга — важный показатель уровня эволюционного развития вида, но это еще и показатель, обнаруживающий значительную внутривидовую изменчивость, который имеет значимый генетический компонент. Селекция лабораторной мыши на большой и малый относительный вес мозга оказывается успешной уже после нескольких поколений ассортативного скрещивания, что свидетельствует о достаточно простом, аддитивном типе наследования этого признака. Инбредные линии мышей также значительно различаются по этому признаку. В трех наших экспериментах по селекции мышей с различиями по весу мозга (линии с большим, БМ и малым ММ весом мозга) были получены достоверные межлинейные различия по успешности решения элементарных логических задач, по уровню тревожности, исследовательской активности и др. Эти линии были тестированы на чувствительность к таким агентам, как этанол, метилгликоксаль, атомоксетин и др. В третьем селекционном эксперименте, начиная с F21 была прекращена селекция на вес мозга, и далее мыши размножались внутри каждой из линий рандомбредно. В течение более чем 10 поколений высоко достоверные межлинейные различия по весу мозга сохранились. Тестирование поведения этих животных подтвердило сохранение и межлинейных различий в поведении. Поскольку ассоциация веса мозга с особенностями признаков поведения была получена в трех селекционных экспериментах, возможность случайной ассоциации признаков поведения с весом мозга связи с небольшим размером популяции можно с большой уверенностью исключить. Полученные данные позволяют говорить о выведении двух новых аутбредных линий с морфологическими различиями (вес мозга) и с различиями в поведении.

Влияние соединения РГПУ-238 на функциональные резервы сердца стрессированных животных разных возрастных групп

Перфилова В. Н., Садикова Н. В., Прокофьев И. И.,
Иноземцев О. В., Тюренков И. Н.

Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоград, Россия

Введение. По результатам многочисленных исследований установлено, что с возрастом снижается сократительная активность миокарда, а также способность оптимально реагировать на стрессогенные воздействия, что приводит к повышению восприимчивости сердца к действию стрессорных факторов.

Цель. Изучение влияния соединения РГПУ-238 на функциональные резервы сердца стрессированных животных разных возрастных групп.

Материалы и методы. Были сформированы группы животных в возрасте 6 и 24 месяцев: 2 интактные, 2 контрольные — стрессированные животные, которым вводили физ. р-р; 2 опытные — стрессированные животные, получавшие соединение РГПУ-238 в дозе 28,7 мг/кг. Исследуемое соединение и физ. р-р вводили внутривенно за 10 мин до и через 10 мин после стрессирования. Стресс моделировали подвешиванием крыс за дорсальную кожную складку на 24 ч. Для оценки функционального состояния сердца использовался тест нагрузки объемом (быстрое, в течение 2 с, внутривенное введение животным физиологического раствора из расчета 0,3 мл/на 100 г массы тела). Регистрировали скорость сокращения ($+dP/dt_{max}$) и расслабления миокарда ($-dP/dt_{max}$), левожелудочковое давление (ЛЖД) и ЧСС. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием критерия Краскела – Уоллиса, Сигела – Кастеллана.

Результаты. У интактных животных в возрасте 6 месяцев на 20-й секунде проведения нагрузки объемом прирост показателей сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС составил 98,7; 74,4; 44,4 и 6,9 % соответственно по сравнению с исходными значениями. В группе животных того же возраста, подвергшихся 24-часовому стрессированию, прирост $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$ и ЛЖД на 20-й секунде проведения нагрузки равнялся 32,4 ($p \leq 0,05$); 29,0 ($p \leq 0,05$); 19,1 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к исходным значениям, что было значительно ниже показателей интактной группы. ЧСС не изменялась. У животных того же возраста, получавших соединение РГПУ-238, при проведении нагрузки объемом прирост $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$, ЛЖД и ЧСС на 20-й секунде составил 48,8; 33,6; 19,2 и 6,7 % соответственно относительно исхода, что достоверно не отличалось от значений контрольной группы стрессированных животных. В группе интактных животных в возрасте 24 месяцев на 20-й секунде проведения нагрузки объемом прирост показателей $+dP/dt_{max}$ и $-dP/dt_{max}$ и ЛЖД составил 79,5; 55,0; 44,8 соответственно по сравнению с исходными значениями, ЧСС — 8,9 %, у стрессированных животных — 29,8 ($p \leq 0,05$); 21,2; 14,9 % ($p \leq 0,05$) соответственно, что было ниже показателей интактной группы. ЧСС не изменялась. В группе стрессированных животных, получавших соединение РГПУ-238, при проведении нагрузки объемом прирост $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$, ЛЖД и ЧСС на 20 секунде составил 79,2 ($p \leq 0,05$); 64,5 ($p \leq 0,05$); 47,7 ($p \leq 0,05$) и 22,9 % ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с исходными значениями, что было достоверно выше прироста контрольной группы стрессированных животных и животных в возрасте 6 месяцев, получавших исследуемое соединение.

Выводы. Соединение РГПУ-238 обладает более выраженным влиянием на функциональные резервы сердца стрессированных животных в возрасте 24 месяцев, чем у 6 месячных.

Молекулярно-эпигенетические исследования трансгенных мышей с интегрированными генами *NAT1* и *NAT2* человека в фармакологии

Петрова Н. В., Слободенюк В. В.

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России», Московская область, Красногорский район,
п. Светлые Горы, Россия
e-mail: M-Sklad@yandex.ru

В настоящее время отсутствуют оптимальные биомодели для изучения и описания ацетиляторного полиморфизма *NAT1* и *NAT2* человека, при исследовании фармакологических агентов и ксенобиотиков. Цель нашего исследования заключалась в разработке и осуществлении идентификации генов *NAT1* и *NAT2* человека у созданных в НЦБМТ трансгенных линий мышей с помощью точных и высокочувствительных молекулярно-эпигенетических методов исследования. Животные содержались в изоляторных системах «RairIsoSystem», Англия — Голландия, которые исключают микробную и генетическую контаминацию.

В нашей работе использован амплификатор BIO-RAD CFX 96 Real-Time System (США). Прибор позволяет проводить амплификацию с детекцией генетических продуктов флуориметрическим методом. Для этого, кроме необходимых компонентов смеси, введен зонд, позволяющий с большей точностью определить наличие гена мишени. Выделение ДНК и РНК для исследований осуществлялись на автоматическом процессоре магнитных частиц для очистки нуклеиновых кислот, клеток и белков King-Fisher Duo (Франция). Использование технологии магнитной сепарации, позволило обрабатывать любые образцы, включая кровь, клеточные культуры, тканевые лизаты, с гарантированной сохранностью образцов.

Количество ДНК в пробе проверялось с помощью флуориметра Qubit 3.0 (США). Нами проведены исследования для определения экспрессии генов *NAT1* и *NAT2 Hom* у трансгенных мышей в количественном эквиваленте, а также генов *NAT1* и *NAT2 mis*, для сравнительной экспрессии. Для выполнения работ по влиянию фармакологических средств, (оценивались субстраты и ингибиторы *NAT*), требовалось определить скорость ацетилирования (быстрый, промежуточный, медленный), которые являются сутью эпигенетических процессов. Для этого изучали аллельный пейзаж исследуемых проб трансгенных мышей методом ПДРФ-анализа, с использованием эндонуклеаз рестрикции и HRM методом.

Для подтверждения пригодных для фармакологических исследований 250 трансгенных мышей, несущих в своем геноме функционирующие гены *NAT1* и *NAT2 Hom*, были проанализированы более 700 особей.

Исследование некоторых нейротропных свойств новых веществ с противогипоксической активностью

Петухова Н. Ф., Трошина М. В., Иванова Т. Г.,
Цублова Е. Г., Яснецов Вик. В., Скачилова С. Я.

Брянская государственная инженерно-технологическая академия, Брянск, Россия; Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского, Брянск, Россия;
Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Московская область,
Старая Купавна, Россия
e-mail: leknataly@mail.ru

В опытах на белых нелинейных мышцах-самцах ранее нами были выявлены новые вещества из группы производных аминокислот, обладающие противогипоксическими свойствами на разных моделях острой гипоксии (гистотоксическая, гемическая и гипоксия с гиперкапнией). В настоящей работе исследовали влияние новых соединений с шифром ЛХТ на индивидуальное поведение животных.

Индивидуальное поведение животных изучали по методике свободного поведения в тесте «открытое поле» (Пошивалов В. П., 1982, 1986). Рассчитывали объем паттернов и вероятность перехода одного элемента в другой. На их основе выделяли, а затем анализировали интегральные характеристики индивидуального поведения: эмоциональную реактивность, эмоциональную тревожность, ориентировочно-исследовательскую активность и коэффициент подвижности. Результаты обрабатывали статистически.

Было установлено, что новые производные аминокислот оказывают неодинаковое действие на структуру индивидуального поведения мышей. Так, ЛХТ-21-01 и ЛХТ-10-12 оказывают стимулирующее влияние на центральную нервную систему (ЦНС). ЛХТ-21-01 способствует активации исследовательского поведения животных, в то время как ЛХТ-10-12 повышает реактивность ЦНС. В отличие от них ЛХТ-1-13 снижает показатели эмоциональной реактивности и эмоциональной тревожности, не изменяя при этом уровень ориентировочно-исследовательской активности.

Наноструктуры углерода — возможности в биологии и медицине

Пиотровский Л. Б.

*Институт экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, Россия
e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru*

Углерод представляет собой основной химический элемент, обеспечивающий существование Жизни на Земле. Это обусловлено его способностью образовывать бесчисленные количества разнообразных структур, в том числе и множества наноструктур, к которым относятся фуллерены, одно- и многослойные нанотрубки, наноконусы, нанохорны, графеновые структуры и нанодIAMANты.

Но наноструктуры могут служить иллюстрацией не только возможностей элемента углерода образовывать необычные структуры, но и возможностей Живых структур их узнавать — иммунная система организма способна узнавать и продуцировать ответ даже на такую необычную геодезическую структуру, как молекула фуллерена.

Наноструктуры углерода обладают обширным набором полезных для биологии и медицины свойств — липофильность, наличие внутренних полостей, широкие возможности модификации и многое другое. Немаловажно и то, что подавляющее большинство наноструктур углерода нетоксичны и биосовместимы. Поэтому с их помощью можно добиваться целого ряда положительных эффектов.

Особый интерес в этой связи представляют фуллерены, представляющие собой единственную молекулярную форму углерода. На примере фуллерена C₆₀ показано, что он сам и его производные обладают способностью разрушать амилоидные фибриллы, проявлять прямое и опосредованное противовирусное и антибактериальное действия, могут использоваться как носители в системах доставки полярных веществ в ЦНС и т.д.

Но могут ли Живые организмы «справиться» с наноструктурами? В течение многих лет считалось, что фактором, осложняющим практическое использование наноструктур углерода в целом и фуллеренов в частности в биологии и медицине, является их метаболическая устойчивость. Последние наши исследования впервые показывают, что некоторые метаболические ферменты могут все-таки модифицировать не только производные фуллерена, но и сам неизменный фуллерен C₆₀.

Изучение влияния топирамата на содержание и оборот моноаминов в структурах мозга крыс Вистар

*Писклова М. В., Литвинова С. А.,
Наркевич В. Б., Кудрин В. С.*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: pisklova\$maria@mail.ru*

Среди представителей новых противоэпилептических препаратов одним из наиболее эффективных является топирамат. Установлено, что механизм его действия связан с повышением активности тормозной ГАМК-ергической системы и понижением чувствительности рецепторов к основной возбуждающей аминокислоте организма — глутамату. В то же время, практически отсутствуют публикации, касающиеся влияния топирамата на другие нейромедиаторные системы головного мозга. В связи с этим, целью настоящего исследования являлось изучение влияния топирамата на содержание моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга крыс Вистар методом ВЭЖХ/ЭД.

Топирамат вводился в дозе 100 мг/кг внутривентриально в 30 мин до декапитации животных. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД).

Было показано, что топирамат повышает уровень дофамина (ДА) на 25 и одновременно снижает величину показателя метаболита дофамина ДОФУК/ДА на 31 % во фронтальной коре. Также наблюдалось снижение уровня метаболита (ДА) — 3-метокситирамина (3-МТ) на 32 % в стриатуме и на 48 % в прилежащем ядре (ПЯ). В гиппокампе наблюдалось увеличение содержания серотонина (5-ОТ) на 17 и его метаболита — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) на 18 %. Кроме того, в гипоталамусе отмечалось повышение содержания ДА на 50 и снижение уровня его метаболита — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) на 31 %.

Как свидетельствуют полученные результаты, топирамат в дозе 100 мг/кг вызывает активацию синтеза ДА во фронтальной коре и 5-ОТ в гиппокампе. В вентральном (ПЯ) и дорсальном стриатуме после введения топирамата у крыс наблюдается уменьшение содержания 3-МТ, что может быть вызвано снижением выброса ДА в синаптическую щель или ингибирование катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Кроме того, в гипоталамусе увеличение уровня ДА и снижение содержания его метаболита ДОФУК может свидетельствовать о снижении выброса ДА в синаптическую щель и накоплении его в депо.

Антимутагенные эффекты ацетилцистеина в ооцитах мышей

*Плигина К. Л., Жанатаев А. К., Кулакова А. В.,
Чайка З. В., Дурнев А. Д.*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: kira-pligina@rambler.ru*

Ранее в лаборатории был разработан цитогенетический метод регистрации анеуплоидии и структурных повреждений хромосом в ооцитах мышей. Необходимым этапом внедрения метода является его апробация и верификация в экспериментах с известными мутагенами и антимутагенами. Целью настоящей работы явилось изучение влияния известного антимутагена N-ацетилцистеина (АЦЦ) на цитогенетические эффекты этопозиды, противоопухолевого препарата, ингибитора топоизомеразы II.

Исследование выполнено на 6,9 и 12-недельных самках мышей F1CBA × C57BL/6. Этопозид в дозе 20 мг/кг вводили внутривентриально. АЦЦ в дозе 200 мг/кг, вводили перорально, трехкратно — одновременно с инъекцией гонадотропина сыворотки жеребых кобыл, через 24 ч и совместно с инъекцией этопозиды.

Установлено, что 6-недельных самок мышей АЦЦ полностью предотвращает индуцированный этопозидом выход ооцитов с гипо- и полиплоидным набором хромосом, снижая показатели до контрольных значений. У 9-недельных мышей наблюдалось снижение доли гипоплоидных ооцитов, однако различия оказались статистически не значимы. У 12-недельных самок мышей АЦЦ статистически значимо, в 2 раза снижал выход гипоплоидных ооцитов, но не влиял на уровень полиплоидных. Также наблюдалось значимое снижение доли ооцитов с остановкой мейотического созревания (с 2,7 до 1,1 %).

У 6,9 и 12-недельных мышей этопозид индуцировал повреждение в 15,6, 22,4 и 35,2 % ооцитов, соответственно. В спектре хромосомных aberrаций наблюдались исключительно хроматидные фрагменты. Во всех возрастных группах АЦЦ статистически значимо снижал кластогенный эффект этопозиды. При этом наиболее выраженный протекторный эффект (80 % снижение) выявлен у 9-недельных самок, против 32 и 52 % для 6 и 12-недельных животных, соответственно.

Таким образом, в ходе экспериментов установлено, что АЦЦ обладает выраженной антимутагенной активностью по отношению к цитогенетическим эффектам этопозиды в ооцитах мышей. Это определяет перспективность применения АЦЦ в комплексе противоопухолевой терапии этопозидом для снижения негативных эффектов в генеративных клетках. Полученные данные имеют существенное значение для валидации примененной методики по учету генотоксических эффектов в ооцитах для оценки мутагенной и мутаген-модифицирующей активности.

Противоинсультный потенциал дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF

Поварнина П. Ю., Антипова Т. А.,
Силачев Д. Н., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: povarnina@gmail.com

Как новая стратегия фармакотерапии острых нарушений мозгового кровообращения рассматривается поиск малых молекул, обладающих действием нейротрофинов, таких как фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF). В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова был получен ряд дипептидных миметиков 1-й и 4-й петель NGF и BDNF. Из них отобраны три соединения, проявившие выраженную нейротропную активность *in vitro*: миметик 4-й петли NGF — гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-глутамил-лизина) (ГК-2), и миметики 1-й и 4-й петель BDNF, соответственно гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-метионил-серина) (ГСБ-214) и гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-серил-лизина) (ГСБ-106). Противоинсультную активность этих соединений изучали на модели ишемического инсульта, вызванного внутрисосудистым перекрытием среднечерепной артерии у крыс с последующей реперфузией. Препараты вводили через 4 ч после операции, и затем раз в сутки в течение 7 дней внутривентриально в дозах 1 мг/кг (ГК-2) и 0,1 мг/кг (ГСБ-106 и ГСБ-214). Объем инфаркта оценивали через 7 дней после операции (в эксперименте с ГК-2) или через 3 недели после операции (в экспериментах с ГСБ-106 и ГСБ-214) с помощью морфометрии срезов мозга, окрашенных хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия.

Было установлено, что миметик 4-й петли ГК-2 снижает объем инфаркта примерно на 18 %. Полученные результаты согласуются с данными клиники, согласно которым объем инфаркта мозга, сформированный к 5–7-м суткам связан обратной зависимостью с концентрацией NGF в спинномозговой жидкости в 1-е сутки после инсульта. Миметики BDNF, ГСБ-106 и ГСБ-214, снижали объем инфаркта более выраженно — примерно на 60 и 30 % соответственно. Это, вероятно, связано с тем, что BDNF, помимо защиты нейронов от гибели, играет ведущую роль в стимуляции нейрогенеза. Различия в эффектах ГСБ-106 и ГСБ-214 можно объяснить различиями в их пострецепторных механизмах действия. Ранее было установлено, что ГСБ-214 активирует только R13K/AKT, а ГСБ-106-кроме R13K/AKT активирует и MAPK/ERK сигнальный путь. Из литературы известно, что именно MAPK/ERK сигнальный каскад в наибольшей степени вовлечен в синаптическую пластичность и нейрогенез, благодаря чему может вносить значительный вклад в компенсаторные процессы при повреждениях мозга. Дальнейшие расширенные исследования помогут отобрать наиболее перспективный потенциальный противоинсультный препарат.

Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 14-15-00596).

Взаимодействие 5-HT рецепторов — потенциально новая мишень для психофармакологии

Попова Н. К.¹, Понимаскин Е. Г.², Науменко В. С.¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

² Институт клеточной нейрофизиологии, Ганноверская
медицинская школа, Ганновер, Германия
e-mail: npopova@bionet.nsc.ru

Исследования последних лет изменили устоявшееся представление о рецепторах медиаторов мозга как о стабильных структурах, встроенных в мембраны нейронов. Результаты собственных исследований и данные литературы выявили важную функциональную роль таких процессов как олигомеризация и взаимодействие рецепторов. Оказалось, что образование рецепторных комплексов одного и того же типа или разных типов рецепторов (гомо-

и гетеродимеризация) — широко распространенное явление в огромном суперсемействе связанных с G-белком рецепторов. Образование подвижных рецепторных комплексов играет существенную роль в ауторегуляции серотониновой системы мозга и в действии антидепрессантов группы ингибиторов обратного захвата серотонина. Особое внимание привлекают гетеродимеры 5-HT_{1A}/5-HT₇ серотониновых рецепторов. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что 1) 5-HT₇ рецептор играет роль модулятора функциональной активности 5-HT_{1A} рецептора — ключевого ауторегулятора серотониновой системы мозга; 2) образование 5-HT_{1A}/5-HT₇ рецепторных димеров и последующая интернализация этих комплексов является способом инактивации и десенситизации 5-HT_{1A} рецепторов мозга; 3) различие в концентрации 5-HT₇ рецепторов в ядрах шва среднего мозга и структурах с постсинаптической локализацией 5-HT_{1A} рецепторов является основой различной чувствительности к хроническому действию антидепрессантов. Значительная роль 5-HT₇ рецепторов как фактора модуляции функциональной активности 5-HT_{1A} рецепторов дает основание предположить, что 5-HT_{1A}/5-HT₇ гетеродимеры принимают участие в механизме возникновения депрессии и действия антидепрессантов, а рецепторные комплексы могут представлять мишени для новых классов психотропных средств.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-25-00038.

Нейротропная активность бутерола

Порохин А. П., Роговский В. С., Князев В. В.,
Матюшин А. И., Шимановский Н. Л.

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия
e-mail: porokhin@mail.ru

Помимо хорошо изученной роли в репродуктивной функции и половом поведении, природные гестагены участвуют в регуляции различных физиологических и патологических процессов в нервной системе. В экспериментах на самцах и овариэктомированных самках отмечен терапевтический потенциал природного гестагена прогестерона как нейропротекторного средства при травмах головного мозга, его способность модулировать активность ГАМК_A-рецепторов, НМДА-рецепторов, Н-холинорецепторов в ЦНС, влиять на обмен моноаминов в структурах головного мозга самцов и самок крыс и мышей.

Целью работы было сравнить нейротропную активность прогестерона и отечественного синтетического гестагена бутерола (17α-ацетокси-3β-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он), который по антипролиферативной активности превосходит прогестерон. Для этого с помощью поведенческих тестов изучали действие бутерола на двигательную активность выработку и сохранение у крыс условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Прогестерон (10 мг/кг, в/бр) и бутерол (10 мг/кг, в/бр) (в большей степени) снижали средние значения горизонтальной двигательной активности крыс в тесте «открытого поля» на 28 и 57 % соответственно. В отличие от прогестерона (10 мг/кг, в/бр доза) бутерол (10 мг/кг, в/бр) не оказывал существенного влияния на время сохранения латентного периода УРПИ. В тесте вынужденного плавания бутерол (10 мг/кг, в/бр) повышал активность животных на 41 %, что позволяет высказать предположение о наличии у него антидепрессивной активности. Исследование влияния бутерола на обмен моноаминов в различных отделах головного мозга крыс показало, что наибольшее влияние гестаген (10 мг/кг, в/бр) оказывает на прилежащее ядро, где происходит снижение содержания ДОФА на 39 %, ДА на 25 и серотонина на 21 %.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у бутерола нейротропной активности, что необходимо учитывать при использовании его в акушерско-гинекологической и онкологической практике, а также указывают на целесообразность его дальнейшего изучения в качестве потенциального нейроактивного и нейропротекторного средства, как это наблюдается в случае природного гестагена прогестерона.

Вариабельность концентрации антипсихотиков в плазме крови как биологическая основа индивидуальной чувствительности к терапии обострения шизофрении

Потанин С. С., Бурминский Д. С., Морозова М. А., Платова А. И., Баймеева Н. В., Мирошниченко И. И.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,

Москва, Россия

e-mail: potanin_ss@mail.ru

Актуальность. Недостаточная эффективность терапии обострения шизофрении отмечается у 30–40 % пациентов (Lieberman J. A. et al., 2005; Мосолов С. Н., 2012). Часть неудач в лечении может объясняться широкой вариабельностью концентрации антипсихотиков в плазме крови (Molden E. et al., 2006; Niemke C et al., 2011), но результаты клинических исследований, посвященных этой проблеме, противоречивы (Massimo C. et al., 2007). Нами была предпринята попытка изучить влияние концентрации антипсихотиков на начальном этапе лечения обострения шизофрении.

Цель исследования. Оценка вариабельности концентрации антипсихотиков и её значения для эффективности раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении.

Материалы и методы. В исследуемую группу были включены пациенты, госпитализированные в связи с психотическим обострением шизофрении (41 человек, 23 женщины и 18 мужчин, от 23 до 60 лет, средний возраст $45,8 \pm 11,7$ лет), которым врачами стационара был назначен один из следующих антипсихотиков: рисперидон, галоперидол, зуклопентиксол, клозапин, палиперидон, арипипразол, кветиапин, оланзапин. На 7–10 и на 21–28 дни от момента поступления проводился забор крови для определения концентрации антипсихотиков, на 2–5 и 21–28 дни — оценка по шкалам PANSS, NSA, CGI-S и CGI-I.

Результаты и обсуждение. У 66 % пациентов концентрация антипсихотиков отклонялась от оптимального диапазона хотя бы в одной из взятых проб. В группе пациентов с оптимальной концентрацией эффективность терапии была выше, что отразилось в лучшей динамике общего балла по шкале PANSS ($p < 0,05$) и большем показателе по шкале CGI-I ($p < 0,05$). Наибольшая разница в пользу пациентов с оптимальной концентрацией была отмечена в отношении негативных симптомов (по негативному фактору Мардера шкалы PANSS ($p < 0,05$) и общему баллу по шкале NSA ($p < 0,05$)), а наименьшая — в отношении позитивных (статистически значимой разницы по позитивной подшкале и позитивному фактору Мардера не обнаружено). Важно отметить, что не только пониженная, но и повышенная концентрация антипсихотика оказывала негативное влияние на результаты лечения.

Выводы. 1) Концентрация антипсихотиков связана с эффективностью раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении. 2) Широкая вариабельность концентрации антипсихотиков является одной из биологических основ индивидуальной чувствительности к психофармакотерапии.

Синтетические подходы к получению димерных дипептидных миметиков нейротрофинов

Сазонова Н. М., Помогайбо С. В., Тарасюк А. В., Ребеко А. Г., Антипов П. И., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

e-mail: saz-nellya@mail.ru

Ранее в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова была сформулирована гипотеза о том, что отдельные петли нейротрофина определяют его разные функции. В рамках изучения этой гипотезы на основе структуры β -изгиба 4-й петли NGF-Asp⁹³-Glu⁹⁴-Lys⁹⁵-Gln⁹⁶ и β -изгиба 4-й петли BDNF-Asp⁹³-Ser⁹⁴-Lys⁹⁵-Lys⁹⁶ были сконструированы и синтезированы димерные дипептидные миметики: гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-глутамил-лизина), получивший шифр ГК-2 (NGF) и гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина), получивший шифр ГСБ-106 (BDNF). Для ГК-2 была показана нейропротективная активность *in vitro* и *in vivo*, для ГСБ-106 выявлена нейропротективная активность *in vitro* и антидепрессивная активность *in vivo*.

Синтез сконструированных миметиков был осуществлен методами классического пептидного синтеза в растворе. Для ГК-2 были реализованы две схемы, в которых использовали метод активированных *N*-оксисукцинимидных эфиров. В схеме I применяли стратегию *Z* (*Bzl*)-защиты боковых радикалов и наращивание пептидной цепи проводили с *N*-конца. В схеме II использовалась *Z*/*Boc*-стратегия защитных групп и наращивание пептидной цепи проводили с *C*-конца.

Синтез ГСБ-106 осуществлен по четырём схемам, две из которых с использованием *Boc*/*Z*-стратегии защитных групп и метода активированных эфиров: *N*-оксисукцинимидных (схема III) и пентафторфениловых (схема IV). В синтезе по двум другим схемам использовалась *Z*/*Boc*-стратегия защитных групп — схема V с одновременным применением *N*-оксисукцинимидных эфиров и азидов аминокислот. В синтезе по схеме IV использовали *N*-оксисукцинимидные и пентафторфениловые эфиры. Наращивание пептидной цепи по схемам III–IV вели с *C*-конца.

Удаление защитных групп осуществляли классическими способами. Во всех схемах синтеза диастереомерная чистота ГК-2 и ГСБ-106 была не менее 98 % (по данным ¹H ЯМР-спектроскопии) и наблюдались совпадающие величины удельных углов оптического вращения.

На основании данных по выходам, временным затратам и стоимости реагентов показано, что для синтеза ГК-2 наиболее оптимальна схема II, а для ГСБ-106 схема IV.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00596).

Лекарственный мониторинг и нанотехнологии в неврологии

Сейфулла Р. Д., Шведков В. В., Носкова Т. Ю., Ким Е. К.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

e-mail: temptmed@yandex.ru

При обсуждении лекарственного мониторинга в неврологии и нанофармакологии были выделены наиболее актуальные вопросы технологии диагностики и лечения неврологических больных, которые нуждаются в немедленном изучении и внедрении в клиническую практику. Особый интерес представляет лекарственный мониторинг в неврологии. Первые публикации на эту тему были в 2005 г. Нами опубликовано более 30 печатных работ, включая монографии, обзоры, проблемные статьи и данные клинических обследований по лекарственному мониторингу в неврологии (ЛМН) — это название комплексного обследования, технологии диагностики и лечения неврологических больных, которое характеризуется применением специализированных нейротропных лекарственных средств, а также привлечением квалифицированных невропатологов и клинических фармакологов. Методология фармакокинетических исследований у пациентов осуществляется при помощи хроматомасспектрометрии, газовой и жидкостной хроматографии и другой современной аппаратуры для констатации диагноза, и дальнейшего наблюдения за динамикой заболевания — эпилепсии. От этого зависит эффективность лечения, точность диагностики и динамики лечения. Номенклатура неврологических болезней достаточно разнообразна и в основном связана с нейрогенетикой, органами управления, поведением человека, интеллектом, умственной, физической работоспособностью и другими. Ряд лекарственных препаратов в некоторых странах запрещено применять без контроля за их концентрацией в крови и проведения фармакокинетических, фармакодинамических и фармакокинетических исследований. В клинической онкологии, разработан и практически используется молекулярный комплекс, который направляет движения противораковых нанолечков с током крови к клеткам пораженных органов и способствует взаимодействию с ними токсичных лекарств (особенно в случаях исключения оперативного лечения).

Новые технологии в развитии клинической нанофармакологии, позволят решить кардинальный вопрос — по индивидуальной чувствительности к лекарствам, что позволит «дозы лекарств значительно уменьшить, а их эффекты ощутимо увеличить». При

этом токсичность препаратов в связи с уменьшением концентрации Действующих токсичных начал снижается. Новые технологии (ЛМН) с включением нанотехнологий позволит приблизиться к прогрессу клинической фармакологии за счёт лекарственного мониторинга в неврологии.

Влияние новых отечественных производных прогестерона на жизнеспособность и экспрессию факторов апоптоза в клетках рака шейки матки HeLa

Семейкин А. В.¹, Левина И. С.², Лунина А. С.¹, Коцубинская Н. А.¹, Барышова М. А.¹

¹ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского, Москва, Россия
e-mail: dietta@yandex.ru

Химиотерапия является важнейшим, а в некоторых случаях основным, методом лечения всех злокачественных новообразований, и в частности гормонозависимых. Однако, применение химиотерапевтических средств сопровождается рядом побочных реакций, существенно снижающих качество жизни пациентов и в некоторых случаях требующих снижения дозы или полной отмены препарата. В комплексной терапии гормонозависимых опухолей у женщин, наряду с цитостатиками, широко используются препараты на основе прогестерона — прогестины (гестагены). В настоящее время для этой цели показан медроксипрогестерона ацетат (МПА), имеющий недостаточную противоопухолевую активность и не производящийся в РФ.

В работе с целью выявления новых более эффективных гормональных противоопухолевых средств изучено влияние двух производных прогестерона, имеющие оригинальную азотсодержащую структуру, на жизнеспособность клеток культуры рака шейки матки HeLa, их влияние на факторы апоптоза методом ПЦР в сравнении с МПА. В присутствии соединения 4- α -16 α ,17 α -циклогексанопрегн-5-ен-20-она при 6 сутках инкубации в концентрации 10^{-5} М жизнеспособность культуры составила $12,7 \pm 1,4$ %, в присутствии 6(E)-гидроксимино-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен-3,20-дион — $62,0 \pm 12,6$ %. В присутствии препарата сравнения -МПА жизнеспособность культуры составила $65,3 \pm 14,23$ %. Новые отечественные производные прогестерона не уступают, либо превосходят препарат сравнения МПА по цитостатической активности в отношении клеток HeLa. 4- α -16 α ,17 α -циклогексанопрегн-5-ен-20-он в аналогичных условиях инкубации не влиял на жизнеспособность культуры нормальных фибробластов крыс. Методом ПЦР в реальном времени было показано, что указанное соединение снижает уровень экспрессии антиапоптотического фактора bcl-2 и угнетает экспрессию регуляторного фактора p53. Полученные данные указывают на повышение вероятности апоптоза как возможного механизма его цитотоксического эффекта. МПА дополнительно снижает и экспрессию мРНК проапоптотического фактора Вах, что, вероятно, приводит к снижению его цитотоксического действия на клетки HeLa. 4- α -16 α ,17 α -циклогексанопрегн-5-ен-20-он является перспективным для изучения с целью получения нового гормонального противоопухолевого средства.

Валидация методики количественного определения оригинального противопаркинсонического препарата из ряда производных адамантана (гиммантана)

Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Авдюнина Н. И., Гаева Л. М., Пятин Б. М., Большакова Р. Ф., Зайцева Н. М., Устинова М. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: otopharm@mail.ru

Цель. Валидация методики количественного определения гиммантана, в инъекционном растворе методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ).

Материалы и методы. Объектами исследования являлись: субстанция гидрохлорида гиммантана, исходные продукты ее син-

теза — гексаметиленмин (I) и адамантан-2-он (II), основание гиммантана и раствор гиммантана для инъекций 25 мг/мл. Анализ выполнен на газовом хроматографе Chrom 5 с пламенно-ионизационным детектором на стеклянной колонке $1,2 \times 3$ мм, сорбент Хромосб WAW (80/100 меш) с неподвижной фазой 10 % Apiezon L, 2 % KOH, температура испарителя — 210 °С, термостата — 190 °С, детектора — 210 °С. Газ-носитель — азот (50 мл/мин), скорость водорода — 40 мл/мин, скорость воздуха — 400 мл/мин, объем пробы 1 мкл, рабочая концентрация гиммантана 0,1 мг/мл. Внутренний стандарт — N-(1-адамантил)ацетамид. Пробоподготовка — экстракция основания гиммантана эфиром диэтиловым при подщелачивании 1 М раствором натрия гидроксида. Валидацию проводили по параметрам: специфичность, пределы обнаружения, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность и диапазон применения.

Результаты и их обсуждение. В выбранных условиях время удерживания примеси II составляет около 1 мин, внутреннего стандарта — около 5 мин, основания гиммантана — около 12 мин, примесь I выходит вместе с растворителем, методика охарактеризована как специфичная. Пределы обнаружения и количественного определения составляют 0,001 мкг и 0,002 мкг для N-(1-адамантил)ацетамида, и 0,0005 мкг и 0,001 мкг для основания гиммантана. Линейность подтверждена в диапазоне концентраций от 80 до 120 % от номинального содержания, методика правильна и прецизионна: относительный доверительный интервал (Δ_2) не превышает максимально допустимую неопределенность результатов анализа ($\max \Delta_{AS}$), выполняются критерии статистической и практической незначимости систематической погрешности (8%). Прогнозируемая полная неопределенность методики, вычисленная как сумма неопределенности подготовки проб и неопределенности конечной аналитической операции, не превышает критического значения 2,4 %, то есть методика будет давать корректные результаты и в других лабораториях.

Выводы. Разработана методика количественного определения гиммантана в лекарственной форме методом ГЖХ, обеспечивающая специфичность, правильность и сходимость результатов определения, несмотря на сложный этап подготовки проб.

Анализ аффинности новых лигандов TSPO с использованием метода молекулярного докинга

Сильман В. В., Мокров Г. В., Деева О. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: mutedsilman@gmail.com

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» проводятся работы по поиску новых лигандов транслокаторного белка 18 кДа (TSPO) с целью создания нового анксиолитического средства, отличающегося высокой активностью, быстротой действия и отсутствием нежелательных побочных эффектов.

Одним из ключевых параметров лигандов TSPO, определяющих их биологическую активность, является их аффинность по отношению к этому рецептору. В связи с этим представляется важным проведение теоретического анализа аффинности новых лигандов TSPO в процессе их дизайна с использованием метода молекулярного докинга.

В настоящей работе был проведен анализ аффинности новых лигандов TSPO, относящихся к двум группам — производным пирроло[1,2-*a*]пиазинов и триптофаносодержащим дипептидам. Расчет производился при помощи программного обеспечения AutoDock 4. Для оценки аффинности соединений использовалась структура TSPO млекопитающего (мышь) в комплексе с лигандом PK11195, полученная в высоком разрешении методом ЯМР спектроскопии (PDB id: 2MGY; Jaremko et al., 2014).

Все исследованные лиганды были переведены в 3D структуры в программе Avogadro и оптимизированы методами минимизации энергии, используя поле конфигурации MMFF94s (Halgren et al., 1999), после чего использовались для *insilico* лиганд-белкового докинга. Молекулярный докинг производился в несколько этапов. Сначала из комплекса 2MGY был удален исходный лиганд

PK11195, после чего запускался процесс докинга лигандов для всей молекулы белка, и только потом для области активного центра. Результаты поиска по всей молекуле и в области активного центра совпали. В дальнейшем для сокращения времени вычислений поиск производился лишь в окрестностях активного центра.

Результаты расчетов подтвердили высокую теоретическую аффинность обеих групп предложенных лигандов по отношению к рецептору TSPO. Для ряда гетероциклических лигандов величины расчетных констант ингибирования оказались в диапазоне от $1,4 \cdot 10^{-8}$ до $3,6 \cdot 10^{-6}$ М, а для дипептидных лигандов — от $7,0 \cdot 10^{-7}$ до $1,3 \cdot 10^{-6}$ М. Теоретическая аффинность лигандов TSPO подтверждена экспериментальными данными.

Работа выполнена в рамках гранта Российской академии наук «Конструирование, синтез и выявление фармакологических свойств оригинальных лигандов митохондриального транслокационного белка TSPO».

Доклиническое исследование безопасности нового психотропного препарата ГБ-115

Сорокина А. В., Алексеева С. В., Шредер О. В., Мирошкина И. А., Забродина В. В., Корякова М. Э., Шредер Е. Д., Дурнев А. Д.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: alex-mike@hotmail.ru*

Целью исследования было проведение доклинической оценки острой и хронической токсичности препарата ГБ-115, активным веществом которого является синтезированное в Институте дипептидное соединение (амид *N*-фенилгексаноил-глицил-L-триптофана), являющееся антагонистом холецистокининовых рецепторов и обладающее анксиолитическими свойствами.

Проведение экспериментов по оценке острой токсичности позволило установить, что препарат ГБ-115 при пероральном и внутривенном введении в максимально возможных объемах и дозах (мышам соответственно 10 г/кг и 2 г/кг; крысам соответственно 10,9 г/кг и 4,7 г/кг) не вызывает гибели экспериментальных животных. По классификации К. К. Сидорова (1973 г.), препарат можно отнести к 5 классу токсичности — практически не токсичные вещества.

Изучение хронической токсичности проводили на экспериментальных животных обоего пола — беспородных белых крысах и кроликах породы Шиншилла. Препарат вводили перорально в дозах 1 мг/кг (соответствующая фармакологически эффективной дозе) и 50 мг/кг (50-кратно превышающая дозу, соответствующую фармакологически эффективной) в течение шести месяцев.

В результате исследования хронической токсичности было установлено, что ГБ-115 не оказывает влияния на внешний вид и поведение экспериментальных крыс и кроликов, не вызывает изменений их массы. Препарат не обладает негативным влиянием на систему крови экспериментальных животных, не вызывает изменений биохимических показателей сыворотки крови и мочи, не приводит к изменению показателей ЭКГ.

Выявлено, что ГБ-115 не влияет на показатели относительной массы важнейших внутренних органов экспериментальных животных, не вызывает макроскопических и микроскопических изменений их строения, а также не обладает местнораздражающим действием.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов не установлено данных, препятствующих клиническим испытаниям готовой лекарственной формы нового психотропного препарата ГБ-115.

Нейропротекторные свойства нового ингибитора Na^+/H^+ обменника на разных сроках постреперфузионных повреждений

Спасов А. А., Муравьева В. Ю., Гурова Н. А., Чепляева Н. А., Анисимова В. А.

*Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ, Волгоград, Россия; Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: gurova.vlghmed@mail.ru*

Натрий-водородный обменник (NHE-1) представляет собой новую терапевтическую мишень для разработки эффективных первичных нейропротекторов. Целью настоящего исследования явилось изучение нейропротекторных свойств нового ингибитора NHE-1 соединения РУ-1355 при курсовом введении крысам с постреперфузионными повреждениями. Материал и методы. Исследования выполнены на 40 крысах-самках с эндоваскулярной 60 минутной окклюзией с последующей 72-часовой реперфузией левой средней мозговой артерии (ОЛСМА) (Koizumi, 1986; Longa, 1989; Belayev, 1996). Нарушения оценивали на 1-е и 3-е сутки по уровню нейронспецифической енолазы (NSE), неврологическим нарушениям по шкала Гарсия, адгезивному и тесту «вытягивания языка». Животных делили на контрольные: 1–2 группы «ложнооперированные» ($n = 10$) и «контроль-ишемия/реперфузия (ИР)» ($n = 10$) — животным без и с ОЛСМА, соответственно, без лечения; и опытные 3–4 группы «ИР + вещество» животным с ОЛСМА вводили соединение РУ-1355 [$1,12 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{сут})$], в/в, $n = 10$] и глицин [$800 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{сут})$], в/бр, $n = 10$] за 10 мин до реперфузии и последующие дни. Статистические расчеты проводили с применением Statistica for Windows 6.0 (США).

Результаты. Соединение РУ-1355 и глицин у животных с ОЛСМА улучшали неврологическую симптоматику (шкала Гарсия) и превосходили результаты контрольных животных: через сутки на 17 и 16 % соответственно ($p < 0,05$), а на 3 сутки — одинаково на 18 % ($p > 0,05$). В тесте на языковую дискоординацию на протяжении всего периода наблюдения соединения РУ-1355 улучшало двигательную функцию (увеличивало количество слезанного арахисового масла) приближаясь к дооперационному уровню и превосходя эффект, у крыс не получавших вещества ($p < 0,05$), а так же действие глицина ($p > 0,05$). Достоверное улучшение соматосенсорной чувствительности наблюдалось при введении глицина и соединения РУ-1355: на 3-е сутки статистически достоверно сокращали время, затраченное крысами по удалению липкой ленты с лап контрлатеральной стороны по сравнению с эффектом у контрольных животных. Изучаемые вещества ограничивали рост NSE по сравнению с контролем патологии, но данные были статистически недостоверны. Вывод. Соединение РУ-1355 при курсовом введении на модели 60-мин ОЛСМА с последующей 72-ч реперфузией оказывает первичное нейропротекторное действие, по совокупности выраженности неврологических нарушений подобное глицину.

Влияние производного кортексолона на дофаминовую систему мозга интактных и крыс с алкогольной зависимостью

Станишевская А. В., Веретинская А. Г., Векшина Н. Л., Анохина И. П.

*Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия
e-mail: nata-ve-vekshina@yandex.ru*

Глюкокортикоиды оказывают модулирующее влияние на дофаминергическую систему (ДА) мозга, участвующую в подкреплении эффекте этанола. Подавление активности глюкокортикоидной системы снижает риск формирования зависимости от алкоголя и возникновения рецидива. В предыдущих исследованиях нами выявлено снижение влечения к алкоголю у крыс с алкогольной зависимостью под влиянием соединения S3, производного антагониста глюкокортикоидных рецепторов кортексолона. В настоящем исследовании изучено 1) влияние соединения S3 на ДА системы мозга у интактных, 2) хронически алкоголизованных крыс и 3) крыс с длительным отнятием этанола (2 месяца). Определяли уровень ДА в гипоталамусе и среднем мозге животных методом ВЭЖХ и связывающую способность — по показаниям Вмакс и Кд- Д2 ДА рецепторов — радиорецепторным методом.

Соединение S3 вводили *per os*. Для статистической обработки данных использовали критерий Стьюдента. Через 24 ч после введения S3 в дозе 10 и 50 мг/кг интактным животным уровень ДА в гипоталамусе достоверно повышался (для дозы 10 мг/кг $786,4 \pm 140,1$ нг/г — в опыте, $462,5 \pm 46,9$ нг/г — в контроле, $P < 0,05$; для дозы 50 мг/кг $1022,0 \pm 145,0$ нг/г — в опыте $372,9 \pm 153,8$ нг/г — в контроле, $P < 0,05$). При введении S3 в дозе 25 мг/кг в течение 7-ми дней также отмечается достоверно значимое повышение уровня ДА в гипоталамусе и среднем мозге. При 8-месячной алкоголизации крыс введение соединения S3 в дозе 25 мг/кг в период алкоголизации не вызывает значимых изменений уровня ДА в гипоталамусе и среднем мозге. При этом Вмакс Д2 ДА рецепторов увеличивалось ($192,3 \pm 14,1$ фмоль/мг белка — в опыте, $129,3 \pm 16,1$ фмоль/мг белка — в контроле, $P < 0,01$), что может являться компенсаторной реакцией, предотвращающей изменения уровня ДА. После двухмесячного отнятия этанола у длительно алкоголизованных крыс (4 месяца), под влиянием S3 (25 мг/кг 10 дней) происходит нормализация показателя, Вмакс, сниженного в результате длительного лишения крыс этанола ($39925,1$ фмоль/мг белка — контроль, $217,3 \pm 19,2$ фмоль/мг белка — отнятие, $450,0 \pm 70,2$ фмоль/мг белка — отнятие + S3, $P < 0,01$). Результаты исследования показали, что производное антагониста глюкокортикоидных рецепторов кортексолона S3 регулирует функции ДА системы мозга при хронической алкогольной интоксикации в период длительного отнятия алкоголя.

Роль изменений метаболического профиля шванном при утратегена *Nf2* в возникновении чувствительности к ингибитору синтеза жирных кислот церуленину

Степанова Д. С.¹, Chernoff J.², Шимановский Н. Л.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва, Россия

e-mail: dina.stepanova@gmail.com; shiman@rsmu.ru

² Фокс-Чейзовский онкологический центр, Филадельфия, США

В последнее время проводится множество исследований, посвящённых изменениям энергетического метаболизма, связанным с злокачественной трансформацией, однако в отношении доброкачественных опухолей подобные исследования не проводились. Доброкачественные опухоли, вследствие относительно низкой скорости роста, как правило не чувствительны к классическим противоопухолевым средствам, но опухоли, развивающиеся в центральной нервной системе, представляют серьёзную угрозу жизни. Такие опухоли образуются, например, при нейрофиброматозе II типа — тяжёлом заболевании, наследуемом по аутомно-доминантному типу. Заболевание связано с возникновением инактивирующих мутаций в гене *NF*, однако молекулярный патогенез опухолевой трансформации до сих пор не изучен. Консервативная терапия данного заболевания не разработана, и пациенты вынуждены подвергаться многократным хирургическим вмешательствам по удалению опухолей (преимущественно, шванном и менингиом), что существенно снижает качество и продолжительность жизни.

Для поиска путей решения этой проблемы мы сравнили метаболические профили нормальных и *Nf2*-отрицательных клеток и обнаружили существенные отличия в уровнях метаболитов, участвующих в энергетическом обеспечении клетки. В *Nf2*-отрицательных клетках обнаружено значительное повышение уровня жирных кислот и метаболитов цикла трикарбоновых кислот, а также, понижение уровня метаболитов глутамина, свидетельствующее о повышенном глютаминолизе. Также в *Nf2*-отрицательных клетках обнаружено существенное (на 50 – 200 %) повышение уровня экспрессии белков, участвующих в липогенезе, которое связано с активацией комплекса Torc1. *Nf2*-отрицательные клетки оказались более чувствительны к действию ингибиторов синтеза жирных кислот церуленина, C75 и лютеолина по сравнению с нормальными клетками, причём антипролиферативное действие исследованных соединений потенцировалось активаторами ацетил-коА карбоксилазы и снижалось при её ингибировании. Полученные данные позволяют предположить, что ингибиторы

синтазы жирных кислот могут быть использованы при разработке фармакотерапии нейрофиброматоза II типа. Таким образом, определение особенностей изменения метаболического профиля доброкачественных шванном позволяет вести направленный поиск фармакотерапии с помощью модуляторов активности метаболических ферментов и их транскрипционных факторов.

Особенности фармакотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками у пациенток с депрессивными расстройствами — представительниц различных этнических сообществ Ставропольского края

Степанян С. А., Манвелян Э. А.

ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, Россия

e-mail: manveljan@rambler.ru

В рамках проведенного исследования выявлены этнические особенности сложившейся практики психофармакотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками у пациенток с депрессивными расстройствами — представительниц разных этнических сообществ Ставропольского края. Наибольшие курсовые количества диазепам, феназепам и тофизопама, т.е. наиболее продолжительное и интенсивное лечение транквилизаторами, получали славянки. Однако у славянок реже, чем у представительниц других этносов, развивались успокаивающее и нормализующее сон действие анксиолитиков. При этом и сонливость в дневное время реже всего отмечалась у славянок. Можно предположить меньшую эффективность бензодиазепиновых анксиолитиков и большую к ним резистентность у славянок.

Максимальные курсовые дозы алпразолама, несколько меньшие количества феназепам и тофизопама, по сравнению с курсовыми дозами у славянок, и наименьшие дозы диазепам получали ногайки. Практически у всех ногаяк отмечалась нормализация сна, и эффект развивался вдвое быстрее, нежели у славянок и армянок. У ногаяк чаще, чем у представительниц других этносов, развивались успокаивающее действие, однако данное влияние развивалось медленнее, нежели у славянок. У ногаяк сонливость в дневное время развивалась в три раза быстрее, чем у представительниц других исследованных этносов, и чаще, чем у славянок. Можно предположить большую чувствительность к снотворному действию препаратов и относительную резистентность к успокаивающему влиянию у пациенток-ногаяк.

Наименьшие курсовые количества тофизопама и феназепам, несколько меньшие количества алпразолама, по сравнению с курсовыми дозами у ногаяк, и меньшие дозы диазепам, нежели у славянок, получали армянки. У всех армянок (100 %) отмечалась нормализация сна и сонливость днем, по времени развития данные эффекты были сопоставимы с действием у славянок. Только у четверти армянок отмечалось успокаивающее действие, данный эффект развивался медленнее, нежели у ногаяк и славянок. Можно предположить высокую чувствительность армянок к снотворному действию анксиолитиков и резистентность к успокаивающему влиянию.

Возможно, выявленные этнические отличия в эффективности и развитии осложнений психофармакотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками связаны с большим числом «медленных метаболитов» среди представительниц армянской и ногайской этнических групп.

К возможности использования афобазола для профилактики формирования постинфарктной сердечной недостаточности

Столярук В. Н., Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Варков А. И., Ионова Е. О., Вититнова М. Б.

ФБГНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: SAK-538@yandex.ru

Ранее нами было показано, что отечественный селективный анксиолитик афобазол в условиях курсового применения в острую стадию экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) не только уменьшает площадь ишемического повреждения сердечной мышцы, но и препятствует формированию постинфаркт-

ного ремоделирования сердца и, следовательно, в дальнейшем уменьшает риск развития хронической сердечной недостаточности. Для подтверждения этого предположения мы в настоящем исследовании оценили отдаленные результаты экспериментальной терапии афобазолом у крыс, перенесших ЭИМ. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах. Животные были рандомизированы на 3 группы: 1 — ложнооперированные крысы (ЛО), 2 — контроль с ЭИМ, 3 — ЭИМ + афобазол. ЭИМ воспроизводили по Селье. При помощи эхокардиографии оценивали состояние внутрисердечной гемодинамики на 2-е, 15-е, 56-е и 98-е сутки после воспроизведения инфаркта миокарда. Афобазол вводили в/б в дозе 15 мг/(кг · сут) в течение 14 дней. Данные измерений внутрисердечной гемодинамики 2-й и 3-й групп с помощью кластерного анализа *k*-средних были разбиты на 2 подгруппы каждая. Так как подгруппы, в которых наблюдалось наиболее резкое угнетение гемодинамики, были малочисленны (по 2 животных в каждой), то дальнейшему статистическому анализу их не подвергали. Показано, что через 2-е суток после окклюзии коронарной артерии конечно-систолический размер (КСР) во 2-й и 3-й группах, по сравнению с ЛО, был значительно увеличен, а фракция выброса (ФВ) — снижена. В дальнейшем в контроле с ЭИМ в течение всего периода наблюдения отмечалось динамическое увеличение КСР и уменьшение ФВ, в то время как у крыс с ЭИМ, получавших афобазол, КСР был статистически значимо меньше, а ФВ — больше, по сравнению с контрольной группой. Так на 98 сутки во 2-й и 3-й группах КСР был равен $2,84 \pm 0,08$ мм и $2,40 \pm 0,12$ мм ($p = 0,0029$), а ФВ — $62,8 \pm 1,4$ и $76,4 \pm 2,0$ % ($p = 0,0038$), соответственно. Таким образом, краткосрочная экспериментальная терапия афобазолом, проведенная в период с 1-го по 14-й дни от момента воспроизведения ЭИМ, в отдаленном периоде препятствует формированию хронической сердечной недостаточности. Можно полагать, что кардиопротективное действие препарата связано с наличием в спектре его фармакологической активности агонизма к σ_1 -рецепторам, локализованным в миокарде.

Специфика ишемических повреждений головного мозга крыс и церебропротекторных свойств алкалоида Z77 от циркадных ритмов

Суслов Н. И.¹, Зюзьков Г. Н.^{1,2}, Лосев Е. А.¹,
Замощина Т. А.², Дыгай А. М.¹

¹ НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга, Томск, Россия

² ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

Разработка высокоселективных противоишемических средств для защиты мозга, обладающих принципиально новыми механизмами действия, в том числе регенеративными свойствами представляется актуальной. При этом особый интерес представляют особенности суточной динамики развития ишемического повреждения, определяющие специфику терапии в зависимости от циркадных ритмов.

Цель исследования. Изучение зависимости течения ишемии головного мозга и эффективности ее фармакотерапии от времени суток, в которые формируется ишемия.

Материалы и методы. Ишемические нарушения вызывались у аутобредных крыс CD полуторной перевязкой сонных артерий с полной перевязкой правой и 50 % ограничением кровотока в левой сонной артерии. В качестве церебропротекторного средства исследовался алкалоид Z77 — модифицированный алкалоид растительного происхождения. О состоянии мозга судили с помощью функциональных и морфологических методов. Механизмы действия препарата оценивали культуральными методами.

Результаты. Ишемия головного мозга вызывала нарушение ориентировочно-исследовательского поведения крыс. При этом существенно более выраженные изменения отмечались у крыс, которым операция по перевязке артерий осуществлялась в ночное время. Указанные изменения имели место на фоне запустевания и спазма сосудов на стороне повреждения, периваскулярного и перичеллюлярного отека, а также появления значительного количества нейронов с вакуольной дистрофией. Z77 приводил к восстановлению поведенческих и морфологических показателей. Механизмами действия алкалоида являлось его прямое противо-

ишемическое действие, а также стимуляция нейтральных стволовых клеток паравентрикулярной области головного мозга и выраженное усиление продукции нейротрофных ростовых факторов клетками микроокружения нервной ткани.

Оценка эффективности препаратов различных фармакологических групп в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания»

Сухорукова Н. А., Салимов Р. М., Ковалев Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: natalipharm@mail.ru

В современной психофармакологии для оценки эффективности препаратов применяется ряд трансляционных моделей синдрома дефицита внимания (СДВ, ADD) с использованием линий грызунов различного генетического статуса, включающих продолжительное по времени обучение подопытных животных и сложных в экспериментальном исполнении. В тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» в общей популяции самцов мышей аутобредной линии CD-1 были обнаружены два фенотипа, различающихся по величинам предложенного индекса внимания к объектам ED-ratio. Грызуны подтипа ED-low, характеризующиеся дефицитом внимания к объектам в рукавах лабиринта, обладали меньшими значениями ED-ratio по сравнению с животными подтипа ED-high. При изучении поведенческих эффектов исследуемых препаратов было установлено их разнонаправленное влияние на субпопуляции подопытных грызунов. Пирацетам (200 мг/кг в день, в течение 5 дней) улучшал внимание к обогащающим объектам среды у мышей с исходным дефицитом, и не влиял на данный показатель у мышей подтипа ED-high. Фенотропил (100 мг/кг в день, в течение 5 дней) аналогично улучшал внимание у мышей ED-low, но вызывал обратный эффект у мышей с противоположным фенотипом. При этом фенотропил в обеих субпопуляциях мышей усиливал двигательную активность, тогда как пирацетам не изменял её. Производное адамантана ладастен (50 мг/кг в день, в течение 3 дней) также улучшал степень внимания у дефицитарных мышей, однако, приводил к ухудшению этого показателя в группе «внимательных». Введение мемантина в дозах 1 и 10 мг/кг в течение 3 дней приводило к уменьшению показателей индекса ED-ratio у животных ED-high. Циклантан (10 мг/кг, в течение 3 дней), адамантан АДК-638, демонстрировал антиноотропный эффект и снижал индекс ED-ratio у фенотипа ED-high, наряду с положительным влиянием на показатель внимания у грызунов ED-low. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о практической значимости использования данной поведенческой модели в качестве экспресс-теста в поиске и оценке средств для коррекции синдрома дефицита внимания.

Фармакогенетика в клинической практике: головокружение от успехов прошло

Сычев Д. А.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия
e-mail: dimasychev@mail.ru

Как известно предметом изучения клинической фармакогенетики являются генетические особенности пациентов, влияющие на фармакологический ответ — профиль эффективности и безопасности лекарственного средства. Эти генетические особенности представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующие продукты, которые участвуют в фармакокинетике (ферменты биотрансформации лекарств — изоферменты цитохрома P-450, ферменты II фазы, а также транспортеры — P-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов и т.д.) или в фармакодинамике (молекулы-мишени, «компоненты» систем вторичных посредников передачи сигналов, «компоненты» систем, задействованных в патогенезе заболеваний, при которых применяются лекарства). Именно определение полиморфизмов этих генов является сутью фармакогенетического тестирования, которое в настоящее время используется для прогнозирования фармакологического ответа (включая развитие неблагоприятных побочных реакций или резистентности к лечению) для

некоторых лекарственных средств. При этом список лекарственных средств, для которых регламентировано фармакогенетическое тестирование для персонализации выбора данного препарата или его дозы, ограничивается чуть более 100 лекарствами, а темпы увеличения количества подобных препаратов нельзя назвать стремительными. Причем, в подавляющем большинстве случаев «проблемные» лекарства — лекарства с узким терапевтическим диапазоном, с большей вариабельностью ответа, большим спектром неблагоприятных реакций, высокой частотой их развития, которые применяются длительно и обладают высокой стоимостью. При этом в современных клинических рекомендациях по лечению тех или иных заболеваний, фармакогенетическое тестирование представлено как мероприятие с невысоким уровнем доказательности (не выше IV — «может быть рассмотрено») и исключительно для пациентов высокого риска развития неблагоприятных побочных реакций или резистентности к терапии. Поэтому и клинические области применения фармакогенетического тестирования ограничиваются онкологией, психиатрией и кардиологией, по остальным специальностям — по 1–2 лекарственным средствам. Этому есть основные причины:

1. Генетические особенности пациентов во всех случаях определяют индивидуальный фармакологический ответ, а алгоритм персонализации применения лекарства должен включать не только учет результатов генотипирования пациента, но и другие факторы (функция печени и почек, межлекарственное взаимодействие, и т.д.).

2. Противоречивость данных о роли генетических факторов в формировании индивидуального фармакологического ответа в различных исследованиях, в т.ч. и у представителей различных рас и даже этнических групп, включая и результаты полногеномных ассоциативных анализов (GWAS), «генетических» субанализов крупных рандомизированных клинических исследований, и других ассоциативных исследований в т.ч. в рамках биобанкинга.

3. Слабая интенсивность разработки и клинической валидации (в хорошо спланированных рандомизированных клинических исследованиях) алгоритмов персонализированного выбора лекарственных средств и их режимов дозирования в т.ч. и в силу незначительной экономической заинтересованности в подобных разработках фармацевтического бизнеса.

4. Ограниченное количество фармакоэкономических анализов использования фармакогенетического тестирования в клинической практике.

5. Слабая разработка моделей внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику включая, вопросы их внесения в клинические рекомендации, а также формирование соответствующих компетенций у врачей и разработку компьютеризированных систем поддержки принятия клинических решений.

Только решая эти вопросы, можно расширять «линейку» фармакогенетических тестов для использования в клинической практике, внедрить их, что принесет пользу для некоторых пациентов, принимающих некоторые лекарственные средства.

Влияние анксиолитиков и афобазола феназепам на активность фермента дипептидилпептидазы-4 у больных с тревожными расстройствами

*Сюняков Т. С., Золотов Н. Н.,
Колясникова К. Н., Незнамов Г. Г.*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: sjunja@bk.ru*

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) — пролинспецифический фермент, расположенный на мембранах клеток и имеющий фракцию, свободно циркулирующую в кровотоке. У больных с тревожными расстройствами отмечается увеличение концентрации и активности циркулирующей фракции ДПП-4. Имеется гипотетические представления о взаимосвязи таких закономерностей с механизмами тревоги и стресса. Анксиолитики афобазол (АФЛ) и феназепам (ФЕН) эффективны при тревожных расстройствах. Механизмы их действия различны, у АФЛ они включают мембранно-модулирующее действие. В настоящей работе проведен сравнительный анализ влияния указанных препаратов на активность ДПП-4.

В исследование включено 86 пациентов (53 женщины, 33 мужчины) в возрасте от 20 до 57 лет с генерализованным тревожным (ГТР), тревожно-фобическим (ТФР) и тревожно-ипохондрическим расстройствами (ТИР) ($n = 25, 31$ и 30 , соответственно). АФЛ принимало 50, а ФЕН — 36 пациентов. Длительность терапии составила 14 дней. Установлено отсутствие различий фоновой активности ДПП-4 у больных разных диагностических групп. Влияние ФЕН и АФЛ на активность ДПП-4 статистически достоверно различалось (двухфакторная ANOVA с активностью ДПП-4 на фоне и 14 день в качестве зависимой переменной и 012). ФЕН ассоциировался с устойчивым снижением активности ДПП-4 у 33 из 36 пациентов. АФЛ у 28 больных приводил к снижению, а у 22 — к повышению активности фермента. При применении АФЛ, но не ФЕН фоновая активность ДПП-4 достоверно коррелирует с показателями терапевтического эффекта ($R = 0,28, p = 0,046$, метод Спирмена) и субъективной оценки эффективности терапии ($R = -0,29, p = 0,036$, метод Спирмена). Анализ методом Naïve Bayes Classifiers свидетельствует о том, что значения фоновой активности ДПП-4 ниже 5 нмоль/мл/мин ассоциируются с >60 и >80 % вероятностью достижения высоких терапевтических результатов при применении АФЛ у больных вне зависимости от структуры тревожных расстройств и с генерализованным тревожным расстройством, соответственно.

Различия во влиянии ФЕН и АФЛ на активность ДПП-4 в плазме крови и взаимосвязь фоновой активности ДПП-4 с эффективностью АФЛ может быть обусловлено различиями в механизмах действия исследованных анксиолитиков и позволяет расценивать активность фермента в качестве биомаркера предикции терапевтического ответа при применении АФЛ.

Психонейроиммунологические эффекты соединения 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипириимидина (СНК-411) на модели карциномы лёгкого Lewis у мышей

*Таллерова А. В., Кузнецова О. С.,
Никитин С. В., Коваленко Л. П.*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: annatall@rambler.ru*

Нейроиммунофармакологический подход при лечении онкологических заболеваний определяет ведущую роль психонейроиммунных взаимодействий в онкогенезе.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффектов нового противоопухолевого соединения СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипириимидин) на параметры опухолевого роста, поведения и цитокинного профиля в модели развития карциномы легкого Lewis (LLC) у мышей линии C57BL/6.

Взвесь опухолевых клеток LLC имплантировали мышам согласно общепринятой методике. СНК-411 в дозах 25 и 50 мг/кг вводили через 48 ч после инокуляции опухоли в течение 7 дней. На 9 сутки развития LLC у мышей проводили оценку спонтанной двигательной активности на инфракрасном актиметре (IR Actimetр, PanLab, Испания), измерение массы опухоли и исследование профиля цитокинов в сыворотке крови мышей на проточном лазерном цитометре (Epics XL, Beckman Coulter, США). Оценку гомогенности дисперсий, полученных данных проводили по Levene's test. Значимость действия факторов определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующей обработкой методом множественных сравнений по Newman – Keuls post hoc test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Торможение роста опухоли при введении СНК-411 в дозах 25 мг/кг ($528,0 \pm 86,2$ мг) и 50 мг/кг ($430,8 \pm 75,5$ мг) составило 46,6 и 56,4 % по сравнению с контрольной группой LLC ($966,7 \pm 185,9$ мг), получавшей крахмал. Наблюдаемый эффект у LLC-мышей, получавших СНК-411 в дозах 25 и 50 мг/кг, сопровождался увеличением локомоторной активности в 1,6 и 1,5 раза и пройденного расстояния в 2,3 и 1,8 раза по сравнению с контрольными LLC-животными. В сыворотке крови мышей на 9 сутки развития опухоли регистрировали значимое увеличение содержания IL-4 в 3,5 раза: IL-4, $614,8 \pm 95,9$ пг/мл по сравнению с $175,0 \pm 65,9$ пг/мл в контроле. В группах животных с имплан-

тированной LLC, получавших СНК-411 в дозах 25 и 50 мг/кг, выявлено значимое снижение содержания IL-4 в 4,0 и 3,6 раза, IL-2 в 1,4 и 1,2 раза и IL-6 в 2,7 и 1,6 раза, соответственно.

Выявленные психонейроиммунологические эффекты нового противоопухолевого соединения СНК-411 подтверждают современные представления о роли нейроиммунных взаимодействий в онкогенезе и определяют перспективы развития психоонкофармакологии.

Новый миметик 4-й петли BDNF: синтез и фармакологическая активность

Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Ребеко А. Г., Логвинов И. О., Поварнина П. Ю., Антипов П. И., Антипова Т. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: tarasiuk86@gmail.com

Ранее нами был создан миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106, обладающий нейротропной активностью *in vitro* в интервале концентраций 10^{-5} – 10^{-8} М и антидепрессивной активностью *in vivo* в дозах 0,1–1 мг/кг внутривнутрино у крыс и мышей. Новый димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF гексаметилендиамид бис (*N*-ацетил-L-серил-L-лизина) (ГТ-106Ac), был сконструирован как аналог ГСБ-106 в процессе поиска минимальных фармакофорных элементов, необходимых для проявления нейротропной и антидепрессивной активности. Синтез пептида ГТ-106Ac был осуществлен методами классического пептидного синтеза в растворе с использованием метода активированных *N*-оксисукцинимидных эфиров по двум схемам с применением *Вос*/Z- и Z/*Вос*-стратегий защитных групп. По первой схеме получали биспептид [Boc-Lys(Z(Cl))₂-NH-(CH₂)₃]₂, который затем Boc-деблокировали с помощью HCl в диоксане и проводили наращивание пептидной цепи конденсацией с Boc-Ser(Bzl)-OSu. Далее Boc-деблокировали в аналогичных условиях и конденсировали продукт с Ac-OSu. Полученное соединение подвергали каталитическому гидрогенолизу и получали ГТ-106Ac, с общим выходом 44 %. В синтезе по схеме с использованием Z/*Вос*-стратегии получали активированные эфиры защищенных аминокислот: Z-Lys(Boc)-OSu и Z-Ser-OPfp. Наращивание пептидной цепи вели, как и в первой схеме с C-конца. Защитные карбобензоксигруппы у получаемых пептидов удаляли с помощью каталитического гидрогенолиза. На завершающей стадии бисдипептид обрабатывали трифторуксусной кислотой, переводили в ацетат и получали целевой миметик ГТ-106Ac с выходом 57 %.

Нейротропная активность ГТ-106Ac была выявлена в тесте *in vitro* с использованием культуры клеток HT-22 в условиях окислительного стресса в интервале концентраций 10^{-5} – 10^{-8} М. Эффект по выраженности был сопоставим с активностью самого нейротрофина BDNF. Антидепрессивная активность выявлена в тесте «выученная беспомощность» по Порсолту у мышей и проявлялась в дозах 1 и 5 мг/кг при внутривнутрино введении. Выраженность эффекта ГТ-106Ac (1 мг/кг) при однократном введении составляла около 30 % от эффекта трициклического антидепрессанта имипрамина в дозе 25 и сравнима с выраженностью эффекта ГСБ-106.

Таким образом, полученный нами дипептид ГТ-106Ac обладает выраженной нейротропной активностью *in vitro* и антидепрессивной активностью *in vivo* и является потенциальным лекарственным средством — антидепрессантом.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00596).

Эффективность и переносимость комбинированной и монотерапии тревожных расстройств препаратом селанк

Терещенко О. Н.¹, Гушанская Е. В.^{2,3}, Медведев В. Э.², Зуйкова Н. Л.², Кост Н. В.¹, Соколов О. Ю.¹, Мясоедов Н. Ф.^{1,4}

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФПКМР Медицинский институт РУДН, Москва, Россия

³ Психиатрическая больница № 13 Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГБНУ Институт молекулярной генетики РАН,

Москва, Россия

e-mail: oles1978@yandex.ru

Проведено сравнительное исследование эффективности и переносимости феназепама, селанка и комплексной терапии пептидом селанк и феназепамом при лечении тревожных расстройств (тревожно-фобических, тревожно-ипохондрических, соматизированных) у пациентов ($n = 100$) психоневрологического отделения Психиатрической больницы № 13 и городской клинической больницы № 71 Москвы.

Получены данные, подтверждающие наличие у селанка анксиолитического эффекта, умеренного ноотропного эффекта. Противотревожный эффект селанка по нивелированию реактивной тревоги сравним с феназепамом. При этом переносимость феназепама и селанка существенно отличается в пользу последнего (отмечались незначительные по количеству и выраженности нежелательные явления).

Отмечено ускорение наступления терапевтического эффекта феназепамом при оптимизации терапии селанком по HDRS. При комбинированной терапии селанк уменьшает выраженность ряда побочных эффектов, вызываемых феназепамом (нарушение концентрации внимания и памяти, астению, седацию, увеличение продолжительности сна, сексуальные дисфункции, эмоциональную индифферентность и ортостатизм). Совокупность терапевтической эффективности сочетанного применения селанка и феназепама и уменьшения побочного действия транквилизатора пептидом достоверно повышает качество жизни пациентов по шкале SF-36. Полученные данные позволяют расширить и оптимизировать терапевтические возможности расстройств тревожного спектра за счет использования селанка в качестве анксиолитического средства как в качестве монотерапии, так и коррекции нежелательных эффектов бензодиазепиновых препаратов.

Работа поддержана ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»» и грантами РФФИ

Воздействие мексидола на кровообращение сетчатки при возрастной макулодистрофии

Тилекеева У. М., Сайдахметова Ч. Т.

Кыргызская государственная медицинская академия,

Бишкек, Кыргызстан

e-mail: ulangul@mail.ru

Ведущими факторами риска развития возрастной макулярной дегенерации сетчатки (ВМД) являются: атеросклероз, артериальная гипертензия, изменения вегетативной нервной регуляции, в патогенезе которых лежат нарушения окислительно-восстановительных процессов, следовательно, эффективным препаратом может быть мексидол — антиоксидант, ингибитором свободных радикалов.

Эффективность воздействия мексидола на гемодинамику глаза при ВМД изучали у 23 пациентов (42 глаза), в возрасте от 44–80 лет. Распределение больных по группам: I — с 1 стадией, 10 больных (17 глаз); II — со 2 стадией, 3 пациента (5 глаз); III — с 3 стадией — 10 больных (20 глаз). Исследование кровотока в глазничной артерии проводили трансбульбарно, через закрытые веки с использованием: аппарата Logik 9, Toshiba Aplio SSA 770, датчика с непрерывным излучением, в режиме серой шкалы; спектрального цветового и энергетического доплеровского картирования. Гемодинамику глаза оценивали по С. И. Харлапу — глазничная артерия V_{\max} — $30,8 \pm 2,8$ см/с, V_{\min} $6,9 \pm 1,4$ см/с, RI — 71,0; PI — 1,4 (1992).

Состояние кровотока в глазничной артерии у больных 1, 2 и 3 стадией ВМД до начала курса лечения характеризовалось снижением V_{\max} — $13,35 \pm 2,3$ см/с, V_{\min} $5,9 \pm 0,7$ см/с, RI $53 \pm 0,1$, S/D $3,0 \pm 0,01$. Мексидол назначали по 2 мл 5 % раствора 1 раз в день внутримышечно, курс лечения 20 дней. После приема мексидола среднее значение максимальной скорости кровотока в глазничной артерии у больных 1 стадии достигало V_{\max} $39,57 \pm 7,82$ см/с минимальное — $13,59 \pm 2,71$ см/с; 2 стадии соответственно V_{\max} — $16,5 \pm 0,69$ см/с, V_{\min} — $7,1 \pm 1,76$ см/с; на 3 стадии соответствен-

но, максимальное — $12,58 \pm 1,51$ см/с, а минимальное — $6,47 \pm 0,42$ см/с.

Выводы.

1. Применение антиишемического антиоксиданта мексидола вызывает улучшение кровообращения в глазничной артерии, сосудах сетчатки и зрительного нерва на всех стадиях ВМД, но более эффективно применение препарата на I стадии.

2. Целесообразно включение мексидола в комплексную патогенетическую терапию пациентов на всех стадиях ВМД, так как в сетчатке преобладают реакции трансаминирования, связанной с наличием цитрата, оксалоацетата и α -кетоглутарата.

Исследование некоторых нейротропных свойств нового вещества с актопротекторной активностью

Трошина М. В., Иванова Т. Г., Цублова Е. Г., Яснецов Вик. В., Скачилова С. Я.

*Брянская государственная инженерно-технологическая академия, Брянск, Россия; Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Московская область, Старая Купавна, Россия
e-mail: fly_1991@mail.ru*

Важным фактором, определяющим адекватное использование лекарственных средств, является нормальное функционирование центральной нервной системы (ЦНС) у человека и животных. Особенно значимо это при разработке лекарственных препаратов, обладающих актопротекторными свойствами, применяемых при воздействии различных экстремальных факторов. Поэтому исследование влияния на ЦНС новых химических соединений, обладающих способностью повышать физическую работоспособность животных в обычных и экстремальных условиях, является актуальным.

В серии опытов тестировали новое производное аминокислот ЛХТ-4-97, обладающее актопротекторными свойствами. Индивидуальное поведение мышей изучали по методике свободного поведения в тесте «открытое поле» (Пошивалов В. П., 1982, 1986). Рассчитывали объем паттернов и вероятность перехода одного элемента в другой. На их основе выделяли, а затем анализировали интегральные характеристики индивидуального поведения: эмоциональную реактивность, эмоциональную тревожность, ориентировочно-исследовательскую активность и коэффициент подвижности. Эксперименты проводили в обычных условиях и после воздействия физической нагрузки. Результаты обрабатывали статистически.

Было установлено, что ЛХТ-4-97 в обычных условиях практически не изменял структуру индивидуального поведения мышей. Анализ паттернов и интегральных характеристик указывает на частичное устранение стрессующего влияния физической нагрузки с сохранением негативного эмоционального компонента поведения.

Влияние иммунного статуса организма на церебропротекторные эффекты при ишемии ГМ

Тюренок И. Н., Филина И. С., Волотова Е. В., Куркин Д. В., Бакулин Д. А.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия
e-mail: fibfuv@mail.ru*

Известно, что на развитие патофизиологических процессов, вызванных ишемией головного мозга, значительное влияние оказывает состояние иммунной системы организма. Предполагается, что фармакологическая модуляция иммунного ответа может улучшить прогноз заболевания и существенно повысить эффективность базисной терапии. Целью настоящего исследования было изучение влияния иммунного статуса организма на течение ишемии ГМ и эффективность церебропротекторных средств.

Было установлено, что необратимая окклюзия общих сонных артерий (ООСА), смоделированная при иммуносупрессии приводит к повышению общей летальности, степени выраженности неврологического дефицита, а также в большем угнетении двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных и снижении мышечного тонуса. В аналогичном эксперименте

ООСА в условиях активации иммунной системы приводит к уменьшению количества летальных исходов, выраженности неврологического дефицита выживших животных после ишемии головного мозга и их большей двигательной активности.

В нашем исследовании мы определяли влияние иммунитета на эффективность церебропротекторного действия ЛС (фенибута и церебролизина) у животных с ишемией ГМ. Было установлено, что фенибут у животных на фоне активации иммунитета уменьшает смертность и неврологический дефицит после двусторонней окклюзии общих сонных артерий, а у животных с подавленным иммунитетом наблюдается терапевтический эффект значительно ниже. Напротив, препарат церебролизин улучшал исход ишемического поражения ГМ на фоне иммуносупрессии, а на фоне активации иммунитета его церебропротекторные свойства были существенно меньше. Положительные эффекты фенибута и церебролизина согласуются с их влиянием на мозговой кровоток.

Выводы. 1. Состояние иммунной системы может оказывать выраженное влияние на течение ишемии головного мозга. Так, при иммуносупрессии летальность и неврологический дефицит у выживших животных после двусторонней окклюзии общих сонных артерий повышается, а при активации иммунитета, наоборот снижается.

2. Церебролизин при подавлении иммунитета оказывает более выраженное церебропротекторное действие, чем при активации, а фенибут наоборот.

Технология персонифицированной противотромботической терапии

Удуд В. В.^{1,2}, Соловьев М. А.¹, Тютрин И. И.¹, Бородулина Е. В.¹, Дыгай А. М.¹

*¹ ФГБНУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томск, Россия
² ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия
e-mail: udutv@mail.ru*

Цель. Представление технологии персонифицированной оценки системы регуляции агрегатного состояния крови при назначении противотромботической терапии (блокаторов ЦОГ-1, АДФ рецепторов и фосфодиэстеразы).

Методы. Новая технология и аппаратная оснащенность оценки гемостатического потенциала — низкочастотный пьезотромболастограф (аппаратно-программный комплекс АРП-01 М «Меднорд», Россия, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767).

Результаты. Оценка гемостатического потенциала при назначении противотромботической терапии должна проводиться в цельной крови, индивидуально для каждого пациента и в режиме «Point-of-care testing». Только проба цельной крови, содержащая аликвоты лекарственных средств, продуцентов эндотелия (реализующих эффекты в ограниченном времени), форменных элементов крови и факторов гемостаза, используемая для оперативного анализа, позволяет получать объективную информацию о «срезе» состояния ГП. Для оптимизации персонифицированной противотромботической терапии изучены специфические и плейотропные эффекты различных групп антиагрегантов на всех этапах фибриногенеза. Выявлено, что на начальных этапах гемокоагуляции (инициации/амплификации) выраженный специфический антиагрегантный эффект блокаторов ЦОГ-1 и АДФ рецепторов сопровождается усилением тромбиновой активности, но формированием хронометрической гипокоагуляции к моменту образования поперечно-сшитого фибрина. Блокатор фосфодиэстеразы, проигрывая в специфическом антиагрегантном эффекте блокаторам ЦОГ-1 и АДФ рецепторов, в меньшей степени влияет на изменение тромбиновой активности, обеспечивая хронометрическую и структурную гипокоагуляцию на всех этапах фибриногенеза. Эти моменты должны приниматься во внимание при назначении антиагрегантов для коррекции имеющихся нарушений гемостатического потенциала. При мониторинге и контроле антиагрегантной терапии у пациентов при оценке специфических эффектов и определением ее влияния на гемостатический потенциал цельной крови рекомендуется использование метода НПТЭГ, так как позволяет врачу в режиме реального времени

оценить влияние препаратов на все этапы фибриногенеза. Выявленные различия в плейотропных эффектах изучаемых антиагрегантов диктуют необходимость тщательного подбора препаратов при их включении в программы противотромботической терапии. Так в случаях выявленного усиления тромбиновой активности патогенетически оправдано назначение блокаторов фосфодиэстеразы. С учетом влияния препаратов на все этапы фибриногенеза применение антиагрегантов должно быть основано на результатах индивидуальной оценки гемостаза. Полученные результаты наглядно демонстрируют участие анализируемых антиагрегантов (специфический эффект) в изменении гемостатического потенциала цельной крови (плейотропный эффект), неравнозначно влияющих на его результирующую — фибриногенез, что должно учитываться при персонализированной фармакотерапии.

В качестве методики выбора при проведении персонализированной терапии рекомендуется использовать технологию низкочастотной пьезотромбоэластографии, как метода получения онлайн информации о состоянии гемостатического потенциала в режиме «Point-of-care testing».

Изучение влияния электросудорожной терапии на депрессивно-подобное поведение и когнитивные функции крыс в модели воздействия ультразвуковых волн переменной частоты

Ушакова В. М., Зубков Е. А., Морозова А. Ю., Иноземцев А. Н., Чехонин В. П.

*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; Федеральный медицинский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского Минздрава РФ, Москва, Россия
e-mail: scobelevavm@gmail.com*

В настоящее время депрессия является одним из самых распространенных психических заболеваний во всем мире. Одним из методов коррекции депрессивных расстройств является электросудорожная терапия (ЭСТ). Однако было показано, что наряду с положительным стимулирующим действием ЭСТ может приводить к временной амнезии. Поэтому целью нашего исследования стало изучение влияния ЭСТ на депрессивно-подобное поведение и когнитивные функции крыс в модели воздействия ультразвуковых волн переменной частоты.

Работа проводилась на самцах беспородных крыс и крыс линии Sprague–Dawley. Моделирование депрессивно-подобного состояния осуществлялось при помощи воздействия ультразвуковых волн переменной частоты (20–45 кГц) на протяжении 21 дня. После моделирования проводилась ЭСТ в течение 10 дней (70 мА, 50 Гц, 500 мкс). Поведение крыс оценивалось в тестах распознавание объекта, водный лабиринт Морриса, тест Порсолта, тест социального интереса. Измерялся уровень фракционной анизотропии мозолистого тела мозга крыс методом диффузной тензорной трактографии мозолистого тела.

По результатам поведенческих тестирований амнестического эффекта ЭСТ не было обнаружено. В тесте распознавание объекта было показано снижение индекса дискриминации для группы с депрессивно-подобным расстройством, которое возвращалось к контрольным значениям после ЭСТ. В тесте водный лабиринт Морриса было показано снижение времени поиска платформы, а также увеличения времени нахождения в отсеке, где располагалась платформа, для крыс после применения терапии. Было выявлено противодепрессивное действие ЭСТ, выражающееся в коррекции увеличенной длительности иммобилизации, а также сниженного времени социальных контактов для крыс после моделирования депрессивно-подобного состояния. Было обнаружено увеличение фракционной анизотропии трактов мозолистого тела после применения ЭСТ при депрессивно-подобном расстройстве.

Таким образом, в работе было показано противодепрессивное влияние электросудорожной терапии, не сопровождающееся нарушениями когнитивной сферы, в модели воздействия ультразвуковых волн переменной частоты при используемых настройках.

Антидепрессивное и анксиолитическое действие меглумаина натрия сукцината при аллоксановом диабете

Файзуллин Р. М., Ермакова С. Г.

*ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия
e-mail: rustam-m5e34@list.ru*

Изучено влияние производного янтарной кислоты меглумаина натрия сукцината (реамберина) на аффективные расстройства при аллоксановом диабете у крыс. Меглумаина натрия сукцинат вводили внутривенно один раз в сутки на протяжении 7 дней в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг, начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана. Транквилизирующий и антидепрессивный эффект изученного препарата оценивали через сутки после заключительного введения. Об анксиолитическом действии судили по изменениям поведения крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте» (ПКЛ), об антидепрессивном действии — по изменениям длительности «поведения отчаяния» в тесте R. Porsolt. Введение меглумаина натрия сукцината в прямой зависимости от дозы увеличивало продолжительность пребывания крыс с аллоксановым диабетом в открытых рукавах ПКЛ. Средняя доза этого ЛС (25 мг/кг) вызывала наименьшее увеличение времени пребывания на центральной площадке ПКЛ. Наиболее выраженный прирост соответствующих показателей наблюдался при использовании максимальной и, особенно, минимальной дозы. Последняя увеличивала абсолютные и относительные параметры длительности нахождения на центральной площадке ПКЛ не только по сравнению с группой «аллоксановый диабет — контроль», но и относительно «интактного контроля» ($p = 0,034$). Использование минимальной дозы меглумаина натрия сукцината обеспечивало также развитие наиболее выраженного антидепрессивного эффекта. Это проявилось самой заметной редукцией «поведения отчаяния» крыс с аллоксановым диабетом при курсовом введении меглумаина натрия сукцината в дозе 12,5 мг/кг и прогрессивным уменьшением его тимоаналептического эффекта по мере нарастания дозы.

В серии экспериментов на мышах с аллоксановым диабетом устойчивость животных к депрессогенному воздействию оценивали по длительности «поведения отчаяния» в 6-минутном тесте подвешивания за хвост по Steru. Семикратное введение эквивалентных доз меглумаина натрия сукцината мышам с аллоксановым диабетом выявило лишь тенденцию к уменьшению длительности «поведения отчаяния». Максимальное проявление антидепрессивного эффекта меглумаина натрия сукцината при аллоксановом диабете у мышей отмечено при двухнедельном введении препарата в относительно высоких дозировках. Полученные результаты позволяют рассматривать меглумаина натрия сукцинат в качестве эффективного средства коррекции тревожно-депрессивных нарушений при аллоксановом диабете.

Сравнительная оценка влияния некоторых лекарственных препаратов с психотропным действием на ЦНС экспериментальных животных на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом аспекте

Филиппов И. Ю., Филиппова Е. В., Бакуринских А. А.

*Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
e-mail: evfilippova@mail.ru*

Алкогольная зависимость является одной из основных социальных проблем России. Средняя продолжительность жизни у людей, злоупотребляющих алкоголем почти на 20 лет меньше, чем у остальной части общества. Хронические алкогольные интоксикации приводят к тяжелым осложнениям, большая часть которых приходится на ишемическую болезнь сердца, поражения сердечно-сосудистой системы и головного мозга. Причем основное время осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы приходится на ночные и утренние часы.

Цель работы состоит в выявлении способа предупреждения факторов, послуживших причиной смерти во время лечения от алкоголизма в ночное и утреннее время суток.

Исследование проведено на белых лабораторных крысах. Отдельным группам особей вместо воды был предоставлен этиловый спирт, в концентрации 12 %. Исследуемые препараты (дроперидол, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, этилметилгидроксипиридина сукцинат) вводили крысам внутривенно в течение 10 дней, после чего крыс помещали в «открытое поле» в двухсуточном режиме для исследования поведенческих реакций. Впоследствии животных подвергли патоморфологическому исследованию.

В ходе эксперимента выявлено, что наилучшим адаптогенным влиянием обладает этилметилгидроксипиридина сукцинат, поскольку десинхронизирует ритм, так как является стимулятором центральной нервной системы. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и дроперидол являются угнетающими средствами, вызывающими синхронизацию показателей, что говорит об их стрессогенном эффекте. Дроперидол на фоне алкоголя оказывает более выраженное угнетающее действие на животных, в то время как этилметилгидроксипиридина сукцинат вызывает повышение ориентировочно-исследовательской активности алкоголизованных крыс, что свидетельствует о его способности нивелировать угнетающие влияния дроперидола. В ходе гистоморфологического исследования установлено, что на фоне хронической алкогольной интоксикации дроперидол и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, в отличие от этилметилгидроксипиридина сукцината, вызывают поражение миокарда, что в условиях риска острой сердечной недостаточности на фоне алкогольной болезни свидетельствует о необходимости включения этилметилгидроксипиридина сукцината в стандарты оказания наркологической помощи.

Моделирование зависимости «концентрация – эффект» в антибиотикотерапии: новые подходы

Фирсов А. А.

*ФГБНУ «НИИНА», Москва, Россия
e-mail: kindyn@gmail.com*

Установление взаимосвязей между антимикробным эффектом (АМЭ) и концентрацией антибиотика осложнено неоднородностью «мишени» — активностью одного и того же препарата по отношению к разным микроорганизмам может быть неодинаковой. С целью уменьшения размерности задачи АМЭ сопоставляют не с концентрацией антибиотика как таковой, а с ее отношением к минимальной подавляющей концентрации (МПК), характеризующей чувствительность патогенных бактерий к антибиотикам. Для установления зависимости АМЭ от фармакокинетических переменных, отнесенных к МПК, все шире применяется фармакокинетико-фармакодинамическое моделирование. Его основным инструментом стали динамические системы, которые позволяют изучать кинетику гибели бактерий при моделировании *in vitro* фармакокинетических профилей, реализуемых у человека. С помощью таких систем оказалось возможным прогнозировать не только воздействие антибиотиков на патогенные бактерии, но и развитие антибиотикорезистентности при клинических режимах введения препаратов. Исследования, проведенные в ФГБНУ «НИИНА», привели к созданию оригинальных методических подходов к фармакокинетико-фармакодинамическому моделированию, включая интегральную оценку кинетических кривых, установлению общего вида зависимости АМЭ от площади под кривой «концентрация антибиотика — время» (AUC), отнесенной к МПК, прогнозированию эквивалентных AUC/МПК для фторхинолонов, липо- и гликопептидов, макролидов, оксазолидинонов. Тот же подход позволил впервые установить вид зависимости селекции резистентных бактерий от моделируемых значений AUC/МПК, получить прямые доказательства применимости новой концепции «окна резистентности» (Mutant Selection Window — MSW) для прогнозирования селекции резистентных мутантов патогенных бактерий при клинических схемах антибиотикотерапии, а также оценить прогностический потенциал отношения AUC к концентрации антибиотика, предотвращающей такую селекцию (Mutant Prevention Concentration — MPC) применительно к АМЭ фторхинолонов в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Анализ ультразвуковой вокализации лабораторных животных как новый метод доклинических исследований нейробиотропных средств

Фокин Ю. В.

*ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы, Россия
e-mail: scbmt@yandex.ru*

В последние годы сотрудниками НЦБМТ ФМБА России проводится поиск новых биологических методов исследования различных аспектов действия фармакологических препаратов, влияющих на психоэмоциональную сферу. В частности, метод регистрации ультразвуковой вокализации (УЗВ) животных. Данный феномен УЗВ был обнаружен у всех исследованных видов лабораторных животных (крысы, мыши, хомяки, морские свинки, кролики, мини-свиньи, макаки-резусы), а также был установлен и в отношении человека. Было показано, что УЗВ животных и человека является не только коммуникативной особенностью, но и отражением таких аффективных состояний как комфорт/дискомфорт, тревожность, агрессия и др. Установлено, что доминирование УЗВ в диапазоне 20 – 30 кГц свидетельствует о негативных аффективных состояниях, тогда как УЗВ в более высокочастотном диапазоне (35 – 45 кГц) отражает позитивные аффективные состояния при действии психотропных средств.

Изменение нейромедиаторного пейзажа, вызванное действием фармакологических препаратов, способствующих накоплению в мозге ацетилхолина, норадреналина, серотонина, дофамина и ГАМК (галантамин, атомоксетин, сертралин, наком и аминалон соответственно), влияет на характер проявления УЗВ за счет преобразования частотных характеристик и их спектральной мощности, а также коррелирует с изменением характера поведенческих реакций. Психотропные препараты способны вызывать позитивное (анксиолитическое, седативное) действие на крыс, отражающееся в характерном для разных средств профиле УЗВ. Это действие наблюдается уже после нескольких доз препарата и сохраняется в течение всего курса применения.

Исследовано влияние алкоголя на параметры УЗВ животных. Разные дозы этанола, вводимого крысам, могут отражать признаки эйфории и дистресса. Абстинентный синдром у животных и человека характеризуется резким усилением мощности в области высоких частот (50 – 70, 90 – 100 кГц) и доминированием в УЗВ частотного диапазона 20 – 30 кГц. Данная модель исследования может быть рекомендована для доклинических испытаний средств лечения алкогольной зависимости.

Определение психоэмоционального состояния животных и человека на основе анализа их вокализации в ультразвуковом диапазоне и корреляции с поведенческими признаками является новым, высокоинформативным методом исследований нейробиотропных средств.

Некоторые подходы к анализу эмоциональных нарушений при непсихотических психических расстройствах

Хруленко-Варницкий И. О.

*ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия
e-mail: i_khroulenko@mail.ru*

Формирование ведущих клинических проявлений у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (НПР) предполагает нарушения у них эмоционального реагирования. При этом в эмоциональной сфере доминируют три основные негативные эмоции человека: тревога, печаль и гнев. Тревога и печаль (депрессия), как ведущие эмоциональные феноменологические проявления, изучены достаточно подробно, в то время как гневу и ярости уделяется недостаточное внимание, их чаще оценивают в качестве дополнительного компонента депрессии и тревоги. В ряде же случаев они сопровождаются агрессивными действиями, становятся признаками «третьей основной негативной эмоции», изменяют состояние эмоциональной сферы и определяют суть ведущего симптомокомплекса при личностных декомпенса-

циях и обострениях НПР. Системное клинико-психологическое, психофизиологическое, вегетологическое и нейрофизиологическое изучение состояния активирующих систем мозга, как биологической основы эмоциональных нарушений, протекающих с повышенной эмоциональной возбудимостью, раздражительностью, гневливостью с элементами агрессивности, их связи с показателями болезненного состояния, актуально и информативно при дифференцированной диагностической оценке, решении прогностических задач и индивидуализации терапии больных с эмоциональными расстройствами.

Многофакторное исследование с использованием разработанного и апробированного комплекса методов выполненное нами у пациентов с НПР и выраженными эмоциональными нарушениями, проявляющимися в виде эмоциональной возбудимости, установило общность ряда их клинических и психофизиологических характеристик, имеющих неспецифический, вне нозологический характер. Это позволяет рассматривать эмоциональную возбудимость, как самостоятельный феномен, не всегда связанный с другой, психопатологической частью психических нарушений. Нейрофизиологические результаты подтверждают особенности функциональной активности различных областей мозга больных, коррелирующие с наличием повышенной эмоциональной возбудимости, характеристиками ее клинических проявлений и течения заболевания — наиболее рельефно проявляющиеся на фоне стрессовых нагрузок. Полученные данные могут использоваться для индивидуализации комплексной психотерапии больных с НПР, а также в профотборе и профилактике у лиц особых профессий.

Эхокардиография на мелких животных как инструмент для разработки трансляционных моделей патологических состояний сердечно-сосудистой системы

Цорин И. Б., Крыжановский С. А., Вититнова М. Б., Столярук В. Н., Ионова Е. О.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: tsorinib@yandex.ru*

Создание новых оригинальных высокоэффективных кардиотропных лекарственных средств является одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед современной фармакологией. Решение этой проблемы требует комплексного подхода, включающего в себя поиск новых оригинальных биомиметических, внедрение новых методических приемов, в том числе и неинвазивных, позволяющих в динамике в реальном масштабе времени оценить состояние сердечно-сосудистой системы, а также разработку трансляционных моделей, максимально воспроизводящих патологические состояние, наблюдаемые в клинике. Одним из возможных подходов к решению этой проблемы является использование эхокардиографии на мелких животных. Такой подход позволяет в динамике оценить состояние внутрисердечной гемодинамики, этапы формирования ремоделирования желудочков сердца и т.д., что позволяет не только изучить этапы формирования патологического процесса, но и на основе полученных данных разработать трансляционные модели, воспроизводящие коронаро- и некоронарогенные поражения сердечной мышцы. В плане реализации сказанного нами в модельных экспериментах на крысах с передним трансмуральным инфарктом миокарда, были оценены этапы формирования сердечной недостаточности. Для этой цели эхокардиографические показатели определяли на 2-е, 7-е, 14-е, 28-е, 56-е и 92-е сутки после воспроизведения инфаркта миокарда. Показано, что в первые 2–3 недели у всех животных наблюдается снижение фракции выброса (ФВ). В более поздний период у 30 % крыс происходит относительное увеличение насосной функции сердца, а у 70 % ФВ или динамически снижается или остается на прежнем уровне, однако во всех случаях наблюдается увеличение систолического и диастолического объемов левого желудочка. Эти данные свидетельствуют о том, что также как и в клинике, у части животных (30 %) формируется коронарокардиосклероз без видимых явлений сердечной недостаточности, а у остальных — дилатационная сердечная недостаточность. В качестве модели некоронарогенного токсического повреждения миокарда динамические эхокардиографические исследования были проведены на крысах,

длительное время подвергавшихся принудительной алкоголизации. Показано, что эхокардиографическая картина, наблюдаемая у больных, страдающих алкогольной кардиомиопатией, формируется к концу 24 недели непрерывной алкоголизации. Результаты эхокардиографии подтверждены данными морфометрических и гистологических исследований. Таким образом, эхокардиография на мелких животных не только позволяет динамически оценить этапы формирования патологического процесса, но и может составить основу для разработки трансляционных моделей.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 13-04-00464).

Афобазол как кардиопротектор при алкогольной кардиомиопатии

Цорин И. Б., Колик Л. Г., Ионова Е. О., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Надорова А. В., Варков А. И., Крыжановский С. А.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: tsorinib@yandex.ru*

Установлено, что алкогольная кардиомиопатия (АКМП) является основной причиной избыточной летальности больных, страдающих хроническим алкоголизмом. Представлялось интересным изучить на разработанной нами трансляционной модели АКМП возможности использования оригинального отечественного агониста σ_1 -рецепторов афобазола, обладающего выраженной кардиопротективной активностью, для лечения данной патологии. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах, которых рандомизировали на две группы: 1-я — интактные животные; 2-я — крысы, которые в качестве единственного источника жидкости в течение 24 недель получали 10 % раствор этанола. По окончании 24-й недели алкоголизацию животных прекращали и вновь рандомизировали их на 2 подгруппы — 2а и 2б. Крысам подгруппы 2а в течение 28 дней вводили афобазол в дозе 15 мг/кг/сут в/б, а животным подгруппы 2б и интактным крысам — по аналогичной схеме эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида. Эхокардиографические измерения осуществляли по окончании 24-й недели алкоголизации и через сутки после последней инъекции. Определение порога электрической фибрилляции желудочков сердца (ПЭФЖ), гистологические и морфометрические исследования выполняли по окончании 28-й недели эксперимента. Показано, что у крыс, потреблявших этанол, по сравнению с интактными животными, были значительно снижены фракции выброса (ФВ) и укорочения миокарда (ФУ) и увеличен конечно-систолический размер левого желудочка, что свидетельствует о формировании дилатационной АКМП. У контрольных алкоголизованных крыс в период с 24-й по 28-ю неделю наблюдения не было отмечено каких-либо существенных изменений ФВ и ФУ, тогда как у крыс, получавших афобазол, эти показатели к моменту окончания терапии статистически были значимо выше, чем в контроле. Согласно результатам морфометрии у контрольных крыс со сформировавшейся АКМП, по сравнению с интактными животными, значительно увеличены площади полостей обоих желудочков и максимальный диаметр полости левого желудочка. У животных, получавших афобазол, в отличие от контрольных крыс, наблюдается статистически значимое обратное ремоделирование миокарда. Микроскопическая картина миокарда контрольных крыс, потреблявших алкоголь, свидетельствует о наличии у них АКМП, в частности, наблюдается жировая дистрофия миокарда. В группе крыс, получавших афобазол, признаки жировой дистрофии миокарда были отмечены лишь у двух животных. ПЭФЖ у контрольных алкоголизованных крыс был значительно снижен, по сравнению с интактными животными. У крыс, получавших афобазол, этот показатель не отличался от такового у интактных животных. Таким образом, в условиях АКМП агонист σ_1 -рецепторов афобазол оказывает выраженное кардиопротективное действие.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 13-04-00464).

Подходы к индивидуализации дозирования средств для наркоза при лапароскопической холецистэктомии — путь из прошлого в будущее

Чуенкова Е. А., Зиганшина Л. Е.

Казанский федеральный университет, Казань, Россия,
e-mail: lezign@gmail.com

Анестезиологическая летальность продолжает оставаться проблемой, несмотря на разнообразие систем мониторинга — использования методов оценки адекватности общей анестезии. Это определяется сложностью дозирования анестетиков для достижения идеального баланса ноцицепция-антиноцицепция. Существуют доказательства неадекватности применения субанестезирующих доз средств для наркоза, одновременно персистирует мнение о необходимости их уменьшения для сокращения длительности периодов постнаркозной реабилитации. Мы предприняли попытку изучения зависимости длительности периодов постнаркозной реабилитации от разных факторов на большом клиническом материале в формате фармакоэпидемиологического исследования. Проведено ретроспективное выборочное фармакоэпидемиологическое исследование по данным из 585 наркозных карт архива Республиканской клинической больницы МЗ РТ (1997 – 2004) по анестезиологическому обеспечению лапароскопической холецистэктомии с созданием электронной базы данных. Выявление факторов, влияющих на длительность периодов постнаркозной реабилитации, проводили с применением процедуры многофакторного анализа. Фенотипирование по суммарной окислительной способности печени проводили с помощью антипиринового теста (по Brodie 1949 в дальнейшей нашей модификации) в группах из 95 и 27 пациентов после получения их информированного согласия. Показано отсутствие влияния возраста и пола пациентов на длительность периодов постнаркозной реабилитации. Величины доз тиопентала натрия, промедола и кетамина влияли на эти показатели не более чем на 12 %. При сравнении длительности периодов постнаркозной реабилитации у 95 пациентов с различной суммарной окислительной способностью печени показано, что все исследованные временные интервалы были больше у «средне-медленных метаболизаторов», чем у «быстрых». При этом дозы промедола и тиопентала натрия не различались у пациентов в зависимости от их принадлежности к тем или другим «метаболизаторам». При дозировании тиопентала натрия и промедола врачом-исследователем 27 пациентам на основании результатов их антипиринового теста, проведенного заранее, не обнаружили различия в длительности периодов постнаркозной реабилитации. Результаты обосновывают целесообразность использования и дальнейшего изучения простого, дешевого и информативного теста — антипиринового — для индивидуального дозирования средств для наркоза при проведении лапароскопической холецистэктомии.

Созревание грелиновой системы в пренатальный и ранний постнатальный периоды при хронической алкоголизации

Шабанов П. Д., Айрапетов М. И., Хохлов П. П., Бычков Е. Р., Сексте Э. А., Лебедев А. А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Мезокортиколибическая дофаминергическая система определяет положительное подкрепление и во многом формирование алкогольной и наркотической зависимости. Ее функционирование модулируют разные нейропептиды (нейрокинины, орексина, грелин). Целью работы было изучение уровня дезацетилгрелина в сыворотке крови и экспрессии мРНК грелинового рецептора в структурах мозга у крыс в онтогенезе в условиях хронической алкоголизации.

Методы. Опыты выполнены на 50 взрослых крысах самцах и самках Вистар массой 200 – 220 г, 52 плодах крыс и 120 крысятах в возрасте 4, 10 и 17 дней жизни (всего 222 крысы). Самок крыс в течение всего срока беременности (21 – 22-й день), подвергали полунасильственной алкоголизации 15 %-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости. Половину живот-

ных после рождения ими детенышей переводили на водный режим, вторую половину крыс продолжали алкоголизировать до 17-го дня постнатального развития крысят. Беременных крыс на 13-й и 17-й дни гестации декапитировали, извлекали плоды, у них выделяли мозг. Аналогично выделяли мозг у крысят в возрасте 4, 10 и 17 дней жизни.

Результаты. В раннем постнатальном развитии отмечается рост уровня сывороточного грелина. На 4-й день после рождения в контрольной группе содержание грелина в сыворотке составляет $5,49 \pm 0,09$ нг/мл и на 17-й день достигает $9,50 \pm 2,29$ нг/мл. Алкоголизация матерей приводит к снижению уровня дезацетилгрелина в сыворотке в ранний постнатальный период у плодов. На 17-й день после рождения у них выявлялось достоверное снижение уровня сывороточного грелина по сравнению с контролем соответственно до $5,36 \pm 0,05$ нг/мл при алкоголизации во время беременности и кормления и $5,69 \pm 0,19$ нг/мл при отмене алкоголя после рождения детенышей. Однако экспрессия мРНК грелина в мозге компенсаторно увеличивается. На 17-й день после рождения у них выявлялось достоверное увеличение уровня экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге по сравнению с контролем соответственно до $1,97 \pm 0,25$ при алкоголизации во время беременности и кормления, и до $2,16 \pm 0,32$ при отмене алкоголя после рождения детенышей. Это свидетельствует о нарушении формирования грелиновой системы и ее дисрегуляции в форме снижения уровня грелина сыворотки и увеличения экспрессии мРНК рецептора в структурах мозга.

Нейропептиды грелин и орексин участвуют в подкрепляющих эффектах психоактивных веществ разного механизма действия

Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Морозов В. И., Роик Р. О.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия
e-mail: pdshabanov@mail.ru

В опытах на крысах самцам Вистар исследовали подкрепляющие эффекты антагонистов OX1R рецепторов орексина SB-408124, грелина [D-Lys³]-GHRP-6, NMDA рецепторов МК-801 и фенциклидина, D2 рецепторов дофамина сульпирида, а также агониста опиоидных рецепторов тримеперидина в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса. SB-408124 и [D-Lys³]-GHRP-6 вводили в желудочки мозга (в/ж) в дозе 5 мкг, остальные препараты внутривенно (в/в).

При системном введении непрямого адреномиметик фенамин (1 мг/кг, в/в) на 49 %, антагонист NMDA рецепторов фенциклидин (3 мг/кг) на 71 %, агонист опиоидных рецепторов тримеперидин на 52 %, а антагонист D₂ рецепторов дофамина сульпирид (5 мг/кг) на 13 % повышали частоту нажатий педали в камере Скиннера (FR режим). В дозе 20 мг/кг сульпирид на 58 % снижал частоту реакции самостимуляции и на 38 % повышал пороги реакции самостимуляции. Антагонисты орексина и грелина при внутримозговом введении умеренно снижали самораздражение мозга. То есть, при системном введении фенамин, фенциклидин и тримеперидин неизменно повышали подкрепляющие свойства реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Было показано, что применение низкой дозы сульпирида (5, но не 20 мг/кг) не вызывало снижения фоновых значений реакции самостимуляции и не блокировало психоактивирующие свойства непрямого адреномиметика фенамина. Сами пептиды орексин А и грелин при внутримозговом и интраназальном введении не меняли основных показателей реакции самостимуляции. На фоне блокады OX1R рецепторов орексина антагонистом SB-408124 (5 мкг, в/ж) фенамин, фенциклидин и тримеперидин снижали свое активирующее действие на реакцию самостимуляции. Антагонист грелина [D-Lys³]-GHRP-6 в этих условиях также снижал подкрепляющие свойства психостимуляторов (фенамина). Сульпирид в низкой дозе (5 мг/кг, в/в) на фоне блокады рецепторов OX1R орексина антагонистом SB-408124 (5 мкг, в/ж) блокировал активирующее действие фенамина, фенциклидина и тримеперидина. Следовательно, определяется выраженный функциональный синергизм в действии антагонистов D₂ рецепторов дофамина и антагонистов орексина OX1R, который может быть связан с обра-

зованием димерных структур рецепторов, функционирующих от-
лично от обычных мономерных структур.

Экспериментальные модели алкогольной зависимости: сравнительный анализ экспрессии генов, контролирующих функциональное состояние дофаминовой системы мозга

*Шамакина И. Ю., Анохин П. К., Шагиахметов Ф. Ш.,
Проскуракова Т. В., Шоханова В. А., Ульянова Е. В.*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии» им. В. П. Сербского МЗ РФ,
Москва, Россия
e-mail: shamakina@yahoo.com*

Поиск фармакологических средств, нормализующих дофами-
нергическую нейротрансмиссию, для профилактики и лечения
алкогольной зависимости представляет сложную и до сих пор не
решенную задачу. Одним из перспективных направлений исследо-
ваний можно считать идентификацию нейрональных систем
отрицательной обратной связи, в роли которой выступают, пре-
жде всего, D₂-ауторецепторы и опиоидные пептиды — динорфин и
ноцицептин. В настоящей работе были изучены изменения экс-
прессии генов, кодирующих препродинорфин (ppDyn), препро-
ноцицептин (ppNoc), дофаминовые (DRD1, DRD2) и опиоидные
κ- (KOP), μ- (MOP) и ноцицептиновый (NOP) рецепторы, в струк-
турах мезолимбической системы крыс в экспериментальной мо-
дели алкогольной зависимости. Начиная с 60-го дня жизни кры-
сы-самцы (Wister) находились в индивидуальных клетках в усло-
виях «свободного выбора» (10 % раствор этанола/вода). Потребление
алкоголя оценивали как отношение выпитого алко-
голя к общему объему потребляемой жидкости. Через 3 месяца
животных декапитировали и извлекали средний мозг, вентраль-
ный стриатум, гипоталамус, миндалину. Определение уровней
мРНК в структурах мозга проводили методом полимеразной цеп-
ной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Были выде-
лены две группы животных, различающиеся по динамике потре-
бления этанола — группа 1 — с постоянно низким уровнем по-
требления (0,21 ± 0,018 в начале и 0,19 ± 0,016 — в конце
эксперимента) и группа 2 — с растущими показателями потре-
бления (0,18 ± 0,016 и 0,38 ± 0,02 соответственно). У животных вто-
рой группы были обнаружены достоверные изменения уровней
мРНК: в среднем мозге — снижение мРНК KOP, в миндалине —
снижение мРНК KOP, ppDyn, ORL1, в стриатуме — снижение
мРНК ppDyn, DRD1 и DRD2 и повышение уровней мРНК MOP
по сравнению с животными 1-й группы. Обнаруженные измене-
ния экспрессии генов будут обсуждаться в докладе с точки зрения
механизмов долговременных нейроадаптивных изменений в ме-
золимбической системе, лежащих в основе роста потребления ал-
коголя, и перспектив использования динорфин/κ-опиоидной и но-
цицептиновой систем мозга в качестве мишеней в терапии алко-
гольной зависимости.

Фармакогенетические подходы к лечению эпилепсий

Шарков А. А., Дадали Е. Л., Белоусова Е. Д.

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
e-mail: a.a.sharkov@yandex.ru*

Эпилепсия является широко распространенной и, безусловно,
социально значимой группой заболеваний, затрагивая по разным
источникам от 0,5 до 1 % населения. На сегодняшний день на
рынке присутствует огромное количество противосудорожных
лекарственных веществ, и их число неуклонно растет. Стоит
отметить, что значительная часть эпилепсий (60 – 70 %) подда-
ется лечению, не приводя к грубому интеллектуальному и двига-
тельному дефициту, однако, подбор терапии для противополож-
ной части спектра эпилепсий в большинстве случаев происходит
эмпирическим путем, снижая шансы пациента полностью кон-
тролировать свое заболевание с каждой сменой препарата.

Геномные исследования позволяют по-новому взглянуть на
проблему лечения пациентов с эпилепсией: понять этиологию и
основные процессы эпилептогенеза, а также прояснить причины
фармакорезистентности эпилепсии, и, как следствие, выбирать

наиболее эффективные препараты для данного пациента. Кроме
того, полученные результаты послужат началом для разработки
новых способов лечения — так называемой «таргетной» терапии
эпилепсии.

В последние годы показано, что не менее 40 % идиопати-
ческих эпилепсий имеет моногенную природу. Большинство про-
дуктов генов, ответственных за их [эпилепсий] возникновение,
формируют ионные и лиганд-зависимые каналы мембраны ней-
ронов головного мозга. Большинство противосудорожных пре-
паратов воздействуют на функции этих каналов. Однако му-
тации в генах, ответственных за возникновение моногенных
эпилепсий, обладают различным эффектом. Так, одни мутации
усиливают функцию каналов, приводя к его длительному от-
крытию, в то время как другие, наоборот, препятствуют открытию
каналов, тем самым нарушая синхронизацию процессов де- и
реполяризации мембраны.

Цель нашей работы. Проведение фундаментальных исследо-
ваний спектра нарушений и вариаций генома в российской когор-
те пациентов с фармакорезистентной эпилепсией; выделение под-
типов, лучше или хуже отвечающих на специфическую антиэпи-
лептическую терапию; выявление вариаций генома, отвечающих
за метаболизм, а также влияющих на развитие побочных эффек-
тов противосудорожных препаратов; создание алгоритмов для
диагностики форм эпилепсии и подбора адекватной терапии.

Синтез меченных изотопами водорода тиролиберина, АКТГ(6-9)PGP и их аналогов

*Шевченко В. П., Андреева Л. А., Нагаев И. Ю.,
Шевченко К. В., Мясоедов Н. Ф.*

*ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: ATRegister@mail.ru*

Ранее проведенные многолетние структурно-функциональные
исследования глипролинов в основном касались модификации
аминокислотного остатка пролина. В настоящее время представ-
ляют интерес глипролины типа Pro-A-Pro, где «А» природная
аминокислота, которая играет важную роль в физиологических
свойствах пептидов. Синтезирован ряд пептидов, которые яв-
ляются кандидатами для разработки новых лекарственных пре-
паратов. Наиболее перспективными из них оказались 5-оксо-Pro-
Arg-Pro, 5-оксо-Pro-His-Pro-Gly-Pro-NH₂, Phe-Pro-Leu-Pro-Ala.

Для введения изотопов водорода в изучаемые пептиды ис-
пользовали 5 % Pd/BaSO₄, 5 % Rh/Al₂O₃, Al₂O₃ (1:40:200), 7 %
Pd/BaSO₄, 5 % PdO/BaSO₄, а в качестве растворителей для нане-
сения пептидов вода и диметилсульфоксид. Реакцию проводили
при температурах 180 – 240 °С в течение 5 – 15 мин. В этих усло-
виях удалось ввести необходимое количество трития или дей-
терия в перечисленные препараты.

Также проведена работа по определению распределения
изотопов водорода по конкретным аминокислотным остаткам в
пептидах.

*Работа выполнена при поддержке Программы фундамен-
тальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные иссле-
дования для разработки биомедицинских технологий».*

Роль протеолиза пептидов в формировании клеточного ответа

*Шевченко К. В., Андреева Л. А., Нагаев И. Ю.,
Шевченко В. П.*

*ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: ATRegister@mail.ru*

Известно, что формирование клеточного ответа, как правило,
обусловлено не только действием применяемого препарата, но и
метаболитами, которые образуются из исходного пептида. Из се-
макса, например, образуются короткие пептиды с разными соче-
таниями аминокислотных остатков, в том числе Pro-Gly-Pro,
Gly-Pro, Pro-Gly проявляющие протекторные и лечебные антиди-
абетогенные, антигиперлипидемические и противовоспалительные
свойства. Эти физиологические свойства глипролинов сильно отличаются
от физиологических свойств семакса. Простые глипролины име-
ют структурное сходство с тиролиберинем (5-оксо-Pro-His-

Pro-NH₂). Синтезировано и охарактеризовано 8 новых пептидов. Проведено сравнение устойчивости вновь синтезированных пептидов с тиролиберином под действием лейцинаминопептидазы, карбоксипептидазы В и Y, крови, назальной слизи и мембранной фракции из мозга крыс (МФМК). Установлено, что за 30 мин под действием лейцинаминопептидазы Phe-Pro-Leu-Pro-Ala деградирует на 21 %, а содержание тиролиберина, 5-оксо-Pro-Arg-Pro и 5-оксо-Pro-His-Pro-Gly-Pro-NH₂ практически не меняется. Под действием карбоксипептидазы Y за 30 мин Phe-Pro-Leu-Pro-Ala деградирует на 86 %, 5-оксо-Pro-Arg-Pro — на 2,5 %, тиролиберин — на 44 %, а содержание 5-оксо-Pro-His-Pro-Gly-Pro-NH₂ практически не меняется. Под действием карбоксипептидазы В за 30 мин Phe-Pro-Leu-Pro-Ala деградирует на 13 %, 5-оксо-Pro-His-Pro-Gly-Pro-NH₂ — на 6,2 %, тиролиберин — на 43 %, а 5-оксо-Pro-Arg-Pro стабилен. Исследованы масс-спектрометрическими методами продукты деградации пептидов. Показано, что при деградации тиролиберина образуется 5-оксо-Pro-His-Pro, а под действием карбоксипептидазы Y и В из Phe-Pro-Leu-Pro-Ala — Phe-Pro-Leu-Pro, при этом под действием карбоксипептидазы В образуется также Pro-Leu-Pro-Ala. Таким образом, 5-оксо-Pro-Arg-Pro и 5-оксо-Pro-His-Pro-Gly-Pro-NH₂ оказались наиболее устойчивыми к действию используемых ферментов и могут представлять интерес для дальнейших исследований *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Цитопротективное действие фитоэстрогена генистеина

Широких К. Е.¹, Разумов М. С.¹, Федотчева Т. А.¹, Ржезников В. М.², Ковтун В. Ю.³

¹ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Институт экспериментальной эндокринологии, Москва, Россия

³ НПЦ «Фармзащита» ФМБА, Москва, Россия
e-mail: katerina.22.katerina@gmail.com;

Фитоэстроген генистеин является распространённым фитоэстрогеном семейства изофлавоноидов, в обилии содержащийся во многих соевых и бобовых продуктах. При высоком содержании генистеина в рационе питания он может действовать как агонист/антагонист эстрогенов, в зависимости от индивидуальной чувствительности, которая зависит от представленности и соотношения рецепторов эстрогенов (ER) типа α и β . Известно, что в отношении гормонозависимых опухолей генистеин может оказывать как цитотоксическое, так и цитопротекторное действие.

Целью данной работы было изучение действия синтетического высокоочищенного генистеина на клетки рака шейки матки человека HeLa, содержащие ER α , и не содержащие ER β . В качестве препарата сравнения — цитопротектора — использовали дегидроэпиандростерон — ДГЭА («Sigma», США). В качестве препарата — цитостатика — цисплатина («Тева», Израиль). Для оценки цитотоксического эффекта соединений применяли стандартный спектрофотометрический МТТ метод, основанный на способности дегидрогеназ митохондрий превращать желтый реактив МТТ (3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолий бромистый) в фиолетовые кристаллы формазана.

В ходе исследования были определены полумаксимальные концентрации, при инкубации с клетками в течение 48 часов, ингибирующие жизнеспособность клеток HeLa (IC₅₀), которые составили для генистеина $(2,09 \pm 0,53) \cdot 10^{-4}$ М, для цисплатина — $(2,39 \pm 0,41) \cdot 10^{-7}$ М. Учитывая, что физиологическая концентрация генистеина колеблется в области 10^{-6} М, для осуществления противоопухолевого эффекта на клетки HeLa его дозу следует увеличить в 100 раз. В комбинации с Цисплатином, генистеин действовал подобно ДГЭА, увеличивая цитотоксическую концентрацию цисплатина в 100 раз. Так, IC₅₀ для цисплатина в комбинации с ДГЭА составила $1,4 \cdot 10^{-5}$ М, а в комбинации с генистеином IC₅₀ для цисплатина составила $2,4 \cdot 10^{-5}$ М, тогда как IC₅₀ для цисплатина как самостоятельного препарата составляла $(2,39 \pm 0,41) \cdot 10^{-7}$ М. Сделан вывод, что генистеин действует на опухолевые клетки HeLa, содержащие ER α , и не содержащие ER β , как

цитопротектор, защищая клетки от цитотоксического действия цисплатина, вызывающего апоптоз.

Лабораторные приматы — объект для создания трансляционной модели алкоголизма

Шмалый А. В.¹, Павлова Л. Е.², Цорин И. Б.³, Колик Л. Г.³, Лапин Б. А.²

¹ Сочинский институт (филиал) РУДН, Сочи, Краснодарский край, Россия

² ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии», Сочи, Краснодарский край, Россия

³ ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

e-mail: shmaliy.a.v@gmail.com

Приматы успешно используются при моделировании алкогольной зависимости, благодаря их генетическому, нейроанатомическому, поведенческому и социальному сродству с человеком. Продолжительность жизни приматов позволяет исследовать долгосрочные последствия хронического действия этанола.

В настоящей работе проведена оценка влияния различных факторов на процесс инициации формирования алкогольной мотивации у макак-резусов (*Macaca mulatta*) при лимитированном доступе к этанолу в условиях изолированного содержания.

Половозрелым обезьянам-самцам ($n = 6$, возраст 5–8 лет) предоставляли ограниченный доступ (1 ч/сутки) к ароматизированному напитку (Yupi мультифрукт), концентрацию этанола в котором постепенно увеличивали от 1,0 до 6,0 об. и ежедневно регистрировали количество выпиваемого этанола (в г/кг). В ходе опыта обезьян дважды лишали доступа к этанолу на 7 сут (между 31/32, 62/63 сессиями) и один раз — на 14 сут (между 117/118 сессиями) для оценки уровня влечения обезьян к алкоголю.

Установлено, что увеличение содержания этилового спирта в растворе до 6 % приводит к сокращению потребления алкоголя ($p < 0,05$). Макаки-резусы демонстрировали индивидуальные различия в процессе индукции алкогольной мотивации: при отсутствии пищевого подкрепления (1–99 сессии) количество потребляемого 4 %-раствора этанола у макак-резусов составляло от $0,09 \pm 0,01$ до $0,7 \pm 0,11$ г/кг; при сочетании раствора этанола с пищевым подкреплением (100–150 сессии) потребление значительно увеличилось от $0,26 \pm 0,9$ до $1,2 \pm 0,15$ г/кг ($p < 0,0001$) по сравнению со средними значениями за 63–99 сессии. Статистически значимое увеличение потребления алкоголя наблюдали только после первой алкогольной депривации ($p < 0,05$) при отсутствии влияния на потребление этанола после повторных деприваций.

Полученные экспериментальные данные позволяют сделать заключение о существенном влиянии содержания этанола в предлагаемом растворе и пищевого подкрепления на инициацию формирования алкогольной мотивации у макак-резусов в условиях изолированного содержания. Выраженные индивидуальные отличия в предрасположенности обезьян к потреблению алкоголя позволяют использовать данный вид животных для выявления и оценки значимости факторов риска, связанных с фенотипами формирования алкогольной зависимости.

Перспективы применения пептидных препаратов на основе глипролинов для лечения диабетических осложнений

Шрам С. И., Недорубов А. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф.

ФГБНУ Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
e-mail: shram@img.ras.ru

Ввиду стойкой тенденции к ухудшению эпидемиологической ситуации с заболеваемостью сахарным диабетом (СД) в России, проблема разработки эффективных мер терапии и профилактики осложнений СД по-прежнему остается актуальной. В этой связи представляется весьма перспективным создание новых лекарственных препаратов для лечения патологий периферической и центральной нервной систем, характерных для СД обоих типов, на основе пептидов группы глипролинов. Это, в первую очередь, обусловлено уникальным сочетанием их фармакологических

свойств (нейропротекторным действием и нормализующим влиянием на показатели липидного обмена и свертываемости крови), а также низкой токсичностью, хорошим метаболизмом и отсутствием негативных побочных эффектов. С целью выяснения терапевтических эффектов глипролинов в условиях СД нами были проведены исследования на классической модели СД — стрептозоточин-индуцированной хронической гипергликемии у крыс. Было показано, что 10–12-недельная гипергликемия приводит к развитию целого ряда биохимических, цитоморфологических и функциональных нарушений в головном мозге и сетчатке, характерных для диабетической ретинопатии и диабетической энцефалопатии. При этом длительное пероральное введение пептидного препарата проглипрола в дозах 7–10 мг/кг предотвращало наблюдаемые патологические изменения в головном мозге и сетчатке, в частности, такое лечение приводило к подавлению астроглиоза и нормализации показателей ЭРГ сетчатки. На уровне поведения диабетические крысы проявляли повышенную, но быстро затухающую двигательную активность в новой обстановке. У них также развивался познавательный дефицит, и происходило повышение уровня тревожности. Пероральное введение проглипрола снижало выраженность наблюдаемых поведенческих нарушений у диабетических животных.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ЗАО «ИНПЦ «Пептоген», Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-40083-Н).

Экспрессия гликопротеина-Р в коре больших полушарий головного мозга кроликов при экспериментальной патологии щитовидной железы

Щулькин А. В., Якушева Е. Н., Черных И. В., Виноградов И. Ю.

*ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия
e-mail: alekseishulkin@rambler.ru*

Гликопротеин Р (Pgp) — белок-транспортер, функцией которого является АТФ-зависимое выведение ксенобиотиков из клетки. Локализуясь в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), он обеспечивает защиту головного мозга от проникновения липофильных веществ.

Цель. Изучение экспрессии Pgp в ГЭБ при экспериментальном гипо- и гипертиреозе.

Материалы и методы. Работа выполнена на 18 половозрелых самках кроликов породы шиншилла, средней массой 3500 ± 100 г, находящихся в состоянии диетруса и составивших 3 серии опытов, 1 серия — интактные животные; кроликам 2 серии вводили L-тироксин («Berlin-Chemie/Menarini») подкожно в дозе 100 мкг/кг массы в течение 14 дней; животным 3 серии вводили тиамазол (мерказолил, «Акрихин») *per os* в дозе 5 мг/кг массы в течение 21 дня. У интактных животных, а также после 14 дней введения тирокина и на 5 день отмены тиамазола у животных забирали кровь из ушной вены и определяли в сыворотке крови уровни ТТГ, Т3 и Т4 радиоиммунным методом. Затем кроликов выводили из эксперимента, для исследования забирали кору больших полушарий, которую фиксировали в 10 %-ном растворе нейтрального формалина. Экспрессию Pgp в ГЭБ определяли иммуногистохимически. Полученные данные обрабатывали по критерию Манна – Уитни (экспрессия Pgp) и по критерию Вилкоксона (концентрация гормонов).

Результаты. Введение L-тироксина экспериментальным животным приводило к развитию выраженного гипертиреоза, что проявлялось достоверным ($p < 0,05$) повышением уровней Т4 на 245,1 %, Т3 на 450,0 и снижением содержания ТТГ в сыворотке крови на 19,4 % по сравнению с исходными значениями. На фоне введения тиамазола в дозе 5 мг/кг массы и последующей его отмены концентрация Т4 уменьшилась на 65,6 % ($p < 0,05$), Т3 — на 35,8 % ($p < 0,05$), а уровень ТТГ увеличился на 41,3 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии экспериментального гипотиреоза. Формирование экспериментального гипертиреоза приводило к увеличению экспрессии Pgp в ГЭБ на 37,3 %

($p < 0,05$) по сравнению с показателями интактных животных, а экспериментального гипотиреоза — к ее снижению на 36,7 % ($p < 0,05$).

Вывод. развитие экспериментального гипертиреоза приводит к повышению, а формирование гипотиреоза — к снижению экспрессии гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере.

Определение индивидуальной чувствительности к фармакологическим препаратам — новые клинические подходы

Эпштейн О. И., Путиловский М. А.

*ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва, Россия
e-mail: epsteinoi@materiamedica.ru*

Двадцатилетнее клинико-экспериментальное изучение разведенных, приготовленных с использованием принятой в гомеопатии технологии многократного уменьшения концентрации до такой степени, что в разведениях отсутствуют молекулы исходного вещества (ИВ), позволило сделать нам несколько неожиданных заключений, которые не только объясняют механизмы гомеопатии, но и позволяют использовать опыт гомеопатии в современной клинической фармакологии.

Мы впервые обнаружили феномен, названный релиз-активностью (Р-А). Оказалось, что подвергнутые процессу многократного уменьшения концентрации разведения (Р-А разведения) приобретают новые особые свойства, отсутствующие у ИВ: Р-А разведения оказывают модифицирующее воздействие на физико-химические и биологические свойства ИВ. На примере Р-А антигенов мы установили, что в основе биологических эффектов Р-А препаратов лежит модифицирующее воздействие на конформационные характеристики соответствующего антигена и его рецептора, что сопровождается изменением характера взаимодействия эндогенных лигандов с их рецепторами. Мы также показали, что выраженность модифицирующего действия достаточно велика и может определяться в готовых лекарственных формах, например, с использованием ИФА, и быть выражена в относительных единицах модифицирующей активности

Мы предположили, что носителем особых свойств в разведениях, не содержащих молекул ИВ, является не эфемерная память растворителя, а дискретный супрамолекулярный фактор, выделяющийся из молекул ИВ при их технологической обработке. Косвенным подтверждением данной гипотезы является выявленная нами зависимость направленности и выраженности эффектов Р-А препаратов от степени их разведения и количества жидких или твердых лекарственных форм. С использованием спектроскопических методов нам также удалось получить прямые доказательства существования дискретных носителей Р-А.

С учетом результатов наших исследований, и понимая, что гомеопатические препараты не являются плацебо, мы проанализировали опыт гомеопатии и пришли к следующему выводу. Гомеопатические препараты всегда вызывают молекулярные эффекты, которые гомеопаты не изучают. Терапевтический эффект при применении гомеопатического препарата возникает только тогда, когда при индивидуальном назначении молекулярные эффекты гомеопатического препарата трансформируются в выраженную индивидуальную гиперергическую реакцию. Таким образом, гомеопатия является частным случаем применения Р-А препаратов для индивидуальной терапии. Как известно, гиперергические реакции на обычные дозы лекарственных препаратов с развитием анафилактического шока являются типовыми и вероятно, их цель — заблокировать взаимодействие организма с молекулами, к которым имеется высокая индивидуальная чувствительность. Гиперергические реакции на супрамолекулярный фактор, напротив, носят более щадящий, а главное специфический характер. Например, гомеопатический мышьяк может вызвать (но только у индивидуально чувствительных к нему пациентов) симптомы интоксикации мышьяком в редуцированном виде.

В связи с этим мы решили дополнить клинические испытания препарата Диетресса, содержащего Р-А антигена к каннабиноидному рецептору первого типа, проведенные плацебо-контролируемым методом на 964 пациентах страдающих ожирением, исследованиями этого же препарата на здоровых добровольцах по принципу гомеопатического прувинга, но с плацебо контро-

лем. В обоих случаях было выявлено выраженное влияние на аппетит, имеющее разнонаправленный характер. Привлеченные нами исследователи-гомеопаты смогли безошибочно выявить все случаи применения плацебо и фенотипические различия между пациентами группами респондентов с различной реакцией по аппетиту, чего жесткие протоколы проводимых нами классических клинических исследований не позволяли сделать.

Способность Р-А разведений вызывать специфические гиперергические реакции открывает новые возможности для клинических испытаний фармакологических препаратов в обычных (содержащих ИВ) дозах с испытанием этих же препаратов на здоровых добровольцах в форме Р-А разведений, что открывает ряд возможностей. Во-первых, до испытаний на больных выявлять гиперергические реакции на Р-А формы лекарственных препаратов, аналогичные побочным эффектам лекарственных препаратов в обычных дозах, но имеющие более щадящий характер, что позволит заранее безопасно оценивать риск применения новых фармакологических препаратов. Во-вторых, определять, как это принято в гомеопатии, фенотипические маркеры индивидуальной чувствительности к новому препарату, что даст возможность, с одной стороны, исключить индивидуально чувствительных из набора в клинические исследования, а с другой, создавать специально для них препараты с более низкой дозировкой. В-третьих, проводить генотипирование здоровых добровольцев с высокой индивидуальной чувствительностью к фармакологическому препарату.

Антидиабетический эффект индуктора нейротрофических факторов 4-МС

Ягубова С. С., Тарабан К. В., Островская Р. У.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com*

Согласно литературным данным, 4-метилкатехол (4-МС) является одним из индукторов синтеза NGF и BDNF. Учитывая этот факт, а также исходя из представлений о дефиците нейротрофических факторов в инсулинпродуцирующих клетках поджелудочной железы, как одном из патогенетических факторов развития диабета, представляло интерес изучить влияние этого вещества на модели диабета.

Эксперимент выполнен на 5 группах самцов крыс линии Wistar: группы пассивного и активного контроля, группа профилактики (П), группа лечения (Л) и группа комбинированного введения — профилактика+лечение (ПЛ). Группе пассивного контроля вводили физиологический раствор (ФР) в течение 28 дней. Группе активного контроля и опытным группам на 15-й день был однократно введен стрептозотцин (СТЗ) в/б в дозе 45 мг/кг. 4-МС вводили в/б в дозе 10 мкг/кг в течение 14 дней до введения СТЗ группе П и группе ПЛ, которой затем в течение 14 дней продолжили введение 4-МС в той же дозе. Группа Л получала 4-МС в/б в течение 14 дней после введения СТЗ. Проводили определение уровня глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены, на 4-й, 12-й и 18-й день после введения СТЗ (глюкометр One Touch Ultra, USA). Для характеристики состояния когнитивных функций на 20-е сутки после введения СТЗ было проведено изучение обучаемости крыс в тесте условного рефлекса активного избегания (УРАИ).

Выявлена способность соединения в условиях предварительного введения в дозе 10 мкг/кг снижать уровень гипергликемии. Отмечено достоверное снижение уровня гипергликемии (10. $83 \pm 2,26$, $p \leq 0,05$ для группы П и $17,38 \pm 2,19$, $p \leq 0,05$ для группы активного контроля на 4-е сутки; $8,97 \pm 0,76$, $p \leq 0,05$ для группы П и $15,33 \pm 1,07$, $p \leq 0,05$ для группы активного контроля на 12-е сутки). Профилактический режим введения показал лучший результат по сравнению с остальными режимами введения. СТЗ вызывает выраженное снижение процента обучившихся животных (начиная с 4-го дня обучения), а соединение 4-МС улучшает обучаемость в этом когнитивном тесте у групп Л и ПЛ (% животных, выполнивших условный рефлекс избегания в группе пассивного контроля составил 71. 4% в группе активного контроля — 36. 4%, в группе П — 22,2%, в группе ПЛ — 55. 6%, в группе Л — 57,1%).

В целом полученные данные свидетельствуют о способности индуктора нейротрофических факторов ослаблять выраженность

гипергликемического эффекта диабетогенного токсина СТЗ и восстанавливать нарушенную им обучаемость животных.

Активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в сыворотке крови доношенных и недоношенных новорожденных детей с церебральной ишемией (ЦИ)

Яковлева А. А.¹, Золотов Н. Н.², Соколов О. Ю.³, Михеева И. Г.¹, Колясникова К. Н.², Кост Н. В.³

¹ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия

³ ФГБНУ «НЦПЗ», Москва, Россия

Физиологическая роль ДПП-4 крайне разнообразна. Фермент участвует в регуляции иммунной, эндокринной, нервной системы, гидролизует цитокины, нейропептиды, факторы роста. В экспериментах на животных показано участие фермента в процессах воспаления и нейродегенерации при ишемическом поражении ЦНС (Rohnert, 2012). В этой связи представляет особый интерес изучение активности ДПП-4 у новорожденных детей с ЦИ.

Цель исследования. Изучение активности ДПП-4 в сыворотке крови новорожденных детей с ЦИ в раннем неонатальном периоде. Активность фермента определяли флуоресцентным методом на спектрофлуориметре LS-5b (Perkin-Elmer) при 380/460 нм. На первом этапе обследовано 32 пары здоровых матерей и их новорожденных детей. Активность ДПП-4 в пуповинной крови составила $3,32 \pm 0,39$ нмоль/мин/мл и была ниже, чем в крови матери. Зависимости между показателями активности ДПП-4 детей и матерей не выявлено. Вероятно, уже в период родов исследуемая ферментная система ребенка функционирует автономно от матери. На втором этапе обследовано 79 новорожденных детей с ЦИ. Из них 39 доношенных и 40 недоношенных (32 – 37 неделя гестации). Забор крови производился на 3 – 6 сутки жизни. У доношенных новорожденных с ЦИ активность ДПП-4 составила $5,83 \pm 0,4$ нмоль/мин/мл и достоверно ($p < 0,001$) превышало показатели контроля ($4,03 \pm 0,28$ нмоль/мин/мл). У недоношенных детей с ЦИ активность составила $5,77 \pm 0,26$ нмоль/мин/мл и также превышала ($p < 0,001$) значения здоровых новорожденных.

Впервые была установлена связь активности ДПП-4 с неврологическим статусом ребенка при ЦИ. Так у доношенных детей с ЦИ при синдроме возбуждения ЦНС активность ДПП-4 составила $7,27 \pm 0,49$ нмоль/мин/мл, что было выше ($p < 0,05$) активности ДПП-4 у доношенных детей с синдромом угнетения ЦНС — $5,24 \pm 0,58$ нмоль/мин/мл. У недоношенных данное отличие наблюдалось в виде тенденции: $6,28 \pm 0,57$ нмоль/мин/мл и $5,65 \pm 0,38$ нмоль/мин/мл, $p < 0,1$ соответственно. Интересно, что через 2 – 3 недели после рождения, на фоне стандартной терапии и улучшения общей неврологической симптоматики, активность ДПП-4 оставалась повышенной во всех группах новорожденных с ЦИ.

Итак, впервые показано повышение активности ДПП-4 у новорожденных в результате ЦИ. Полученные данные свидетельствуют об участии ДПП-4 в патогенезе гипоксически-ишемического поражения ЦНС и подтверждают необходимость исследований возможного использования ингибиторов ДПП-4 в комплексной терапии ЦИ у новорожденных.

Экспрессия гликопротеина-P в коре больших полушарий при односторонней окклюзии/реперфузии общей сонной артерии

Якушева Е. Н., Щулькин А. В., Черных И. В., Виноградов И. Ю.

*ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия
e-mail: alekseyskulkin@rambler.ru*

Гликопротеин-P (Pgp) — это АТФ-зависимый белок-транспортер, локализованный в различных органах и тканях, в том числе в гематоэнцефалическом барьере, где он ограничивает проникновение липофильных веществ из системного кровотока в ткани мозга.

Цель исследования. Изучение экспрессии Pgr в гематоэнцефалическом барьере при ишемии и ишемии-реперфузии головного мозга.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 90 крысах Вистар массой 250 – 300 г. Все животные были разделены на 3 группы: 1-я группа — интактные животные ($n = 6$); 2-я группа — животные, которым моделировали ишемию головного мозга; 3-я группа — животные, которым моделировали ишемию головного мозга в течение 30 мин с последующей реперфузией, 2-я и 3-я группы животных включали в себя следующие серии опытов: 30 мин, 60 мин, 1,5 ч, 4 ч, 12 ч, 5 сут и 14 сут после окклюзии общей сонной артерии или аналогичные сроки после 30-минутной окклюзии и последующей реперфузии ($n = 6$ в обеих сериях на каждый срок опыта). По окончании исследования животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом, для анализа забирали ткань лобных долей больших полушарий. Экспрессию Pgr определяли иммуногистохимически.

Результаты. Односторонняя перевязка общей сонной артерии у крыс приводила к уменьшению экспрессии Pgr через 12 ч от момента окклюзии на 59,2 % ($p < 0,05$), а на 5-е сутки к ее увеличению на 65,9 % ($p < 0,05$). В остальные сроки изучаемый показатель достоверно от показателей интактных животных не отличался ($p > 0,05$).

Односторонняя окклюзия общей сонной артерии у крыс в течение 30 мин с последующей реперфузией приводила к снижению экспрессии Pgr в гематоэнцефалическом барьере через 4 и 12 ч после реперфузии на 61,3 и 74,8 % ($p < 0,05$) соответственно. В остальные сроки наблюдения изучаемый показатель достоверно от значений интактных крыс не отличался ($p > 0,05$).

Выводы. Выявлены разнонаправленные изменения экспрессии Pgr в гематоэнцефалическом барьере на фоне окклюзии общей сонной артерии в ранние и поздние сроки исследования и снижение экспрессии транспортера в раннем периоде ишемии при окклюзии-реперфузии. Преобладает снижение экспрессии белка-транспортера в гематоэнцефалическом барьере коры больших полушарий до 12 ч от момента окклюзии в обеих сериях.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-04-97522 р центр.

Бензодиазепиновая рецепция — маркер реакции страха

Яркова М. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: doctorpharm@mail.ru

Важной задачей персонифицированной медицины является выявление интегративных фенотипических показателей, маркеров состояния. Центральным механизмом физиологических процессов торможения, анксиогенеза, формирования фармакологических эффектов анксиолитиков является ГАМК-трансмиссия, регуляция которой осуществляется ГАМК_A рецептором.

Цель исследования — анализ изменений связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A рецептора для характеристики состояния тревоги и эффектов фармакологических препаратов с анксиолитическими и анксиогенными свойствами.

Методы. открытое поле (ОП), приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), иммобилизация (Имм), контакт с хищником (КХ), вынужденное плавание, горячая пластинка, радиолигандный анализ. Исследование проведено на инбредных C57Bl/6 и Balb/c и беспородных мышах.

Установлено, что реакция страха в тестах ОП и ПКЛ сопровождается падением бензодиазепиновой рецепции (БДР) у мышей Balb/c, но не у C57Bl/6. При усилении модальности стресса в тестах Имм и КХ, а также введении анксиогенов выявлено снижение БДР у животных обеих линий. В тестах, моделирующих состояние депрессии и болевое воздействие падения БДР не зарегистрировано.

Выявлены межлинейные различия по времени восстановления БДР после эксперимента КХ: 24 ч у мышей C57Bl/6 и 8 ч у Balb/c.

Установлено, что фармакологические препараты, вызывающие анксиолитический эффект, не связывающиеся с ГАМК_A рецептором и различные по первичным нейробиохимическим механизмам действия: афобазол, ноопепт, ладастен, ГБ-115 предотвращают стрессиндуцированное падение БДР.

На беспородных субпопуляциях высоко- и низкотревожных мышей полностью подтверждены закономерности изменений бензодиазепиновой рецепции при эмоционально-стрессовых воздействиях и введении анксиолитиков, установленные на инбредных животных с различным фенотипом поведения в тесте «открытое поле».

Таким образом, анализ изменений бензодиазепиновой рецепции дает возможность объективной характеристики состояния тревоги, стрессустойчивости, эффектов фармакологических препаратов с анксиолитическими и анксиогенными свойствами. Данный показатель может рассматриваться в качестве нейробиохимического маркера тревожных состояний и эффектов анксиолитиков.

ABSTRACTS

Stress, the immune system and the psychopathology of depression

Leonard Brian E.

National University of Ireland, Galway,
Emeritus Professor of Pharmacology

Chronic stress, by initiating changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and in cellular immunity, acts as a trigger for anxiety and depression.

Clinical and experimental evidence demonstrates that a rise in the concentration of pro-inflammatory cytokines and glucocorticoids in the blood and brain, which characterise major depression and anxiety, contribute to the behavioural changes in these psychiatric disorders.

A defect in serotonergic function is associated with hypercortisolemia and the increase in pro-inflammatory cytokines which accompanies depression. In addition, glucocorticoids and pro-inflammatory cytokines activate the tryptophan-kynurenine pathway which, in depression, leads to the synthesis of the NMDA-glutamate receptor agonist quinolinic acid. This acts as a neurotoxin and may contribute to an

increase in the apoptosis of neurons, astrocytes and oligodendroglia reported to occur in depression. Other products of the kynurenine pathway, such as 3-hydroxykynurenine, enhance oxidative stress and decrease insulin receptor function thereby adversely affecting cerebral glucose metabolism.

Such mechanisms serve to explain the link between depression, dementia and chronic physical ill-health associated with type-2 diabetes and heart disease. Furthermore, the inflammation hypothesis of depression raises the possibility that psychotropic drugs that attenuate chronic inflammation and reduced glucocorticoid hypersecretion might provide a new generation of antidepressants.

Defining etiopathologic and compensatory responses in human neurodegenerative diseases

Luthi-Carter R.

University of Leicester, United Kingdom

Human diseases of the central nervous system exhibit complex etiologies and progressions, subject to large inter-individual variation

subject to genetic and environmental factors. As one example, whereas Huntington's disease arises from a unique trinucleotide expansion mutation in the huntingtin protein, its downstream effects have been proposed to invoke a plethora of potential pathways by which huntingtin can perturb gene expression; these in turn contribute to a wide variation in age of onset, even when normalized by trinucleotide repeat length. Efforts to critically evaluate these relationships are sorely needed in order to deliver accurate predictions to guide new therapeutic strategies.

In contrast to the potentially diverse effects at the phenotypic level, however, the molecular signature of Huntington's disease, both in human brain autopsy samples and model systems, demonstrates a striking consistency of effects. Evaluation of these distinct patterns of gene regulation does, nonetheless reveal evidence of distinguishable-subsets of effects. Surprisingly, the temporal relationships between changes in gene expression and disease etiology did not occur in an expected sequence. Specifically, the diminished expression of certain striatal signaling genes, comprising a very early component of the distinctly recognizable effects, represents a compensatory response by neuronal cells to pre-empt or slow pathogenesis (e.g., Seredenina et al. *PLoS One* 6:e2223). This series of effects exhibits only a minority component of etiologic events that relate to early synaptic and MAP kinase dysfunction (e.g., Taylor et al. *J Neurosci* 33:2313–2325; Gambazzi et al. *J Pharm Exp Ther* 335:13–22). As expected, a later-onset phase of gene expression changes comprises reactive prostatic and pro-inflammatory effects (e.g., Luthi-Carter et al. *Hum Mol Genet* 9:1259–1271).

A separate line of evidence demonstrates the ability for gene expression profiling to detect (and rule out) gene regulatory effects of neuroprotective compounds whose mechanism of action is unclear (e.g., Luthi-Carter et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:7927–7932; Mielcarrek et al. *PLoS Biol* 11:e1001717). This shows the importance of using unbiased approaches to evaluating the engagement of molecular and cellular target pathways.

Taken together, these various lines of evidence have highlighted an evolution of the expected and unexpected value of 'omics methodologies to learn about disease biology and its tractability to pharmacologic therapies. Further mechanistic and chemo-informatic studies are expected to identify additional druggable targets.

Animal models of psychopathological states

Andyarzhanova E. A., Wotjak C. T.

Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany
e-mail: andyarzhanova@psych.mpg.de

The significance of animal studies in bio-medical research is justified by the critical input of an experiment, which is in principle not possible in human, in understanding a disease pathophysiology. Experimental data acquired in animal studies are, in general, valid and applicable for humans due to the similarity of human and animal biology, the adequacy of the selected models and methods. However, the currently existing strategies of model medical experiments do not always meet the requirements dictated by the contemporary tasks of disease diagnosis and prediction. These tasks urge a reassessment of disease causality, leading pathological mechanisms, and nosology. At present, researchers are forced to study the etiological factors, which have a sub-threshold power and influence a disease pathogenesis only in combination with many other factors. Also, particular attention is put on the mechanisms of epigenetic regulation and individual response to environmental conditions. It is also taken into account that clusters of psychopathological states is a dynamical morphological and functional continuum. Accordingly, our view on the development of animal models, as well as their advantages, limitations and drawbacks, is changing. In this paper, we have tried to analyse animal models employment in perspective of the recently proposed Research Domain Criterion (RDoC) classification of neuropsychiatric diseases.

The role of prefrontal cortex in mediation of paradoxical response to amphetamine in a mouse model of ADHD

Yi-Chun Yen, Gassen N. C., Zellner A., Rein Th., Landgraf R., Wotjak C. T., Andyarzhanova E. A.

Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany
e-mail: andyarzhanova@psych.mpg.de

Psychostimulants show therapeutic efficacy in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). It is generally assumed that they ameliorate ADHD symptoms via interfering with monoaminergic signalling. We combined behavioral pharmacology, neurochemistry and molecular analyses to identify mechanisms underlying the paradoxical calming effect of amphetamine in low trait anxiety behavior (LAB) mice, a novel multigenetic animal model of ADHD. Amphetamine (1 mg/kg) and methylphenidate (10 mg/kg) elicited similar dopamine and norepinephrine release in the medial prefrontal cortex (mPFC) and in the striatum of LAB mice. In contrast, amphetamine decreased, while methylphenidate increased locomotor activity. This argues against changes in dopamine and/or norepinephrine release as mediators of amphetamine paradoxical effects. Instead, the calming activity of amphetamine corresponded to the inhibition of glycogen synthase kinase3 β (GSK3 β) activity, specifically in the mPFC. Accordingly, not only systemic administration of the GSK3 β inhibitor TDZD-8 (20 mg/kg), but also local microinjections of TDZD-8 and amphetamine into the mPFC, but not into the striatum, decreased locomotor activity in LAB mice. Amphetamine effects seem to depend on NMDA receptor signalling, since pre- or co-treatment with MK-801 (0.3 mg/kg) abolished the effects of amphetamine (1 mg/kg) on the locomotion and on the phosphorylation of GSK3 β at the level of the mPFC. Taken together our results suggest that the therapeutic efficiency of amphetamine is relevant to molecular changes specific for the mPFC. Paradoxical calming action of amphetamine appears to be independent on dopamine or norepinephrine release, but contingent on NMDA receptors, which contribute to GSK3 β activity regulation.

Effect of functional nutrition on psychoemotional and protein-energetic state of teenagers being original inhabitants of Turkmenistan

Hojageldiyew T., Arashewa B. R.

State university of Turkmenistan, Ashgabat city, Turkmenistan
e-mail: professor.pharmacology@mail.ru

Actuality. According to the references the resistance of boys-teenagers to different situations of life which are met with during the life as, for example, tolerance (immunity) to substances (insecticides, pesticides, lead and others) polluting the environment is known to be considerably lower than the resistance of girls-teenagers, and also the maintenance of the stability of the working of their brain and their hormones are very low. In isolated cases the abovementioned factors lead to boys' bad state; however harmful effects were not detected in girls. According to the data obtained from the study the reasons are as follows: 1) the presence of XY chromosomes in boys but XX chromosomes in girls; 2) male organs are developed in full in adolescence; 3) the boys' immune system is weaker in comparison with the girls' one; 4) in boys there are no any difficulties associated with the deficiency of the participation of sex hormones. Therefore, for instance, in boys a harmful effect of insecticides on the organism is high while the same effect on girls is nearly absent. Not long ago Turkmenistan was a country where a lot of pesticides were used. One of the important issues is to study the influence of bread made of wheat and of sweet pumpkin produced in Turkmenistan on young people's health.

Aim of research. To study the influence of bread made of wheat and of sweet pumpkin (*Cucurbitu maxima*) grown in Turkmenistan on psychoemotional and protein-energetic state of young people of Ashgabat city.

Materials and methods. 70 young people aged between 18 and 19 on an average were examined. The anthropometric investigation (weight and height) was conducted, the weight index was determined, the weight values were presented and certain biochemical examinations (the quantity of albumin, transferrin, the quantity of lymphocytes in blood), and also the volume of the shoulders (cm), the layer of skin fat

of triceps were determined. A loaf of bread with the sweet pumpkin was given to the young people per capita a day for 30 days; the data were measured before and after it.

Conducted research and obtained results. Bread of sweet pumpkin didn't change the teenagers' weight and their weight index, but exceeded the volume of the shoulders for certain, the layer of fat of triceps, albumins and transferrin of blood plasma were brought to norm ($p < 0.05$), the number of leucocytes in blood increased for certain ($p < 0.05$). The psychoemotional state of teenagers is likely to normalize, i.e., if the level of depression was equal to about 8 % before consumption of the bread its level happened to equal 6 % after its consumption ($p < 0.1$), and it indicates the presence of the property which decreases the psychoemotional state.

Conclusions

1. Bread with sweet pumpkin increases protein-energetic supply and regulates psychoemotional state of teenagers.

2. Regional natural products being a very important source of healthy food not only influences upon physical development positively but psychic state of the teenagers — original inhabitants of Turkmenistan.

The effectiveness of *Thymus serpyllum* (Labiatae Turkmenika) in excitation bowels syndrome

Hojageldiyew T., Seyitgulyev N., Atayev D. G.

Turkmen State Medical University, Ashgabat, Turkmenistan
e-mail: professor.pharmacology@mail.ru

Actuality. One of clinical, often founded in practices of gastrointestinal tract diseases is excitation bowels syndrome, it does not lead to loss of the patient, but it nevertheless causes numerous complications, and which leads physicians to difficult situation. One of the features of this disease is considered the impossibility to identify of drugs for its treatment. That is why the search of more effective and safe drug for the treatment of this syndrome proceeds.

Objective. Study of the therapeutic properties of *Thymus serpyllum* (Labiatae) infusate growing in Turkmenistan in patients with excitation bowels syndrome.

Materials and methods. On the basis of Manning criterion for the survey there were selected 24 persons (13 girls and 11 boys) at the age of to 26 years with more than 3 months of excitation bowels syndrome on the main indicators which were also identified as a result of the usual physical, laboratory — instrumental survey. Weight and height of patients are corresponded with their age. Within 8 – 10 days patients drank infusate 3 times per day by 30 – 50 ml before lunch and dinner prepared as per instruction of *Thymus serpyllum* (Labiatae) manufactured by pharmaceutical factory "Saglyk" in Turkmenistan.

Services provided and the results obtained: after 3 – 4 days in patients with excitation bowels syndrome the thyme leads intestinal habit to normal condition in 40 %, and in the remaining 60 % coprostasia is occurred. After 8 – 10 days in all patients intestinal habit becomes normal, grundle. As a result, thyme leads to normal condition all patients after 8 – 10 days. It may be noted that the results of thyme leads to normal intestinal habit in patients with excitation bowels syndrome after 8 – 10 days.

Results

1. Therapeutic properties of *Thymus serpyllum* (Labiatae) are high and there are no side effects in endobiotics unlike xenobiotics.

2. While excitation bowels syndrome it is recommended to drink 2/3 cup 2 – 3 times per day for 8 – 10 days the infusate of thyme and physicians are recommended to assign infusate of thyme to patients with the excitation bowels syndrome.

Endobiotic properties of galenic medicines

Hojageldiyew T., Seyitgulyev N., Gutlyyeva Ya., Muhammetmyradowa G.

State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan
e-mail: professor.pharmacology@mail.ru

At present all the antihypertensive medicines are known to be xenobiotic. Vinpocetin being an active substance of vegetable origin which possesses endobiotic is used as a controller of circulation. *Thymus serpyllum* L. which grows in the Kopetdag mountains is used in the treatment of patients of colitis is found to cause headache. According to the data given in the scientific literature one of the causes is known to be blood hypertension or hypotension, or also changes in cerebral circulation.

Aim of research. To study the of the infusion made of *Thymus serpyllum* L. on the patients of essential II degree hypertension.

Material and methods. 50 patients including 34 men (aged 47 ± 1.69) and 16 women (aged 50 ± 3.86) who had suffered from hypertension for 5 – 10 years were examined. In the group of men the body weight was equal to 78 ± 21.55 kg but in the group of women was 66 ± 2.72 kg. Before and after treatment the cerebral circulation was examined by the apparatus BSA Siemens-300 (Germany). Before admitting to the inpatient department all the patients had taken some hypotensive medicines in and they were admitted to the hospital as far as their state of health became worsening during latest week. From the first days of the admission to the hospital 30 – 50 ml of infusion was administered to them 3 times a day. Essential hypertension belongs to II degree of arterial hypertension. Before treatment the pulse of the patients equaled 89 ± 1.17 on an average, in 38 patients (in all examined women) cerebral circulation was very high or high but in rest of 12 patients it was normal.

Conducted research and obtained results. After administering the infusion during 3 – 5 days maximum arterial pressure equaled 128 ± 3.15 mm hg on an average but the minimum arterial pressure made 81 ± 1.19 mm hg on an average; after administering the infusion during 8 – 10 days the maximum arterial pressure equaled 114 ± 2.0 mm hg on an average but the minimum arterial pressure made 77 ± 1.03 mm hg on an average ($P0.01$ or $P0.001$), the pulse rate was 78 ± 1.2 ($P0.001$) in 3 – 5 days but it was 72 ± 2.65 ($P0.001$) in 8 – 10 days. After treatment the cerebral circulation normalized in 34 patients, but only in 16 patients (32 %) the cerebral circulation decreased and the headache began but in 8 – 10 days the cerebral circulation normalized. As the result of treatment of patients arterial pressure normalizes and becomes stable and also the heartbeat normalizes and the cerebral circulation becomes stable. The absence of harmful properties of the infusion at all is seen but short term headache is likely to begin.

Conclusion. *Thymus serpyllum* L. family Labiatae growing in Kopetdag Mountains made into infusion decreases general arterial pressure and makes it normal or possesses a hypotensive effect, especially decreasing diastolic blood pressure, cardiac rhythm and in that connection it is recommended that it should be used in the case of tachyarrhythmia, and it also controls cerebral circulation.

Авторский указатель

А		
Абаимов Д. А.	5	
Абрамова Е. В.	5	
Авакян Г. Г.	47	
Авдионина Н. И.	27, 40, 53	
Айрапетов М. И.	63	
Алексеев К. В.	11, 27, 34	
Алексеева Е. Э.	6	
Алексеева С. В.	32, 54	
Алиев А. Н.	8	
Алимов А. А.	30	
Андреева Л. А.	6, 17, 36, 64, 65	
Андрязханова Э. А.	6, 28	
Анисимова В. А.	54	
Анисина Е. А.	22	
Анохин П. К.	64	
Анохина И. П.	6, 54	
Антипов П. И.	7, 52, 58	
Антипова Т. А.	7, 15, 34, 41, 51, 58	
Арсеньева Е. Л.	19	
Арушанян Э. Б.	7, 46	
Астафьева Е. А.	8	
Ахапкин Р. В.	14	
Ахундов Р. А.	8	
Б		
Багметова В. В.	9	
Байбуртский Ф. С.	20, 34	
Баймеева Н. В.	52	
Бакулин Д. А.	59	
Бакуриных А. А.	60	
Барышова М. А.	53	
Батищева Г. А.	13	
Батоцьернова Е. Г., 2	31	
Безуглов В. В.	43	
Бейер Э. В.	7	
Белозерцев Ф. Ю.	9, 33	
Белозерцев Ю. А.	9	
Белюсова Е. Д.	64	
Бельская А. В.	15	
Беспалов А. Ю.	10	
Бехбудова Л. Х.	10	
Блохина Е. А.	10	
Богачук А. П.	25	
Богдан Н. Г.	11, 34	
Богданова И. О.	32, 46	
Богданова Н. И.	43, 46	
Богунова И. В.	27	
Бойко А. С.	11	
Бойко С. С.	11	
Бокша И. С.	12	
Большакова Р. Ф.	53	
Бондаренко Н. А.	12	
Бородулина Е. В.	59	
Бохан Н. А.	12, 42	
Бочкарев В. К.	46	
Бочков П. О.	13	
Боярко Е. Г.	13	
Бродянский В. М.	27, 31	
Брюн Е. А.	24	
Бузлама А. В.	13	
Бурбаева Г. Ш.	12	
Бурминский Д. С.	52	
Бычков Е. Р.	63	
В		
Вазагаева Т. И.	14	
Вальдман Е. А.	26	
Варков А. И.	55, 62	
Васильева Е. В.	14, 25, 43	
Вахитова Ю. В.	14	
Векшина Н. Л.	54	
Вербицкая Е. В.	10	
Веретинская А. Г.	54	
Весела И. В.	6	
Ветрова М. В.	10	
Виноградов И. Ю.	66, 67	
Вититнова М. Б.	15, 37, 38, 55, 62, 62	
Воеводина М. Э.	25	
Войцехович К. О.	15	
Волкова А. В.	15, 36	
Волотова Е. В.	59	
Волчо К. П.	40	
Воробьева Е. А.	12	
Воронин М. В.	16, 28	
Воронина Т. А.	6	
Воронина Е. Н.	13, 16, 17, 18, 26, 29, 32, 34, 37, 38, 41, 45, 47	
Вотьяк К.	6, 28	
Вьюнова Т. В.	17, 36	
Вялова Н. М.	42	
Г		
Гасвая Л. М.	27, 53	
Гайдуков И. О.	17, 41	
Гайкова О. Н.	15	
Гайнетдинов Р. Р.	17	
Гайсина Е. Ф.	40	
Галаева И. П.	26	
Гамбарян П. Е.	35	
Ганьшина Т. С.	18, 19, 40, 42, 43	
Гараханова В. Р.	8	
Гарибова Т. Л.	18, 26, 37	
Гассен Н.	28	
Гнездилова А. В.	19, 42	
Горбатова Д. М.	18, 47	
Горбунов А. А.	18, 19	
Горенкова О. С.	10	
Греция Н. М.	43	
Грибакина О. Г.	23	
Гривенников И. А.	19, 20	
Гриненко А. Я.	10	
Гришина Е. А.	24	
Грунина М. Н.	45	
Грушевская Л. Н.	27, 53	
Гудашева Т. А.	6, 7, 18, 19, 20, 30, 34, 35, 37, 41, 44, 48, 51, 52, 53, 58	
Гулиева С. Т.	8	
Гумаргалиева К. З.	30	
Гурова Н. А.	54	
Гушанская Е. В., 3	58	
Д		
Дадали Е. Л.	64	
Дадаян А. К.	25	
Даугель-Дауге Н. О.	22	
Деева О. А.	20, 53	
Джалилова А. Л.	27	
Добринская М. Н.	40	
Долотов О. В.	20	
Дубищев А. В.	23	
Дудченко А. М.	36	
Дуля М. С.	20	
Дурнев А. Д.	18, 22, 23, 32, 47, 50, 54	
Духанин А. С.	21, 47	
Дыгай А. М.	56, 59	
Е		
Елизарова О. С.	18	
Елохина Е. В.	21	
Емельянова Т. В.	21, 41	
Ермакова С. Г.	60	
Ершов Е. Е.	45	
Ефремова А. С.	22	
Ж		
Жанатаев А. К.	22, 50	
Жердев В. П.	11, 13, 23	
Жмуренко Л. А.	17, 32, 38, 41	
З		
Забродина В. В.	23, 54	
Зайцева Е. Н.	23	
Зайцева М. А.	24	
Зайцева Н. М.	53	
Замощина Т. А.	56	
Зарубина И. В.	24	
Застрожин М. С.	24	
Зваргау Э. Э.	10	
Земляная А. А.	25	
Зиганшина Л. Е.	63	
Зимин И. А.	43	
Золотарёв Ю. А.	14, 25, 36	
Золотов Н. Н.	26, 34, 41, 57, 67	
Зубков Е. А.	44, 60	
Зуйкова Н. Л.	58	
Зюзьков Г. Н.	56	
И		
Иванов И. В.	26	
Иванов М. Б.	24, 31	
Иванов М. В.	45	
Иванова Е. А.	26, 29	
Иванова С. А.	12, 13, 42	
Иванова Т. Г.	49, 59	
Ивашкина Н. Ю.	46	
Иващенко Д. В.	27	
Иващенко К. А.	45	
Илларионов А. А.	27	
Иллариошкин С. Н.	19	
Иноземцев А. Н.	27, 30, 60	
Иноземцев О. В.	49	
Иноземцева Л. С.	20	
Ионова Е. О.	15, 38, 55, 62, 62	
Искендерова З. Ш.	8	
Исмаилова Х. Ю.	27	
И-Чун Ен	28	
К		
Кадников И. А.	28, 34	
Каледя В. Г.	12	
Калинин В. В.	25	
Калинина Т. С.	28, 38	
Каминская О. В.	7	
Капица И. Г.	26, 29	
Карева Е. Н.	10	
Каркищенко В. Н.	29	
Каркищенко Н. Н.	29	
Карпунин А. В.	30	
Карпухина О. В.	30	
Касымова Г. Н.	8	
Кашина Т. В.	24	
Кашуро В. А.	31	
Кибитов А. О.	10, 27, 31	
Ким Г. А.	18	
Ким Е. К.	5, 52	
Киричная К. А.	45	
Клодт П. М.	45	
Князев В. В.	51	
Ковалёв Г. И.	14, 25, 31, 43, 56	
Ковалев И. Г.	6, 32	
Коваленко Л. П.	32, 39, 57	

Коваленок Т. В.	32, 43, 46		18, 19, 40, 42,	Р	
Ковтун В. Ю.	65		43	Разумов М. С.	65
Кожечкин С. Н.	33	Мирошкина И. А.	54, 62	Райн Т.	28
Козловский И. И.	33	Мирошниченко И. И.	52	Раскин С. Ю.	11, 13
Колик Л. Г.	11, 33, 34, 35, 38, 44, 45, 62, 65	Мирошниченко И. Ю.	43	Ребеко А. Г.	6, 34, 44, 48, 52, 58
Коломиец О. В.	40	Михеева И. Г.	15	Ржезников В. М.	65
Колотилинская Н. В.	11, 34	Мичунская А. Б.	67	Роговский В. С.	51
Колыванов Г. Б.	23	Мокров Г. В.	48	Роик Р. О.	63
Колясникова К. Н.	34, 57, 67, 7	Морозов В. И.	32, 44, 48, 53, 6	Романюк С. В.	9
Кондрахин Е. А.	14, 25	Морозова А. Ю.	63	Рякина М. С.	20
Кондрашева И. Г.	35	Морозова М. А.	44, 60		
Константинопольский М. А.	11, 34, 35, 35	Музалевская Е. Н.	52	С	
Копаладзе Р. А.	36	Муравьева В. Ю.	13	Савушкина О. К.	12
Корвякова М. Э.	54	Мясоедов Н. Ф.	54	Савченко Л. М.	24
Королев А. О.	15, 36		6, 20, 25, 36, 58, 64, 65	Садикова Н. В.	49
Королёва Л. Ф.	40	Н		Сазонова Н. М.	52, 58
Коротаяева А. А.	30	Нагаев И. Ю.	64	Сайдахметова Ч. Т.	58
Кост Н. В.	25, 36, 58, 67	Надорова А. В.	34, 44, 45, 62	Салахутдинов Н. Ф.	40
Косточка Л. М.	45	Наплёкова П. Л.	45	Салимов Р. М.	14, 56
Косякова Г. П.	37	Наркевич В. Б.	45, 50	Сариев А. К.	5
Котельникова С. О.	18, 37	Насырова Р. Ф.	45	Сафронова Е. С.	9
Коцубинская Н. А.	53	Науменко В. С.	51	Свистунов А. А.	35
Крайнева В. А.	37	Наумов С. С.	46	Северин Е. С.	35
Круглов С. В.	7, 15	Недуробов А. А.	65	Северин С. Е.	35
Крупицкий Е. М.	10, 45	Недурובה И. А.	22	Сейфулла Р. Д.	5, 52
Крыжановский С. А.	15, 37, 38, 55, 62	Незнамов Г. Г.	46, 57	Сексте Э. А.	63
Кудрин В. С.	38, 45, 50	Незнамов Н. Г.	45	Семейкин А. В.	53
Кудряшов Н. В.	36, 38	Немова Е. П.	47	Семке А. В.	11, 13
Кузеванова А. Ю.	30	Неробкова Л. Н.	6, 17, 32, 47	Сергеева М. С.	27, 53
Кузнецова Е. А.	34	Никитин С. В.	32, 39, 57	Середенин С. Б.	4, 11, 14, 18, 20, 37, 44, 53, 58
Кузнецова О. С.	32, 39, 57	Николаев С. В.	7	Силачев Д. Н.	51
Кулакова А. В.	50	Николаевский В. А.	13	Сильман В. В.	53
Куликов А. В.	39, 40	Новицкий А. А.	13	Симонова В. В.	19
Куликов В. А.	39	Новосадова Е. В.	19	Симуткин Г. Г.	42
Куликова Е. А.	40	Носкова Т. Ю.	5, 52	Скальский С. В.	21
Курдюмов И. Н.	43	О		Скачилова С. Я.	49, 59
Курза Е. В.	40	Ованесов К. Б.	7	Скоморохова Е. Б.	31
Куркин В. А.	23	Огурцов С. И.	47	Слободенюк В. В.	49
Куркин Д. В.	59	Озерова И. В.	48	Соколов О. Ю.	25, 36, 58, 67
Л		Островская Р. У.	14, 48, 67	Соловьев М. А.	59
Лагарькова М. А.	19	П		Сорокина А. В.	38, 54, 62
Ландграф Р.	28	Павлов К. А.	14	Сосин Д. Н.	45
Лапин Б. А.	65	Павлова Л. Е.	65	Спасов А. А.	54
Ларнонов Л. П.	40	Палаткин В. Я.	10	Станишевская А. В.	6, 54
Лебедев А. А.	63	Пантилеев А. С.	48	Степанов С. В.	31
Лебедева М. А.	42	Пантюхова Е. Ю.	5	Степанова Д. С.	55
Лебедева О. С.	19	Перепелкина О. В.	48	Степанян С. А.	55
Левина И. С.	47, 53	Перфилова В. Н.	49	Столярук В. Н.	15, 37, 38, 55, 62
Леопольд А. В.	14	Петров А. Н.	15, 24	Суслов Н. И.	56
Лепехова А. А.	21	Петрова Н. В.	49	Сухорукова Н. А.	56
Лильп И. Г.	48	Петухова Н. Ф.	49	Сычев Д. А.	24, 56
Липкин В. М.	25	Пикалова Л. В.	24	Сюняков С. А.	43, 46
Литвин А. А.	23	Пиотровский Л. Б.	50	Сюняков Т. С.	32, 46, 57
Литвинова С. А.	18, 26, 34, 41, 50	Писклова М. В.	50	Т	
Лобанова Е. Г.	21, 41	Платова А. И.	52	Таллерова А. В.	32, 39, 57
Логвинов И. О.	41, 58	Плигина К. Л.	50	Тарабан К. В.	67
Лосев Е. А.	56	Поварнина П. Ю.	20, 51, 58	Тарантул В. З.	19
Лосенков И. С.	42	Поздnev В. Ф.	26	Тараскина А. Е.	45
Лунен А. Дж. М.	12	Полетаева И. И.	48	Тарасова А. Ю.	48
Лунина А. С.	53	Помогайбо С. В.	52	Тарасюк А. В.	41, 52, 58
Львова О. Ф.	6	Помыткин А. Н.	12	Телешова Е. С.	46
М		Понимаскин Е. Г.	51	Теплюк Н. П.	21
Манвелян М. М.	42	Попова Н. К.	40, 51	Терешкина Е. Б.	12
Манвелян Э. А.	42, 55	Порохин А. П.	51	Терещенко О. Н.	36, 58
Мануилова Е. С.	19	Потанин С. С.	52	Тилекеева У. М.	58
Марков Д. Д.	20	Потапенко Е. Г.	24	Толкачева А. В.	27
Маслеников Д. В.	40, 42	Правдивцева О. Е.	23	Топчян А. В.	43
Маслов М. А.	30	Прокофьев И. И.	49	Трощина М. В.	49, 59
Матюшин А. И.	51	Проскуракова Т. В.	64	Турилова А. И.	19
Медведев В. Э.	58	Прохорова Т. А.	12	Тюренок И. Н.	9, 49, 59
Метлина М. В.	43, 46	Пряхина К. Е.	43	Тютрин И. И.	59
Мирзоян Р. С.		Путиловский М. А.	66	У	
		Пятигорская Н. В.	35	Удут В. В.	59
		Пятин Б. М.	27, 40, 53		

Ульянова Е. В.	64	Цублова Е. Г.	49, 59	Шрам С. И.	22, 65
Устинова М. И.	53	Ч		Шредер Е. Д.	23, 54
Ушакова В. М.	60	Чайка З. В.	50	Шредер О. В.	23, 54
Ф		Чепляева Н. А.	54	Шувалов С. А.	27
Файзуллин Р. М.	60	Чернов Ю. Н.	13	Шустов Е. Б.	29
Фатихов И. М.	40	Черных И. В.	66, 67	Щ	
Федоренко О. Ю.	13	Чернышева Ю. В.	9	Щулькин А. В.	66, 67
Федорова Е. А.	10	Чернякова И. В.	35	Э	
Федорова О. В.	24	Чехонин В. П.	44, 60	Эпштейн О. И.	66
Федотчева Т. А.	65	Чуенкова Е. А.	63	Ю	
Филагова Ю. Б.	47	Чупрова Н. А.	27, 31	Юнцев С. В.	9
Филина И. С.	59	Ш		Я	
Филиппов И. Ю.	60	Шабанов П. Д.	63	Ягубов К. М.	8
Филиппова Е. В.	60	Шабанова А. А.	32, 43, 46	Ягубова С. С.	67
Фирсов А. А.	61	Шагиахметов Ф. Ш.	64	Яковлева А. А.	67
Фирстова Ю. Ю.	43	Шамакина И. Ю.	64	Якушева Е. Н.	66, 67
Фокин Ю. В.	61	Шарков А. А.	64	Ярков С. А.	20, 44
Х		Шведков В. В.	5, 52	Яркова М. А.	20, 44, 68
Хайлов Н. А.	43	Шевченко В. П.	64	Ярославцева Т. С.	10
Хашаба Е. Ю.	36	Шевченко К. В.	64	Ясноцов Вик. В.	49, 59
Хоменко Т. М.	40	Шевченко Р. В.	13	Яценко К. А.	20
Хохлов П. П.	63	Шевченко С. В.	45		
Хруленко-Варницкий И. О.	61	Шевчук М. К.	15, 24		
Ц		Шимановский Н. Л.	21, 47, 51, 55		
Цельнер А.	28	Шимширт А. А.	15, 28, 36		
Цорин И. Б.	15, 37, 38, 55, 62, 65	Широких К. Е.	65		
		Шмалий А. В.	65		
		Шохонова В. А.	64		

ENGLISH

A		H		S	
Andyarzhanova E. A.	69	Hojaeldiyew T.	69, 70	Seyitgulyev N.	70
Arashewa B. R.	69	L		W	
Atayev D. G.	70	Landgraf R.	69	Wotjak C. T.	69
C		Leonard Brian E.	68	Y	
Chernoff J.	55	Luthi-Carter R.	68	Yi-Chun Yen	69
G		M		Z	
Gassen N. C.	69	Muhammetmyradowa G.	70	Zellner A.	69
Gutlyyeva Ya.	70	R			
		Rein Th.	69		

Содержание

Середин С. Б. Вступительное слово	4
---	---

РЕФЕРАТЫ

Абаимов Д. А., Сариев А. К., Пантюхова Е. Ю., Носкова Т. Ю., Шведков В. В., Ким Е. К., Сейфулла Р. Д. Изучение влияния внутриндивидуальной и межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров на эффективность противосудорожной фармакотерапии с помощью методов терапевтического лекарственного мониторинга	5
Абрамова Е. В. Внутриклеточные эффекты активации σ_1 рецепторов афобазолом	5
Алексеева Е. Э., Мокров Г. В., Ребеко А. Г., Ковалев И. Г., Неробкова Л. Н., Гудашева Т. А., Воронина Т. А. Синтез и исследование противосудорожной активности N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов	6
Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Структурно-функциональные исследования пептидов основа создания новых лекарственных препаратов	6
Андряжанова Э. А., Вотьяк К. Моделирование психо-патологических состояний у животных и доменная система классификации психиатрических заболеваний	6
Анохина И. П., Станишевская А. В., Весела И. В., Львова О. Ф. Перспективность использования новых кортикостероидных соединений для профилактики рецидивов наркологических заболеваний	6
Антипова Т. А., Николаев С. В., Круглов С. В., Антипов П. И., Колясникова К. Н., Гудашева Т. А. Цикло-L-пролилглицин восстанавливает сниженное глутаматом и 6-гидроксидофамином содержание BDNF в моделях <i>in vitro</i>	7
Арушанян Э. Б., Ованесов К. Б. Неодинаковое влияние мелатонина на светочувствительность сетчатки глаза человека в зависимости от возраста испытуемых	7
Арушанян Э. Б., Бейер Э. В., Каминская О. В. Значение индивидуальных особенностей крыс для реализации антистрессорного действия мелатонина	7
Астафьева Е. А. Оценка гематологических показателей как факторов риска летального исхода при наркотической интоксикации	8
Ахундов Р. А., Касымова Г. Н., Гараханова В. Р., Гулиева С. Т. Нейропсихотропная активность фитоконпозиции адаптофиторозина	8
Ахундов Р. А., Алиев А. Н., Искендерова З. Ш., Ягубов К. М. Психофармакологическая активность озона	8
Багметова В. В., Чернышева Ю. В., Тюренков И. Н. Сравнение антидепрессивных свойств нейроглутама и имипрамина на нелинейных крысах с разными фенотипами стрессового ответа	9
Белозерцев Ю. А., Юнцев С. В., Белозерцев Ф. Ю., Романюк С. В., Сафронова Е. С. Мнемотропный эффект мелаксена зависит от тревожности испытуемых	9
Беспалов А. Ю. Стратегии поиска новых средств фармакотерапии заболеваний ЦНС	10
Бехбудова Л. Х., Федорова Е. А., Карева Е. Н., Горенкова О. С. Особенности транскриптома рецепторов стероидных гормонов мононуклеарных клеток периферической крови пациенток с изменениями эндометрия, ассоциированными с модулятором рецепторов прогестерона	10
Блохина Е. А., Крупицкий Е. М., Звартау Э. Э., Ярославцева Т. С., Палаткин В. Я., Ветрова М. В., Вербицкая Е. В., Гриненко А. Я., Кибитов А. О. Фармакотерапия синдрома зависимости от опиатов налтрексоном: генетический аспект	10
Богдан Н. Г., Колотилинская Н. В. Влияние ладастена на психофизиологические показатели здоровых добровольцев при ответственном утомлении	11
Бойко С. С., Жердев В. П., Константинопольский М. А., Раскин С. Ю., Колик Л. Г., Алексеев К. В., Середин С. Б. - Доклиническое изучение фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115: фармакокинетика и фармакодинамика	11
Бойко А. С., Семке А. В. Поиск сывороточных биомаркёров у больных шизофренией с тардивной дискинезией	11
Бокша И. С., Прохорова Т. А., Савушкина О. К., Терешкина Е. Б., Воробьева Е. А., Помыткин А. Н., Каледва В. Г., Бурбаева Г. Ш. Тромбоцитарная цитохром с-оксидазная активность при шизофрении — маркер снижения энергетического метаболизма	12
Бондаренко Н. А. Разработка «гибридного» теста для одновременной оценки эмоционального, когнитивного и мотивационного статуса крыс	12
Бохан Н. А., Иванова С. А., Луен А. Дж. М. Фармакогенетика лекарственно-индуцированных дискинезий при шизофрении и болезни Паркинсона	12
Бочков П. О., Шевченко Р. В., Раскин С. Ю., Новицкий А. А., Жердев В. П. Фармакокинетические подходы в создании новых лекарственных средств и оптимизации их лекарственных форм	13
Боярко Е. Г., Федоренко О. Ю., Воронина Е. Н., Семке А. В., Иванова С. А. Исследование полиморфизма генов <i>DRP6</i> и <i>PIP5K2A</i> в развитии тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотиками	13
Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., Музалевская Е. Н., Николаевский В. А., Батищева Г. А. Экспериментальная модель эвристических решений для выявления психотропной активности лекарственных веществ	13
Вазагаева Т. И., Павлов К. А., Леопольд А. В., Ахапкин Р. В. Роль функциональных полиморфизмов генов моноаминергических систем в развитии аффективных расстройств	14
Васильева Е. В., Кондрахин Е. А., Салимов Р. М., Золотарёв Ю. А., Ковалёв Г. И. Фармакологические эффекты пептида селанк при различных путях его введения	14
Вахитова Ю. В., Островская Р. У., Середин С. Б. Эпигенетические механизмы психотропных эффектов	14
Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Антипова Т. А., Цорин И. Б., Круглов С. В., Ионова Е. О., Столярук В. Н. Подавление активности NO-синтазы как один из механизмов антиишемического действия афобазола	15
Войцехович К. О., Шевчук М. К., Петров А. Н., Гайкова О. Н., Бельская А. В., Михайлова М. В. Морфофункциональные характеристики нарушений когнитивных функций, вызванные введением белым крысам коразола в судорожной и субсудорожной дозах	15
Волкова А. В., Шимширт А. А., Королев А. О. Влияние анксиолитиков на тревожные реакции, вызванные малыми дозами коразола, у крыс Вистар и мышей инбредных линий Balb/C и C57Bl/6	15
Воронин М. В. Цитопротекторные эффекты зависящие от лигандного связывания с σ_1 рецепторами	16
Воронина Т. А. Новые мишени и механизм действия антиэпилептических препаратов	16
Вьюнова Т. В., Андреева Л. А. Взаимодействие пептидов с рецепторными системами клеток	17
Гайдуков И. О., Неробкова Л. Н., Жмуренко Л. А., Воронина Т. А. Исследование соединения ГИЖ-298 на различных моделях судорог	17

Гайнетдинов Р. Р. Мутации по гену <i>TRH2</i> меняют фармакологические эффекты ингибиторов обратного захвата серотонина	17
Ганьшина Т. С., Ким Г. А., Горбунов А. А., Мирзоян Р. С. Сердечно-сосудистые эффекты S-амлодипина никотината	18
Гарибова Т. Л., Елизарова О. С., Котельникова С. О., Гудашева Т. А., Воронина Т. А. Нейропротекторный эффект димерного дипептида миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 на моделях болезни Альцгеймера и геморрагического инсульта	18
Горбатова Д. М., Литвинова С. А., Дурнев А. Д., Середенин С. Б. Корректирующее влияние афобазола на формирование сенсорно-двигательных рефлексов и поведение потомства крыс, подвергнутого принудительному воздействию торфяного дыма	18
Горбунов А. А., Гнездилова А. В., Турилова А. И., Ганьшина Т. С., Мирзоян Р. С. Антисеротониновые и противоишемические эффекты тропоксина и его комбинаций с мексидолом и гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина	19
Гривенников И. А., Новосадова Е. В., Мануилова Е. С., Арсеньева Е. Л., Симонова В. В., Иллариошкин С. Н., Лебедева О. С., Лагарькова М. А., Тарангул В. З. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: новая веха в развитии нейрофармакологии и нейробиологии	19
Гудашева Т. А. Создание дипептидных лекарств: стратегия и подходы	19
Деева О. А., Рякина М. С., Ярков С. А., Яркова М. А., Байбуртский Ф. С., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Синтез дипептидного аналога Аллидема ГД-23 и изучение его анксиолитической и ноотропной активностей	20
Долотов О. В., Марков Д. Д., Иноземцева Л. С., Яценко К. А., Гривенников И. А., Мясоедов Н. Ф. Меланокортиновые рецепторы как мишень для разработки новых антидепрессантов	20
Дуля М. С. Эпигенетические аспекты ацетилирования/деацетилирования гистонов	20
Духанин А. С., Теплюк Н. П., Лепехова А. А., Шимановский Н. Л. Индивидуальные механизмы стероидной резистентности при истинной акантолитической пузырчатке на рецепторном уровне	21
Елохина Е. В., Скальский С. В. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации эрадикационной терапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с инфекцией <i>Helicobacter pylori</i>	21
Емельянова Т. В., Лобанова Е. Г. Значение взаимодействия местных анестетиков с психотропными и нейротропными лекарственными средствами в клинической практике	21
Ефремова А. С., Недорубова И. А., Шрам С. И. Эмоксипин снижает цитотоксическое действие доксорубина на культивируемые кардиомиоциты крысы	22
Жанатаев А. К., Даугель-Дауге Н. О., Анисина Е. А., Дурнев А. Д. Актуальные задачи оценки генотоксичности в генеративных клетках	22
Жердев В. П., Грибакина О. Г., Кольванов Г. Б., Литвин А. А. Фармакокинетическое взаимодействие афобазола с маркерным субстратом изоформы цитохрома P450 CYP2C9	23
Забродина В. В., Шредер Е. Д., Шредер О. В., Дурнев А. Д. Влияние афобазола и бетанина на когнитивные нарушения у потомства крыс в модели стрептозотоцинового диабета	23
Зайцева Е. Н., Дубишев А. В., Куркин В. А., Правдивцева О. Е. Исследование нейротропной и нефротропной активности густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного	23
Зайцева М. А., Петров А. Н., Шевчук М. К., Иванов М. Б., Кашина Т. В., Пикалова Л. В., Потапенко Е. Г. Методология оценки нейротоксичности в соответствии с требованиями GLP ОЭСР в испытательном центре доклинических исследований ФГБУН ИТ ФМБА России.	24
Зарубина И. В., Федорова О. В. Анальгетическое действие тропалгина у животных с различным болевым порогом	24
Застрожин М. С., Гришина Е. А., Сычев Д. А., Савченко Л. М., Брюн Е. А. Взаимосвязь полиморфизма гена <i>ABCB1</i> с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю	24
Земляная А. А., Калинин В. В. Влияние профиля межполушарной асимметрии на прогноз эффективности противосудорожной терапии у больных фармакорезистентной эпилепсией	25
Золотарев Ю. А., Ковалёв Г. И., Кост Н. В., Воеводина М. Э., Соколов О. Ю., Дадаев А. К., Кондрахин Е. А., Васильева Е. В., Богачук А. П., Липкин В. М., Мясоедов Н. Ф. Анксиолитическая активность пептида HLFDF-6 и его влияние на нейрорецепторные системы мозга мышей Balb/c и C57Bl/6.	25
Золотов Н. Н., Литвинова С. А., Галаева И. П., Поздnev В. Ф., Гарибова Т. Л., Воронина Т. А. Пролинспецифические протеиназы как патогенетические маркеры при экспериментальном геморрагическом инсульте. Нейропротективный эффект ингибиторов пролилэндопептидазы	26
Иванов И. В. Опыт применения средства ранней патогенетической терапии острой лучевой болезни с учетом индивидуальной реактивности организма	26
Иванова Е. А., Золотов Н. Н., Капица И. Г., Вальдман Е. А., Воронина Т. А. Активность пролинспецифических протеиназ в плазме крови крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона	26
Ивашенко Д. В., Шувалов С. А., Чупрова Н. А., Бродянский В. М., Кибитов А. О. Генетический риск развития тяжёлых осложнений синдрома отмены алкоголя: роль генов <i>SLC6A3/DAT1</i> (40-bp VNTR) и <i>rs27072</i>) и <i>DBH</i> (<i>rs1611115</i>)	27
Илларионов А. А., Грушевская Л. Н., Гаева Л. М., Сергеева М. С., Толкачева А. В., Авдюнина Н. И., Пятин Б. М., Богунова И. В., Алексеев К. В. Разработка методики определения примесей в таблетках нового вещества с к-опиодной агонистической активностью РУ-1205 методом градиентной ВЭЖХ	27
Исмаилова Х. Ю., Джалилова А. Л., Иноземцев А. Н. Индивидуальные эффекты флуоксетина на реализацию условного пищевого рефлекса у крыс с различным фенотипом нервной системы и разным уровнем моноаминов мозга	27
И-Чун Ен, Гассен Н., Цельнер А., Райн Т., Ландграф Р., Вогьяк К., Андриянова Э. А. Роль префронтальной коры в осуществлении парадоксального ответа на амфетамин у мышей с селективно высокой локомоторной активностью	28
Кадников И. А., Воронин М. В. Участие <i>Sigmar1</i> в цитопротекторном действии афобазола	28
Калинина Т. С., Шимширт А. А. Роль активности митохондриального транслокационного белка 18 кДа в реализации анксиолитических свойств диазепема и афобазола после кратковременного стресса	28
Капица И. Г., Иванова Е. А., Воронина Т. А. Изучение эффектов афобазола на модели гемипаркинсонизма у крыс	29
Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б. Биологические основы персонализированной фармакологической поддержки в спорте высших достижений.	29
Каркищенко Н. Н. Эпигенетическая фармакология: конструирование гуманизированных животных-биомоделей для решения инновационных задач	29
Карпухин А. В., Алимов А. А., Кузванова А. Ю., Маслов М. А., Коротаева А. А. Новые подходы в разработке терапевтических средств: создание таргетных препаратов на основе РНК-интерференции	30
Карпухина О. В., Иноземцев А. Н., Гумаргалиева К. З., Гудашева Т. А. Определение антиоксидантных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов ГК-2 и ГСБ-106 в модели окислительного стресса <i>in vitro</i>	30
Кашуро В. А., Батоцыренова Е. Г., Иванов М. Б., Степанов С. В., Скоморохова Е. Б. Изучение нейротрофических маркеров при острых тяжелых отравлениях этанолом.	31
Кибитов А. О., Бродянский В. М., Чупрова Н. А. Болезни зависимости от психоактивных веществ как фармакогенетические заболевания: полигенный генотип и оценка генетического риска	31

Ковалёв Г. И. Динамика «специфических» и «неспецифических» эффектов ноотропов: поведение и рецепторы	31
Ковалев И. Г., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Мокров Г. В., Жмуренко Л. А. Изучение противосудорожной активности новых оригинальных соединений ГИЖ-327 и ГГМ-03	32
Коваленко Л. П., Таллерова А. В., Алексеева С. В., Кузнецова О. С., Никитин С. В., Дурнев А. Д. Иммунопатологическая роль основных провоспалительных цитокинов при хронических воспалительных процессах	32
Коваленок Т. В., Шабанова А. А., Богданова И. О., Сюняков Т. С. Влияние нового антипсихотического средства дилепта на когнитивные функции больных с невротоподобной шизофренией	32
Кожечкин С. Н., Колик Л. Г. Антikonвульсанты как средства для лечения алкоголизма. Электрофизиологическое исследование механизма действия на нейронах коры головного мозга	33
Козловский И. И., Белозерцев Ф. Ю. Характеристики центрального действия селанка при нейротоксическом нарушении функции ЦНС при введении актиномицина-Д в эксперименте	33
Колик Л. Г. Фенотипы реакции на стресс и развитие зависимости при длительной алкоголизации.	33
Колик Л. Г., Константинопольский М. А., Надорова А. В., Кадников И. А., Алексеев К. В., Гудашева Т. А. Оценка фармакологической активности пептидного анксиолитика ГБ-115 у «высоко-тревожных» животных при пероральном введении.	34
Колотилинская Н. В., Богдан Н. Г. Влияние афобазола на когнитивную деятельность здоровых добровольцев	34
Колясникова К. Н., Кузнецова Е. А., Ребеко А. Г., Байбуртский Ф. С., Антипова Т. А., Золотов Н. Н., Литвинова С. А., Воронина Т. А., Гудашева Т. А. Спектр фармакологической активности замещенного глипролина ГЗК-111	34
Кондрашева И. Г., Гамбарян П. Е., Северин Е. С., Северин С. Е., Пятигорская Н. В., Свистунов А. А. Актуальность разработки пролонгированной формы антипсихотических препаратов для лечения шизофрении	35
Константинопольский М. А., Гудашева Т. А., Колик Л. Г. Сравнение эффектов пептидных анксиолитиков ГБ-115 и селанка с афобазолом на моделях экспериментальной зависимости от опиатов.	35
Константинопольский М. А., Колик Л. Г., Чернякова И. В., Гудашева Т. А. Дипептидный миметик нейротрофина ГСБ-106 продолжительно повышает болевые пороги в экспериментах на крысах	35
Копаладзе Р. А., Дудченко А. М. Сенсибилизирующее действие пентилентетразола эпилептиформную реакцию, индуцируемую гипобарической декомпрессией, у крыс Вистар.	36
Королев А. О., Волкова А. В., Шмиширт А. А., Кудряшов Н. В. Предварительное субхроническое введение амитриптилина облегчает выработку лекарственной дифференцировки «амитриптилин – физиологический раствор» у крыс Вистар.	36
Кост Н. В., Терешенко О. Н., Хашаба Е. Ю., Соколов О. Ю., Вьюнова Т. В., Андреева Л. А., Золотарев Ю. А., Мясо-едов Н. Ф. Возможные механизмы сочетанного действия психофармакологических препаратов и пептидов.	36
Косякова Г. П. Кариотипическая стабильность клеток периферической крови и костного мозга крыс под влиянием орексина OX1R SB-408124.	37
Котельникова С. О., Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Середенин С. Б. Нейропротекторный и мнемотропный эффекты дипептидного миметика человеческого фактора роста нервов ГК-2h.	37
Крыжановский С. А., Вититнова М. Б., Цорин И. Б., Столярук В. Н. Сигма-1 рецепторы как новая биомишень для поиска кардиотропных лекарственных средств	37
Крыжановский С. А., Колик Л. Г., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Столярук В. Н., Сорокина А. В., Вититнова М. Б. К возможности разработки трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии	38
Кудрин В. С. Возрастные изменения в нейрохимических показателях моноаминергических систем мозга животных	38
Кудряшов Н. В., Калинина Т. С., Жмуренко Л. А., Воронина Т. А. Изучение влияния производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72 на компульсивное поведение у мышей в условиях непредсказуемого умеренного хронического стресса	38
Кузнецова О. С., Таллерова А. В., Никитин С. В., Коваленко Л. П. Коррекция соединением 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидином (СНК-411) роста карциномы легкого Lewis стрессированных мышей C57BL/6	39
Куликов А. В. Моделирование наследственной устойчивости к антидепрессантам на лабораторных мышах	39
Куликов В. А. Автоматическая оценка параметров поведения животного в стандартных тестах для доклинического скрининга препаратов	39
Куликова Е. А., Попова Н. К., Салахутдинов Н. Ф., Волчо К. П., Хоменко Т. М., Куликов А. В. Влияние на поведение и возможные механизмы действия психотропного вещества ТС-2153	40
Курза Е. В., Масленников Д. В., Ганьшина Т. С., Авдюнина Н. И., Пятин Б. М., Мирзоян Р. С. Цереброваскулярные эффекты производных адамантана	40
Ларионов Л. П., Добринская М. Н., Королёва Л. Ф., Фатихов И. М., Коломиец О. В., Гайсина Е. Ф. Оценка возможного влияния допированного наногидроксиапатита на время реакции человека при использовании четырёхцветной таблицы	40
Литвинова С. А., Гайдуков И. О., Золотов Н. Н., Жмуренко Л. А., Воронина Т. А. Исследование противоинсультных свойств нового оригинального соединения ГИЖ-276	41
Лобанова Е. Г., Емельянова Т. В. Некоторые аспекты лекарственного взаимодействия ноотропов с препаратами различных фармакологических групп.	41
Логвинов И. О., Антипова Т. А., Тарасюк А. В., Гудашева Т. А. Исследование нейропротективной активности дипептидных миметиков 1-й и 4-й петель BDNF <i>in vitro</i>	41
Лосенков И. С., Вялова Н. М., Симуткин Г. Г., Иванова С. А., Бохан Н. А. Ассоциация полиморфизма гена AKT1 с ответом на антидепрессивную терапию у пациентов с депрессивными расстройствами	42
Манвелян Э. А., Манвелян М. М. Поиск веществ с противопаркинсоническим действием в ряду новых синтезированных производных хиназолинона-4.	42
Масленников Д. В., Лебедева М. А., Гнездилова А. В., Ганьшина Т. С., Мирзоян Р. С. Особенности цереброваскулярного эффекта мелатонина и нимодипина в условиях раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца	42
Метлина М. В., Коваленок Т. В., Шабанова А. А., Богданова Н. И., Сюняков С. А. Субъективная оценка больными с тревожными расстройствами действия афобазола и его влияние на когнитивные функции.	43
Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Топчян А. В., Хайлов Н. А., Курдюмов И. Н., Ковалёв Г. И., Зимин И. А., Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Грецкая Н. М., Безуглов В. В. Особенности цереброваскулярных и противоишемических эффектов дофамина, докозагексаеноилдофамина и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином	43
Мирошниченко И. Ю., Пряхина К. Е. Изучение анксиолитической активности производных 3-оксипиридина в эксперименте	43
Мокров Г. В., Ребеко А. Г., Ярков С. А., Яркова М. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Новые лиганды TSPO: синтез и фармакологическая активность	44
Морозова А. Ю., Зубков Е. А., Чехонин В. П. Характеристика и валидизация новой модели депрессивно-подобного состояния у лабораторных грызунов на основе длительного неизбежного ультразвукового воздействия для быстрой апробации перспективных антидепрессантов и терапевтических средств.	44
Надорова А. В., Колик Л. Г. Метод разделения гетерогенной популяции беспородных белых крыс на группы с разным уровнем предпочтения этанола при моделировании алкогольной зависимости	44

Наплёкова П. Л., Шевченко С. В., Наркевич В. Б., Кудрин В. С., Косточка Л. М., Воронина Т. А. Изучение эффектов тропоксина на содержание и метаболизм моноаминов в структурах мозга крыс Вистар	45
Наркевич В. Б., Клодт П. М., Надорова А. В., Колик Л. Г., Кудрин В. С. Изучение динамики показателей нейрохимического профиля структур мозга беспородных крыс с различной степенью предпочтения этанола, алкоголизированных в течение 20 недель	45
Насырова Р. Ф., Тараскина А. Е., Грунина М. Н., Сосин Д. Н., Иващенко К. А., Ершов Е. Е., Киричная К. А., Иванов М. В., Незнанов Н. Г., Крупицкий Е. М. Уровень мРНК гена серотонинового рецептора 5-HT _{2A} — возможный прогностический маркер развития побочных эффектов у больных шизофренией при терапии оланзапином	45
Наумов С. С., Арушанян Э. Б. Комбинированное влияние мелатонина и преднизолона на поведенческие и гематологические проявления адьювантного артрита у крыс	46
Незнамов Г. Г., Богданова И. О., Сюняков С. А., Сюняков Т. С., Шабанова А. А., Коваленок Т. В., Ивашкина Н. Ю. Результаты пилотного клинического исследования терапевтического действия нового антипсихотика пептидной природы дилепта у больных с неврозоподобными нарушениями при шизотипическом расстройстве	46
Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Метлина М. В., Богданова Н. И., Сюняков Т. С., Бочкарев В. К., Коваленок Т. В., Шабанова А. А., Телешева Е. С. Субъективный компонент в реализации терапевтического действия анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами	46
Немова Е. П., Горбатова Д. М., Дурнев А. Д. Изучение репродуктивной токсичности препарата ГБ-115	47
Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Филатова Ю. Б., Авакян Г. Г. Изучение организации внутри- и межполушарной когерентности у больных с эпилепсией и исследование особенностей действия топирамата и вальпроата натрия	47
Огурцов С. И., Духанин А. С., Левина И. С., Шимановский Н. Л. Влияние синтетических гестагенов из группы азотсодержащих пентаранов на активность тирозинаминотрансферазы печени крыс	47
Озерова И. В., Мичунская А. Б., Островская Р. У. Цитопротективный эффект Ноопепта в отношении инсулин продуцирующих клеток поджелудочной железы на модели СТЗ-диабета	48
Пантилеев А. С., Мокров Г. В., Ребеко А. Г., Гудашева Т. А. Синтетические подходы к получению новых лигандов TSPO в ряду производных пирроло[1,2-а]пипразинов	48
Перепелкина О. В., Тарасова А. Ю., Лилль И. Г., Полетаева И. И. Вес мозга как важная генотипическая характеристика лабораторной мыши. Влияние на поведение и на толерантность к фармакологическим агентам	48
Перфилова В. Н., Садикова Н. В., Прокофьев И. И., Иноземцев О. В., Тюренок И. Н. Влияние соединения РГПУ-238 на функциональные резервы сердца стрессированных животных разных возрастных групп	49
Петрова Н. В., Слободенюк В. В. Молекулярно-эпигенетические исследования трансгенных мышей с интегрированными генами <i>NAT1</i> и <i>NAT2</i> человека в фармакологии	49
Петухова Н. Ф., Трошина М. В., Иванов Т. Г., Цублова Е. Г., Яснецов Вик. В., Скачилова С. Я. Исследование некоторых нейротропных свойств новых веществ с противогипоксической активностью	49
Пиотровский Л. Б. Наноструктуры углерода — возможности в биологии и медицине	50
Писклова М. В., Литвинова С. А., Наркевич В. Б., Кудрин В. С. Изучение влияния топирамата на содержание и оборот моноаминов в структурах мозга крыс Вистар	50
Плигина К. Л., Жанатаев А. К., Кулакова А. В., Чайка З. В., Дурнев А. Д. Антимутагенные эффекты ацетилцистеина в ооцитах мышей	50
Поварнина П. Ю., Антипова Т. А., Силачев Д. Н., Гудашева Т. А. Противоионный потенциал дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF	51
Попова Н. К., Понимаскин Е. Г., Наumenко В. С. Взаимодействие 5-HT рецепторов — потенциально новая мишень для психофармакологии	51
Порохин А. П., Роговский В. С., Князев В. В., Матюшин А. И., Шимановский Н. Л. Нейротропная активность бутерола	51
Потанин С. С., Бурминский Д. С., Морозова М. А., Платова А. И., Баймеева Н. В., Мирошниченко И. И. Вариабельность концентрации антипсихотиков в плазме крови как биологическая основа индивидуальной чувствительности к терапии обострения шизофрении	52
Сазонова Н. М., Помогайбо С. В., Тарасюк А. В., Ребеко А. Г., Антипов П. И., Гудашева Т. А. Синтетические подходы к получению димерных дипептидных миметиков нейротрофинов	52
Сейфулла Р. Д., Шведков В. В., Носкова Т. Ю., Ким Е. К. Лекарственный мониторинг и нанотехнологии в неврологии	52
Семейкин А. В., Левина И. С., Лунина А. С., Коцубинская Н. А., Барышова М. А. Влияние новых отечественных производных прогестерона на жизнеспособность и экспрессию факторов апоптоза в клетках рака шейки матки HeLa	53
Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Авдюнина Н. И., Гаева Я. Л. М., Пятин Б. М., Большакова Р. Ф., Зайцева Н. М., Устинова М. И. Валидация методики количественного определения оригинального противопаркинсонического препарата из ряда производных адамантана (гиммантана)	53
Сильман В. В., Мокров Г. В., Деева О. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Анализ аффинности новых лигандов TSPO с использованием метода молекулярного докинга	53
Сорокина А. В., Алексеева С. В., Шредер О. В., Мирошкина И. А., Забродина В. В., Корвякова М. Э., Шредер Е. Д., Дурнев А. Д. Доклиническое исследование безопасности нового психотропного препарата ГБ-115	54
Спасов А. А., Муравьева В. Ю., Гурова Н. А., Чепляева Н. А., Анисимова В. А. Нейропротекторные свойства нового ингибитора Na ⁺ /H ⁺ обменника на разных сроках постреперфузионных повреждений	54
Станишевская А. В., Веретинская А. Г., Векшина Н. Л., Анохина И. П. Влияние производного кортексолона на дофаминовую систему мозга интактных и крыс с алкогольной зависимостью	54
Степанова Д. С., Chernoff J., Шимановский Н. Л. Роль изменений метаболического профиля шванном при утрате гена <i>Nf2</i> в возникновении чувствительности к ингибитору синтеза жирных кислот церуленину	55
Степанян С. А., Манвелян Э. А. Особенности фармакотерапии бензодиазепиновыми анксиолитиками у пациенток с депрессивными расстройствами — представительниц различных этнических сообществ Ставропольского края	55
Столярук В. Н., Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Варков А. И., ИONOва Е. О., Вититнова М. Б. К возможности использования афобазола для профилактики формирования постинфарктной сердечной недостаточности	55
Суслов Н. И., Зюзьков Г. Н., Лосев Е. А., Замощина Т. А., Дыгай А. М. Специфика ишемических повреждений головного мозга крыс и церебропротекторных свойств алкалоида Z77 от циркадных ритмов	56
Сухорукова Н. А., Салимов Р. М., Ковалев Г. И. Оценка эффективности препаратов различных фармакологических групп в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания»	56
Сычев Д. А. Фармакогенетика в клинической практике: головокружение от успехов прошло	56
Сюняков Т. С., Золотов Н. Н., Колясников К. Н., Незнанов Г. Г. Влияние анксиолитиков и афобазола феназепам на активность фермента дипептидилпептидазы-4 у больных с тревожными расстройствами	57
Таллерова А. В., Кузнецова О. С., Никитин С. В., Коваленко Л. П. Психонейроиммунологические эффекты соединения 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-411) на модели карциномы лёгкого Lewis у мышей	57

Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Ребеко А. Г., Логвинов И. О., Поварнина П. Ю., Антипов П. И., Антипова Т. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Новый миметик 4-й петли BDNF: синтез и фармакологическая активность	58
Терещенко О. Н., Гушанская Е. В., Медведев В. Э., Зуйкова Н. Л., Кост Н. В., Соколов О. Ю., Мясоедов Н. Ф., Эффективность и переносимость комбинированной и монотерапии тревожных расстройств препаратом селанк	58
Тилекеева У. М., Сайдахметова Ч. Т. Воздействие мексидола на кровообращение сетчатки при возрастной макулодистрофии	58
Трошина М. В., Иванова Т. Г., Цублова Е. Г., Яснецов Вик. В., Скачилова С. Я. Исследование некоторых нейротропных свойств нового вещества с актопротекторной активностью	59
Тюренок И. Н., Филина И. С., Волотова Е. В., Куркин Д. В., Бакулин Д. А. Влияние иммунного статуса организма на церебропротекторные эффекты при ишемии ГМ	59
Удут В. В., Соловьев М. А., Тютрин И. И., Бородулина Е. В., Дыгай А. М. Технология персонализированной противотромботической терапии	59
Ушакова В. М., Зубков Е. А., Морозова А. Ю., Иноземцев А. Н., Чехонин В. П. Изучение влияния электросудорожной терапии на депрессивно-подобное поведение и когнитивные функции крыс в модели воздействия ультразвуковых волн переменной частоты	60
Файзуллин Р. М., Ермакова С. Г. Антидепрессивное и анксиолитическое действие меллумина натрия сукцината при аллоксановом диабете.	60
Филиппов И. Ю., Филиппова Е. В., Бакуриных А. А. Сравнительная оценка влияния некоторых лекарственных препаратов с психотропным действием на ЦНС экспериментальных животных на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом аспекте	60
Фирсов А. А. Моделирование зависимости «концентрация – эффект» в антибиотикотерапии: новые подходы	61
Фокин Ю. В. Анализ ультразвуковой вокализации лабораторных животных как новый метод доклинических исследований нейробиологических средств	61
Хруленко-Варницкий И. О. Некоторые подходы к анализу эмоциональных нарушений при непсихотических психических расстройствах	61
Цорин И. Б., Крыжановский С. А., Вититнова М. Б., Столярук В. Н., Ионова Е. О. Эхокардиография на мелких животных как инструмент для разработки трансляционных моделей патологических состояний сердечно-сосудистой системы	62
Цорин И. Б., Колик Л. Г., Ионова Е. О., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Надорова А. В., Варков А. И., Крыжановский С. А. Афобазол как кардиопротектор при алкогольной кардиомиопатии	62
Чуенкова Е. А., Зиганшина Л. Е. Подходы к индивидуализации дозирования средств для наркоза при лапароскопической холецистэктомии — путь из прошлого в будущее	63
Шабанов П. Д., Айрапетов М. И., Хохлов П. П., Бычков Е. Р., Сексте Э. А., Лебедев А. А. Созревание грелиновой системы в пренатальный и ранний постнатальный периоды при хронической алкоголизации	63
Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Морозов В. И., Ронк Р. О. Нейропептиды грелин и орексин участвуют в подкрепляющих эффектах психоактивных веществ разного механизма действия	63
Шамкина И. Ю., Анохин П. К., Шагиахметов Ф. Ш., Проскурякова Т. В., Шохорова В. А., Ульянова Е. В. Экспериментальные модели алкогольной зависимости: сравнительный анализ экспрессии генов, контролирующей функциональное состояние дофаминовой системы мозга	64
Шарков А. А., Дадали Е. Л., Белоусова Е. Д. Фармакогенетические подходы к лечению эпилепсий	64
Шевченко В. П., Андреева Л. А., Нагаев И. Ю., Шевченко К. В., Мясоедов Н. Ф. Синтез меченных изотопами водорода тиролиберина, АКТИ(6-9)PGP и их аналогов	64
Шевченко К. В., Андреева Л. А., Нагаев И. Ю., Шевченко В. П. Роль протеолиза пептидов в формировании клеточного ответа Широких К. Е., Разумов М. С., Федотчева Т. А., Ржезников В. М., Ковтун В. Ю. Цитопротективное действие фитостероидов генистеина	65
Шмалий А. В., Павлова Л. Е., Цорин И. Б., Колик Л. Г., Лапин Б. А. Лабораторные приматы — объект для создания трансляционной модели алкоголизма	65
Шрам С. И., Недорубов А. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Перспективы применения пептидных препаратов на основе глипоринов для лечения диабетических осложнений	65
Щулькин А. В., Якушева Е. Н., Черных И. В., Виноградов И. Ю. Экспрессия гликопротеина-Р в коре больших полушарий головного мозга кроликов при экспериментальной патологии щитовидной железы	66
Эпштейн О. И., Путиловский М. А. Определение индивидуальной чувствительности к фармакологическим препаратам — новые клинические подходы	66
Ягубова С. С., Тарабан К. В., Островская Р. У. Антидиабетический эффект индуктора нейротрофических факторов 4-МС	67
Яковлева А. А., Золотов Н. Н., Соколов О. Ю., Михеева И. Г., Колясникова К. Н., Кост Н. В. Активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в сыворотке крови доношенных и недоношенных новорожденных детей с церебральной ишемией (ЦИ)	67
Якушева Е. Н., Щулькин А. В., Черных И. В., Виноградов И. Ю. Экспрессия гликопротеина-Р в коре больших полушарий при односторонней окклюзии/реперфузии общей сонной артерии	67
Яркова М. А. Бензодиазепиновая рецепция — маркер реакции страха	68

ABSTRACTS

Leonard Brian E. Stress, the immune system and the psychopathology of depression.	68
Luthi-Carter R. Defining etiopathologic and compensatory responses in human neurodegenerative diseases	68
Andyarzhanova E. A., Wotjak C. T. Animal models of psychopathological states	69
Yi-Chun Yen, Gassen N. C., Zellner A., Rein Th., Landgraf R., Wotjak C. T., Andyarzhanova E. A. The role of prefrontal cortex in mediation of paradoxical response to amphetamine in a mouse model of ADHD	69
Hojageldiyew T., Arashewa B. R. Effect of functional nutrition on psychoemotional and protein-energetic state of teenagers being original inhabitants of Turkmenistan	69
Hojageldiyew T., Seyitgulyev N., Atayev D. G. The effectiveness of <i>Thymus serpyllum</i> (Labiatae Turkmenika) in excitation bowels syndrome	70
Hojageldiyew T., Seyitgulyev N., Gutlyyeva Ya., Muhammetmyradowa G. Endobiotic properties of galenic medicines	70

Авторский указатель	71
Содержание	74