

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ «ДОЗА-ЭФФЕКТ» ДЛЯ ДИПЕПТИДА PRO-GLY В УСЛОВИЯХ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Кравченко Е. В.¹, Жебракова И. В.¹, Бизунок Н. А.²,
Дубовик Б. В.², Зильберман Р. Д.¹

¹ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. К числу наиболее распространенных механизмов патогенеза заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) относится ишемически-гипоксическое поражение головного мозга, включающее такие звенья как поражение клеток, вызванное свободными радикалами; оксидативный стресс; эксайтотоксичность; некроз и/или апоптоз клеток; воспаление и иммунная патология; секвестрация молекул и гибель клетки [3]. Ишемическое поражение головного мозга ведет к нарушениям синаптической трансмиссии и длительному когнитивному дефициту, в т.ч. – мнестическим нарушениям [10].

Механизм действия синтетических антиоксидантов связан с влиянием на базисные звенья патогенеза заболеваний ЦНС. Антиоксидантная терапия эффективна у пациентов как с острыми, так и с хроническими формами сосудистой мозговой недостаточности [9]. В клинической практике широко применяются водорастворимые антиоксиданты биогенного типа – производные 3-оксипиридина эмоксипин и мексидол. Мексидол характеризуется доказанным ноотропным действием: предотвращает нарушения обучения и памяти, вызванные старением и различными патогенными факторами, повышает концентрацию внимания, препятствует снижению когнитивных функций (КФ) у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) [9].

Ноопепт – ноотропное средство, замещенный Pro-Gly-дипептид, эффективный, в частности, при УКР у пациентов, перенесших ишемический инсульт и у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией [8]. Механизм действия ноопепта включает угнетение pSAPK/JNK и pERK1 (киназ, индуцируемых стрессом) и HIF-1-позитивное действие (HIF-1 – фактор, индуцируемый гипоксией) [2]. Ноопепт проявляет свойства антиоксиданта [6]. Циклопролилглицин (ЦПГ) – синтетический аналог эндогенного пептида с широким спектром психотропной активности, включающим анксиолитическое (Гудашева Т.А и др., 2001; Seredenin SB, et al., 2002)[1], антиамнестическое (Гудашева Т.А. и др., 1999)[1], антигипоксическое [4] и нейропротективное влияние [7]. Дипептиды разработаны в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова.

Pro-Gly – дипептид, структурно родственный ноопепту (спектр фармакологического действия которого включает антиоксидантный эффект) и ЦПГ (обладающему антигипоксическим действием) [4]. Pro-Gly, как и вышеназванные пролинсодержащие дипептиды, характеризуется облегчающим влиянием на мнестические функции лабораторных грызунов [5]. Ранее в тесте

«острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР) было продемонстрировано облегчающее влияние Pro-Gly на процессы неассоциативного обучения (габитуации) мышей ICR в условиях внутрибрюшинного введения в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг [5]. Вместе с тем, минимальная доза, оказывающая ноотропное действие, не была установлена; не изучена эффективность дипептида при введении *per os*, что имеет важное значение для возможного практического применения указанного соединения.

Цель. Изучение зависимости «доза-эффект» для дипептида Pro-Gly в отношении неассоциативного обучения (в тесте «острого» угашения ИОР) при интрагастральном (и/г) введении аутбредным мышам ICR.

Методы исследования. В экспериментах использовали белых аутбредных мышей-самцов ICR (с массой тела 19,7-44,1 г, в возрасте 2-3,5 мес). Оценку процесса габитуации осуществляли по ранее описанной методике [5] в программно-аппаратном комплексе «Универсал-22-32».

Особям КГ (N=6) назначали и/г двукратно (второе введение – за 30-60 мин до эксперимента) дистиллированную воду (ДВ), мышам основных групп ОГ-1 (N=5), ОГ-2 (N=7), ОГ-3 (N=5), ОГ-4 (N=7) – Pro-Gly в дозах 0,001 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг соответственно, в том же режиме.

Результаты и их обсуждение. При введении образца во всех изученных дозах (0,001 – 0,5 мг/кг) отмечалось статистически достоверное усиление габитуации ГДА в сравнении с контролем, $P < 0,05$ – таблица. Статистически значимое влияние на мнестические функции по критерию «угашение ВДА» отмечалось при введении Pro-Gly в двух дозах (0,01 и 0,5 мг/кг) и не сопровождалось изменениями исходной ДА; последнее существенно снижало вероятность некорректной трактовки результатов экспериментов и указывало на наличие селективного ноотропного действия – таблица.

Таблица – Влияние Pro-Gly (и/г, двукратно) на процесс «острого» угашения двигательной активности у аутбредных мышей ICR в условиях актометрии

Группа, образец /доза /число животных	Коэффициенты уравнений линейной регрессии				P
	ГДА		ВДА		
	a	b	a	b	
Контроль (N=6)	4,09±0,10	-0,007±0,002	2,75±0,15	-0,008±0,003	-
ОГ-1, Pro-Gly 0,001 мг/кг (N=5)	4,90±0,08	-0,015±0,001	3,71±0,11	-0,014±0,002	ГДА: P _a , P _b <0,05 ВДА: P _a <0,05
ОГ-2, Pro-Gly 0,01 мг/кг (N=7)	4,42±0,07	-0,018±0,001	3,07±0,14	-0,020±0,003	ГДА: P _a , P _b <0,05 ВДА: P _b <0,05
ОГ-3, Pro-Gly 0,1 мг/кг (N=5)	4,76±0,08	-0,013±0,001	3,35±0,13	-0,007±0,002	ГДА: P _a , P _b <0,05 ВДА: P _a <0,05
ОГ-4, Pro-Gly 0,5 мг/кг (N=7)	4,68±0,10	-0,025±0,002	2,70±0,21	-0,027±0,004	ГДА: P _a , P _b <0,05 ВДА: P _b <0,05

Примечания: 1. Прямые, полученные методом линейной регрессии: $y = a + bx$; 2. Различия коэффициентов a и b статистически значимы в сравнении с контрольной группой (КГ) – $P_a, P_b < 0,05$; ANOVA однофакторный с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса

Габитуация ГДА и ВДА при введении Pro-Gly в дозе 0,5 мг/кг (и/г) была более выраженной, чем при использовании дипептида в дозах 0,001; 0,01 и 0,1 мг/кг, $P < 0,05$.

Выводы. Изучена зависимость «доза-эффект» для соединения Pro-Gly при и/г введении в отношении неассоциативного обучения мышей ICR. Применение дипептида в широком диапазоне доз (0,001; 0,01; 0,1 и 0,5 мг/кг) сопровождалось статистически достоверным усилением габитуации в сравнении с контролем. Pro-Gly характеризовался наиболее высокой эффективностью при введении в дозе 0,5 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кудрин В.С. и др. Влияние циклопролилглицина и его аналогов на моноаминергические системы мозга мышей BALB/c// Фармакокин. и фармакодин. – 2020. – № 1. – С.3–10.
2. Вахитова Ю.В., Садовников С.В., Борисевич С.С. и др. Молекулярный механизм действия Ноопепта – замещенного Pro-Gly-дипептида // Acta Naturae. – 2016. – Т. 8, № 1 (28). – С. 90–98.
3. Дума С.Н., Рагино Ю.И. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 28–35.
4. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова Г.А. и др. Сходство циклопролилглицина с пирацетамом по антигипоксическому и ней-ропротекторному эффектам // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – Т. 75, № 9. – С. 3–6.
5. Кравченко Е. В., Жебракова И. В., Насек В. М. и др. Регуляция процессов неассоциативного обучения олигопептидами, структурно родственными окситоцину // Новости мед.-биол. наук. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 30–34.
6. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. и др. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат Ноопепт// Эксперим. и клин. фармакология. – 2002.– Т. 65, № 5. – С.66–72.
7. Поварнина П.Ю., Колясникова К.Н., Николаев С.В. и др. Нейропептид циклопролилглицин проявляет нейропротективную активность при системном введении на модели неполной глобальной ишемии у крыс и в условиях глутаматной нейротоксичности in vitro// Бюлл. эксперим. биол. и мед.– 2015. – Т. 160, № 11. – С. 600–603.
8. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Consil. Medicum. – 2016.– Т. 18, № 2. – С. 74–80.
9. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта // Тер. архив. – 2014. – № 11. – С. 128–134.
10. Al-Qazzaz N.K., Ali S.H., Ahmad S.A. et al. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2014. – Vol. 10. – P. 1677–1691.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии

КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов
научно-практической конференции с международным участием

26-27 мая 2022 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Гродно
ГрГМУ
2022