

УДК 615.214.2/.3:615.357:577.112.3

Р. Д. Дейко<sup>1</sup>, С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, А. Н. Прусаков<sup>2</sup>, О. О. Колобов<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет<sup>2</sup> ФГУП «Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ВЗАЄМОДІЇ З РЕЧОВИНАМИ ПРИГНІЧУВАЛЬНОЇ ТА ЗБУДЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ, ГОМОЛОГІЧНИХ ПЕРВИННИЙ АМІНОКИСЛОТНИЙ ПОСЛІДОВНОСТІ ДІЛЯНКИ АКТГ 15-18

*Досліджені психотропні властивості оригінальних нейроактивних олігопептидів загальної формули Lys-Lys-Arg-Arg, які містять природні амінокислоти, стійкі до дії амінопептидаз крові, їх D-форми, а також N-метильовані похідні. Всі пептиди мають виражену ноотропну активність. Деякі з них виявили стимулювальний вплив на ЦНС в тестах екстраполяційного позбавлення, плавання з навантаженням, антагонізму з етанолом та анкіолітичну активність.*

*Ключові слова:* нейропептиди; психотропні властивості; поведінкові тести

### ВСТУП

Пошук нових церебропротекторних засобів є актуальною проблемою сучасної неврології, фармакології та суміжних галузей медицини та фармації [7]. Впродовж останніх десятиліть дедалі більшу увагу науковців та клініцистів привертають пептидергічні нейропротектори [4]. Наразі використовуються такі пептидні церебропротектори та ноотропи як семакс, церебролізин. На різних стадіях клінічних та експериментальних досліджень знаходяться інші препарати.

В НДІ Особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург) під керівництвом д. біол. наук Колобова О. О. шляхом твердофазного хімічного синтезу створено панель конформаційно обмежених олігопептидів, гомологічних амінокислотній послідовності АКТГ 15-18. Вони містять природні амінокислоти аргінін та лізин, їх D-форми та N-метильовані похідні. Дослідження *in vitro* вказали на відсутність цитотоксичності та високу стійкість до амінопептидаз крові, що зумовлює їх тривалу дію [11]. Виявлені антигіпоксичні та церебропротекторні властивості пептидів на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією та церебральною ішемією [2].

Розмаїття механізмів впливу на патологічний процес в нервовій системі зумовлює широкий спектр психотропних властивостей, що виявляють олігопепти-

ди. Зокрема, для відомого олігопептидного нейропротектора семаксу відомим є вплив на холінергічну трансмісію в головному мозку, рівень моноамінів. Також семакс виявляє ноотропну та стреспротекторну дію, стимулює ЦНС [6, 8]. Деякі церебропротектори змінюють свій фармакодинамічний профіль на тлі паралельного застосування інших психотропних засобів. З огляду на викладене актуальним є дослідження психотропних властивостей нейропептидів та з'ясування характеру їх взаємодії з речовинами, які пригнічують та збуджують ЦНС.

Мета роботи – визначення можливих видів нейротропної активності нових пептидів: ноотропної, актопротекторної, антидепресантної, протитривожної, а також їх взаємодії з коразолом та етанолом.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчали психотропні властивості тетрапептидів, аналогів ланки АКТГ 15-18, загальної формули Lys-Lys-Arg-Arg. Усі вони мають у своєму складі одну або декілька неприродних форм лізину чи аргініну: D- і/або N-метильовану. Структура пептидів і лабораторні шифри наведені в табл. 1.

Більшість досліджень проводили на білих мишах масою 18-24 г, отриманих із віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ. Тест екстраполяційного вивільнення виконували на білих щурах масою 180-220 г. При проведенні фармакологічних випробувань дотримувалися вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних

© Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Прусаков А. Н., Колобов О. О., 2015

Таблиця 1

**СТРУКТУРА ДОСЛІДЖУВАНИХ НЕЙРОПЕПТИДІВ**

Лабораторний шифр	Структура
NP-4	Acetyl-Lys-Lys-Arg-Arg-amide
KK-1	Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide
KK-2	Acetyl-Lys-(D-Lys)-Arg-Arg-amide
KK-3	Acetyl-Lys-Lys-(D-Arg)-Arg-amide
KK-4	Acetyl-Lys-Lys-Arg-(D-Arg)-amide
KK-5	Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide
KK-6	Acetyl-Lys-(D-Lys)-(D-Arg)-Arg-amide
KK-7	Acetyl-Lys-(NMe-Lys)-Arg-Arg-amide
KK-8	Acetyl-Lys-Lys-(NMe-Arg)-Arg-amide
KK-9	Acetyl-(D-Lys)-(D-Lys)-(D-Arg)-(D-Arg)-amide
KK-10	Acetyl-(D-Arg)-(D-Arg)-(D-Lys)-(D-Lys)-amide

для експерименту та з іншою науковою метою» (Страсбург, 1985).

Фармакологічні препарати вводилися інтраназально в дозі 20 мкг/кг за 15-20 хвилин до проведення тесту. Дози пептидів, використовувани у дослідженні, є умовно терапевтичними на моделях ішемії та гіпоксії [2]. З урахуванням пептидної природи препаратів та видів досліджуваної фармакологічної активності як препарати порівняння використовували семакс, який вводили в аналогічному режимі та еквівалентній дозі 20 мкг/кг, і класичний ноотроп пірацетам, що його вводили внутрішньоочеревинно в дозі яка за даними літератури виявляє виразний психотропний ефект – 400 мг/кг [3].

*Відкрите поле.* Локомоторну, орієнтовно-дослідницьку діяльність та вегетативний супровід емоційних реакцій мишей оцінювали у відкритому полі, де протягом 3 хв реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок та обстежень отворів, реакцій грумінгу, фекальних болюсів та уринацій.

*Умовний рефлекс пасивного уникнення (УРПУ).* Для вивчення першої фази пам'яті як показника мнестичної активності ЦНС фармакологічні препарати вводили на фоні скополамінової ретроградної амнезії [6]. Формували УРПУ, наявність якого перевіряли через 24 год. Скополамін вводили в дозі 1,5 мг/кг, мишам групи інтактного контролю внутрішньоочеревинно – ізотонічний розчин NaCl, група контролю амнезії отримувала тільки розчин скополаміну. Визначали латентний час входу до темної камери та відсоток тварин, що досягли критерію навченості (не входили до темного відсіку протягом 3 хв).

*Екстраполяційне вивільнення (ЕВ).* Через 20 хв після введення пептидів або референс-препарату щурів вміщували до циліндра установки та визначали час, потрібний для вивільнення з циліндра шляхом пірнання під його край, а також відсоток щурів, які розпізнали ситуацію впродовж 3 хв [5].

*Плавання з навантаженням* використовували для оцінки фізичної витривалості. Через 20-25 хв після введення препаратів на корінь хвоста прикріплювали вантаж (10 % маси тварини). Мишей поміщали в басейн довільного розміру з водою кімнатної температури. Реєстрували час плавання до моменту, доки тварина не могла випірнути з води протягом 10 с [5, 7].

*Імобілізаційний тест Порсолта* використовували для дослідження антидепресантних властивостей [5, 10]. Мишей фіксували до штативу за кінчик хвоста лейкопластиром на відстані 10 см від поверхні стола. Тривалість імобілізації (нерухомого зависання) реєстрували секундоміром протягом 6 хв. Також реєстрували кількість епізодів імобілізації.

*Піднесений хрестоподібний лабіринт.* Тварин, втриманих у темному місці протягом 5 хв, розташовували на освітленому центральному майданчику, піднесеному на 1 м над підлогою хрестоподібного лабіринту головою до відкритого рукава. Протягом 5 хв реєстрували латентний час входу до темного рукава, кількість відвідувань темних та світлих рукавів, центрального майданчика, кількість тварин, що відразу відвідали світлий або темний рукав, кількість фекальних болюсів та уринацій [5].

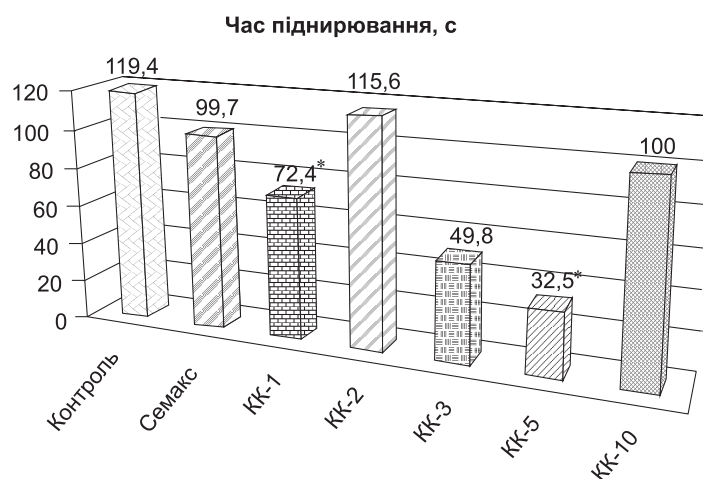
*Етанольний наркоз (ЕН)* використовували для оцінки взаємодії нейропептидів з отрутою депримууючого типу дії. 12,5 % (мас./мас.) розчин етанолу внутрішньоочеревинно вводили мишам (5,5 г абсолютного спирту на 1 кг маси тварини). Реєстрували час наркозної фази інтоксикації з моменту прийняття тваринами бічного положення до пробудження [5].

*Коразолові судоми* моделювали підшкірним введенням пентилентетразолу (коразолу) в дозі 80 мг/кг [5]. Як препарат порівняння використовували відомий антиконвульсант – вальпроат натрію (Депакін, Sanofi, Франція), внутрішньошлунково в дозі 300 мг/кг. Водні розчини пептидів вводили за 20 хв до коразолу. Протягом 60 хв реєстрували латентний період судом, кількість нападів в одній тварини, % мишей із судомами (клонічними та тонічними), тяжкість судом, час судомного періоду, час смерті, смертність у групах.

Результати наведені в формі середнього та помилки середнього ( $M \pm m$ ). Для статистичної обробки використано t-критерій Стьюдента, а при врахуванні в альтернативній формі – кутове перетворення Фішера. Міжгрупові відмінності вважали статистично значущими за умови  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У тесті відкритого поля досліджувані препарати знижують суму всіх видів активності. Найбільш виражено це для пептидів KK-2, KK-3 та KK-5. Вони максимально та статистично значущо порівняно з контролем знижують локомоторну ( $p < 0,05$ ) та виявляють тенденцію до пригнічення орієнтовно-дослідницької діяльності, що свідчить про седативний



**Рис. 1.** Час, витрачений щурами для піднирювання під край циліндра в тесті екстраполяційного вивільнення (\* – статистично значущі відмінності з групою контролю ( $p < 0,05$ )).

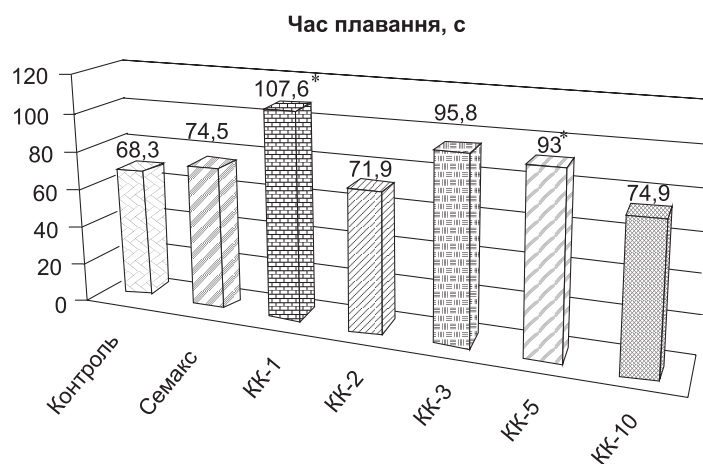
вплив. Тенденцію до зниження всіх видів активності демонструють також пептиди КК-1 та КК-10, однак пригнічення орієнтовно-дослідницької активності мінімальне для пептиду КК-1 і знаходиться на рівні групи контролю. Вегетативний супровід емоційних реакцій не зазнав значущих змін у жодній з досліджених груп. Все ж статистично значуще ( $p < 0,05$  порівняно з контролем) почастишення уринацій в групах КК-2 та КК-10 може свідчити про збільшення емоційної лабільності тварин за умов стресу.

На фоні пригнічувального впливу на поведінку у відкритому полі (КК-2, КК-3, КК-5) та тенденції до нього (КК-1, КК-10) усі пептиди позитивно вплинули на мнестичні функції у тесті УРПУ. Всі вони статистично значущо ( $p < 0,05$ ) збільшували латентний період входу до неосвітленої камери у 3,5-5,4 рази порівняно з контролем амнезії, а навченості досягли в різних групах 55-100 % тварин ( $p < 0,05$ ). Препарат порівняння пірацетам у дозі 400 мг/кг збільшував латентний час у 3,7 рази ( $p < 0,05$ ). Подібний ефект виявив і семакс, що відповідає даним літератури [9], в дозі в 20 тисяч разів меншій за дозу пірацетаму.

Позитивний вплив пептидів КК-1, КК-3 та КК-5 на когнітивні функції підтверджено в тесті ЕВ. Вони статистично значущо ( $p < 0,05$  порівняно з контролем) зменшували час, витрачений щурами на вивільнення з циліндра (на 39,4 %, 58,3 % та 72,8 % відповідно). Пептид КК-2 майже не впливав на показник, а семакс виявив тенденцію до його зниження (на 16,5 %). Критичну ситуацію опанували 100 % тварин у групах КК-1 та КК-5 та 83% – в групі КК-3 проти 43 % у контролі ( $p < 0,05$ ).

Пептиди КК-1 та КК-5 відзначилися позитивним впливом на фізичну витривалість у тесті плавання з навантаженням. Вони збільшували час плавання на 56,2 % та 36,2 % відповідно ( $p < 0,05$  порівняно з контролем). Тенденцію до збільшення фізичної витривалості виявив також пептид КК-3.

Стимулювальний вплив пептидів КК-1 та КК-5 на ЦНС спостерігався у тесті антагонізму з етанолом. Обидва пептиди зменшували тривалість наркозної фази інтоксикації на 34 % порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), як і референс-препарат семакс та нейропептид КК-2 ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Час плавання мишей з прикріпленим вантажем масою 10 % від маси тварини (\* – статистично значущі відмінності з групою контролю ( $p < 0,05$ )).

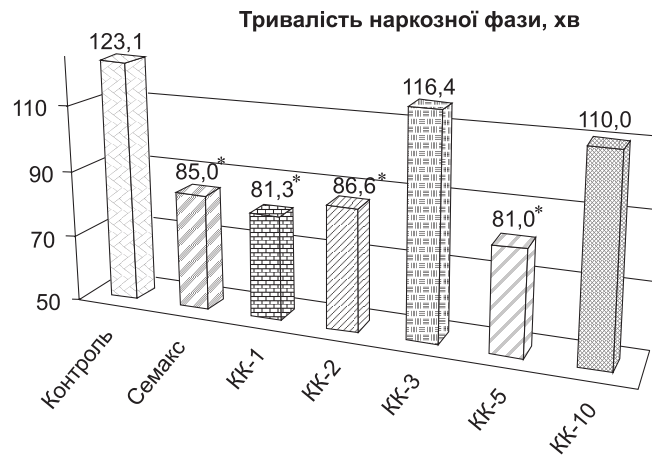


Рис. 3. Вплив нейропептидів на тривалість наркотичної фази етанолової інтоксикації у мишей (\* – статистично значущі відмінності з групою контролю (p < 0,05)).

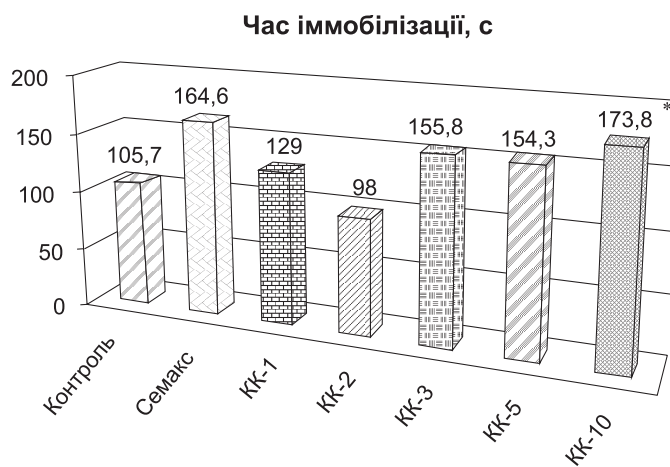


Рис. 4. Вплив нейропептидів на час іммобілізації мишей в тесті підвішування за хвіст (іммобілізаційний тест Порсолта) (\* – статистично значущі відмінності з групою контролю (p < 0,05)).

Таблиця 2

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ НА ЛОКОМОТОРНУ, ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКУ АКТИВНІСТЬ ТА ВЕГЕТАТИВНИЙ СУПРОВІД ЕМОЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ МИШЕЙ В ТЕСТІ ВІДКРИТОГО ПОЛЯ**

Показники (за 3 хв)	Контроль (n = 7)	Семакс (n = 6)	КК-1 (n = 7)	КК-2 (n = 7)	КК-3 (n = 5)	КК-5 (n = 7)	КК-10 (n = 7)
Локомоторна активність (перетнуті квадрати)	68,7 ± 6,4	65,5 ± 8,9 (-4,66 %)	55,3 ± 4,3 (-19,5 %)	51,6 ± 2,1* (-24,9 %)	42,0 ± 7,1* (-38,9 %)	48,6 ± 6,6* (-29,3 %)	52,9 ± 4,3 (-23,0 %)
Орієнтовно-дослідницька діяльність:							
Стойки	9,6 ± 1,1	11,2 ± 2,4 (+16,7 %)	11,3 ± 2,5 (+17,7 %)	9,0 ± 2,5 (-6,25 %)	6,2 ± 2,3 (-35,4 %)	8,1 ± 2,4 (-15,6 %)	8,6 ± 2,2 (-10,4 %)
Отвори	64,5 ± 5,0	61,5 ± 4,7 (-4,65 %)	65,9 ± 3,9 (+2,2 %)	50,1 ± 5,0* (-22,3 %)	46,4 ± 3,4* (-28,1 %)	47,1 ± 6,1* (-27,0 %)	54,8 ± 3,2 (-15,0 %)
Сума	75,0 ± 5,6	72,7 ± 5,0 (-3,1 %)	77,1 ± 3,3 (+2,8 %)	59,1 ± 4,6 (-21,2 %)	52,6 ± 4,4* (-29,9 %)	55,3 ± 7,0* (-26,3 %)	63,4 ± 4,1 (-15,5 %)
Емоційні реакції:							
Болюси	0,86 ± 0,28	0,33 ± 0,32	0,43 ± 0,28	0,29 ± 0,28	0,4 ± 0,38	0,84 ± 0,42	0*
Уринації	0	0	0	0,43 ± 0,14*	0,2 ± 0,19	0	0,43 ± 0,14*
Грумінг	0,43 ± 0,14	0,83 ± 0,32	0,57 ± 0,28	0,86 ± 0,70	1,4 ± 0,57	0,71 ± 0,28	0,43 ± 0,14
Сума	1,29 ± 0,42	1,17 ± 0,32	1,00 ± 0,56	1,57 ± 0,70	2,0 ± 0,77	1,86 ± 0,70	0,86 ± 0,28
Сума всіх видів активності	145,0 ± 11,9	139,3 ± 13,4 (-3,93 %)	133,4 ± 4,7 (-8,00 %)	112,3 ± 5,3* (-22,6 %)	96,6 ± 12,3* (-33,4 %)	107,1 ± 12,4* (-26,1 %)	117,1 ± 7,0 (-19,2 %)

Примітка: \* – статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю (p < 0,05).



Таблиця 3

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПЕПТИДІВ НА ФОРМУВАННЯ ПАМ'ЯТНОГО СЛІДУ НА ФОНІ  
СКОПОЛАМІНОВОЇ РЕТРОГРАДНОЇ АМНЕЗІЇ (МОДЕЛЬ УРПУ)**

Група, речовина	Доза мг/кг	n	Показники		
			ЛП вихідний, с	ЛП через 24 год, с	% тварин, у яких виробився рефлекс
Контроль інтактний	–	10	16,7 ± 1,85	168,4 ± 11,9 <sup>ψ</sup>	90 <sup>ψ</sup>
Контроль амнезії	–	14	22,6 ± 6,04	33,2 ± 5,57 <sup>ψ</sup>	0 <sup>ψ</sup>
Семакс	0,02	10	28,1 ± 3,49	128,3 ± 14,0 <sup>*®</sup>	30 <sup>*®</sup>
Пірацетам	400	6	33,2 ± 4,83	124,4 ± 26,0 <sup>*</sup>	50,0 <sup>**</sup>
NP-4	0,02	9	28,7 ± 7,85	126,7 ± 17,9 <sup>*</sup>	55,6 <sup>*</sup>
КК-1	0,02	5	33,8 ± 4,79	180,0 ± 0,00 <sup>*ψ</sup>	100 <sup>*ψ</sup>
КК-2	0,02	5	22,8 ± 4,02	180,0 ± 0,00 <sup>*</sup>	100 <sup>*ψ</sup>
КК-3	0,02	5	23,2 ± 4,41	164,8 ± 14,6 <sup>*</sup>	80 <sup>*ψ</sup>
КК-4	0,02	5	29,4 ± 6,51	116,0 ± 20,5 <sup>*®</sup>	20 <sup>*®</sup>
КК-5	0,02	5	15,6 ± 2,11	180,0 ± 0,00 <sup>*ψ</sup>	100 <sup>*ψ</sup>
КК-6	0,02	5	22,6 ± 5,75	154,2 ± 23,9 <sup>*</sup>	60 <sup>*</sup>
КК-7	0,02	5	27,6 ± 3,64	154,0 ± 26,8 <sup>*</sup>	80 <sup>*ψ</sup>
КК-8	0,02	5	15,0 ± 4,21	180,0 ± 0,00 <sup>*ψ</sup>	100 <sup>*ψ</sup>
КК-9	0,02	5	31,8 ± 12,6	150,0 ± 26,8 <sup>*</sup>	80 <sup>*ψ</sup>
КК-10	0,02	5	13,0 ± 1,34	180,0 ± 0,00 <sup>*ψ</sup>	100 <sup>*ψ</sup>

Примітка: \* – статистично значущі відмінності з групою контролю амнезії (p < 0,05); ® – статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю (p < 0,05); ψ – статистично значущі відмінності з групою семаксу (p < 0,05); ЛП – латентний період входу до неосвітленої камери пристрою УРПУ.

За результатами іммобілізаційного тесту анти-депресивних властивостей не виявлено. Однак пептид КК-10 та референс-препарат семакс продемонстрували депресогенні властивості. Вони на 63,7 % та 55,7 % відповідно збільшували час іммобілізації (p < 0,05 порівняно з контролем). Подібною була тенденція у пептидів КК-1, КК-3 та КК-5. Зважаючи на стимулювальний вплив нейропептидів, відзначений у попередніх тестах, це може свідчити про особли-

вості фенотипу емоційно-стресової реакції мишей, які використовувалися у дослідях.

Час, проведений мишами в освітлених рукавах піднесеного хрестоподібного лабіринту, свідчить про тенденцію до анксиолітичної дії у пептидів КК-2, КК-3 та КК-5 (пряма кореляція із седативним впливом у тесті відкритого поля). Також зазначені препарати статистично недостовірно збільшували латентний час входу тварин до темного рукава, що свідчить на

Таблиця 4

**ПОКАЗНИКИ ТРИВОЖНОСТІ МИШЕЙ В ТЕСТІ ПІДНЕСЕНОГО ХРЕСТОПОДІБНОГО ЛАБІРИНТУ**

Показники	Контроль (n = 7)	Семакс (n = 7)	КК-1 (n = 7)	КК-2 (n = 7)	КК-3 (n = 6)	КК-5 (n = 7)	КК-10 (n = 7)
Латентний період входу в темний рукав, с	4,7 ± 2,9	24,1 ± 10,3	16,6 ± 3,6 <sup>*</sup>	8,7 ± 4,3	24,2 ± 11,1	31,4 ± 22,6	11,4 ± 4,3
Час знаходження, с – в світлих рукавах – в темних рукавах	7,4 ± 4,9 213,1 ± 41,5	35,0 ± 13,5 197,5 ± 17,3	7,6 ± 4,3 225,3 ± 18,0	61,1 ± 26,3 207,7 ± 28,8	32,0 ± 22,3 174,8 ± 37,7	44,1 ± 19,4 184,3 ± 25,3	6,6 ± 4,6 223,0 ± 22,2
Кількість відвідувань – світлих рукавів – темних рукавів – центр. майданчика	0,86 ± 0,56 7,4 ± 1,9 9,1 ± 2,1	2,0 ± 0,7 8,1 ± 1,7 8,6 ± 1,7	0,57 ± 0,42 5,4 ± 1,3 5,6 ± 1,4	3,4 ± 0,98 7,3 ± 1,4 7,4 ± 1,4	1,2 ± 0,48 6,3 ± 1,7 7,2 ± 1,3	2,0 ± 0,56 8,7 ± 0,98 8,9 ± 1,1	0,71 ± 0,42 8,6 ± 1,9 8,7 ± 1,9
Кількість тварин, що відразу відвідали – світлий рукав – темний рукав	0 (0%) 7 (100%)	1 (14,3%) 6 (85,7%)	0 (0%) 7 (100%)	0 (0%) 7 (100%)	1 (16,7%) 5 (83,3%)	1 (14,3%) 6 (85,7%)	0 (0%) 7 (100%)
Вегетативний супровід емоційних реакцій – болюси – уринації – сума	1,43 ± 0,70 0 1,43 ± 0,70	0,29 ± 0,28 0 0,29 ± 0,28	0,43 ± 0,42 0 0,43 ± 0,42	0,57 ± 0,13 0,14 ± 0,13 0,71 ± 0,28	0,17 ± 0,16 0,33 ± 0,16 0,50 ± 0,16	0,43 ± 0,14 0,14 ± 0,13 0,57 ± 0,13	0,71 ± 0,28 0,14 ± 0,13 0,85 ± 0,28

Примітка: \* – статистично значущі відмінності з групою контролю (p < 0,05).

Таблиця 5

**ВПЛИВ НЕЙРОПЕПТИДІВ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ (n = 8)**

Показники	Контроль	Депакін	Семакс	КК-1	КК-2	КК-3	КК-5	КК-10
Латентний період, хв	5,27 ± 0,83	6,55	4,59 ± 0,41	7,79 ± 2,44	5,27 ± 1,16	6,69 ± 1,01	8,59 ± 1,27*	4,00 ± 0,92
Кількість нападів на 1 мишу	1,57 ± 0,14	0,14 ± 0,14*	1,29 ± 0,22	1,43 ± 0,42	1,43 ± 0,42	1,29 ± 0,56	1,43 ± 0,14	1,43 ± 0,42
% мишей із судомами:								
а) клонічними	57,1	0	55,6	57,1	42,3	0	28,6	0
б) тонічними	42,9	14,3	44,4	28,6	42,3	57,1	71,4	71,4
Тяжкість судом, бали	3,71 ± 0,42	3,20	4,11 ± 0,34	3,40 ± 0,31	3,60 ± 0,21	4,22 ± 0,34	4,30 ± 0,31	4,60 ± 0,31
Час судомного періоду, хв	0,51 ± 0,01	0,5	0,47 ± 0,03	0,50 ± 0,00	0,55 ± 0,05	0,55 ± 0,09	0,58 ± 0,05	0,81 ± 0,26
Час смерті, хв	8,97	–	3,39 ± 3,05	9,73	–	21,97	5,86 ± 6,65	10,72 ± 1,43
Летальність, %	14,3	–	42,3	14,3	–	14,3	28,6	42,3

Примітка: \* – статистично значущі відмінності від групи контролю (p<0,05).

користь зниження тривожності мишей. Пептид КК-1 достовірно порівняно з контролем (p < 0,05) у 4 рази збільшував цей показник. Поєднання протитривожного та активуючого компонентів дії описане в літературі та є характерним для деяких похідних ГАМК (фенібут, мефебут), що вдало використовуються в неврологічній практиці [1].

На моделі коразолових судом жоден з досліджених нейропептидів не виявив ані проконвульсивних, ані антиконвульсивних властивостей. Однак фармакологічний препарат КК-10 та референс-препарат семакс статистично недостовірно збільшували летальність тварин і тяжкість судом, що свідчить про підвищену збудливість мотонейронів під дією ноотропів [3].

Таким чином, результати дослідження психотропних властивостей олігопептидів та їх взаємодії з етанолом та коразолом свідчать про стимуляцію когнітивних функцій, особливо виразну для пептидів КК-1 та КК-5, які також виявляють позитивний вплив на фізичну витривалість, у цілому активуючи ЦНС. Седативний вплив пептидів КК-2, КК-3 та КК-5, виявлений у тесті відкритого поля, прямо корелює зі зниженням тривожності мишей у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, що характеризує психотропний вплив цих препаратів як транквілоноотропний. Жоден із досліджених нейропептидів не потенціює дію коразолу, разом з цим препарати КК-1, КК-2 та КК-5 виявляють антагонізм до дії етанолу. За комплексом фармакологічної активності – виразної церебропротекторної, ноотропної, транквілізуючої, алко- та актопротекторної – інтерес для поглибленого вивчення становлять нейропептиди КК-1 та КК-5, що містять D-лізин у першому положенні тетрапептидного ланцюга.

**ВИСНОВКИ**

- Усі досліджені пептиди – гомологи ланки АКГГ 15-18 виявляють виражений ноотропний ефект

на моделі скополамінової ретроградної амнезії, перевищуючи показники референс-препаратів семаксу та пірацетаму.

- Нейропептиди КК-1 та КК-5, які містять D-лізин у першому положенні амінокислотної послідовності, мають найбільш сприятливий спектр фармакологічної активності, стимулюючи ЦНС у тестах екстраполяційного вивільнення, плавання з навантаженням та виявляючи антагонізм до дії етанолу. Також ці пептиди знижують тривожність тварин у тестах піднесеного хрестоподібного лабіринту та відкритого поля.
- Пептид КК-10, що має зворотній до ланки АКГГ 15-18 порядок амінокислот у ланцюгові, а також препарат порівняння семакс виявляють депресогенні властивості.
- Олігопептиди не демонструють взаємодії з коразолом. Тільки КК-10 виявив тенденцію до збільшення летальності мишей та тяжкості коразолових судом, однак не перевищує показники референс-препарату семаксу. Пептиди КК-1, КК-2 та КК-5 статистично значущо виявляють антагонізм до пригнічувальної дії етанолу.
- Поєднання встановлених раніше церебропротекторних властивостей пептидів КК-1, КК-5 та їхньої ноотропної, транквілізуючої, алко- та актопротекторної дії є перспективним для подальшого клінічного використання.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

- Багметова В. В. Сравнительное экспериментальное изучение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его метилового эфира / [В. В. Багметова, Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 467-471.
- Дейко Р. Д. Экспериментальное исследование церебропротекторных и антиамнестических свойств но-

- вых нейроактивных пептидов / Р.Д. Дейко, С.Ю. Штрыголь, А.А. Колобов // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* – 2013. – Т. 11. – С. 46.
3. Машковский М. Д. / *Лекарственные средства: в 2-х т. Т. 1.* – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во Новая Волна, 2002. – 540 с.
  4. *Нейропротекция: модели, механизмы, терапия* / Под ред. М. Бэра; пер. с англ. под ред. В. П. Зыкова, П. Р. Камчатнова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 429 с.
  5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* / Под ред. д. мед. наук А. Н. Миронова. – Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
  6. Черний В. И. *Острая церебральная недостаточность* [В. И. Черний, В. Н. Ельский, Г. А. Городник и др.]. Под ред. В. И. Черний. – 4-е изд., испр. и доп. – Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2010. – 434 с.
  7. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штрыголь. – Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
  8. De Wied D., Jolles J. Neuropeptides derived from pro-opiocortin: behavioral, physiological, and neurochemical effects // *Physiol. Rev.* – 1982. – Vol. 62, № 3. – P. 976-1059.
  9. Iasnetsov V. V. Pharmacological correction of memory impairment caused by a complex extremal action in mice with bilateral ligation of common carotid arteries / V. V. Iasnetsov, Iu. V. Ivanov // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2004. – № 5 (67). – P. 4-5.
  10. Porsolt R. D., Lenegre A. Behavioral models of depression // *Experimental Approaches to Anxiety and Depression* / J. M. Elliot, D. J. Heal, C. A. Morsden (eds.) – Chichester New York, 1992. – P. 73-85.
  11. Strober W. Trypan blue exclusion test of cell viability / W. Strober // *Curr. Protoc. Immunol.* – 2001. – Appendix 3B.

### УДК 615.214.2/.3:615.357:577.112.3

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штрыголь, А. Н. Прусаков, А. А. Колобов

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ВЕЩЕСТВАМИ УГНЕТАЮЩЕГО И ВОЗБУЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ, ГОМОЛОГИЧНЫХ ПЕРВИЧНОЙ АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ УЧАСТКА АКТГ 15-18

Исследованы психотропные свойства оригинальных нейроактивных олигопептидов общей формулы Lys-Lys-Arg-Arg, содержащих природные аминокислоты, резистентные к действию аминопептидаз крови, их D-формы, а также N-метилированные производные. Все пептиды обладают ноотропной активностью. Ряд олигопептидов проявил активирующее влияние на ЦНС в тестах экстраполяционного избавления, плавания с нагрузкой, антагонизма с этанолом и анксиолитическую активность.

**Ключевые слова:** нейропептиды; психотропные свойства; поведенческие тесты

### UDC 615.214.2/.3:615.357:577.112.3

R. D. Deiko, S. Yu. Shtrygol', A. N. Prusakov, A. A. Kolobov

#### STUDY OF PSYHOTROPIC PROPERTIES AND INTERACTION WITH INHIBITORY AND STIMULATE SUBSTANCES OF NEW OLIGOPEPTIDES HOMOLOGOUS PRIMARY SEQUENCE OF ACTH 15-18

Investigated psychotropic properties original neuroactive oligopeptides of the general formula Lys-Lys-Arg-Arg, which contain naturally aminoacids that are resistant to the action of blood aminopeptidases, their D-forms, as well as N-methylated derivatives. For all the objects found pronounced nootropic activity. Some oligopeptides showed an activating effect on the CNS in the tests of the extrapolation deliverance, swimming with a load, antagonism with ethanol, anxiolytic activity.

**Key words:** neuropeptides; psychotropic properties; behavioral tests

Адреса для листування:  
61121, м. Харків, вул. Тимурівців, 35, кімн. 438.  
Р. Д. Дейко

Надійшла до редакції  
11.12.2014 р.