

Днепропетровская государственная медицинская академия

Центральная научно- исследовательская лаборатория

Л. А. Громов, Г. В. Дзяк, А. Л. Дроздов, В. А. Крауз

Пептиды вазопрессинового ряда и поведение

Днепропетровск

2007

Предисловие

Появление пираретама открыло, в 70-80 годах XX века, время ноотропных препаратов, т.е. лекарственных средств, оказывающих непосредственное активирующее влияние на интегративные функции головного мозга, в первую очередь, стимулирующих память, обучение и умственную деятельность. Практически одновременно с приходом данных фармакологических веществ в лабораторную и клиническую практику приобрел актуальность вопрос об избирательности их эффекта. На первых порах ответ на него был категоричным и подразумевал отсутствие у пираретама воздействия на другие интегративные функции мозга (поведение, эмоции, влечение и др.). Однако, со временем накапливались данные о том, что у ноотропных препаратов избирательность главного действия сочетается со способностью существенно изменить поведение животных, включая их спонтанную двигательную активность, физическую работоспособность, реакцию на воздействие индифферентного раздражителя и др. Очевидно, что сдвиги таких параметров могут иметь значение в, тестируемых у животных, изменениях показателей памяти.

Изучение воздействия на поведение животных производных вазопрессина, которые рассматриваются в качестве одной из перспективных групп ноотропных препаратов является основной целью данной работы.

Безусловно, что одним из важных аспектов этой проблемы является учет, в процессе изучения нейротропных эффектов метаболитов, фрагментов и аналогов вазопрессина, наличия у них гормональных эффектов. Определению степени антидиуретической активности у данных соединений была посвящена предшествующая монография. В этой работе проведен анализ зависимости полученных, на фоне действия пептидов, сдвигов поведения с их влиянием на тонус сосудов у животных, регулируемый вазопрессиновыми рецепторами I типа.

1. Влияние пирацетама, вазопрессина и его аналогов на поведение экспериментальных животных.

На ряду с воздействием на мнестические процессы пирацетам, вазопрессин и его аналоги оказывают существенное влияние на различные поведенческие показатели.

Одним из важнейших свойств, присущих ноотропным средствам, является отсутствие столь выраженных изменений со стороны двигательных реакций организма, наблюдаемых при использовании психотропных стимуляторов [128], которые также активируют мнестические процессы например, амфетамина, фенамина или сиднокарба. Не было обнаружено существенных изменений подвижности как интактных животных, так и в условиях двигательной депрессии на фоне введения ноотропила [217, 257, 398] и его аналогов [300]. Сходные результаты были получены в наблюдения на добровольцах [306, 391]. Однако, в последнее время накапливаются данные о том, что пирацетам все же воздействует на двигательную активность животных, что проявляется в условиях измененного функционального состояния организма. Так, на фоне стресса, вызываемого по методике двухсрочной депривации сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане, инъекция данного препарата повышала поведенческую активность крыс- самцов, определяемую в тесте «открытое поле». Установлено, что пирацетам ослабляет каталепсию, особенно ее тяжелые формы, развивающуюся при системном введении морфина или при инъекции бета- эндорфина в боковые желудочки мозга [72]. Пирацетам не оказывал существенного воздействия на беременных самок [127], однако улучшал как обучаемость, так и устойчивость к воздействию экстремальных состояний потомства. В этих наблюдениях торможение двигательной активности у животных раннего возраста в последующем сменялось гиперреактивностью.

Хотя при изучении самого ноотропила не установлено, значительного воздействия на исследовательскую активность, но его аналог оксипирацетам увеличивал данный параметр у мышей с низкими его величинами в исходном состоянии [435].

Существенной особенностью действия пирацетама является его антигипоксическая активность. Данное свойство лекарственного средства описано как для человека, так и для разных видов экспериментальных животных при различных моделях гипоксии [43,51,52,108,114,150,240,354,404]. Противогипоксическое действие препарата, определяющееся особенностями влияния на энергетический метаболизм мозга, соответствует требованиям, предъявляемым к антигипоксантами: «... способность повышать резистентность не только к понижению содержания кислорода во внешней среде, но и ко всем воздействиям, которые в конечном счете, приводят к нарушению энергетики клетки и ее гибели»[16]. Указанные эффекты пирацетама проявляются не только в повышении устойчивости организма к воздействию острого дефицита кислорода, но и к стабилизации функций головного мозга при инфаркте миокарда [40], возрастании резистентности при интерстициальном ишемическом шоке [102], уменьшении язвообразования в желудке у иммобилизованных животных при нормо- и гипоксии.[24,114]

Интересной чертой действия пирацетама является его анксиолитическое и антидепрессивное действие. Описано торможение агрессивности у крыс, содержащихся в условиях изоляции в течение 3 месяцев, определяемое по тесту убийства мышей [368]. Аналогичный антиконфликтный эффект вещества, вводимого в дозе 250 мг/кг, установлен по показателям наказуемого потребления воды [370]. О наличии у пирацетама антедепрессивной активности свидетельствовало его активирующее влияние на подавление двигательной активности мышей [55] и крыс[52] в тесте «отчаяния».

Одним из дискуссионных вопросов, определяющих само направление дальнейших исследований является механизм положительного воздействия вазопрессина на мнестические процессы. В настоящее время признается возможность влияния пептида на память двумя способами: 1) периферическим, которые может также вовлекать механизмы подкрепления и 2) центральным, который, возможно, включает модуляцию бодрствования (эраузла), особенно важного в стрессовой ситуации. Сама по себе такая точка зрения подразумевает наличие у данной группы веществ, стимулирующих процессы мышления и памяти, воздействия на поведение экспериментальных животных [68,316,389,390].

Последняя точка зрения, а также более широкое изучение деятельности вазопрессина на поведенческие показатели привело к формированию представления об отсутствии у данной группы пептидов строгой избирательности в действии на мнестические процессы. Эта точка зрения появилась не так давно и, хотя еще не получила детальной аргументации, интенсивно развивается. Однако, уже сейчас ясно, что одновременно с тестированием состояния памяти необходимо оценивать подвижность животных, их эмоциональное состояние, ориентировочную реакцию, исследовательскую активность и другие поведенческие параметры, позволяющие дифференцировать от их сдвигов изменения собственно мнестических функций.

Анализ влияния аргинин-вазопрессина (АВП) на спонтанную двигательную активность показал, что уже через 15 минут после однократного подкожного введения пептида данный показатель существенно уменьшался [26,228], нормализуясь по истечении часа и оставаясь на стабильном уровне спустя 2 и 4 часа после инъекции [361]. При повторном ежедневном применении АВП на 5-й день у крыс развивалась толерантность к его ингибирующему действию на подвижность [212].

Интересными представляются результаты исследований, посвященных анализу взаимоотношений процессов памяти и поведения животных на фоне

действия вазопрессина при его внутрижелудочковой и внутрицистернальной инъекции [247]. В данных условиях эксперимента оказалось, что введение пептида в большую затылочную цистерну приводило к подавлению активности животных в тесте «открытое поле», не влияя на условную пассивно оборонительную реакцию. Действие лизин- вазопрессина после инфузии в боковые желудочки мозга характеризовалось длительным облегчением УРПИ и не влияло на показатели поведения. Инъекция АВП [378] в вентральную область перегородки, по данным авторов, приводило к атаксии, покачиванию головой, переворотом вокруг продольной оси тела, а также миотоническим и миоклоническим судорогам.

Воздействие вазопрессинов на исследовательское поведение крыс в научной литературе оценивается неоднозначно, если АВП угнетает вертикальную двигательную активность, определяемую в тесте «открытое поле» [228], то лизин- вазопрессин (ЛВП) активизирует обследование незнакомой камеры [266], стимулируя исследовательскую активность [93,264,446], поисковую реакцию [199] и удлиняя время бодрствования животных [141,142].

Сравнительное исследование влияния аргинин- вазопрессина на УРАИ и процессы внимания показало [226,293], что пептид способствует его концентрации на выполнение задачи и поднимает функциональную активность различных эффекторных систем.

Анализ действия лизин- вазопрессина на нейрофизиологические параметры внимания у людей позволил установить, что нейропептид увеличивает амплитуду негативного компонента слуховых вызванных потенциалов [162] в ответ на дифференцируемые стимулы. На основании этого авторы пришли к заключению, что ЛВП воздействует на механизмы внимания, ответственные за дифференцировку внешних раздражителей.

Однако, не смотря на эти данные, попытка коррекции мнестических процессов у людей с расстройствами внимания и нарушением способности к обучению путем введения вазопрессина оказалась неудачной [253].

Вазопрессины уменьшают эмоциональную реактивность животных [450], при этом интенсивность груминга при внутрижелудочковом введении существенно увеличивается [26,132,176], а при подкожном, наоборот, - снижается [228]. О подавлении чувства страха под действием АВП свидетельствует падение числа болюсов дефекации у крыс [228]. Аналогично можно оценить данные о существенном изменении поведения доминирования- подчинения у животных [129,133,224]. В данных экспериментах было показано резкое усиление независимого и даже агрессивного поведения интродеров по отношению к доминирующему партнеру. Сопоставление интенсивности изменений маркирующего поведения крыс с прессорной активностью вазопрессина и его аналогов показало наличие между ними прямых корреляционных связей [133]. Учитывая эти данные, авторы пришли к заключению о том, что в реализации поведенческих эффектов АВП принимают участие вазопрессинового рецепторы I типа, локализованные в стенке сосудов, что было подтверждено опытами с использованием селективных антагонистов вазопрессинового рецепторов [173].

Существенную роль играют вазопрессинергические механизмы в реализации стрессорных воздействий; так при болевом раздражении лап крыс, уже через 5 минут в плазме крови уровень гормона увеличивался в 20 раз [192]. Сопоставление воздействия физического и психологического стресса на секрецию вазопрессина показало, что исследуемый параметр возрастает в первом случае, тогда как предъявление известного стимула оказывало противоположный эффект [358]. О снижении стрессоустойчивости у вазопрессин- дефицитных крыс линии Браттлеборо свидетельствуют данные [92] о существенном уменьшении продолжительности жизни животных данной линии в условиях пищевой депривации.

Анализ действия филогенетического предшественника ВП- аргинин- вазотоцина на поведенческие реакции у крыс показал, что у агрессивных животных уменьшала продолжительность пребывания в «позе боксера»,

увеличивалось время реакций подчинения доминантному животному, снижалась не агрессивная вертикальная двигательная активность [169]. На основании результатов проведенных наблюдений авторы приходят к заключению о том, что данный пептид понижает уровень общей возбудимости и эмоциональности крыс. Хочется отметить, что, по имеющимся в литературе, данным, аргинин-вазопрессин и аргинин-вазотоцин оказывают противоположное влияние на агрессивность животных. Кроме того уменьшение вертикальной двигательной активности, вероятно, свидетельствует об угнетении исследовательского поведения животных.

Для характеристики изменений поведения животных при использовании изучаемых пептидов вазопрессинового ряда, эталонного ноотропного препарата пирацетама и «неспецифического коннектора памяти» этимизола нами определялась спонтанная двигательная активность крыс, физическая работоспособность, локомоторная реакция, развивающаяся в ответ на подачу индифферентного светозвукового раздражителя и показатели поведения животных, определяемые в тесте «открытое поле».

Для изучения фармакологической активности нами были взяты родоначальник группы ноотропных средств пирацетам (в дозе 500 мг/кг), неспецифический коннектор памяти этимизол (по 2 мг/кг) и следующие нейропептиды вазопрессинового ряда:

8-аргинин-вазопрессин (АВП) в дозах 1 и 20 мкг/кг, лишённый в 9 положении циклический аналог АВП дез-9-глицин-(8-аргинин) вазопрессин (ДГ-АВП), циклический аналог АДГ дез-(9-глицинамид)-8-аргинин вазопрессин оба пептида по 2 мкг/кг; защищённый с С-конца циклический аналог гормона диглицил-дез-9-глицинамид-(8-аргинин)-вазопрессин (2Г-ДГА-АВП) - 20 мкг/кг; циклический аналог АВП, содержащий в 8 положении правовращающий изомер аргинина дез-9-глицин-(8-D-аргинин)-вазопрессин (ДГ-ДАВП) - 20 мкг/кг; диглицил-(8-аргинин)-вазопрессиновая кислота (2Г-АВПК) - 20 мкг/кг; модифицированный линейный тетрапептидный аналог С-концевой последовательности 2-5 АВП - фрагмент

последовательности 122-125 α_2 -цепи интерферона человека (ИОС-2314) в дозе 5 мкг/кг; гексапептидный модифицированный линейный аналог фрагмента вазопрессина-люлиберина (ИОС-2316) и защищённый с С-конца бензилтиопропионовой кислотой данный, гексапептид (ИОС-2317) в дозе по 50; циклический аналог аргинин-вазопрессиновой кислоты, лишённый в 9 положении глицина и защищённый с N-конца адамантиламидом (ИОС-2924, АДГ-АВПК) по 40 мкг/кг; тетрапептидный линейный частично защищённый N-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 4-9 (АВП-4-9, ИОС-2703) - 40 мкг/кг; пентапептидный линейный аналог фрагмента нейроростового фактора последовательности 52-57, лишённый в положении 54 фенилаланина, (ИОС-2490, НРФ) по 5 мкг/кг, тетрапептидный линейный С-концевой фрагмент последовательности 2-5 аргинин-вазопрессина (АВП-2-5, ИОС-3124) в дозе 5 мкг/кг.

Нейропептиды синтезированы в Институте органического синтеза АН Латвии (г. Рига) и предоставлены для исследования доктором химических наук О. С. Папсуевичем, за что мы ему искренне признательны.

1.1. Спонтанная двигательная активность животных на фоне действия нейропептидов

Изучение изменений спонтанной двигательной активности (СДА) под влиянием аргинин-вазопрессина, его аналогов, фрагментов и метаболитов проведено на 229 белых крысах. Определение подвижности проводилось в течении одной минуты по количеству движений, совершенных в камере актометра[]. Регистрация данного параметра проводилась через 30, 120 минут и 24 часа после внутрибрюшинной инъекции нейропептидов.

Наблюдения показали, что практически все исследуемые соединения, включая эталонные препараты (пираретам и этимизол) снижают двигательную активность белых крыс.

Однако, у ряда веществ (группа 1) (таблица 1), в которую входило 7 соединений, включая пираретам и вазопрессин, использованный в дозе 1

мкг/кг, статистический значимый эффект развивался уже через полчаса после внутрибрюшинной инъекции и сохранился через 24 часа наблюдений.

Таблица 1

Влияние веществ первой группы на подвижность белых крыс

Серии исследований	Сроки наблюдений							
	Исходный фон		30 минут		120 минут		24 часа	
	М	± m	М	± m	М	± m	М	± m
Контроль	200,88	15,01	120,00	23,88	142,25	19,70	152,50	27,64
Пирацетам	123,30	4,03	* 6,10	3,43	* 3,40	1,86	* 8,10	4,10
АВП (1мкг/кг)	76,40	12,83	* 44,10	10,13	* 21,00	8,20	* 43,00	7,15
2Г-ДГА-АВП	193,00	22,74	* 44,30	13,67	*** 6,70	3,33	* 25,60	13,24
ДГ-ДАВП	63,0	8,28	** 33,88	7,06	11,0	10,89	* 9,90	4,24
ИОС 2316	122,50	7,49	* 19,70	7,73	* 6,00	2,74	* 16,4	5,39
ИОС-2317	65,70	11,64	* 10,60	3,72	* 6,80	3,60	*● 31,0	10,27
ИФН-122-125	102,20	5,32	* 9,60	0,45	* 10,00	4,50	* 8,90	3,82

Примечания: * - $p < 0,07$ по сравнению с исходными показателями;

** $p < 0,05$ по сравнению с воздействием пептидов через 30 мин.;

● - $p < 0,05$ по сравнению с воздействием пептидов через 120 мин.

Обращает на себя внимание, что у таких пептидов как ИОС-2316, ИОС-2317 и самого родоначальника группы аргинин- вазопрессина, в дозе 1 мкг/кг, наблюдалась тенденция к увеличению эффекта через 2 часа после введения, тогда как у 2Г-ДГА-АВП эти сдвиги превышали порог статистической значимости.

У второй группы пептидов, насчитывавшей 5 пептидов (таблица 2), включая аргинин- вазопрессин (в дозе 20 мкг/кг) наблюдалось достоверное уменьшение локомоторной активности через 2 часа после введения. Эти изменения также отмечались спустя сутки после начала эксперимента.

Таблица 2

Изменения двигательной активности крыс на фоне действия пептидов
«второй» группы

Серии исследований	Сроки наблюдений							
	Исходный фон		30 минут		120 минут		24 часа	
	М	± m	М	± m	М	± m	М	± m
Контроль	200,88	15,01	120,00	23,88	142,25	19,70	152,50	27,64
АВП(20мкг/кг)	86,87	19,18	53,00	18,60	* 22,75	9,00	* 18,13	11,57
2Г-АВПК	192,75	14,76	166,75	20,62	* 121,00	30,00	* 70,13	92,3
АДГ-АВПК	46,28	8,14	24,00	8,65	* 14,43	8,68	* 15,86	7,97
ИОС-3124	40,14	8,66	16,43	8,10	* 16,14	6,52	* 12,29	6,59
АВП-(4-9)	199,88	17,91	135,50	28,55	* 54,75	20,00	* 80,88	26,22

Примечание: *- $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Необходимо отметить, что эффект, развивавшийся на фоне действия данных пептидов отмечается через 2 и 24 часа после их применения.

В завершающей «третьей» группе, изучаемых веществ, в которую входил «неспецифический коннектор памяти» этимизол статистически значимое угнетение подвижности белых крыс (Таблица 3) наблюдалось только спустя 2 часа после введения. Через 30 и 24 часа наблюдений достоверных изменений регистрируемого параметра не отмечалось.

Таблица 3

Влияние веществ «третьей» группы на подвижность белых крыс

Серии исследований	Сроки наблюдений								
	Исходный фон		30 минут		120 минут		24 часа		
	М	± m	М	± m	М	± m	М	± m	
Контроль	200,88	15,01	120,00	93,88	142,25	19,70	152,50	27,64	
Этимизол	176,38	18,78	138,13	23,56	*	80,13	22,87	215,25	19,38
ДГ-АВП	174,25	23,18	158,88	22,06	*	69,88	23,74	246,13	11,88
ДГА-АВП	135,38	13,99	183,63	18,28	*	105,00	28,76	167,25	31,66
НРФ	86,88	20,74	52,88	16,12	*	15,63	6,56	122,25	26,03

Примечание: *- $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Анализ изменений, полученных в трех выделенных группах изучаемых веществ с ноотропной активностью показал, что они, по влиянию на подвижность крыс, различаются по яду показателей. К этим параметрам, в первую очередь, относится выраженность статистически значимого уменьшения двигательной активности животных (Рис. 1). Если в «первой» группе наибольшее уменьшение показателя наблюдалось через 2 часа

эксперимента и составляло только 10,9% от исходных показателей, то есть практически в 10 раз. Во «второй» группе через сутки наблюдалось достоверное снижение СДА в среднем на 67,5 %, то в «третьей» группе угнетение показателя в среднем на 60,0% отмечалось только через 2 часа после использования изучаемых веществ.

Кроме этого, сравнение выраженности эффектов пептидов вазопрессинового ряда и эталонных препаратов по времени позволяет прийти к заключению о том, что у веществ «третьей» группы медленно развивается и быстро завершается нейротропное действие, определяемое по сдвигам подвижности крыс. Это, возможно, связано с замедленным поступлением их в головной мозг и сравнительно быстрой биодegradацией.

Для «второй» группы пептидов вазопрессинового ряда развитие эффекта через 2 часа после введения, вероятно, связано с их замедленным поступлением в ЦНС крыс. Об этом косвенно свидетельствуют более поздние существенные сдвиги СДА при введении аргинин- вазопрессина в большей дозе. Возможно, в данном конкретном случае, запаздывание в развитии сдвигов локомоторной активности связано с более выраженным спазмом сосудов брыжейки и замедлением всасывания гормона. Кроме этого, для пептидов данной группы характерным было сохранение своего воздействия на регистрируемый параметр через 24 часа.

Вещества «первой» группы, с быстрым развитием эффекта, достигали максимума уменьшения СДА спустя 2 часа после введения и сохраняли своё действие через сутки после начала эксперимента. Обращает на себя внимание тот факт, что к исходу наблюдений у аргинин- вазопрессина (в дозе 1 мкг/кг) отмечалась тенденция к уменьшению выраженности действия. При использовании ИОС- 2317 аналогичное явление превышало порог статистической значимости, достигая 455,9%, при сопоставлении с подвижностью крыс в предшествующем интервале наблюдений .

Вместе с тем, можно предположить, что под влиянием изучаемых веществ в дозах, стимулирующих процессы памяти, происходит ускорение

оценки обстановки в камере актометра и более раннее угашение исследовательской активности и ориентировочной реакции у крыс, что проявляется в уменьшении их двигательной активности. Кроме этого, необходимо учитывать данные литературы о способности вазопрессина [26, 132, 176, 228] и пирацетама [368, 370] проявлять анксиолитическую активность, сопряженную с центральным мышечнорасслабляющим действием. Это может означать, что наблюдаемое уменьшение локомоторной активности обусловлено данным механизмом, что можно оценить по состоянию физической работоспособности белых крыс.

Для проверки этой гипотезы в следующей серии экспериментов нами были определены изменения физической работоспособности крыс, определяемой по длине принудительного пробега животных по двигающейся с постоянной скоростью дорожке тред- бана[].

1.2 Изменение физической работоспособности белых крыс под влиянием вазопрессина и его аналогов.

Уровень физической работоспособности определяли по длине принудительного пробега крыс по бегущей с постоянной (0,34 м/сек.) скоростью дорожке. На стартовую часть тред- бана через игольчатые электроды подавали электрический ток, напряжение которого было равно болевому порогу животного. Бег дорожки прекращался в тот момент, когда крыса предпочитала движению нахождение на стартовой площадке, подвергалась импульсному воздействию электротока.

Наблюдения, проведенные на 120 белых крысах показали, что у контрольных животных в исходном состоянии длина пробега составляла $37,82 \pm 3,02$ м и существенно не отличалась от этого уровня через 30,120 минут и 24 часа (Таб. 4) после внутрибрюшинной инъекции изотонического раствора хлорида натрия.

Оценивая, проделанную работу, в целом, необходимо отметить, что данный показатель является, по сравнению со спонтанной двигательной активностью, более стабильным в исходных значениях.

Полученные результаты показывают, что изучаемые вещества (парацетам, этимизол, АВП и пептиды вазопрессинового ряда) на физическую работоспособность крыс оказывают сравнительно слабое влияние. Статистически значимые сдвиги наблюдались при использовании отдельных пептидов (Таб. 4), относящихся ко «второй» (АВП в дозе 20 мг/кг, 2Г-АВПК и АДГ-АВПК) или «третьей» (ДГА-АВП) группам, выделенным по характеру изменений спонтанной двигательной активности крыс.

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на физическую работоспособность белых крыс.

Серии исследований	Сроки наблюдений							
	Исходный фон		30 минут		120 минут		24 часа	
	М	± m	М	± m	М	± m	М	± m
Контроль	37,82	3,02	38,85	2,95	38,07	3,17	38,94	3,04
Пирацетам	32,80	8,88	36,95	7,10	35,87	7,77	36,76	7,54
Этимизол	29,60	7,26	41,91	8,66	31,34	8,14	31,43	7,90
АВП(1мкг/кг)	51,49	8,32	38,99	8,33	38,68	10,72	45,50	9,46
АВП(20мкг/кг)	33,61	3,87	* 23,94	5,46	24,44	7,04	* 15,36	5,35
ДГ-АВП	30,20	6,08	32,95	7,28	33,92	7,69	33,66	7,23
ДГА-АВП	24,52	6,37	* 24,42	5,98	24,92	6,89	* 19,84	5,77
2Г-ДГА-АВП	22,13	3,81	24,52	6,19	25,84	7,41	32,32	7,85
ДГ-ДАВП	28,28	6,99	23,78	7,31	24,73	7,17	24,34	7,16
2Г-АВПК	53,39	3,63	49,94	3,41	** 36,27	6,05	** 36,58	6,10
ИОС-2316	43,48	11,27	33,98	10,13	42,41	11,23	42,74	11,07
ИОС-2317	56,33	4,51	* 59,68	1,16	59,78	11,07	* 59,45	1,39
НРФ	28,28	7,02	28,94	6,59	27,23	6,37	29,33	6,34
АДГ-АВПК	31,22	6,72	* 23,69	5,62	* 23,36	6,07	* 23,25	6,64
ИОС-3124	32,44	7,72	32,38	7,36	33,51	8,44	28,83	8,17
АВП-(4-9)	43,33	6,73	39,41	7,26	30,08	7,11	30,35	7,65
ИФН 122-125	32,76	7,67	31,23	7,11	33,71	7,66	32,40	7,73

Примечания: *- p <0,05 по сравнению с контролем;

** - p <0,05 по сравнению с исходным фоном.

При использовании аргинин- вазопрессина в дозе 20 мкг/кг наблюдалось уменьшение изучаемого показателя на 38,4%($p < 0,05$) через 30 минут и на 60,6% через 24 часа после введения (Рис. 2).

Рис. 2 Влияние ноотропных лекарственных средств и вазопрессина на физическую работоспособность белых крыс.

Обозначения:

по оси X время после введения;

по оси Y- % изменений по сравнению с контролем;

*- $p < 0,05$ при сопоставлении с контрольными показателями;

** - $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями.

ДГА- АВП, как и аргинин- вазопрессин в дозе 20 мкг/кг существенно, по сравнению с контролем, уменьшал физическую работоспособность животных (Рис. 3) через 30 мин.(на 31,7%) и 24 часа (на 49,0%) наблюдений.

Рис.3 Изменение физической работоспособности животных на фоне действия пептидов вазопрессинового ряда.

Обозначения: см. Рис.2

2Г-АВПК также приводил к уменьшению изучаемого показателя на 32,1% спустя 2 и на 31,5%- 24 часа после внутрибрюшинного введения, что было статистически значимо ниже при сопоставлении с исходными его величинами.

Аналогичная картина наблюдалась на фоне использования пептида АДГ-АВПК, когда достоверное уменьшение показателя отмечалось на всем протяжении наблюдений и составляло 38,0- 40,0%.

На основании изучения сдвигов физической работоспособности животных на фоне действия изучаемых веществ с ноотропной активностью, можно прийти к заключению об их слабом воздействии на данный параметр. Существенные уменьшения этого показателя наблюдались у отдельных пептидов, относящихся ко «второй» и «третьей» группе (по влиянию на локомоторную активность) веществ. Установленные сдвиги не имели корреляционных взаимоотношений с изменениями подвижности животных.

Т. о., можно сделать вывод о том, что пирацетам, этимизол, АВП и 12 изученных его метаболитов, фрагментов и аналогов вызывают изменения спонтанной двигательной активности животных не обусловленные состоянием их физической работоспособности.

1.3. Влияние пирацетама, этимизола и пептидов вазопрессинового ряда на ориентировочную реакцию у белых крыс.

Определение ориентировочной реакции(ОрР) у животных позволяет оценить характер и скорость восприятия ими внешних, индифферентных раздражителей и установить степень и быстроту отнесения их к категории биологически несущественных.

Ориентировочную реакцию определяли по изменению двигательной активности животных после подачи в камеру актометра 3-е кратного, индифферентного, комбинированного свето-звукового раздражителя. Двигательная активность регистрировалась на магнитофонной ленте и виде графической записи в течении 60 сек после подачи раздражителя.

При помещении в камеру актометра крысы в течении 5- 10 сек бегло обследовали её, затем, убедившись в безопасности обстановки, располагались на одном месте и начинали совершать умывательные

движения. В этот момент им подавался незнакомый биологически индифферентный 3-х кратный свето- звуковой раздражитель, включавший вспышку лампочки мощностью 40 W и звук ноты «до», интенсивностью дБ. В ответ на это, как правило, животное вздрагивало, затем на короткое время замирало после чего у него восстанавливалась регулярная двигательная активность. В ряде случаев, суммарная доля которых достигала 10-12%, наблюдались «не типичные» формы реагирования крыс на подачу незнакомого индеферентного раздражителя. К числу таких «атипичных» вариантов ОрР относятся: а) замирания, длящиеся все 60 секунд наблюдения; б)вздрагивания, наблюдавшееся позднее подачи сигнала; в)отсутствие замирания после предъявления раздражителя.

Графическую и магнитную регистрацию поведения включали сразу после посадки крыс в камеру актометра, в момент начала обследования обстановки с целью - дать животным возможность оценить и перестать реагировать на звук работы лентопротяжного механизма.

Для количественной характеристики ориентировочной реакции рассчитывали : 1) продолжительность периода вздрагивания (ППВ); 2) количество совершенных за это время движений (КД); 3) продолжительность последующего замирания (ПрПЗ), вычисляемого от окончания вздрагивания до восстановления регулярной двигательной активности.

Кроме этого, учитывались «не типичные» варианты ориентировочной реакции: количество крыс, не восстановивших двигательную активность к исходу 60 с, долю животных, реагировавших на сигнал с задержкой и ее продолжительность, а также долю крыс, не замиравших после предъявления раздражителя. Результаты 169 тестирований после первой подачи индифферентного свето-звукового раздражителя представлены в таблице 5.

Компоненты ориентировочной реакции крыс, наблюдавшихся после
однократной подачи индифферентного раздражителя

Статистические показатели	Типичные компоненты реакции			«Атипичные» компоненты реакции					
	ППВ (сек)	КД	ПрПЗ (сек)	% крыс, не восст. подвижн. к исходу 60 сек.	ПрПЗ без учета данных животных	% крыс, отреагировавших на сигнал с задержкой	Продолжительность задержки (сек)	% крыс без периода замирения	ПрПЗ без животных с атипичными реакциями
M	7,14	24,74	8,99	4,73	6,46	1,78	1,05	5,33	6,85
$\pm m$	0,33	1,15	1,09	-	0,68	-	0,77	-	0,71

Последующее изучение ОрР у животных в условиях введения изучаемых соединений показало, что уменьшение объема выборки до 15-20 животных приводит к практически полному исчезновению доли крыс, не отреагировавших замирением на подачу индифферентного раздражителя. В результате этого не представлялось возможным рассчитать продолжительность периода первичного замирения без учета подобных случаев. В связи с этим, при последующем анализе данные показатели не учитывались из-за недостаточности их количества для математической обработки результатов.

Следующим этапом нашей работы являлось определение компонентов ориентировочной реакции при повторных тестированиях животных через 30, 120 минут и 24 часа после внутрибрюшинного введения изотонического раствора хлористого натрия (Таблица 6).

Таблица 6

Ориентировочная реакция крыс при повторных
подачах индифферентного раздражителя

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	7,70	32,9	0	0	12,90	10,0	7,67
	$\pm m$	0,75	5,52	-	-	4,09	-	2,15
30 мин	М	7,26	24,3	0	0	20,69	21,1	10,21
	$\pm m$	0,68	2,6	-	-	5,40	-	3,18
120 мин	М	6,91	22,9	0	0	22,75	25,0	10,34
	$\pm m$	0,79	2,3	-	-	5,46	-	3,16
24 часа	М	*** 11,06	** 35,0	27,8	0,80	27,43	38,9	6,70
	$\pm m$	1,38	4,5	-	0,34	6,47	-	2,41

Примечания: -ППВ¹⁾- продолжительность периода вздрагивания;

КД- количество совершенных движений при вздрагивании;

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями;

** - $p < 0,05$ по сравнению с предшествующим периодом наблюдений.

Данные, приведенные в таблице 6, показывают характер изменений поведения белых крыс при повторных подачах биологически индифферентного (не имеющего значения) раздражителя. Необходимость проведения подобного анализа вызвана схемой экспериментов, посвященных определению поведенческих эффектов пираретама, этимизола и пептидов

вазопрессинового ряда, в которых предусматриваются повторные тестирования ОрР в указанных временных интервалах.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что внутрибрюшинные инъекции изотонического раствора хлористого натрия и повторное столкновение с индифферентным свето- звуковым раздражителем (через 30 минут после нее) не приводит к существенным изменениям ОрР. Вместе с тем, отмечалось появление двух видов изменений поведения: продолжительность периода вздрагивания и число, совершенных при этом, движений стремились к уменьшению, тогда как длительность периода повторного замирания и доля крыс, не восстановивших регулярной двигательной активности, проявляли тенденцию к увеличению. Аналогичная картина наблюдалась спустя 2 часа после введения 0,9% раствора хлористого натрия.

Несколько другие изменения были установлены на следующий день после начала эксперимента. Продолжительность периода вздрагивания достоверно увеличивалась на 43,6 % , а количество движений- на 52,8 % по сравнению с предшествующим этапом наблюдений. Вместе с тем 28% крыс отреагировали на сигнал с задержкой, а 38,9% не восстановили после подачи индифферентного свето-звукового раздражителя регулярную двигательную активность.

Т. о., в качестве результирующих показателей ориентировочной реакции на индифферентный раздражитель можно рассматривать: продолжительность периода вздрагивания, количество движений, совершенных в этот период, длительность периода повторного замирания и долю крыс не восстановивших регулярную подвижность к исходу 60 секунд. Очевидно, что уменьшение первых двух параметров и возрастание двух заключительных могут свидетельствовать о распознавании животным, подаваемого 3-кратного свето-звукового раздражителя в качестве биологически не значимого.

В соответствии с этим нами проведен анализ воздействия пираретама, этимизола и пептидов вазопрессинового ряда, по предлагаемой схеме, на показатели ориентировочной реакции белых крыс.

Наблюдения показали, что вещества, отнесенные нами по воздействию на подвижность крыс, к «первой» группе оказывают выраженное влияние на показатели ориентировочной реакции (Таблица 7) через 30 минут после внутрибрюшинного введения.

Изменения ориентировочной реакции
через 30 минут после введения веществ «первой» группы

Серии исследований/ статистические показатели	ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность	
Контроль	M	7,26	24,32	0	-	20,69	21,1	10,21
	± m	0,68	2,61			5,40		3,18
Исходный фон	M	6,71	24,95	0	-	9,15	0	-
	± m	0,46	2,63			3,11		
Пирацетам	M	*** 4,22	*** 13,10	30,0	0,84	** 41,68	60,0	14,21
	± m	0,55	1,53		0,24	7,65		4,37
АВП(1мкг/кг)	M	*** 4,53	18,75	0	-	25,19	25,0	7,19
	± m	0,58	2,60			8,68	44,4	4,97
2Г-ДГА-АВП	M	*** 5,04	19,33	0	-	28,19		*** 2,74
	± m	0,42	2,54			10,07	0	0,88
ДГ-ДАВП	M	5,94	26,90	0	-	* 7,04		-
	± m	0,78	3,22			2,60	0	
ИОС-2316	M	7,51	33,0	0	-	*** 3,41		-
	± m	1,37	5,89			1,23	10,0	
ИОС-2317	M	6,18	27,90	0	-	17,68		12,97
	± m	0,95	4,08			5,33	20,0	2,8
ИФН-122-125	M	*** 4,94	*** 11,04	0	-	16,49		5,61
	± m	0,62	2,04			10,93		1,36

Примечания: ¹⁾ -ППВ- продолжительность периода вздрагивания;

КД- количество совершенных при вздрагивании движений;

*-p<0,05 по сравнению с контролем;

** - p<0,05 при сопоставлении с исходными показателями.

На фоне действия пирацетама достоверно на 41,9% сокращалась продолжительность периода вздрагивания в ответ на подачу свето- звукового раздражителя, а количество, совершенных за это время движений, уменьшилось на 46,2%($p < 0,05$). Кроме этого, 30,0% протестированных крыс отреагировали на сигнал с задержкой и 60,0 % животных не восстановили, к окончанию 60 секунд, подвижность. Подобные изменения, с нашей точки зрения, означают завершение (на фоне действия пирацетама в этот период) оценки подаваемого раздражителя в качестве биологически не существенного.

Сходные, однако несколько менее выраженные, изменения наблюдались на фоне действия ИФН-122-125 (когда существенно уменьшалось ППВ и КД), АВП(1 мкг/кг) и 2Г-ДГА-АВП при использовании которых достоверно сокращался период вздрагивания. Об ускорении процессов оценки значимости раздражителя на фоне действия пептидов ДГ-ДАВП и ИОС-2316 может свидетельствовать статистически значимое сокращение продолжительности периода последующего замирания.

Пирацетам сохранял ранее описанное воздействие на ориентировочную реакцию и через 2 часа после введения (Табл. 8).

Таблица 8

Сдвиги показателей ориентировочной
реакции через 120 минут после использования
веществ «первой» группы

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	M	6,91	22,90	0	-	22,75	25,0	10,34
	±m	0,79	2,32			5,46		3,16
Исходный фон	M	6,71	24,95	0	-	9,15	0	-
	±m	0,46	2,63			3,11		
Пирацетам	M	** *	***	*		***	***	***
	±m	4,32	10,90	30,0	0,56	47,49	70,0	28,72
АВП (1 мкг/кг)	M	**				**	***	***
	±m	4,64	17,75	0	-	38,36	62,5	2,29
2Г-ДГА- -АВП	M					**		
	±m	5,48	15,44	0	-	32,66	30,0	10,79
ДГ-ДАВП	M			*				**
	±m	5,36	24,30	60,0	0,54	15,01	20,0	4,30
ИОС-2316	M	**						***
	±m	4,21	19,67	0	-	22,05	10,0	3,08
ИОС-2317	M			*		**	**	
	±m	6,53	30,88	66,7	0,58	32,84	44,4	11,11
ИФН-122- -125	M							
	±m	7,60	19,80	0	-	11,37	0	-
		2,34	6,49			5,20		

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

Несколько более выраженные сдвиги изучаемых показателей, на данном этапе эксперимента, наблюдались после использования аргинин-вазопрессина в дозе 1 мкг/кг. На фоне действия антидиуретического гормона достоверно сокращалась продолжительность периода вздрагивания (на 32,9 %) и на 68,6 % удлинялось последующее замирание крыс. Кроме этого, в 30,0 % случаев была установлена задержка вздрагивания в ответ на подачу индифферентного свето-звукового раздражителя.

АВП в дозе 1 мкг/кг, оказывающей стимулирующее воздействие на процессы обучения и памяти, до 62,5 % увеличивал долю животных не восстановивших к исходу 60 секунд регулярную двигательную активность, что существенно превышало контрольные показатели. Совокупность этих сдвигов позволяют прийти к заключению о том, что на данном этапе на фоне действия АВП завершилась оценка биологической значимости использованного раздражителя.

Об ускорении ориентировочной реакции через 2 часа после введения животным пептидов «первой» группы свидетельствовали : а) для ИОС-2316 сокращение на 39,1 % ($p < 0,05$) продолжительности периода вздрагивания; б) для 2Г-ДГА-АВП и ИОС-2317 существенное удлинение последующего замирания на 43,6 % и 44,4 % соответственно; в) на фоне действия ДГ-ДАВП и ИОС-2317 у 60,0 % и 66,7 % отмечалась задержка реакции на подачу индифферентного сигнала в камеру актометра, достигавшая продолжительностью до одной секунды. Кроме этого, на фоне действия ИОС-2317 44,4 % животных не восстановили регулярную двигательную активность к окончанию наблюдений, что значительно превышало исходные показатели.

Не менее выраженное влияние на регистрируемые показатели ориентировочной реакции оказывали последующие вещества «первой» группы спустя 24 часа наблюдений (Табл. 9).

Таблица 9

Изменения ориентировочной
реакции через 24 часа после введения
веществ «первой» группы

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	11,06	35,00	27,8	0,80	27,43	38,9	6,70
	$\pm m$	1,38	4,47		0,34	6,47		2,41
Исходный фон	М	6,71	24,95	0	-	9,15	0	-
	$\pm m$	0,46	2,63			3,11		
Пирацетам	М	*** 3,89	*** 11,90	0	-	*** 50,37	** 80,0	11,84
	$\pm m$	0,52	1,86			6,50		6,84
АВП (1 мкг/кг)	М	* 5,45	* 19,88	0	-	24,21	25,0	12,27
	$\pm m$	1,15	4,31			9,15		6,51
2Г-ДГА- -АВП	М	* 4,58	*** 11,50	0	-	*** 52,88	*** 87,5	3,00
	$\pm m$	1,05	2,65			7,12		0,10
ДГ-ДАВП	М	*** 4,77	* 21,40	30,0	1,23	14,29	10,0	9,21
	$\pm m$	0,68	3,05		$\pm 1,03$	6,23		4,59
ИОС-2316	М	*** 4,52	* 18,20	50,0	0,29	10,61	10,0	5,12
	$\pm m$	0,65	2,97		0,05	6,08		2,93
ИОС-2317	М	* 6,10	28,78	22,2	0,68	** 46,36	** 66,7	19,07
	$\pm m$	0,48	2,35		0,28	7,49		10,71
ИФН-122- -125	М	7,29	* 16,00	0	-	34,59	** 50,0	9,18
	$\pm m$	1,67	3,81			14,81		4,90

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

Данные сдвиги характеризовались: сокращением продолжительности периода вздрагивания на 55-60 % (для пираретама, АВП, 2Г-ДГА-АВП, ДГ-ДАВП, ИОС-2316 и ИОС-2317), сокращением количества, совершенных при этом, движений практически у всех исследуемых веществ и удлинением повторного замирания (при использовании пираретама, 2Г- ДГА-АВП и ИОС-2317).

Особое внимание привлекает тот факт, что предварительное введение пираретама, 2Г-ДГА-АВП, ИОС-2317 и ИФН-122-125 приводят к существенному увеличению числа животных не восстановивших регулярную подвижность к исходу оценки ОрР. Подобные изменения, в совокупности с сокращением продолжительности первичного вздрагивания и количеством движений в нём, с нашей точки зрения, свидетельствуют о завершении оценки биологической значимости использованного нами раздражителя.

Таким образом, можно прийти к заключению о том, что вещества «первой» группы ускоряют процессы ориентировочной реакции у крыс, начиная с 30-й минуты наблюдений. Об интенсификации распознавания, подаваемого раздражителя в качестве не имеющего биологического значения, свидетельствуют сокращение периода вздрагивания и числа, совершённых при этом движений, увеличение продолжительности последующего замирания и возрастание числа животных не восстановивших регулярную локомоторную активность к исходу наблюдений. Используя такой подход можно прийти к выводу о том, что при использовании пираретама завершение оценки биологической значимости сигнала происходит через 30 минут, аргинин-вазопрессина (в дозе 1 мкг/кг) – 120 минут, а 2Г-ДГА-АВП, ИОС-2317 и ИФН-122-125 – через 24 часа после внутрибрюшинного введения. Возможно, что эти отличия связаны с особенностями фармакокинетики данных пептидных аналогов антидиуретического гормона.

Пептиды, включенные нами во «вторую» группу, также оказывали выраженное воздействие на регистрируемые показатели ориентировочной реакции.

Через 30 минут после внутрибрюшинной инъекции (Табл. 10) 2Г-АВПК и ИОС-3124 приводили к существенному сокращению как периода вздрагивания (в среднем на 40 %), так и числа совершенных при этом движений (в среднем в 2 раза).

Таблица 10

Влияние пептидов «второй» группы на ориентировочную реакцию крыс через 30 минут после введения

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	7,26	24,32	0	-	20,69	21,1	10,21
	±m	0,68	2,61			5,40		3,18
Исходный фон	М	6,66	22,36	0	-	11,82	12,5	8,05
	±m	0,47	2,69			1,98		4,01
АВП (20 мкг/кг)	М	5,94	24,13	0	-	20,39	25,0	7,19
	±m	1,19	4,67			9,38		4,97
2Г-АВПК	М	*** 4,55	*** 13,13	0	-	22,21	12,5	16,81
	±m	0,68	1,92			7,89		6,64
АДГ – -АВПК	М	*** 4,41	*** 17,50	0	-	11,31	12,5	4,35
	±m	0,45	2,10			7,06		1,36
ИОС-3124	М	*** 3,85	*** 9,00	0	-	26,93	40,0	4,88
	±m	0,95	2,45			13,58		2,62
АВП- -(4-9)	М	5,64	18,43	0		31,51	28,6	20,12
	±m	0,63	2,39			9,77		9,34

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

На фоне действия АДГ-АВПК ускорение оценки раздражителя проявлялось только в уменьшении продолжительности вздрагивания на 39,3 % ($p < 0,05$). АВП-(4-9) вызывал удлинение на 52,3 % последующего замирания у животных, что существенно превосходило исходные показатели. Применение аргинин-вазопресина, на этом этапе наблюдений, существенно не влияло на изучаемые компоненты ориентировочной реакции.

Значительные изменения регистрируемых параметров ориентировочной реакции наблюдались через 2 часа после использования пептидов «второй» группы (Табл. 11).

Изменения ориентировочной реакции
через 2 часа после инъекции пептидов «второй»
группы

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	6,91	22,90	0	-	22,75	25,0	10,34
	±m	0,79	2,32			5,46		3,16
Исходный фон	М	6,66	22,36	0	-	11,82	12,5	8,05
	±m	0,47	2,69			1,98		4,01
АВП (20 мкг/кг)	М	*** 3,23	*** 12,25	25,0	1,46	20,06	25,0	6,75
	±m	0,26	1,41		0,34	8,95		2,79
2Г-АВПК	М	5,18	*** 14,00	0	-	*** 50,63	*** 75,0	22,51
	±m	0,73	1,79			6,56		12,29
АДГ-АВПК	М	6,53	28,50	0	-	*** 3,56	0	-
	±m	1,17	4,57			1,49		
ИОС-3124	М	4,98	*** 10,80	0	-	18,01	20,0	7,51
	±m	1,55	3,25			10,75		3,01
АВП- -(4-9)	М	*** 4,18	*** 13,38	0	-	*** 51,28	*** 75,0	24,40
	±m	0,59	1,73			6,99		9,30

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

Использование 2Г-АВПК и ИОС-3124, в этот период эксперимента, вызывало статистически значимое уменьшение (практически в 2 раза) числа движений при вздрагивании крыс в ответ на подачу свето-звукового раздражителя. Использование 2Г-АВПК вызывало удлинение последующего замирания на 122,5 % ($p < 0,05$) и приводило к существенному, по сравнению с контролем, увеличению доли животных (до 75,0 %) не восстановивших регулярную двигательную активность в течении 60 сек, то есть до окончания регистрации ОрР. На фоне действия АВП-(4-9) в большей степени, чем через 30 минут, возрастала продолжительность повторного замирания, существенно на 39,5 % сокращался период вздрагивания и на 41,6 % количество совершенных при этом движений. Кроме этого, до 75,0 % ($p < 0,05$) увеличивалось количество крыс не восстановивших подвижность до конца наблюдений. На данном отрезке времени родоначальник группы – аргинин-вазопрессин, используемый в дозе 20 мкг/кг, оказывал существенное воздействие на изучаемые показатели ориентировочной реакции у животных. Это проявлялось в достоверном, как по сравнению с контролем, так и с исходным фоном, уменьшении на 53,3 % продолжительности периода вздрагивания и на 46,5 % количества совершаемых, в это время, движений.

Более разнообразные изменения регистрируемых параметров ориентировочной реакции наблюдались через сутки применения веществ этой группы (Табл. 12).

Сдвиги показателей ориентировочной
реакции спустя сутки после использования
пептидов «второй» группы

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	11,06	35,00	27,8	0,80	27,43	38,9	6,70
	$\pm m$	1,38	4,47		0,34	6,47		2,41
Исходный фон	М	6,66	22,36	0	-	11,82	12,5	8,05
	$\pm m$	0,47	2,69			1,98		4,01
АВП (20 мкг/кг)	М	*	***	0	-	20,58	28,6	4,82
	$\pm m$	5,90	20,57			10,47		3,58
2Г-АВПК	М	*	*	0	-	**	**	16,33
	$\pm m$	6,67	19,25			44,33	62,5	6,65
АДГ- -АВПК	М	*	*	0	-	***	0	4,64
	$\pm m$	4,84	19,25			4,64		1,66
ИОС-3124	М	*	***	0	-	24,06	20,0	15,08
	$\pm m$	3,98	10,80			11,58		9,44
АВП- (4-9)	М	8,41	23,75	0	-	24,73	37,5	3,66
	$\pm m$	1,95	5,38			10,32		0,80

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

На фоне действия АВП (в дозе 20 мкг/кг) и ИОС-3124 сохранялась способность существенно сокращать продолжительность вздрагивания и количества движений, совершаемых при этом. Пептидный аналог АВП-21-АВПК, как и на предшествующем этапе, уменьшал длительность вздрагивания и количество движений и увеличивал период последующего замирания. Адамантиламид – аргинин-вазопресинозой кислоты, сокращал вздрагивание животных, одновременно значительно (на 83,1 %) уменьшал и последующее замирание. Фрагмент АВП последовательности 4-9 через 24 часа после внутрибрюшинной инъекции утрачивал своё воздействие на изучаемые показатели ОрР.

Таким образом, на основании изложенных фактов можно прийти к заключению о том, что пептиды «второй» группы оказывают выраженное воздействие на оценку биологической значимости индифферентного раздражителя у крыс. Обращает на себя внимание, что АВП (в дозе 20 мкг/кг) позднее проявляет, а фрагмент АВП-(4-9) раньше прекращает влиять на устанавливаемые показатели ОрР по сравнению с другими пептидами. В случае аргинин-вазопресина, используемого в дозе 20 мкг/кг, полученные изменения хорошо согласуются (по времени появления) со сдвигами спонтанной двигательной активности и косвенно подтверждают, высказанную ранее гипотезу (см. раздел 1.1) о сосудистом происхождении запаздывания нейротропного действия в данной серии исследований.

Как и в условиях актометрического определения двигательной активности, вещества, отнесённые нами к «третьей» группе наименьшим образом влияли на регистрируемые показатели ориентировочной реакции.

Через 30 минут после использования (Табл. 13) у пептида ДГА-АВП проявлялась тенденция к удлинению периода последующего замирания и увеличению доли животных не восстановивших подвижность к исходу наблюдений.

Таблица 13

Изменения ориентировочной реакции
крыс через 30 минут после введения
веществ «третьей» группы

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	7,26	24,32	0	-	20,69	21,1	10,21
	$\pm m$	0,68	2,61			5,40		3,18
Исходный фон	М	6,57	22,84	0	-	9,04	1,3	7,86
	$\pm m$	0,27	1,77			1,59		0,13
Этимизол	М	6,15	19,75	25,0	0,96	9,55	0	-
	$\pm m$	0,79	2,30		0,16	3,94		
ДГ-АВП	М	7,56	22,63	0	-	*	0	-
	$\pm m$	1,57	4,14			2,46		
ДГА-АВП	М	7,02	22,57	0	-	27,09	42,19	***
	$\pm m$	0,97	3,41			11,64		2,40
НРФ	М	5,64	19,25	0	-	14,57	0	-
	$\pm m$	0,43	1,45			7,61		

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

Предварительное введение ДГ-АВП несколько увеличивало долю крыс отреагировавших на сигнал с задержкой и достоверно на 61,3 % сокращало длительность последующего замирания. «Неспецифический коннектор» памяти этимизол и аналог АВП-НРФ существенного воздействия на регистрируемые параметры не оказывали.

Спустя 2 часа (Табл. 14) на фоне действия ДГ-АВП статистически значимо на 25,2 % возрастала продолжительность периода повторного замирания.

Таблица 14

Влияние веществ «третьей» группы на показатели ориентировочной реакции через 2 часа после введения

Серии исследований/ статистические показатели		ППВ ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	6,91	22,90	0	-	22,75	25,0	10,34
	$\pm m$	0,79	2,32			5,46		3,16
Исходный фон	М	6,57	22,84	0	-	9,04	1,3	7,86
	$\pm m$	0,27	1,77			1,59		0,13
Этимизол	М	5,88	20,13	0	-	19,25	25,0	6,45
	$\pm m$	0,60	2,04			9,25		4,06
ДГ-АВП	М	7,86	23,63	0	-	** 28,49	0	-
	$\pm m$	1,36	4,14			7,93		
ДГА-АВП	М	5,98	19,50	0	-	25,44	37,5	** 4,70
	$\pm m$	1,61	5,20			10,16		1,42
НРФ	М	7,77	28,57	42,8	0,27	12,65	0	-
	$\pm m$	1,88	5,91		0,05	8,08		

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

У других соединений данной группы сдвигов изучаемых показателей ориентировочной реакции практически не наблюдалось.

Однако, по истечении 24 часов эксперимента Табл. 15), подача индифферентного свето-звукового раздражителя у всех пептидов, входящих в «третью» группу, наблюдались достоверные сдвиги ОрР.

Таблица 15

Сдвиги ориентировочной реакции крыс
спустя сутки после использования веществ
«третьей» группы

Серии исследований/ статистические показатели		ПП В ¹⁾	КД	% крыс отреагир. с задерж- кой	Длитель- ность задержки	Длитель- ность периода последую- щего замирания (сек.)	% крыс не восстан. регуляр- ную подвиж- ность	Длитель- ность периода повторного замирания у крыс восстан. подвиж- ность
Контроль	М	11,06	35,00	27,8	0,80	27,43	38,9	6,70
	$\pm m$	1,38	4,77		0,34	6,47		2,41
Исходный фон	М	6,57	22,84	0	-	9,04	1,3	7,86
	$\pm m$	0,27	1,77			1,59		0,13
Этимизол	М	7,75	27,25	0	-	*	0	3,25
	$\pm m$	1,52	5,55			1,36		1,36
ДГ-АВП	М	5,53	17,43	28,6	0,92	10,52	0	10,52
	$\pm m$	0,96	4,65		0,07	4,63		4,63
ДГА-АВП	М	7,20	21,88	0	-	31,94	50,0	3,88
	$\pm m$	1,17	3,96			10,62		1,20
НРФ	М	5,81	20,63	25,0	0,20	1,93	0	1,93
	$\pm m$	0,47	2,14		0,01	0,68		0,68

Примечания:¹⁾ – обозначения см. таблицу 7.

Предварительная внутрибрюшинная инъекция ДГА-АВП приводила к существенному сокращению продолжительности вздрагивания на 34,9 % на данном этапе наблюдений. Спустя сутки после применения ДГ-АВП и НРФ

достоверно уменьшались время вздрагивания (практически на 50 %) и количество, совершаемых при этом, движений (в среднем на 45 %). Вместе с тем, на фоне действия данных пептидов, а также этимизола, только не удлинялась, но и статистически значимо сокращалась продолжительность последующего замирания крыс.

Таким образом, вещества, включенные по влиянию на подвижность животных в «третью» группу в наименьшей степени, по сравнению с другими изучаемыми соединениями, облегчают протекание ориентировочных процессов. О стимулирующем воздействии этих аналогов на OpP , очевидно, свидетельствуют существенные сдвиги показателей зарегистрированные на завершающем этапе наблюдений. Обращает на себя внимание тот факт, что «неспецифический коннектор» памяти этимизола не оказывает существенного воздействия на изучаемые показатели ориентировочной реакции, более того значительное сокращение периода последующего замирания на 88,2 % через 24 часа наблюдений, позволяет высказать предположение о сохранении элементов новизны у подаваемого комбинированного раздражителя и замедлении его оценки как биологически не существенного.

Заканчивая анализ влияния пирацетама, этимизола и пептидов вазопрессинового ряда, при сопоставлении существенных сдвигов результирующих показателей оказалось, что практически все изучаемые вещества (за исключением этимизола) ускоряют протекание оценки неизвестного раздражителя, в качестве не значимого, по сравнению с контролем. Завершение подобной оценки происходило у пирацетама через 30 минут после введения АВП (по 1мкг/кг), 2Г-АВПК и АВП-4-9 через 120 минут, у АВП (в дозе 20 мкг/кг) и других пептидов через 24 часа после начала эксперимента.

Обращает на себя внимание ряд фактов, установленных при определении сдвигов изучаемых показателей ориентировочной реакции крыс:

- 1) Значительные сдвиги ОрР при использовании АВП появляются позднее, чем при применении пираретама, при этом увеличение дозы замедляет их появление, что может являться результатом выраженности сосудосуживающего действия антидиуретического гормона;
- 2) Этимизол, в отличие от всех остальных соединений, не только не ускорял оценку биологической значимости неизвестного светозвукового раздражителя, но, на завершающем этапе, даже замедлял её;
- 3) С-концевой фрагмент АВП - ИОС-3124 несколько ускорял ОрР у крыс, начиная с 30 минуты после введения и до конца наблюдений, эффект N-концевого фрагмента АДГ- АВП-4-9 проявлялся в завершении ориентировочной реакции на неизвестный сигнал через 120 минут после инъекции и исчезновении данного фармакологического эффекта спустя 24 часа. Исчезновение действия АВП-4-9, отмеченное к концу эксперимента, наблюдалось тогда, когда влияние родоначальника группы (в обеих дозах) на ОрР ещё было выраженным. Это позволяет предположить, что данный изучаемый фрагмент, по сравнению с родоначальником группы подвергается ускоренной биодegradации;
- 4) Наиболее существенным фактом, установленным при оценке ориентировочной реакции крыс, нам представляется то, что нет особой разницы как в степени, так и в скорости проявления сдвигов показателей ОрР между «первой» и «второй» группами веществ. В условиях применения «третьей» группы сдвиги параметров ориентировочной реакции, как и локомоторной активности, появлялись позднее и носили менее выраженный характер. Это позволяет высказать гипотезу о возможности наличия у изучаемых фрагментов и аналогов аргинин-вазопрессина избирательности действия на интегративные функции ЦНС, включая как поведение в целом, так и отдельные его виды.

1.4. Изменение поведения крыс в тесте «открытое поле» на фоне действия пептидов вазопресинового ряда.

В настоящее время [А8; А63-67] считается, что методика изучения поведения животных с использованием теста «открытое поле» относится к числу наиболее широко используемых и позволяет объективно оценить сдвиги этой интегративной функции мозга у животных. Особенностью данной методики является её комплексность, т. е. возможность, в ходе одного эксперимента, установить изменения подвижности, эмоционального состояния и безусловно-рефлекторной деятельности в условиях или неблагоприятных воздействий или при использовании лекарственных средств. Изучение сдвигов показателей, регистрируемых в тесте «открытое поле» (ОтП) при социальной депривации крыс показало [А 12-14] появление у них тревожно-фобических форм поведения, что проявлялось в снижении горизонтальной (ГДА) и вертикальной (ВДА) двигательной активности. Эти изменения были оценены авторами как усиление неофобии, угнетение исследовательского поведения и подвижности. Анализ поведения животных в условиях моделирования болезни Паркинсона [А60] или, агрессивности вызываемой введением 6-гидроксидофамина [А 61], показал уменьшение подвижности, увеличение продолжительности замираний с одновременным возрастанием количества болюсов дефекации при определении показателей ОтП, что отражает, по мнению исследователей, повышение тревожности и страха у животных. Хищническая агрессия, развивающаяся у крыс под влиянием пилокарпина [А63], также проявлялась в замедлении движений, увеличении продолжительности эпизодов неподвижности, угнетении ВДА и удлинении груминга (Гр).

Использование апоморфина гидрохлорида, стимулирующего дофаминореактивные механизмы [А88], напротив, приводило к дозозависимому повышению подвижности [А71], угнетению исследовательских форм поведения [А72,А73] в ОтП и появлению, в средних

и высоких дозах, видоспецифических (для грызунов) стереотипических движений [А78-80]. Анализ поведения крыс в «открытом поле» через 24 часа после введения галоперидола, блокирующего дофаминовые рецепторы [А57, А122, А124,125], показал [А64] подавление горизонтальной и вертикальной двигательной активности в сочетании с пребыванием животных в сгорбленной позе со взъерошенной шерстью. Эти результаты исследований привели авторов к заключению о том, что данные сдвиги обусловлены наличием у животных депрессии.

Возможность подобной комплексной оценки изменений поведения животных, которую предоставляет применение методики «открытое поле», обусловило проведение следующего раздела наших исследований.

Изменения поведения животных в тесте «открытое поле» определяли в установке размером 100 на 100 см с расстояниями между ложными норками по 10 см. О горизонтальной двигательной активности судили по количеству пересеченных в течении 3 минут квадратов, об исследовательской активности – по числу подъемов на задние лапы, об эмоциональной реактивности - по количеству болюсов дефекации, о безусловно – рефлекторной деятельности – по числу обследованных ложных норок. Наряду с этими параметрами регистрировали продолжительность груминга во время тестирования [37].

Целью данного фрагмента исследований являлось установление изменений двигательной и исследовательской активности, эмоциональной реактивности, безусловно-рефлекторной деятельности животных после введения эталонных препаратов и пептидов – аналогов вазопрессина. В экспериментах на 159 белых крысах определялись сдвиги изучаемых параметров через 30 и 120 минут после инъекции указанных соединений.

1.4.1. Сдвиги горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных на фоне действия пептидов вазопрессинового ряда.

Результаты экспериментов показали, что сдвиги наблюдающиеся при определении горизонтальной и вертикальной двигательной активности в «открытом поле», в целом соответствуют изменениям подвижности крыс, установленным актометрически. Кроме этого, вертикальная двигательная активность, меняющаяся под влиянием изучаемых соединений и отражающая исследовательскую активность животных, отчасти, может помочь пониманию ранее выявленных перемен ориентировочной реакции.

Предварительное введение пирацетама, в данной методике изучения поведения (Табл. 16), существенно не влияло на число пересечённых животным квадратов на всём протяжении наблюдений. Однако, инъекция данного фармакопрепарата достоверно уменьшала на 52,0 % количество вертикальных стоек у крыс (Рис.).

Рис. Влияние веществ с ноотропным эффектом на горизонтальную двигательную активность крыс в «открытом поле».

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 16

Изменения горизонтальной и вертикальной двигательной активности крыс в тесте «открытое поле» на фоне действия веществ «первой» группы

Серии исследований	Сроки наблюдений							
	30 минут				120 минут			
	ГДА ¹⁾		ВДА		ГДА		ВДА	
	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m
Контроль	22,14	1,85	4,17	0,47	18,25	1,32	1,93	0,31
Пирацетам	17,00	4,06	*** 2,00	-	16,11	3,09	1,50	0,50
АВП(1мкг/кг)	* 13,50	2,14	2,83	0,98	20,00	1,88	3,00	1,15
2Г-ДГА-АВП	*** 10,20	1,98	* 1,50	0,29	*** 30,40	1,59	3,17	0,95
ДГ-ДАВП	*** 10,00	1,24	* 1,76	0,49	15,10	2,16	1,50	0,50
ИОС-2316	21,10	3,63	3,00	0,91	17,70	2,42	1,80	0,49
ИОС-2317	* 14,10	2,10	*** 1,00	-	*** 6,00	1,40	*** 0	-
ИФН-122-125	15,70	4,27	2,00	1,00	11,67	4,07	*** 0	-

Обозначения: ¹⁾ – ГДА-горизонтальная двигательная активность;

ВДА-вертикальная двигательная активность;

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

** - $p < 0,05$ при сопоставлении с исходными показателями.

В отличие от этого эталонного средства аргинин-вазопрессин в дозе 1 мкг/кг через 30 минут после использования статистически значимо снижал на 39,0% подвижность животных. 2Г-ДГА-АВП, ДГ-ДАВП и ИОС-2317, в

отличие от родоначальника группы, на данном этапе наблюдений обладали способностью параллельно угнетать как горизонтальную, так и вертикальную двигательную активность крыс. АВП (1 мкг/кг) и ДГ-ДАВП спустя 2 часа утрачивали своё воздействие на данные показатели поведения, регистрируемые в тесте «открытое поле». Пептид ИОС-2317, в этих условиях изучения, сохранял способность существенно снижать (Рис.) оба определяемых показателя.

Рис. Изменение вертикальной двигательной активности животных под воздействием веществ с ноотропным действием.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

На фоне развития, через 120 минут после введения, выраженности эффектов ИФН-122-125 отмечалось полное подавление исследовательского поведения крыс. Вместе с тем, аналог АВП-люлиберина ИОС-2316 не оказывал существенного воздействия на данные параметры, определяемые в тесте «открытое поле».

Пептиды, включённые нами во «вторую» группу в несколько большей степени, чем при актометрии, изменяли подвижность животных (Табл. 17), определяемую с помощью данной методики.

Таблица 17

Сдвиги подвижности животных в тесте «открытое поле» после использования пептидов «второй» группы

Серии исследований	Сроки наблюдений										
	30 минут				120 минут						
	ГДА ¹⁾		ВДА		ГДА		ВДА				
	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m			
Контроль	22,14	1,85	4,17	0,47	18,25	1,32	1,93	0,31			
2Г-АВПК	13,80	4,44	*	0,61	***	8,89	3,31	1,50	0,30		
АДГ-АВПК	15,14	3,18	*	0,26	***	8,17	2,80	1,00	-		
ИОС-3124	***	10,90	2,94	8,00	-	***	5,90	1,44	0	-	
АВП-4-9	*	9,71	4,83	***	1,00	-	***	4,40	2,68	0	-

Обозначения: ¹⁾ – см. таблицу 16.

Использование N- и C- концевых фрагментов антидиуретического гормона приводило, уже через полчаса после введения, к существенному уменьшению (в среднем на 50-55%) ГДА крыс. Кроме этого, АВП-4-9, на этом этапе, достоверно снижал на 76,0% число вертикальных стоек у крыс. Производные аргинин-вазопрессиновой кислоты (2Г-АВПК и АДГ-АВПК) спустя 30 минут после инъекции статистически значимо соответственно на 44,1% и 70,0% уменьшали только ВДА. К исходу 2 часов наблюдений все изучаемые пептиды данной группы значительно угнетали подвижность крыс, регистрируемую в ОтП. Обращает на себя внимание то, что, в этот период времени, у АДГ-АВПК и АВП-4-9 сохранялась способность уменьшать исследовательскую активность, у ИОС-3124 – она появлялась, тогда как 2Г-АВПК, наоборот, утрачивал свой эффект (Рис.).

Рис. Изменение вертикальной двигательной активности под влиянием пептидов вазопрессинового ряда.

Обозначения: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями;

Определение сдвигов ВДА и ГДА на фоне предварительной внутрибрюшинной инъекции веществ «третьей группы» показало, что они оказывают на показатели подвижности более существенное влияние, чем установленное при использовании актометрии (Таблица 18).

Воздействие веществ «третьей» группы
на горизонтальную и вертикальную двигательную
активность крыс в тесте «открытое поле»

Серии исследований	Сроки наблюдений							
	30 минут				120 минут			
	ГДА ¹⁾		ВДА		ГДА		ВДА	
	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m
Контроль	22,14	1,85	4,17	0,47	18,25	1,32	1,93	0,31
Этимизол	* 12,38	3,18	*** 1,00	-	*** 10,00	2,90	* 1,00	-
ДГ-АВП	*** 9,25	2,52	* 2,00	-	12,83	2,82	*** 0	-
ДГА-АВП	17,10	2,90	* 1,25	0,25	11,90	3,10	* 4,00	-
НРФ	22,50	1,88	* 3,00	-	18,70	1,65	3,25	1,11

Обозначения: ¹⁾ – см. таблицу 16.

На фоне действия «неспецифического коннектора памяти» этимизола, через 30 минут наблюдений, одновременно уменьшались горизонтальная (на 44,1%) и вертикальная (на 76,0%) двигательная активность крыс. Аналогичная картина развивалась при использовании близкого аналога вазопрессина-ДГ-АВП, когда достоверное уменьшение показателей составляло соответственно 58,2% и 52,0%. Другие аналоги антидиуретического гормона, включённые в эту группу НРФ и ДГА-АВП, на данном этапе эксперимента, значительно снижали только уровень ВДА на 28,0% и 70,0%.

Через 2 часа после начала эксперимента этимизол (Рис.) сохранял свою способность статистически значимо уменьшать как горизонтальную, так и вертикальную двигательную активность крыс в тесте «открытое поле».

Рис. Влияние этимизола и пептидных аналогов вазопрессина на горизонтальную и вертикальную активность крыс в тесте «открытое поле».

Аналог вазопрессина ДГ-АВП утрачивал своё существенное воздействие на число, пересечённых животными, квадратов, но практически полностью прекращал подъёмы животных на задние лапы. На данном этапе наблюдений пептид НРФ, в дозе 5 мкг/кг, переставал оказывать значительное влияние на изучаемые в «открытом поле» данные параметры поведения.

1.4.2. Воздействие изучаемых веществ с ноотропной активностью на количество болюсов дефекации у крыс.

Как подчёркивалось ранее количество болюсов дефекации КБД, регистрируемых в тесте «открытое поле» [А 60,А 61] свидетельствуют об эмоциональном состоянии животных, а его увеличение отражает повышение у них тревожности и страха.

Анализ изменений этого параметра, выявленных в ходе проведения экспериментов показал, что они имеют существенный и неоднозначный характер.

В условиях предварительной инъекции пираретама отмечалось (Табл. 19) уменьшение числа болюсов дефекации, что проявлялось в том, что оно было зарегистрировано через 30 минут наблюдений в единственном количестве у одного животного. Из пептидов, входящих в «первую» группу,

аналогичная картина наблюдалась у ИФН-122-125 с тем отличием, что она сохранялась и спустя 2 часа после его использования.

Таблица 19

Изменение числа болюсов в дефекации
у крыс под воздействием веществ «первой» группы

Серии исследований	Сроки наблюдений			
	30 минут		120 минут	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Контроль	1,50	0,38	1,17	0,17
Пирацетам	1,00	-	1,00	0
АВП (1мкг/кГ)	*** 3,00	0,58	1,25	0,25
2Г-ДГА-АВП	** 2,00	-	1,00	-
ДГ-ДАВП	1,71	0,29	1,60	0,40
ИОС-2316	** 2,20	0,37	2,20	0,37
ИОС-2317	*** 3,67	0,88	2,20	0,37
ИФН-122-125	1,00	-	1,00	-

Примечания: *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем;
**- $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

Аналог АДГ - 2Г-ДГА-АВП через полчаса после введения достоверно, по сравнению с исходными показателями увеличивал КБД, однако они были обнаружены только у одного животного. Статистически значимое, увеличение показателя отмечалось в первые 30 минут действия ИОС-2316, АВП и ИОС-2317, когда прирост показателя составлял соответственно 46,7%, 100,0% и 144,0%.

Необходимо отметить, что через 2 часа после введения существенных отличий КБД, в данной группе веществ с ноотропной активностью, установлено не было.

Изучение сдвигов числа болюсов дефекации у пептидов, включённых нами во «вторую» группу, показало (Табл. 20), что спустя полчаса после введения частота их появления уменьшалась под воздействием как С-, так и N- концевых фрагментов антидиуретического гормона. Однако, АВП-4-9 приводил к достоверному увеличению, в этой ситуации, их количества при сопоставлении с исходными показателями.

Таблица 20

Количество болюсов дефекации
у крыс в условиях использования пептидов
«второй» группы

Серии исследований	Сроки наблюдений			
	30 минут		120 минут	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Контроль	1,50	0,38	1,17	0,17
2Г-АВПК	2,50	1,50	1,00	-
АДГ-АВПК	1,50	0,50	1,50	0,50
ИОС-3124	1,00	-	1,80	0,58
АВП-4-9	** 2,00	-	*** 0	0,58

Примечания: *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем;
**- $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

Спустя 120 минут после начала эксперимента данный N- концевой аналог вызывал исчезновение дефекации у всех животных, входивших в

наблюдение. Уменьшение частоты регистрируемого параметра наблюдалось на этом временном отрезке также при использовании 2Г-АВПК.

Среди веществ «третьей» группы в первые 30 минут наблюдений (Табл. 21) количество болюсов дефекации достоверно увеличивалось при использовании НРФ и ДГА-АВП.

Таблица 21

Сдвиги числа болюсов дефекации
у крыс в тесте «открытое поле» на фоне действия
пептидов «третьей» группы

Серии исследований	Сроки наблюдений			
	30 минут		120 минут	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Контроль	1,50	0,38	1,17	0,17
Этимизол	1,66	0,33	1,00	0
ДГ-АВП	1,33	0,21	*** 2,66	0,33
ДГА-АВП	*** 3,00	0,58	*** 3,25	0,37
НРФ	** 2,00	-	1,00	-

Примечания: *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем;
**- $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

Вместе с тем, аналог вазопрессина – нейроростового фактора НРФ приводил к тому, что болюсы дефекации наблюдались только у одного животного. Этот факт отмечался и спустя 2 часа после его внутрибрюшинной инъекции.

Особое наше внимание привлекло существенное повышение, через 120 минут после введения ДГ-АВП и ДГА-АВП, по сравнению с контролем, КБД соответственно на 127,4% и 177,89%. Эти сдвиги можно в соответствии с оценками других исследователей [А 60, А 61] рассматривать как увеличение страха и тревожности у животных под влиянием этих пептидов.

Завершая анализ сдвигов количества болюсов в дефекации на фоне действия аналогов вазопрессина необходимо отметить несколько существенных их особенностей:

1. Большинство статистически значимых изменений КБД наблюдалось в первые 30 минут после применения изучаемых веществ;
2. Практически все установленные достоверные изменения числа болюсов дефекации, в первые полчаса наблюдений, а для ДГ-АВП и ДГА-АВП и через 120 минут после инъекции, характеризовались их увеличением. Подобные сдвиги, в соответствии с данными литературы, [], можно расценивать как увеличение тревожности и страха у животных.
3. В то же время, пирарцетам и ещё 6 пептидных аналогов вазопрессина на разных этапах эксперимента уменьшали дефекацию, снижая частоту появления регистрируемого параметра до его проявления только у одного животного. Такие сдвиги можно рассматривать как наличие некоторого анксиолитического эффекта у этих соединений. Данное предположение требует последующего проведения сопоставления сдвигов, установленных при изучении всех показателей поведения, использованных в данной работе.

1.4.3. Изменения продолжительности грумминга под влиянием пептидов вазопрессинового ряда.

Продолжительность грумминга (Гр) или умывательных движений является одним из наиболее переменных показателей «открытого поля» и, по данным литературы [Клуша], свидетельствует об активации серотонинореактивных механизмов центральной нервной системы. Данный показатель в исходном состоянии был равен у крыс $8,70 \pm 1,35$ секунд.

Наблюдения показали, что внутрибрюшинное введение изотонического раствора хлористого натрия контрольным животным (Табл. 22) ни через 30, ни через 120 минут не оказывает на данный параметр существенного

Влияние ноотропных веществ на продолжительность груминга
крыс в тесте «открытое поле».

Серии исследований	Сроки наблюдений			
	30 минут		120 минут	
	М (сек)	$\pm m$	М (сек)	$\pm m$
Контроль	13,30	2,92	16,80	4,92
«Первая» группа веществ				
Пирацетам	11,25	8,02	9,67	4,17
АВП (1мкг/кг)	4,80***	0,58	8,80	2,03
2Г-ДГА-АВП	17,00	4,81	10,50	3,57
ДГ-ДАВП	8,33	1,20	6,40	2,23
ИОС-2316	8,67	3,16	13,50	2,36
ИОС-2317	3,67	0,88	18,00**	3,00
ИФН-122-125	10,00	5,17	22,00	10,20
«Вторая» группа веществ				
2Г-АВПК	12,00	4,98	20,75	9,89
АДГ-АВПК	11,40	5,12	7,00	2,68
ИОС-3124	20,10	8,54	7,00	1,73
АВП-4-9	10,33	4,41	3,00*	0
«Третья» группа веществ				
Этимизол	22,50**	4,21	35,50**	8,50
ДГ-АВП	24,75	8,59	17,80	6,26
ДГА-АВП	4,70*	1,76	9,00	4,00
НРФ	15,00	3,45	12,22	3,83

Примечание: *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

** - $p < 0,05$ по сравнению с с исходным фоном.

Анализ изменений продолжительности умывательных движений спустя полчаса после начала эксперимента статистически значимо, по сравнению с контролем, уменьшался на фоне действия АВП (1 мкг/кг) на 63,9 %, ДГА-АВП на 64,7 % и ИОС-2317 на 72,4 %. В тот же период исследований под влиянием «неспецифического коннектора» памяти этимизола длительность грумминга достоверно, при сопоставлении с исходными показателями, увеличивалась на 69,2 %.

Менее выраженными были сдвиги грумминга через 2 часа после наблюдений. На этом этапе эксперимента статистически значимое сокращение показателя на 82,1%, по сравнению с контролем, отмечалось при использовании N-концевого фрагмента вазопрессина АВП-4-9. Под влиянием ИОС-2317 уменьшение параметра сменялось его достоверным увеличением на 106,9 %, при сопоставлении с исходным фоном. Этимизол сохранял свою способность существенно удлинять продолжительность грумминга, при этом прирост её достигал 308,0% по сравнению с исходными величинами.

Оценивая, в целом, полученные результаты можно прийти к заключению о том, что изучаемые вещества вазопрессинового ряда сравнительно слабо влияют на длительность умывательных движений, совершаемых крысами в тесте «открытое поле».

1.4.4. Влияние изучаемых веществ с ноотропной активностью на число, обследованных крысами, «ложных» норок.

Изменения количества обследованных «ложных норок» (КОН) крысами в тесте «открытое поле» является показателем, свидетельствующим о состоянии безусловно-рефлекторной деятельности []. Данная точка зрения базируется на биологических особенностях грызунов и, в частности, данного их вида. Поскольку крысы относятся к «норным» животным, то у них безусловно-рефлекторно закодировано в поведении стремление в начале обследовать, а затем проникнуть в тёмное отверстие. В связи с этим, данный показатель отражает инстинктивное поведение животных.

Исходное количество обследованных «норок» у крыс, отнесенных к «первой», «второй» и «третьей» группам соответственно составляло $13,95 \pm 0,77$, $16,13 \pm 3,00$ и $10,59 \pm 1,53$. Указанные параметры между собой статистически значимо не отмечались, составляя в среднем по 159 крысам протестированным в «открытом поле» $14,07 \pm 1,44$.

У контрольных животных достоверное уменьшение изучаемого показателя на 34,9% наблюдалось (Табл. 23) через 2 часа после введения изотонического раствора хлористого натрия, что, возможно, связано с привыканием к условиям эксперимента.

Из веществ «первой» группы существенное уменьшение количества обследованных «норок» было установлено через 30 минут после применения пирацетама на 54,8% и АВП (по 1 мкг/кг) на 36,6%. Спустя 2 часа эксперимента на фоне действия пирацетама НР снижался на 35,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. На данном этапе наблюдений число обследованных норок было значительно уменьшено, при сопоставлении с исходным фоном, после применения пирацетама, ИОС-2317 и ИФН-122-125.

Большая доля пептидов, отнесенных ко «второй» группе, по сравнению с соединениями «первой», проявила способность угнетать «норковый рефлекс» у крыс. На фоне действия ИОС-3124, 2Г-АВПК и АДГ-АВПК, через полчаса наблюдений, изучаемый параметр достоверно снижался соответственно на 43,8%, 45,6% и 59,9% по сравнению с контрольной группой. Спустя 2 часа от начала эксперимента количество обследованных «норок» сохранялось существенно уменьшенным после введения 2Г-АВПК (на 46,7%) и АДГ-АВПК (на 52,9%). ИОС-3124 и АВП-4-9, на этом этапе изучения, статистически значимо уменьшали данный показатель по сравнению с исходными величинами.

Изменений количества обследованных «норок»
на фоне действия ноотропных средств

Серии исследований	Сроки наблюдений			
	30 минут		120 минут	
	М (сек)	$\pm m$	М (сек)	$\pm m$
Контроль	12,46	1,95	9,16**	1,36
«Первая» группа веществ				
Пирацетам	5,63***	1,55	5,90***	1,31
АВП (1мкг/кг)	7,90*	0,74	13,90	1,70
2Г-ДГА-АВП	11,20	2,56	19,20	2,80
ДГ-ДАВП	13,70	2,13	10,80	1,69
ИОС-2316	10,70	1,92	12,90	1,65
ИОС-2317	13,00	2,73	7,33**	1,29
ИФН-122-125	11,33	2,36	6,70**	0,87
«Вторая» группа веществ				
2Г-АВПК	6,78***	1,91	4,88***	1,32
АДГ-АВПК	5,00***	1,48	3,40***	0,93
ИОС-3124	7,00***	1,67	7,40**	1,90
АВП-4-9	9,40	3,41	5,20**	1,71
«Третья» группа веществ				
Этимизол	3,71***	1,43	3,57***	0,72
ДГ-АВП	3,43***	0,69	8,75	1,72
ДГА-АВП	10,00	1,40	6,90	1,60
НРФ	17,00**	1,96	9,88	3,82

Примечание: *- $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

** - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

В «третьей» группе веществ с ноотропной активностью при использовании этимизола и ДГ-АВП через 30 минут в несколько большей степени, при сопоставлении с соединениями «первой» группы, отмечалось достоверное снижение соответственно на 70,2% и 72,5% количества обследованных «норок». Данный эффект сохранялся через 2 часа после введения этимизола, составляя 61,0% ($p < 0,05$) при сопоставлении с контрольными величинами.

Таким образом, изучение воздействия веществ с ноотропной активностью на число обследованных крысами ложных норок в тесте «открытое поле» показало, что изучаемые соединения, в целом, уменьшают этот параметр. Однако, в отличие от подвижности животных, вещества, отнесенные к «третьей» группе, в первую очередь, этимизол и ДГ-АВП, в несколько большей степени угнетают безусловно-рефлекторное поведение крыс, по сравнению с соединениями «первой» и «второй» групп.

Завершая описание сдвигов поведения, установленных на фоне действия пирacetама, этимизола, аргинин-вазопрессина и 12 изученных метаболитов, фрагментов и аналогов можно прийти к заключению о наличии у данной группы веществ выраженного воздействия на эту интегративную функцию головного мозга.

С самого начала анализа, полученных результатов оказалось, что исследуемые соединения проявляют избирательность в отношении воздействия на конкретные формы поведения (Таблица 24). Значительные изменения подвижности, ориентировочной реакции, тревожности и безусловно-рефлекторной деятельности, сочетались с отсутствием существенного влияния, у этих соединений, на физическую работоспособность и груминг экспериментальных животных.

Полученные существенные изменения поведенческих реакций, можно охарактеризовать как ускорение оценки биологической значимости неизвестного раздражителя, а возможно и новой обстановки, в качестве индифферентного, снижения подвижности и изменения тревожности.

Таблица № 24

Сдвиги показателей поведения наиболее существенно изменившиеся под влиянием веществ с ноотропной активностью

	СДА			Ориентировочная реакция												БД		НР		Примечания
				30 мин				120 мин				24 часа								
	30 мин	120 мин	24 часа	ПВ	КД	ДПЗ	% не восст.	ПВ	КД	ДПЗ	% не восст.	ПВ	КД	ДПЗ	% не восст.	30 мин	120 мин	30 мин	120 мин	
«Первая» группа																				
1. Пирацетам	---	---	---	-	-	+++	±	-	-	+++	70,0	--	--	++	80,0	±*	±	--	-	
2. АВП(1 мкг/кГ)	-	---	-	-	±	±	±	-	±	++	62,5	--	--	±	±	+++	±	-	±	
3. ДГ-ДГА-АВП	--	---	---	-	±	±	±	±	±	+	±	--	-	+++	87,5	+*	±*		±	
4. ДГ-ДАВП	-	---	---	±	±	--	±	±	±	±	±	--	-	±	±	±	±	±	±	
5. ИОС-2316	---	---	---	±	±	---	±	-	±	±	±	--	-	±	±	+	±	±	±	
6. ИОС-2317	---	---	-	±	±	±	±	±	±	+	±	-	±	++	66,7	+++	±	±	-	
7. ИФН-122-125	---	---	---	±	±	±	±	-	--	±	±	±	--	±	50,0	±*	±*	±	-	
«Вторая» группа																				
1. АВП(20 мкг/кГ)	±	--	--	±	±	±	±	--	-	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	
2. ДГ-АВПК	±	-	--	-	-	±	±	±	-	+++	75,0	-	-	++	62,5	±	±*	-	-	
3. АДГ-АВПК	±	--	--	-	±	±	±	±	±	---	0	--	--	---	0	±	±	-	-	
4. АВП-2-5	±	--	--	-	--	±	±	±	--	±	±	--	--	±	±	±*	±	--	--	
5. АВП-4-9	±	--	--	±	±	±	±	-	-	+++	75,0	±	±	±	±	+*	---	±	-	
«Третья» группа																				
1. Этимизол	±	--	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	---	0	±	±	--	--	
2. ДГ-АВП	±	--	±	±	±	--	±	±	±	+	±	--	--	--	0	±	+++	--	±	
3. ДГА-АВП	±	-	±	±	±	±	42,7	±	±	±	37,5	-	±	±	50,0	+++	+++	±	±	
4. НРФ	±	---	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	-	---	0	+*	±*	+	±	

Ещё одной особенностью изучаемой группы веществ с ноотропной активностью является то, что она, по выраженности воздействия на поведение животных, является неоднородной. Этот факт позволил разделить эти соединения, по скорости развития и выраженности локомоторной активности, на три группы (Таблица 24). Если в «первую» группу вошли вещества с высокой скоростью проявления и степенью выраженности подавления подвижности крыс, определяемой актометрически, то к «третьей» - были отнесены соединения со сравнительно медленным развитием и быстрым завершением снижения спонтанной двигательной активности. Подобное разделение оправдало себя и носило прямо пропорциональный характер при оценке ориентировочной реакции. В то же время, оно и было обратно пропорциональным в условиях анализа сдвигов безусловно-рефлекторного поведения, т. е. вещества «третьей» группы в большей степени нарушали инстинктивное поведение. Вместе с тем, необходимо признать, что эта классификация не нашла своего подтверждения при оценке подвижности в тесте «открытое поле».

Однако, наибольшую значимость, в данном фрагменте исследований, с нашей точки зрения, представляет совпадение сдвигов подвижности крыс, определяемых различными методиками.

При анализе изменений тревожности оказалось, что, наряду, с количественным увеличением, в основном в первые 30 минут наблюдений, характеризующего её параметра, отмечалось существенное уменьшение числа животных у которых он наблюдался. На фоне введения таких пептидов как 2Г-ДГА-АВП, АВП-4-9 и НРФ обе эти тенденции сочетались на первом этапе наблюдений. Тогда как, после введения пираретама, ИФН-122-125, 2Г-АВПК и АВП-25 превалировала вторая особенность изменения поведения, которую можно рассматривать как проявления анксиолитической активности.

Вместе с тем, у родоначальника группы – вазопрессина в дозе (1 мкг/кг) наиболее существенно влияющей на поведение и его ближайших

структурных (ДГ-АВП, ДГА-АВП) и линейных (ИОС-2317, НРФ) аналогов отмечается «анксиогенное» действие, которое, однако, не проявляется ни в протекании ориентировочной реакции, ни в инстинктивном поведении животных.

2. Влияние веществ с ноотропной активностью на функционирование сердечно-сосудистой системы животных.

В предшествующем разделе была высказана гипотеза о зависимости сдвигов в поведении, наблюдавшихся под влиянием АВП и его аналогов, от воздействия на вазопрессиновые рецепторы I типа. Поскольку данный вид рецепторов АДГ локализуется, в первую очередь, в мышечном слое стенок сосудов и играет ведущую роль в гипертензивном эффекте гормона целесообразно оценить как данные литературы, так и изменения ведущих показателей функционирования сердечно-сосудистой системы на фоне введения исследуемых веществ в ранее указанных дозах.

Одним из двух ведущих гормональных эффектов вазопрессина является влияние на показатели гемодинамики. Оценивая его, практически все авторы приходят к единодушному заключению о том, что при системном введении гормон, в первую очередь, повышает уровень артериального давления.

У здоровых испытуемых через 4 минуты после начала капельной внутривенной инфузии аргинин-вазопрессин приводил к некоторому увеличению артериального давления, которое сопровождалось значительным снижением частоты сердцебиений, сердечного и ударного индексов, а также возрастанием периферического сопротивления (155, 227, 236). Указанные проявления действия пептида сохранялись в течении первых 20 минут наблюдений.

Аналогичные данные о том, что вазопрессин увеличивает артериальное давление и уменьшает частоту сердечных сокращений получены в

наблюдениях на бодрствующих (401) и наркотизированных собаках (344, 384, 428), кроликах (227), у гипер- и нормотензивных крыс (185, 336, 427). Удалось установить наличие линейной зависимости между концентрацией гормона и системным сосудистым сопротивлением (423). При повышении уровня АВП на 100 пкг/мл этот показатель увеличивался на 0,072 мм рт.ст. на килограмм в мин/мл.

Сходная гипертензивная реакция наблюдалась у 120-136-дневных хронически катеризированных плодов овец, хотя в данной работе не было обнаружено существенных сдвигов со стороны венозного давления и объема циркулирующей крови (427) на фоне действия пептида. Интересным фактом, полученным в этом исследовании, является увеличение прессорного эффекта вазопрессина и ослабление выраженности брадикардии при предварительном введении ганглиоблокатора гексаметония, что подтверждает тесные взаимоотношения пептида с Н-холинореактивными механизмами периферической нервной системы.

Лизин-вазопрессин у свиней приводил к повышению артериального давления, урежению пульса, а также к уменьшению функционального кровотока в желудке, легких, поджелудочной железе и тонком кишечнике (440). Параллельно улучшалась суммарная перфузия печени, увеличивался кровоток и фракция минутного объема крови в печеночной артерии, в то время как кровоснабжение головного мозга, сердца и почек практически не изменялось.

Вместе с тем, в некоторых работах подчеркивается, что повышение артериального давления на фоне действия вазопрессина носит нестойкий кратковременный характер (167, 236). В связи с этим, необходимо признать, что в регуляции сосудистого тонуса по важности вазопрессинзависимые механизмы занимают только третье место после альфа-адренергических и ренин-ангиотензивной системы (156, 365,454).

Ранее описанное влияние гормона на сердечно-сосудистую систему наблюдается при его системном введении. Другие изменения

гемодинамических показателей были зарегистрированы при центральной или интраструктурной инъекции пептида. У собак внутрижелудочковое введение лизин-вазопрессина приводило к снижению АД без влияния на частоту сердечных сокращений (344, 428). В других исследованиях показано, что инъекция аргинин-вазопрессина в латеральные желудочки мозга крыс или в зубчатую область гиппокампа угнетала прессорный эффект, развивающийся при электрической стимуляции ретикулярной формации (441, 442). В основе этого, по мнению исследователей, лежит воздействие пептида на мозговые механизмы поддержания уровня давления крови и участие в них гиппокампа.

Иная картина наблюдалась при введении вазопрессина в ядро одиночного тракта, в этих условиях у животных, наоборот, отмечался подъем АД, обусловленный тахикардией (336).

Вместе с тем, имеются данные о том, что на бодрствующих крысах в хронических экспериментах первое внутрижелудочковое введение гормона вызывало увеличение артериального давления с последующим развитием сенситизации к данному действию (315).

В основе гипертензивного действия вазопрессина лежит его непосредственное влияние на гладкомышечные элементы стенок сосудов. Непосредственный вазоконстрикторный эффект гормона описан для брыжеечной артерии крыс (155, 416) и печеночной артерии собак (384). Параллельно уменьшению мозгового кровотока обнаружено сужение церебральных артерий у человека и экспериментальных животных (171, 329, 411), причем данное действие не зависит от сосудистых эффектов норадреналина или серотонина. Изучение местного воздействия нейропептида на сосудистую сеть гиппокампа показало, что сократительная реакция развивалась в сосудах диаметром от 5 до 40 микрометров только в течение первых пяти минут после аппликации (408). Влияние вазопрессина преимущественно на небольшие мышечные артерии, подчеркивается также в других исследованиях (155, 284), в его основе лежит увеличение деполяризации и сопротивления мембран гладкомышечных клеток.

Подобные сдвиги заряда, вероятно, обусловлены обнаруженным возрастанием концентрации в цитозоле свободных ионов кальция (352) и сдвигами содержания натрия (416).

Изучение емкостных характеристик сосудов изолированной задней конечности крыс (248) показало слабое влияние АВП и его аналогов на данный показатель, что, вероятно, связано с незначительным воздействием гормона на венозную часть сосудистого русла.

Изменения сосудистого тонуса, развивающиеся на фоне действия ВП оказывают существенное воздействие на гемодинамику в органах. Наряду с ранее отмеченным уменьшением мозгового кровообращения описано снижение коронарного (227), включая перфузируемые сосуды, и почечного (194) кровотока.

Лизин-вазопрессин уменьшал диаметр эритроцитарного столба в дуговых артериолах ворсинок тонкой кишки крыс и вызывал кратковременные остановки циркуляции крови (362). С увеличением дозы нейропептида понижение диаметра эритроцитарного столба и скорости прохождения эритроцитов приобретали стабильный характер, что хорошо согласуется с приведенными ранее фактами снижения кровотока.

В отдельных работах указывается на то, что, наряду с сужением сосудов, в основе повышения давления на фоне предварительного введения АДГ лежит увеличение объема циркулирующей крови у животных (334).

Определенное внимание уделялось воздействию на сердечно-сосудистую систему пептидных аналогов аргинин-вазопрессина, что обусловлено поиском аналогов с избирательным либо гормональным либо нейротропным действием.

Так влияние I-дезамино-8D-вазопрессина (десмопрессина) на сердечно-сосудистую систему было в 10 раз более слабым по сравнению с родоначальником семейства (387).

Антагонисты АВП неизбирательного действия и вазопрессиновых рецепторов I типа блокируют как гипертензивные эффекты гормона (164,

329, 430), так и реакции сердечно-сосудистой системы, вызванные электрической стимуляцией паравентрикулярных ядер гипоталамуса (376).

Избирательная стимуляция вазопрессиновых рецепторов II типа 4-валин-8D-АВПном приводила (322) к повышению сердечного выброса, увеличению ЧСС и снижению общего периферического сопротивления сосудов у собак.

Оценивая воздействие пирацетама на системное артериальное давление, большинство авторов считают его несущественным [150, 391]. Однако, в отдельных исследованиях установлено наличие колебаний системного АД, которые в первые 15-45 минут характеризуются тенденцией к снижению [1] вследствие сосудосуживающего эффекта [355], а по прошествии 60-90 минут происходил сдвиг в сторону более высоких уровней АД [49].

Однако, незначительные изменения общего артериального давления на фоне действия пирацетама не означают отсутствия сдвигов тонуса сосудов отдельных органов, в частности, ЦНС. В отношении мозговых сосудов имеются убедительные данные об уменьшении их сопротивления, увеличении локального мозгового кровотока в результате возрастания диаметра функционирующих капилляров [1,49], существенном снижении нейrogenных спазмов церебральных сосудов на фоне действия препарата [50]. Кроме того, в данной работе показано, что лекарственное средство уменьшает прессорные реакции системного артериального давления в ответ на раздражение аферентных волокон большеберцового нерва или шейного симпатического ствола.

В наших наблюдениях об изменениях функционирования сердечно-сосудистой системы судили по уровню артериального давления (АД) у 104 половозрелых собак массой от 4,5 до 11,0 кг. Перед началом эксперимента собакам в качестве вводного наркоза, внутривенно, струйно вводили 10 % раствора гексенала, приготовленного *ex tempore*, по 50 мг/кг массы. После интубации животным ингаляционно вводили эфир до окончания эксперимента в дозах обеспечивающих отсутствие учащения пульса при

оперативных манипуляциях. Под поверхностным комбинированном наркозом у животных выводили и катеризировали бедренную артерию, которую соединяли с системой прямой регистрации артериального давления. Полученные результаты выражали в мм ртутного столба.

О сдвигах деятельности сердца судили по биоэлектрической активности, отводимой с помощью игольчатых электродов во II стандартном отведении. При расшифровке данных электрокардиограммы (ЭКГ) учитывались ее временные (длительность интервалов PQ, QT, QRS, RR) и амплитудные (величина зубцов R, R и T) характеристики.

Параллельно, с помощью ритмокардиосигнализатора РВМ-01 проводился подсчет частоты сердечных сокращений и дыхательных экскурсий у собак.

После регистрации исходных величин показателей, собакам через катетер, введенный в бедренную вену, вводили исследуемые пептиды и альфа-адреномиметик мезатон (1 мг/кг), который использовали в качестве эталонного сосудосуживающего средства.

Изменения сдвигов электрофизиологических и гемодинамических показателей проводили спустя 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 45 и 60 минут.

Результаты экспериментов математически обрабатывали методом попарного сравнения величин (103).

2.1. Изменения артериального давления на фоне действия нейропептидов вазопрессинового ряда.

В исходном состоянии у собак, использованных в наших экспериментах, находившихся под легким эфирно-гексеналовым наркозом уровень артериального давления составлял $131,6 \pm 3,9$ мм рт. ст. или $17,6 \pm 0,5$ кПа. Данная величина соответствует видовой норме животных [].

Наблюдения показали (Табл. 25), что α -адреномиметик мезатон, при

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на уровень артериального давления в первые 10 минут после внутривенной инъекции

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений						
		Исх. фон	1 мин.	2 мин.	3 мин.	4 мин.	5 мин.	10 мин.
«Первая» группа								
1. Пирацетам	M ±m	139,5 8,0	142,7 8,5	144,0 7,9	144,7 7,4	145,3 6,5	140,0 7,7	146,3 5,7
2. АВП (1 мкг/кг)	M ±m	154,6 4,9	185,0* 5,0	179,6* 9,7	172,6* 7,2	170,0* 9,5	167,7* 6,8	148,3 6,8
3. 2Г-ДГА-АВП	M ±m	116,4 13,9	115,4 12,7	117,4 12,1	114,9 11,3	117,0 12,4	115,7 12,1	114,4 12,3
4. ДГ-ДАВП	M ±m	92,7 8,8	89,8 6,9	85,0 6,3	84,3 6,1	85,3 6,9	85,3 7,3	88,0 7,6
5. ИОС-2316	M ±m	118,0 13,8	115,8 14,0	117,8 17,0	119,6 16,3	121,8 16,6	122,2 16,9	120,8 15,4
6. ИОС-2317	M ±m	136,2 12,5	121,2 13,3	108,3 3,8	105,6 4,7	106,7 6,0	106,7 6,0	105,0 5,8
7. ИФН-122-125	M ±m	121,0 4,6	112,4* 3,5	114,2 2,7	114,4 1,9	114,4 2,0	115,6 2,2	115,2 2,7
«Вторая» группа								
1. АВП (20 мкг/кг)	M ±m	135,7 10,3	158,4* 10,0	165,3* 14,4	166,0* 12,4	168,0* 11,3	169,8* 10,3	156,7* 11,1
2. 2Г-АВПК	M ±m	134,2 14,7	145,0* 16,6	146,0* 15,9	147,7* 16,5	148,3* 16,8	148,2* 16,7	142,0 15,5
3. АДГ-АВПК	M ±m	124,3 11,7	123,3 14,5	122,7 14,8	121,7 13,9	121,2 13,2	120,8 13,0	122,3 14,6
4. АВП-2-5	M ±m	129,0 12,8	128,1 12,6	127,1 12,3	127,8 12,6	127,1 13,1	127,5 12,8	127,2 12,8
5. АВП-4-9	M ±m	120,7 11,2	120,6 10,5	120,6 10,5	120,3 10,4	120,3 10,4	119,1 9,0	115,6 9,3
«Третья» группа								
1. Этимизол	M ±m	137,8 18,0	115,3 21,1	112,3 21,8	117,2 21,2	117,2 21,3	119,2 20,4	118,8 20,2
2. ДГ-АВП	M ±m	156,2 3,9	152,7 4,8	155,5 3,6	154,5 4,2	154,2 4,4	153,3 4,6	153,7 2,7
3. ДГА-АВП	M ±m	128,3 14,8	127,7 15,7	124,2 16,5	125,5 16,7	125,3 16,9	125,3 16,8	122,7 17,0
4. НРФ	M ±m	159,7 17,8	162,9 17,1	164,0 17,4	163,9 16,9	161,3 17,1	161,9 16,3	164,3 15,3
Мезатон	M ±m	133,7 12,6	208,0* 23,5	209,0* 25,2	214,7* 28,7	205,3* 27,3	202,3* 30,3	173,8* 31,2

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

внутривенном введении, вызывал через 1-5 минут достоверный подъем АД у собак на 50,0-60,0 %. Спустя 10 минут прирост регистрируемого параметра составлял 30,0 %, что существенно превышало исходные показатели. На фоне действия АВП, использованного по 1 мкг/кг, через 60 сек. подъем АД был наибольшим и составлял 19,6 % ($p < 0,05$), снижаясь до 8,4 % ($p < 0,05$) к окончанию 5 минут и значительно не отличался от исходных величин в последующем. Применение вазопрессина в дозе 20 мкг/кг вызывало несколько более выраженный и длительный подъем артериального давления у собак. Наибольшие его значения отмечались на 2-5 мин эксперимента, достигая 22,0-25,0 % ($p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном). Подъем АД сохранялся достоверно повышенным на 15,5 % и через 10 минут наблюдений.

Аналогичным воздействием на данный показатель функционирования сердечно-сосудистой системы обладал пептид 2Г-АВПК, который в первые 5 минут эксперимента его увеличивал на 8,0-10,0 %.

Спустя 20-60 минут (Табл. 26) статистически значимое влияние на артериальное давление у собак оказывало только использование АВП в дозе 1 мкг/кг. В данной серии исследований АД у животных достоверно снижалось на 5,0-6,7 % через 30-60 минут, после введения гормона.

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на уровень артериального давления через 20-60 минут после внутривенной инъекции.

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений				
		Исх. фон	20 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
«Первая» группа						
1. Пирацетам	M ±m	139,5 8,0	149,5 4,8	146,0 4,6	148,4 4,2	148,8 2,4
2. АВП (1 мкг/кг)	M ±m	154,6 4,9	153,3 6,4	146,9* 5,7	146,4* 6,2	144,3* 6,2
3. 2Г- -ДГА-АВП	M ±m	116,4 13,9	119,0 13,8	117,1 13,8	104,2 10,5	98,7 11,2
4. ДГ-ДАВП	M ±m	92,7 8,8	93,5 12,1	93,8 8,9	95,3 6,9	90,7 6,3
5. ИОС-2316	M ±m	118,0 13,8	117,2 12,1	112,8 8,5	116,8 9,4	115,80 6,9
6. ИОС-2317	M ±m	136,2 12,5	106,7 1,7	103,3 4,4	113,3 6,7	118,3 4,4
7. ИФН-122- -125	M ±m	121,0 4,6	112,7 0,7	112,2 0,6	109,0 2,8	107,0* 1,8
«Вторая» группа						
1. АВП (20 мкг/кг)	M ±m	135,7 10,3	147,1 14,5	156,7 12,2	149,0 17,4	139,3 22,2
2. 2Г-АВПК	M ±m	134,2 14,7	135,0 16,5	134,7 19,2	131,7 17,5	130,3 17,2
3. АДГ- -АВПК	M ±m	124,3 11,7	117,3 13,7	118,7 14,9	117,7 13,7	114,8 14,1
4. АВП-2-5	M ±m	129,0 12,8	125,1 15,9	128,5 12,6	123,5 13,4	125,9 13,8
5. АВП-4-9	M ±m	120,7 11,2	112,4 9,5	110,9 9,6	110,4 9,7	109,6 9,9
«Третья» группа						
1. Этимизол	M ±m	137,8 18,0	120,7 19,1	124,7 18,7	125,2 15,9	123,5 15,1
2. ДГ-АВП	M ±m	156,2 3,9	154,0 1,9	153,8 2,8	153,2 3,3	153,3 3,2
3. ДГА-АВП	M ±m	128,3 14,8	122,3* 15,6	120,3 16,9	121,2 15,0	115,8 17,2
4. НРФ	M ±m	159,7 17,8	167,9 12,6	167,3 10,9	168,4 9,9	169,0 9,2
Мезатон	M ±m	133,7 12,6	135,5 20,8	125,5 17,8	133,8 9,5	133,2 5,8

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

В эти сроки после применения пирацетам, этимизол и другие пептиды вазопрессинового ряда существенного воздействия на артериальное давление у собак либо не оказывали, либо наблюдавшиеся сдвиги имели единичный характер.

2.2. Влияние веществ с ноотропной активностью на частоту сердечных сокращений.

В наших условиях эксперимента изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) под влиянием нейропептидов вазопрессинового ряда имели более выраженный характер, чем сдвиги величин АД.

Использованный в работе мезатон (Табл. 27), повышающий уровень артериального давления на 50,0-60,0 % в результате возбуждения α -адренорецепторов, существенно снижал ЧСС на первой минуте на 43,7 %, на 2-3 мин – в среднем на 28,5 % а на 4-5 мин – на 24,0 %. В последующем статистически значимых изменений показателя, под воздействием мезатона, не было установлено. В этой серии экспериментов обращает на себя внимание то, что в условиях стимуляции α -адренореактивных механизмов, мезатоном увеличение АД превалирует и по выраженности и по длительности над уменьшением ЧСС у животных.

Принципиально иная картина наблюдалась на фоне действия аргинин-вазопрессина. Введение собакам АВП в дозе 1 мкг/кг приводило к достоверному снижению, в первые 5 минут, частоты сердечных сокращений на 38,0-45,0 %, что в 2 и более раза превышало степень увеличения АД. АВП, использованный по 20 мкг/кг, существенно уменьшал на 32,0-43,0 % ЧСС, параллельно повышению АД, в первые 10 минут наблюдений. Однако, существенное замедление ритма сокращений сердца у собак обнаруживалось и через 20 и 30 минут наблюдений соответственно на 25,8 % и 7,1 %.

Т. е., в данных условиях снижение ЧСС не только практически в 2 раза превосходило подъем АД, но и сохранялось на протяжении 30 минут, т. е. в 3 раза дольше гипертензивного действия АДГ. Кроме этого, обращает на себя

внимание отсутствие у аргинин-вазопрессина дозозависимого воздействия на пульс животных.

Таблица 27

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на частоту сердечных сокращений у собак, в течении 10 минут после внутривенного введения.

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений						
		Исх. фон	1 мин.	2 мин.	3 мин.	4 мин.	5 мин.	10 мин.
«Первая» группа								
1. Пирацетам	M ±m	203,3 23,7	195,3* 25,8	201,8 25,9	200,5 25,6	201,0 25,5	199,3 25,1	199,8 24,0
2. АВП 1 мкг/кг	M ±m	152,9 22,4	84,2* 34,3	94,7 38,5	85,7* 24,8	89,2 38,9	87,3* 20,8	112,7 20,9
3. 2Г- -ДГА-АВП	M ±m	140,6 21,8	138,0 21,6	143,0 25,8	139,4 24,2	136,9 22,4	139,0 22,2	141,1 23,5
4. ДГ-ДАВП	M ±m	139,0 6,9	132,0 6,4	134,2 6,8	133,8 6,5	134,0 4,5	129,5 5,2	134,2 5,9
5. ИОС-2316	M ±m	140,4 32,0	136,5 34,2	135,4 33,4	136,8 33,2	136,8 32,1	137,8 31,7	137,6 33,2
6. ИОС-2317	M ±m	159,8 9,3	152,2* 8,7	147,6* 9,4	153,8 10,7	153,2 10,9	148,6 9,3	156,2 11,4
7. ИФН-122- -125	M ±m	162,0 11,7	148,8 5,7	150,4 5,1	151,8 5,4	152,8 5,7	153,8 6,2	156,8 7,9
«Вторая» группа								
1. АВП 20 мкг/кг	M ±m	170,4 19,2	103,3* 13,1	98,1* 17,6	100,7* 20,0	97,7* 19,2	104,1* 20,5	115,4* 18,1
2. 2Г-АВПК	M ±m	187,2 23,8	181,2 21,5	178,6* 20,7	176,6 19,1	174,4 17,6	174,8 17,2	172,2* 18,2
3. АДГ -АВПК	M ±m	139,0 19,8	130,3 16,3	126,5 15,7	129,0* 17,7	128,2* 17,5	126,5* 17,3	127,8* 19,3
4. АВП-2-5	M ±m	182,5 13,6	180,6 15,4	179,9 14,6	179,7 14,7	180,0 15,4	178,2 15,1	180,5 14,5
5. АВП-4-9	M ±m	159,0 12,3	155,9 11,9	156,7 11,2	157,3 11,2	155,9 10,6	154,7 10,8	150,6 9,4
«Третья» группа								
1. ДГ-АВП	M ±m	180,5 10,2	190,7 5,7	191,3 5,0	191,3 5,9	192,2 6,8	191,2 6,4	191,8 7,3
2. ДГА-АВП	M ±m	219,5 8,0	220,0 9,2	220,3 9,4	220,0 9,9	217,2 12,4	220,5 10,1	222,7 10,9
3. НРФ	M ±m	176,9 19,4	173,7 17,6	172,4 17,1	173,1 16,9	171,9 17,0	171,9 17,4	173,7 16,3
4. Этимизол	M ±m	195,5 22,8	202,5 24,2	194,8 25,0	197,7 24,7	197,3 25,9	201,2 25,3	200,5 25,8
Мезатон	M ±m	173,0 19,9	114,7* 26,9	123,8* 18,8	123,0* 14,8	135,2* 18,5	127,8* 11,3	152,2 8,3

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном;

Статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений наблюдалось в первые 10 минут после применения 2Г-АВПК, повышающего АД, а также АДГ-АВПК и ИОС-2317, которые не проявляли гипертензивной активности. На более поздних (через 20-60 минут) этапах эксперимента (Табл. 28) способность достоверно уменьшать пульс у собак сохранялась на фоне действия АВП (по 20 мкг/кг), 2Г-АВПК и АДГ-АВПК. Привлекает к себе внимание тот факт, что у циклического аналога АДГ-АВПК, защищенного с N-конца адамантиламидом, в отличие от двух других соединений, выраженность снижения ЧСС нарастала с 7,2 % до 20,8 % к завершению эксперимента.

На 30-60 мин наблюдений достоверное урежение сердечных сокращений проявлялось после использования фрагмента АВП-2-5 и линейного аналога ИОС-2316, не проявлявших гипертензивной активности.

Необходимо отметить, что изучаемые эталонные ноотропные средства пирацетам и этимизол как на величину АД, так и на ЧСС, как показателей функционирования сердечно-сосудистой системы, в наших условиях наблюдений, существенного влияния не оказывали.

Таким образом, способность замедлять ритм сердечных сокращений у аргинин-вазопрессина и его аналогов наблюдается в большем числе случаев, чем увеличение АД, и длится дольше гипертензивного действия.

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на частоту сердечных сокращений у собак, спустя 20-60 минут после внутривенной инъекции.

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений				
		Исх. фон	20 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
«Первая» группа						
1. Пирацетам	M ±m	203,3 23,7	203,0 23,2	191,6 22,5	192,8 21,6	192,0 20,7
2. АВП 1 мкг/кг	M ±m	152,9 22,4	104,0 28,4	142,7 30,0	133,3 27,0	164,3 27,1
3. 2Г- ДГА-АВП	M ±m	140,6 21,8	134,0 21,1	142,0 24,4	140,3 28,6	136,5 27,9
4. ДГ-ДАВП	M ±m	139,0 6,9	131,3 6,3	130,2 7,1	135,5 7,5	130,8 7,9
5. ИОС-2316	M ±m	140,4 32,0	135,2 29,7	128,8* 21,2	128,0* 28,2	125,2* 27,4
6. ИОС-2317	M ±m	159,8 9,3	157,4 9,5	159,2 8,9	151,8 12,7	124,4 31,8
7. ИФН-122-125	M ±m	162,0 11,7	162,4 19,47	171,9* 16,6	172,6* 16,4	168,0* 17,7
«Вторая» группа						
1. АВП 20 мкг/кг	M ±m	170,4 19,2	126,4* 22,1	158,3* 14,6	163,2 17,9	167,3 19,7
2. 2Г-АВПК	M ±m	187,2 23,8	168,2* 17,8	172,7 19,4	174,7 18,9	176,5 19,2
3. АДГ-АВПК	M ±m	139,0 19,8	130,8* 21,8	122,0* 16,2	119,0* 17,3	110,8* 15,9
4. АВП-2-5	M ±m	182,5 13,6	172,4 19,5	171,9* 16,6	172,6* 6,4	168,0* 17,7
5. АВП-4-9	M ±m	159,0 12,3	147,0* 9,2	149,4 9,6	150,0 9,7	154,0 9,7
«Третья» группа						
1. ДГ-АВП	M ±m	180,5 10,2	190,8 6,7	191,2 8,9	193,3 8,7	198,2 8,9
2. ДГА-АВП	M ±m	219,5 8,0	222,3 9,3	224,8 5,6	223,3 7,0	226,2 6,8
3. НРФ	M ±m	176,9 19,4	176,1 14,8	179,7 15,5	179,1 15,0	182,0 14,3
4. Этимизол	M ±m	195,5 22,8	207,5 24,8	208,2 23,2	205,0 23,0	202,5 23,4
Мезатон	M ±m	173,0 19,9	155,7 10,1	153,7 10,9	160,0 15,2	179,0 11,5

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном;

Воздействие аргинин-вазопрессина, его метаболитов, фрагментов и аналогов на биоэлектрическую активность сердца

Регистрация биоэлектрической активности сердца является одним из наиболее распространенных методов диагностики нарушений ритма сердечных сокращений и проводимости миокарда, гипертрофии желудочков и предсердий, острой и хронической форм ишемической болезни сердца и др. заболеваний. В наблюдениях на животных, как правило, используют регистрацию ЭКГ в одном из трех стандартных отведений [], в наших экспериментах на собаках применялось во второе стандартное отведение. На электрокардиограмме наблюдались практически все элементы биологических потенциалов генерируемых сердечной мышцей. К ним относятся : зубцы P (образующийся в результате возбуждения обоих предсердий), R (обусловленный возбуждением и отражающий сократительную активность желудочков) и T (регистрируемый во время реполяризации желудочков) и интервалы PQ (отражающий продолжительность атриовентрикулярного проведения), QRS (регистрирующийся, во время возбуждения желудочков), QT (представляющий собой электрическую систолу) и RR (отражающий продолжительность одного цикла биоэлектрической активности).

Показатели ЭКГ у животных, регистрируемые во втором стандартном отведении в наших наблюдениях, составляли в исходном состоянии: амплитуды зубцов P, R и T – $257,97 \pm 43,81$, $867,21 \pm 94,29$ и $158,58 \pm 26,23$ мкВ соответственно, продолжительность интервалов PQ – $0,077 \pm 0,011$, QRS – $0,050 \pm 0,004$, QT – $0,127 \pm 0,016$ и RR – $0,412 \pm 0,035$ сек.

Наибольшее число статистически значимых сдвигов, в наших исследованиях, наблюдалось со стороны продолжительности интервала RR.

Результаты наблюдений показали (Табл. 29), что после внутривенного введения α -адреномиметика мезатона длительность электрокардиографического цикла сердечных сокращений резко (на 95-

115%) возрастала через 1-2 минуты, спустя 3-4 минуты достоверное увеличение показателя достигало соответственно 82,5% и 55,3%. К истечению 5 и 10 мин эксперимента существенное удлинение интервала RR составляло 22-23% по сравнению с исходным фоном. Т. о., при возбуждении α -адренорецепторов мезатоном увеличение длительности интервала RR в течении 60 сек., т. е. на протяжении 2-3 сердечных сокращений, достигало максимума, с последующим постепенным уменьшением ниже порога статистической значимости на 20 минуте эксперимента.

Однонаправленные, но несколько отличающиеся, сдвиги наблюдались в условиях использования аргинин-вазопрессина в дозах 1 и 20 мкг/кг. АВП в меньшей дозе приводил в первые 2 минуты к существенному увеличению продолжительности интервала RR на 60-80%, на 3 мин показатель возрастал на 134,5% ($p < 0,05$), на 4 – на 228,4%, на 10 и 20 мин – соответственно на 168,4% и 144,4% и на 30 мин – на 40,3%. В более поздние сроки эксперимента статистически значимых изменений параметра установлено не было.

Т. о., АВП, при введении в дозе 1 мкг/кг, в первые 3 мин постепенно удлинял интервал RR, достигая наибольших сдвигов на 4 минуте, с медленным последующим снижением на 10-20 минутах и более выраженной редукцией показателя к исходу получаса наблюдений.

Таблица 29

Изменения длительности интервала RR электрокардиограммы на фоне действия нейропептидов спустя 5 минут после внутривенного введения.

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений				
		1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
«Первая» группа						
Пирацетам	M ±m	0,310* 0,030	0,290* 0,030	0,300*0 ,033	0,300* 0,033	0,295* 0,030
АВП 1 мкг/кг	M ±m	0,746* 0,061	0,660* 0,067	0,966* 0,072	1,353* 0,100	0,396 0,054
2Г- -ДГА-АВП	M ±m	0,734* 0,072	0,727* 0,074	0,732* 0,074	0,731* 0,074	0,627 0,122
ДГ-ДАВП	M ±m	0,416 0,018	0,416 0,016	0,423 0,016	0,416 0,015	0,418 0,017
ИОС-2316	M ±m	0,502 0,058	0,455 0,048	0,487 0,051	0,480 0,052	0,486 0,047
ИОС-2317	M ±m	0,322 0,036	0,278 0,069	0,329 0,035	0,330 0,033	0,331 0,033
ИФН-122- 125	M ±m	0,375 0,018	0,377 0,014	0,378 0,089	0,370 0,013	0,370 0,013
«Вторая» группа						
АВП 20 мкг/кг	M ±m	1,446* 0,033	1,698* 0,040	1,752* 0,041	1,548* 0,035	1,506* 0,034
2Г-АВПК	M ±m	0,323 0,024	0,326 0,021	0,332 0,018	0,332 0,018	0,335 0,019
АДГ -АВПК	M ±m	0,498 0,072	0,518 0,078	0,520 0,073	0,521 0,075	0,497 0,066
АВП-2-5	M ±m	0,331 0,031	0,338 0,028	0,357 0,030	0,310 0,032	0,343 0,030
АВП-4-9	M ±m	0,387 0,031	0,383 0,029	0,387 0,031	0,387 0,031	0,397 0,029
«Третья» группа						
Этимизол	M ±m	0,348 0,045	0,314 0,048	0,348 0,040	0,351 0,041	0,344 0,036
ДГ-АВП	M ±m	0,540 0,057	0,580* 0,068	0,560 0,071	0,555* 0,062	0,565* 0,063
ДГА-АВП	M ±m	0,297 0,033	0,305 0,028	0,297 0,033	0,289 0,036	0,297 0,033
НРФ	M ±m	0,284 0,042	0,284 0,032	0,290* 0,034	0,291* 0,035	0,274* 0,038
Мезатон	M ±m	0,880* 0,089	0,801* 0,092	0,752* 0,078	0,640* 0,051	0,501* 0,026

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном;

Через 45 и 60 мин после внутривенной инъекции гормона в этой дозе существенных изменений длительности интервала RR не отмечалось (Табл.30).

Таблица 30

Изменения длительности интервала RR электрокардиограммы на фоне действия нейропептидов спустя 10-60 минут после внутривенного введения.

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений				
		10 мин.	20 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
«Первая» группа						
1. Пирацетам	M ±m	0,295* 0,030	0,290* 0,030	0,295* 0,030	0,294*0, 030	0,294* 0,030
2. АВП 1 мкг/кг	M ±m	1,106* 0,071	1,007* 0,078	0,578*0 ,041	0,512 0,036	0,396 0,037
3. 2Г- -ДГА-АВП	M ±m	0,422 0,063	0,721* 0,057	0,737* 0,061	0,798* 0,052	0,811* 0,047
4. ДГ-ДАВП	M ±m	0,409 0,031	0,423 0,015	0,424 0,022	0,433 0,026	0,436 0,025
5. ИОС-2316	M ±m	0,487 0,052	0,535 0,054	0,494 0,052	0,431 0,053	0,503 0,054
6. ИОС-2317	M ±m	0,331 0,042	0,319 0,031	0,318 0,032	0,325 0,048	0,328 0,068
7. ИФН-122- -125	M ±m	0,590* 0,057	0,493 0,061	0,620* 0,081	0,617* 0,083	0,607* 0,078
«Вторая» группа						
1. АВП 20 мкг/кг	M ±m	1,326* 0,030	1,074* 0,024	0,912* 0,020	1,026* 0,024	1,026* 0,024
2. 2Г-АВПК	M ±m	0,346 0,022	0,339 0,022	0,328 0,027	0,325* 0,022	0,323* 0,023
3. АДГ -АВПК	M ±m	0,509 0,013	0,500 0,045	0,523* 0,037	0,556* 0,049	0,608* 0,062
4. АВП-2-5	M ±m	0,344 0,030	0,355 0,032	0,366 0,037	0,366 0,033	0,388 0,035
5. АВП-4-9	M ±m	0,391 0,018	0,412 0,029	0,402 0,027	0,414 0,033	0,384 0,035
«Третья» группа						
1. Этимизол	M ±m	0,342 0,035	0,328 0,030	0,332 0,032	0,327 0,030	0,318 0,039
2. ДГ-АВП	M ±m	0,540 0,059	0,520 0,057	0,520 0,058	0,505 0,051	0,530 0,054
3. ДГА-АВП	M ±m	0,297 0,046	0,297* 0,035	0,281* 0,038	0,289* 0,042	0,289* 0,044
4. НРФ	M ±m	0,280 0,056	0,278 0,055	0,278 0,056	0,275 0,058	0,279 0,056
Мезатон	M ±m	0,506* 0,027	0,383 0,034	0,385 0,041	0,383 0,033	0,401 0,057

Примечание: * -p<0,05 по сравнению с исходным фоном;

Использование АВП в дозе 20 мкг/кг вызывало более резкое удлинение интервала RR, которое на первой минуте составляло 251,0% ($p < 0,05$), на 2-3 мин достигало максимума в 310-325%, до 10 й минуты включительно было в 2,2-2,75 раза выше исходных значений и до окончания эксперимента сохранялось достоверно повышенным в 1,2-1,5 раза.

Т. о., в отличие от мезатона, АВП необходимо несколько (на 1-3 минуты) больше времени до появления максимального удлинения интервала RR и вызванные гормоном сдвиги медленнее, чем при использовании α -адреномиметика, возвращаются к исходным значениям.

Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение в 20 раз дозы вазопрессина приводит к увеличению эффекта (в точке наибольшего расхождения на 2 - й минуте наблюдений) в 2,6 раза, а, например, на 4, 10 и 20 минутах эксперимента отличия между параметрами имеют незначительный характер. На основании этого, можно предположить, что эффект АВП на длительность интервала RR, биоэлектрическую активность и на сердечную деятельность животных в целом реализуется через модуляцию пептидом других эндогенных механизмов, а не обусловлен прямым действием данного гормона на миокардиоциты.

Интересным влиянием на продолжительность интервала RR обладает такой близкий аналог гормона как 2Г-ДГА-АВП. Данный пептид приводит к достоверному увеличению показателя на 75-78% в первые полчаса после введения (за исключением 5 и 10 минут), а в последующие полчаса выраженность эффекта возрастает до 94-97%. Удлинение интервала RR в последние 30 минут эксперимента было зарегистрировано при использовании АДГ-АВПК и ИФН-122-125, тогда как на фоне действия 2Г-АВПК и ДГА-АВП к окончанию эксперимента изучаемый показатель, напротив, существенно уменьшался. Можно предположить, что указанные пептидные аналоги обладают, замедленными по времени развития, в первом случае агонистическим, а во втором – антагонистическим воздействием на

механизмы через которые вазопрессин регулирует сердечную деятельность и, в частности, удлиняет продолжительность интервала RR.

В целях упрощения восприятия объемного экспериментального материала, представляемого в данном разделе, для последующей иллюстрации, проведенного анализа, нами отобраны 3 пептида с различным по характеру, но типичным для ряда соединений воздействием на биоэлектрическую активность миокарда. Изменения электрокардиографических параметров в таблицах, используемых в этом фрагменте наблюдений, приводятся в процентах по сравнению исходными величинами.

Анализ сдвигов всех параметров ЭКГ показали, что пираретам в дозе 200 мг/кг приводил, как указано ранее (табл. 29,30), к стойким изменениям интервала RR ЭКГ, кроме них достоверным являлось снижение амплитуды зубца R через 1 и 45 минут после введения (на 34,3% и 36,2%), а также увеличение в 2 раза интервала PQ на 3 минуте эксперимента. Неспецифический коннектор памяти этимизол существенного воздействия на биоэлектрическую активность сердца в условиях наших экспериментов не оказывал.

Вазопрессин оказывал однонаправленное, но более выраженное влияние на ЭКГ животных при внутривенном введении по 20 мкг/кг, чем по 1 мкг/кг. Эти изменения характеризовались существенным, в течении получаса наблюдений, увеличением на 15-30% амплитуды зубца R, удлинением в 1,5-3,0 раза интервала RR на всем протяжении наблюдений и возрастанием на 25-30% через 3-5 минут после введения продолжительности интервала QT (Табл.31) с последующим его сокращением на 38-40%.

Т.о., наблюдаемые сдвиги характеризуются с одной стороны резким удлинением, на фоне действия АВП в дозе 20 мкг/ кг интервала RR на протяжении 60 мин после введения пептида. Периодически в него вносят свой вклад удлинение PQ (на 20 мин) и QT (на 3-5 и 30 минутах). Однако, достоверное сокращение продолжительности PQ (на 1 мин) и QT (на 1, 45

и 60 мин) существенно не влияли на выраженность удлинения интервала RR в ходе эксперимента.

Кроме этого, обращает на себя внимание увеличение амплитуды зубца R в первые 30 минут после применения пептида, что может свидетельствовать об увеличении сократительной способности желудочков.

Таблица 31

Влияние аргинин-вазопрессина (20 мкг/кг) на ЭКГ (% изменений по сравнению с исходным фоном).

Сроки наблюдений	Амплитуда			Продолжительность			
	зубцов			Интервалов			
	P	R	T	PQ	QT	QRS	RR
1 мин.	- 33,0	+24,4*	+5,0	- 9,2*	- 19,3*	0	+251,0*
2 мин.	- 50,0	+31,1*	+10,9	+7,3	+13,3	0	+312,1*
3 мин.	- 40,0	+26,7*	- 9,6	+4,6	+31,1*	- 2,9	+325,2*
4 мин.	- 30,0	+26,7*	- 8,7	+7,3	+24,4*	+5,9	+275,7*
5 мин.	- 40,0	+17,8*	- 9,6	+7,3	+24,4*	- 4,9	+265,5*
10 мин.	- 20,0	+11,1*	- 9,6	+7,3	+29,6	- 2,9	+221,8*
20 мин.	+9,8	+16,6*	- 9,6	+15,6*	+14,1	- 2,9	+160,7*
30 мин.	+17,5	+17,8*	+4,0*	-3,7	+24,8*	0	+121,4*
45 мин.	+10,0	+6,7	+5,6	- 3,7	- 40,7*	0	+149,0*
60 мин.	+30,0	- 6,7	+7,3	- 0,9	- 38,9*	+ 2,9	+ 149,0*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном;

Общая картина сдвигов биоэлектрической активности сердца на фоне действия АВП может быть охарактеризована как синусовое замедление ритма сердечных сокращений, сопровождающееся, в первые полчаса наблюдений, повышением сократительной активности желудочков.

Поскольку в миокарде, в настоящее время, не установлено наличие вазопрессиновых рецепторов, можно предположить, что данное явление развивается рефлекторно в ответ на повышение АД и реализуется через систему блуждающего нерва. В пользу этого предположения свидетельствует, приведенный ранее анализ зависимости доза – эффект по влиянию АВП на регистрируемые показатели гемодинамики.

Аналоги антидиуретического гормона в целом оказывали слабое воздействие на исследуемые параметры ЭКГ. У ИФН-122-125 действие на биоэлектрическую активность проявлялось в увеличении на 43,0-51,0% продолжительности электрокардиографического цикла, начиная с десятой и на тридцатой-шестидесятой минутах эксперимента (Табл. 32).

Таблица 32

Влияние ИФН-122-125 на биоэлектрическую активность сердца (% изменений по сравнению с исходным фоном).

Сроки наблюдений	Амплитуда зубцов			Продолжительность интервалов			
	P	R	T	PQ	QT	QRS	RR
1 мин	- 9,3	+ 6,0	+ 38,0	- 7,3	+11,1	+11,1	-9,0
2 мин	- 11,8	+ 0,4	+ 31,2	- 7,5	- 11,1	+21,3	-8,5
3 мин	0	- 3,5	+ 16,7	- 7,6	- 11,1	+ 21,3	-8,3
4 мин	+ 5,9	- 7,4	+ 56,2	0	0	+ 9,8	-10,2
5 мин	- 7,8	- 3,9	+ 77,1	- 7,5	- 1,6	+21,3	-10,2
10 мин	- 2,4	- 2,7	+ 22,9	- 7,5	0	+ 9,8	+ 43,2*
20 мин	- 2,9	- 1,2	+ 22,9	- 7,5	+ 9,5	+21,3	+ 19,7
30 мин	- 1,0	+ 3,5	+ 25,0	- 7,5	+ 19,1	+ 21,3	+ 50,5*
45 мин	- 15,7	- 8,2	+ 22,4	- 7,5	+ 23,8	+ 21,3	+ 49,8*
60 мин	+ 3,9	- 3,9	+ 22,4	- 7,5	+ 23,8	+ 21,3	+ 47,3*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном;

Находящийся в фокусе нашего внимания, аналог вазопрессина фрагмента нейроросткового фактора (Табл. 33) практически не оказывал аналогичного с вазопрессином воздействия на ЭКГ у экспериментальных животных.

Таблица 33

Влияние фрагмента нейроросткового фактора на биоэлектрическую активность миокарда (% изменений по сравнению с исходным фоном).

Сроки наблюдений	Амплитуда зубцов			Продолжительность интервалов			
	P	R	T	PQ	QT	QRS	RR
1 мин	+ 8,8	- 3,5	- 8,9	0	+ 9,6	0	- 31,1
2 мин	+ 2,9	- 3,5	+ 98,5	- 11,6	0	0	- 31,1
3 мин	+ 11,8	- 4,6	0	0	0	+ 18,8	- 26,9*
4 мин	+ 5,9	- 2,9	- 14,8	0	+ 9,6	0	- 29,4*
5 мин	+ 2,9	-3,5	- 10,4	0	- 7,7	0	- 33,5*
10 мин	+ 5,9	+ 2,9	+ 7,4	0	+ 9,6	0	- 32,0
20 мин	+ 5,9	- 1,2	+ 7,4	0	- 7,7	0	- 32,5
30 мин	+ 11,8	- 5,7	+ 3,7	0	+ 19,2	0	- 32,5
45 мин	+ 16,8	- 1,2	+ 11,1	0	0	0	- 33,3
60 мин	+ 23,5	- 6,7	+ 9,6	0	0	0	- 32,3

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном;

Однако, в отличие от АВП и ИФН-122-125, данный пептид проявлял тенденцию к укорочению интервала RR на всем протяжении наблюдений, превышающую порог статистической значимости на 3-5 минутах эксперимента. В данный период регистрируемый показатель сокращался на 27-34%. Подобные изменения могут свидетельствовать об

антагонистическом, по сравнению с АВП, воздействием этого пептида на механизмы через которые вазопрессин воздействует на ритм сердечных сокращений.

Т.о., на фоне действия аргинин-вазопрессина изменения биоэлектрической активности показывают развитие синусового замедления сердечных сокращений, вероятно, рефлекторного происхождения.

Изучаемые аналоги АВП оказывают сравнительно слабое влияние на исследуемые параметры биоэлектрической активности сердца, которые имеют как аналогичные с гормоном, так и противоположные черты.

3. Влияние пирацетама и аналогов вазопрессина на нейрофизиологические показатели функционирования фронтальной зоны неокортекса

Одной из актуальных задач, стоящих перед наукой о мозге, является изучение механизмов осуществления таких интегративных функций ЦНС как, например, поведение и память. При разработке этой проблемы нейрофизиология должна определить как комплекс структур, вовлеченных в поведенческие реакции, так и оценить роль, которую играет в них каждое надсегментарное мозговое образование.

Начиная с исследований И. П. Павлова и его школы, включая последующие многочисленные эксперименты, основанные на более сложных и современных методах исследований (биохимических, биофизических и молекулярных), была убедительно показана существенная роль, которая принадлежит коре головного мозга в осуществлении различных процессов высшей нервной деятельности человека и животных, включая поведение и память. В частности, данное образование способно активировать аппарат ориентировочной реакции, являющейся средством анализа раздражителей и обязательно участвующей в процессах формирования временных связей. Особое значение в осуществлении интегративных функций мозга принадлежит лобным областям кБП, оптимальное функционирование

которых необходимо для результативного обучения, длительного хранения и успешного извлечения памятного следа [НФ 16, 17, 18]. Повреждения данного отдела неокортекса (как хирургические, так и холодовые или химические) приводили к нарушениям обучения зрительным дифференцировкам, поведению активного избегания, к ухудшению краткосрочной памяти и ослаблению внимания. Анализ пространственной организации корковой биоэлектрической активности показал, что лобные области принимают участие в селекции и сохранении в краткосрочной памяти значимой для организма информации, в планировании и установлении последовательности целенаправленных поведенческих актов.

Данные функции осуществляются лобными долями с вовлечением, в частности, длинных дистантных связей с теменными, височными и затылочными областями неокортекса. Затылочные и теменные доли кГМ, на данном этапе, оцениваются как образования играющие важную роль в предварительной обработке поступившей информации. В целом, задние области кБП в большей степени функционально связаны с процессами восприятия модально-специфических раздражителей: зрительных, слуховых, обонятельных, вкусовых, сомато-сенсорных, восприятием речи, эмоциональной оценкой информации и др. Височная область неокортекса имеет особое значение в восприятии и анализе зрительной информации, определении пространственных и временных свойств звуковых сигналов, а также принимает участие в оценке степени новизны и биологического значения раздражителя.

Анализируя участие кГМ в мнестических процессах V.Breitenberg (1974) предложил гипотезу, в которой пирамидный нейрон коры рассматривается как элементарная ячейка памяти. Систему апикальных дендритов первого слоя этих нейронов предлагается расценивать в качестве структурного входа для информации, поступающей из внешнего мира. Базальные дендриты пирамидных нейронов, активируемые посредством коллатералей аксонов, по мнению автора, воспринимают сведения об имеющей место в данный момент

внутрикорковой активности. Учитывая то, что внутрикорковые связи по своему объему превосходят внешние связи кГМ, V.Breitenberg предложил выделить её в отдельную «анатомическую машину».

Попытки конкретно оценить роль коры больших полушарий и её отделов в процессах памяти привели, в частности, к появлению гипотезы (Т.А. Натишвили, 1974) о том, что лобная область кГМ участвует, преимущественно, в механизмах записи информации, а кора височной «ассоциативной» зоны – в механизмах её считывания.

Системный анализ нейрофизиологического обеспечения процессов поведения и памяти позволил установить, что фронтальная кора играет в них роль ключевой регуляторной структуры [НФ 19-22].

Устойчивый интерес к организации корковой активности, включая дальнейшую расшифровку роли лобных отделов неокортекса, в процессах поведения и памяти, сохранялся и в последующих исследованиях [НФ 1, 2, 3,]. Изучение межполушарных взаимодействий фронтальных, теменных, височных и затылочных областей кГМ показало [НФ 4, 6] наличие прямо пропорциональной зависимости между степенью их выраженности и сложностью предлагаемого задания для исполнения. Вместе с тем, ряд авторов [НФ 7, 8] полагает, что подобные изменения в большей степени обусловлены перцептивной сложностью зрительной информации, т. е. преимущественно связаны со зрительным распознаванием образа.

Изучение мозговых механизмов творчества привело К. Helman и др. (2003) [НФ 9] к выводу о необходимости активации лобных долей для протекания дивергентного мышления и принятия альтернативных решений. В тоже время, по мнению этих исследователей, при творческом новаторстве требуется активация связей лобных областей с височными и теменными долями, являющимися источниками информации для фронтальной коры. Изучение сдвигов зрительных вызванных потенциалов [НФ 10] при решении вербальных творческих заданий показало достоверное увеличение амплитуды компонента N200 в левых лобной и переднелобной, а также

правой височно-теменно-затылочной областях. Эти изменения, с точки зрения авторов, свидетельствуют об активации передних отделов левого полушария, обеспечивающих дивергентное мышление и вовлечении в процесс задней ассоциативной области правого полушария. Близкие к этим результаты, были получены при определении сдвигов вызванных потенциалов различных отделов кГМ при решении заданий требующих интеллектуального напряжения. В этих наблюдениях было показано возрастание компонента N200 зрительных вызванных потенциалов во фронтальных областях коры больших полушарий при высокой эффективности решения компьютерных лабиринтных задач [НФ 11]. Вместе с тем, изучение природы поздних компонентов вызванных потенциалов [НФ 12] привело к формированию представлений об их большей значимости для сигнальной оценки стимула по сравнению с определением его физических параметров. Например, было показано, что компонент N200 отражает обработку сенсорной информации [НФ 13] и связан с селективным вниманием [НФ 14]. Последнее хорошо согласуется с данными [НФ 15] о том, что негативные компоненты зрительных вызванных потенциалов отражают ориентацию зрительного внимания в пространстве.

Таким образом, завершая краткий обзор сдвигов вызванных потенциалов, обнаруженных во фронтальных зонах коры больших полушарий, можно прийти к заключению о том, что они подтверждают особую роль данных мозговых образований в процессе формирования временных связей и поведения животных.

Наряду с изучением изменений вызванных потенциалов при осуществлении когнитивных, мнестических и поведенческих реакций существенное внимание уделяется ЭЭГ-анализу работы корковых отделов головного мозга.

Общеизвестным фактом является наличие стандартных физиологических диапазонов частот электроэнцефалограммы электроэнцефалограммы: дельта (Δ) -1-4 Гц; тета (θ) -4-8 Гц; альфа₁ (α_1) -8-10 Гц; альфа₂ (α_2) -10-12; бета₁ (β_1) -

13-20 Гц и β_2 (β_2) -20-30 Гц. Установление сдвигов данных диапазонов биоэлектрической активности зон кГМ при протекании процессов памяти и поведения с привлечением, для их оценки, методов картирования спектров мощности ЭЭГ, определением когерентности и др. привлекают в наше время пристальное внимание исследователей.

Как подчеркивалось ранее, важным является не только выявление сдвигов диапазонов электроэнцефалограммы, но и выяснение биологического значения полученных результатов. В плане расшифровки механизмов поведения и памяти особое значение придается оценке состояния α -ритмов. Это обусловлено тем, что α -ритм является доминирующим диапазоном фоновой ЭЭГ, обеспечивающим готовность мозга к обнаружению, обработке и оценке информации, то есть к непосредственному протеканию когнитивных процессов [НФ 23, 34, 40]. В частности α -ритм обеспечивает оценку и квантование информации, а также регуляцию информационного потока [НФ 24, 25]. Пространственная синхронизация α -волн, отражающая взаимодействие различных отделов неокортекса, играет существенную роль в анализе семантической информации [НФ 26, 27]. В настоящее время установлена тесная прямопорциональная взаимосвязь частоты α -ритма фоновой ЭЭГ с различными показателями (например, объемом и/или быстродействием) конкретных видов памяти [НФ 28-30]. Обнаружено, что улучшению показателей слухо-речевой и зрительной памяти у детей 7-8 лет соответствует преобладание колебаний α_1 -диапазона в каудальных отделах неокортекса [НФ 31]. Изучение биологической активности коры головного мозга у школьников 9-10 лет показало, что при возрастании объема краткосрочной памяти повышалась когерентность полосы α -ритма с частотой 11-13 Гц в правых лобных и затылочных зонах коры головного мозга [НФ 32]. Эти изменения, по мнению автора, свидетельствуют о том, что оптимизация показателей памяти обусловлена повышением дифференцированности и избирательности корковой активации. Изучение сдвигов α_1 -поддиапазона в коре больших полушарий при решении

арифметических задач показало его десинхронизацию в передних правополушарных отделах мозга мужчин, тогда как у женщин она имела более выраженный характер и наблюдалась в задних отделах неокортекса левого полушария [НФ 33]. Определение колебаний биопотенциалов α_2 -поддиапазона при выполнении вербальных заданий позволило установить, их десинхронизацию в височно-теменно-затылочной области коры с выраженной левополушарной асимметрией [НФ 34].

Вместе с тем, наряду с изменениями α -ритма в ходе нейрофизиологического изучения основ поведения и памяти безусловно учитываются сдвиги других частотных диапазонов биоэлектрических колебаний мозга. Картирование мощности ЭЭГ в широком диапазоне частот показало усиление колебаний β_2 -ритма во фронто-париетальных зонах при дивергентном мышлении [НФ 33]. В отличие от α -ритма, отражающего протекание кортикального торможения, β_2 -поддиапазон свидетельствует о состоянии корковых процессов возбуждения при осуществлении интегративных функций мозга [НФ 35]. Вместе с тем, нельзя не принимать к сведению широко распространенную точку зрения [НФ 36-38] о том, что усиление β_2 -ритма можно расценивать как отражение «дифференцированного внимания», процесса способствующего более тесному взаимодействию нейрональных сетей, распределенных в дистантно расположенных зонах кГМ. Интересные результаты были получены при изучении изменений частотных характеристик электрокортикограммы [НФ 41,42,43] при извлечении энграмм долговременной эпизодической памяти, осуществлявшемся на различном эмоциональном фоне. В данных исследованиях было показано, что сдвиги пространственной синхронизации α_2 -ритма отражают процессы извлечения памятного следа, локальной синхронизации α_2 -поддиапазона - модулирующий характер эмоционального состояния на когнитивную деятельность, а нарастание пространственной дельта-активности - сопровождало эмоционально-позитивные состояния. Наиболее выраженные различия, обнаруженные в β_2 -диапазоне передне-

лобных и височных областей кБП, рассматриваются авторами как отражения эффекта эмоций, способствующих протеканию мнестических процессов. Исследование взаимосвязи уровня интеллекта (IQ) и пространственно-временных особенностей фоновой ЭЭГ [НФ 44] показало, что у испытуемых с более высокими показателями отмечалось повышение мощности β_2 – и снижение мощности θ - и α_1 - ритмов. У этой группы людей доминировало правое полушарие, чему сопутствовало увеличение межполушарного взаимодействия по показателям когерентности. Оценивая факт активации высокочастотных колебаний ЭкоГ у лиц с высоким IQ, автор приходит к заключению о более быстрой функциональной организации у них структур мозга с включением неосознаваемых и/или автоматизированных мыслительных процессов, что подразумевает более широкое вовлечение подкорковых мозговых образований. Увеличение пространственной синхронизации ЭЭГ в длиннодистантных парах (лобно-теменных или лобно-затылочных) было показано при извлечении из долгосрочной памяти вербальных следов [НФ43]. В конкретных отделах кБП отмечалось повышение частоты α - и уменьшение частоты дельта- и β - диапазонов в данных условиях наблюдений. Анализ биоэлектрической активности фронтальных и центральных отделов неокортекса показал [нФ45], что достижению высоких результатов целенаправленной деятельности соответствовало увеличение доли θ - и β - активности при снижении доли Δ - ритма. Изучение биоэлектрической активности структур головного мозга белых крыс при формировании «устойчивых» энграмм памяти [Нф 46] привело к заключению о том, что тета-поддиапазон электрокортикограммы отражает успешность его протекания. Повышение мощности Δ - и θ - поддиапазонов также было установлено у людей при решении когнитивных задач [НФ47-50].

Таким образом, завершая анализ состояния нейрофизиологического изучения значения коры больших полушарий в протекании интегративных функций мозга, например, поведения, когнитивной деятельности и памяти

можно прийти к заключению о том, что фронтальные зоны кГМ играют в них существенную роль, а изучение фоновой биоэлектрической активности является эффективным способом оценки её функционального состояния.

Для адекватной оценки воздействия пирацетама, этимизола и пептидов вазопрессинового ряда на фоновую биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса целесообразной является оценка литературных данных о воздействии данных соединений на нейрофизиологические показатели.

Одной из особенностей действия пирацетама на функционирование мозговых образований является отсутствие, как полагали вначале, заметных сдвигов биоэлектрической активности при улучшении межполушарной проводимости [235]. В настоящее время изменения биоэлектрической активности структур головного мозга на фоне действия препарата установлены в ряде исследований. Эти сдвиги характеризуются стабилизацией и увеличением мощности доминирующего пика тета-поддиапазона в коре и гиппокампе [29, 64] обоих полушарий мозга при уменьшении ассиметрии ЭЭГ. При увеличении дозы до 1600 мг у добровольцев наблюдались несколько иные изменения электроэнцефалограммы, проявляющиеся в снижении активности ритмов с частотой 0,5-4 Гц (т.е. Δ -ритма) и одновременном увеличении активности диапазонов 8,5-12 Гц (α -ритм) и более 16,5 Гц (β -ритм) [391].

Ноотропил облегчает проведение возбуждения между полушариями мозга, что доказано для прецентральной области коры [64], на основании увеличения первичной позитивности и первичной негативности транскаллозальных вызванных потенциалов. Параллельное возрастание вторичного позитивного компонента характеризовало степень проведения возбуждения через полисинаптические пути ретикулярной формации. При локальной аппликации пирацетама на кору больших полушарий было показано резкое увеличение амплитуды каллозальных антидромных ответов, регистрируемых из латеральной и супрасильвиевой извилин, при стимуляции

разных точек мозолистого тела [110]. Максимальное увеличение параметров развивалось спустя 10-15 минут, а через час после аппликации возвращалось к исходным показателям. Одним из аналогов пирацетама – анирацетам приводил у наркотизированных крыс к увеличению негативной волны транскаллозальных ответов [356]. Регистрация нейрональной активности в срезах поля CA₃ гиппокампа [105] показала увеличение долговременной потенциации совокупности спайков на фоне действия данного аналога.

Изучение влияния ноотропила на активность нейронов зрительной коры мозга кроликов позволило установить, что данное лекарственное средство не влияло на тормозные паузы и соответствующие им поздние компоненты потенциалов в ответ на световое раздражение [130]. Это, с точки зрения авторов, свидетельствует об отсутствии изменений тормозных гиперполяризационных процессов в коре на фоне действия препарата.

Не менее существенное воздействие на нейрофизиологические показатели функционирования нервной ткани оказывают аргинин-вазопрессин и его метаболиты, фрагменты и аналоги.

Системное введение вазопрессина приводило к десинхронизации электрокортикограммы, отводимой от соматосенсорной, слуховой и зрительной зон неокортекса, которая вскоре сменялась синхронизацией биоэлектрической активности [124, 153], тогда как в других исследованиях было установлено либо десинхронизирующее [178], либо только синхронизирующее действие пептида на ЭЭГ [83, 215]. С последним хорошо согласуются исследования [56], показавшие, что аппликация вазопрессина вызывает длительное усиление прямого коркового ответа – дендритного и медленного потенциала. Увеличение дозы пептида приводило, напротив, к ослаблению дендритных потенциалов. Изменения электрокортикограммы на фоне действия аргинин-вазопрессина развивались при аппликации гормона на кору большого мозга крыс [200] и характеризовались уменьшением частоты разрядов нейронов и устранением высокоамплитудных волн на ЭкоГ.

Изучение воздействия аргинин-вазопрессина на тета-ритм гиппокампа не выявило существенных сдвигов со стороны данного показателя, тогда как ДГА-АВП увеличивал тета-активность морского конька. Вместе с тем, оба пептида не изменяли порог электрического раздражения ретикулярной формации среднего мозга, необходимый для возникновения двигательной активности у крыс [263].

Другой аналог аргинин-вазопрессина – дезглицин-аргинин-вазопрессин, напротив, вызывал активацию биоэлектрических процессов гиппокампа, проявляющуюся в увеличении бета- и уменьшении дельта-ритмов [99].

Установлено, что АВП оказывает дозозависимое воздействие на параметры суммарного зрительного вызванного потенциала [83], в малых дозах уменьшая латентный период и увеличивая его амплитуду. Такие изменения, вероятно, свидетельствуют о том, что на фоне действия вазопрессина ускоряется и усиливается восприятие информации, поступающей по зрительному анализатору. Особенно интересными представляются, приведенные в данной работе, данные о том, что эффекты нейропептида были долговременными и сохранялись неделями.

Исследование изменений нейрональной активности под влиянием АДГ и его аналогов показало, что различные нейроны не одинаково реагируют на воздействие пептидов.

Подкожное введение дезглицин-аргинин-вазопрессина приводило к активации средне- и низкочастотных нейронов моторной коры кошек [18]. Увеличение фоновой частоты импульсации нейронов наблюдалось в кортикомедиальной части миндалины и каудальной части вентролатеральной области ствола мозга крыс при микроинъекциях в данные мозговые образования аргинин-вазопрессина [26]. Введение в среду или микроаппликация пептида вызывали повышение возбудимости 56% пирамидных нейронов поля СА 1 гиппокампа и зернистых клеток зубчатой фасции. Однако, возрастание возбудимости, в этих условиях, только иногда

сопровождалось небольшой поляризацией или увеличением входного сопротивления [408].

В других исследованиях [375] микроионофоретическое подведение вазопрессина приводило к активации только 30% нейронов вентрального гиппокампа, при этом антагонисты рецепторов I типа блокировали этот эффект.

Прибавление АВП в инкубационную среду усиливает частоту спайковых разрядов нервных клеток супрахиазматического ядра [335] и пирамидных нейронов поля СА 1 гиппокампа крыс [341], при этом авторами не было отмечено сдвигов входного сопротивления мембран нейронов. Сопоставление воздействия гормона на вентральную и дорзальную части зоны СА 1 показало, что вазопрессин возбуждает 81% вентральных и только 29% дорзальных нейронов исследуемой области. Сравнение воздействия вазопрессина на пирамидные и непиримидные нейроны поля СА 1 показало, что пептид вызывает снижение спонтанной активности пирамидных нейронов, гиперполяризацию их мембраны и увеличение частоты возникновения спонтанных тормозных постсинаптических потенциалов. В то же время гормон приводил к активации всех непиримидных нейронов. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к заключению о том, что ВП оказывает прямое действие на тормозные интернейроны и опосредованное влияние на пирамидные нейроны гиппокампа.

Ионофоретическое подведение нейропептидов к молчащим нейронам мезэнцефалической ретикулярной формации собак, оказывало на них возбуждающее влияние [180]. Противоположные результаты получены [146] при анализе сдвигов нейрональной активности данной структуры мозга крыс при системном введении гормона, когда отмечалось угнетение активности 56% исследованных клеток. Ионофоретическое подведение вазопрессина к симпатическим преганглионарным нейронам T₂-сегмента спинного мозга в 58% случаев тормозило их спонтанную активность и только в 28% оказывало на данные клетки активизирующее воздействие [233].

Нейрональная активность латеральных нейронов септума на фоне действия АВП характеризовалась активацией 35% исследованных нейронов, несколько уменьшая ингибирующее влияние на них моноаминов и существенно увеличивая стимулирующие эффекты глутамата [279].

Дозозависимое, обратимое и блокируемое антагонистами увеличение частоты разрядов нейронов и стимуляция длительной потенциации септума на фоне действия гормона опосредуется, по мнению авторов, вазопрессиновыми рецепторами I типа [267,379].

В нейронах верхнего шейного ганглия крыс аргинин-вазопрессин снижал амплитуду быстрых возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) [289], уменьшал частоту спонтанных ВПСП и квантовый состав быстрых ВПСП, но не влиял на величину деполяризации, вызванной ацетилхолином. На основании анализа этих исследований авторы [288] пришли к выводу о том, что в верхнем шейном ганглии АВП вызывает пресинаптическое уменьшение высвобождения ацетилхолина и деполяризацию постсинаптической мембраны.

Перфузное подведение к нейронам виноградной улитки олигопептида приводило к появлению пачечных разрядов, что свидетельствовало об увеличении возбудимости нейронов [76,95]. Аналогичное влияние оказывал дезглицин-аргинин-вазопрессин на активность командных нейронов ЛПА3, ЛПА2 и ППА3 в препарате изолированной ЦНС виноградной улитки, вызывая увеличение частоты спонтанных возбуждающих постсинаптических потенциалов и кратковременное возрастание их амплитуды. По мнению автора [73], данный аналог гормона вызывает повышение возбудимости клеточной мембраны как командных нейронов, так и пресинаптических элементов, что ведет к повышению вероятности появления потенциалов действия.

На возбудимость нейронов беспозвоночных (виноградной улитки, аплизии, катушки) вазопрессины оказывают стимулирующее влияние [320, 323, 324, 460]. ВП увеличивал частоту потенциалов действия и приводил к

активации ранее неактивных нейронов прудовика [80]. В этих условиях потенциал покоя нейронов не изменялся [74, 131, 211], однако, модуляция чувствительности ионотропных хеморецепторов, увеличение амплитуды и снижение времени спада возбуждательных постсинаптических потенциалов на фоне действия гормона обуславливали облегченную генерацию потенциалов действия.

Изучение воздействия на биоэлектрическую активность структур головного мозга таких аналогов вазопрессина как дез-9-глицин-аргинин-вазопрессина (ДГ-АВП), гексапептида 52-57 альфа₂-интерферона показало их существенное активирующее влияние на ЦНС. Данный эффект проявлялся в уменьшении дельта- и увеличении бета-ритма [99]. Обращает на себя внимание, полученный в этом исследовании факт, что ДГ-АВП наибольшее воздействие оказывает на гиппокамп, а пептиды нейроростового фактора и интерферона – на передний отдел гипоталамуса.

Дезглицин-аргинин-вазопрессин вызывал рост суммарного возбуждающего постсинаптического потенциала в командных нейронах ЦНС виноградной улитки при стимуляции нерва [77].

Иное влияние оказывал вазопрессин на функционирование приборов периферической нервной системы, так внутривенное введение гормона существенно уменьшало импульсную активность в почечном нерве и в поясничном отделе симпатического нервного ствола. Денервация синоаортальных барорецепторов блокировала этот эффект нейропептида, но не влияла на импульсную активность в почечном нерве. Торможение генерации и проведение импульсов в почечном нерве на фоне действия вазопрессина отмечалось также у животных с перерезанным спинным мозгом [271]. Из анализа приведенных материалов можно сделать вывод о том, что пептид оказывает непосредственное ингибирующее влияние на функциональную активность почечного нерва.

В полуинтактном препарате абдоминального ганглия аплизии филогенетический предшественник вазопрессина - аргинин-вазотоцин

уменьшал амплитуду рефлекторного ответа и кортиколатеральных возбудительных потенциалов, вызываемых в мотонейронах одиночными потенциалами действия сенсорных нейронов. В изолированных абдоминальных и плевральном ганглиях данный пептид замедлял фазу нарастания ВПСП, ускорял гомосинаптическую депрессию и укорачивал потенциал действия механо-сенсорных нейронов [238].

Аналогичное угнетающее действие оказывает вазопрессин на нервно-мышечную передачу в изолированных преператах икроножной мышцы лягушки, двубрюшной шейной мышцы цыплёнка, а также диафрагме крысы [443]. По мнению авторов, данный эффект нейропептида обусловлен как пре- (изменение высвобождения ацетилхолина), так и постсинаптическими (сдвиги чувствительности мембран к деполяризующим агентам) механизмами.

Изучение «интимных» процессов, лежащих в основе указанных изменений, показало, что вазопрессин приводит к генерации устойчивого натриевого тока [301, 381], ослабляет потенциалозависимые кальциевые токи [360], в низких дозах увеличивает амплитуду, а в высоких блокирует K^+ -ток [6].

Таким образом, имеющиеся литературные данные показывают сложный характер воздействия АВП и его аналогов на показатели функционирования различных приборов центральной и периферической нервной системы и не позволяют сделать конкретных выводов о его механизмах, что требует дальнейшей разработки данного аспекта проблемы.

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса собак.

Целью настоящего раздела исследований являлось определение изменений нейрофизиологических показателей функционирования фронтальной зоны неокортекса на фоне действия пирацетама, этимизола,

аргинин-вазопрессина, его фрагментов, метаболитов и аналогов, что позволит приблизиться к пониманию механизмов воздействия данной группы нейропептидов на показатели поведения животных.

Определение изменений ЭЭГ – активности фронтальной зоны неокортекса проведены на 104 половозрелых собаках массой от 4,5 до 11,0 кг. Животные во время эксперимента находились под легким комбинированным наркозом, глубину которого контролировали по отсутствию у них роговичного рефлекса.

В проведенных нами наблюдениях биоэлектрическую активность отводили биполярно (расстояние между электродами 10 мм) от проекционной зоны лобной коры головного мозга собак, определяемой по координатам атласа мозга собаки.

Регистрация ЭЭГ проводилась на 8-канальном электроэнцефалографе МВ-5202 с аналоговым анализатором МВ-5204 (ВНР), позволяющим разложить суммарную активность на составляющие с диапазоном колебаний 21-30, 14-20, 8-13, 4-7 и 1,5-3 Гц, что соответствовало β_1 -, β_2 -, α -, θ - и Δ - ритмам. Технической особенностью данного анализатора является то, что в основу его работы положен принцип полосной фильтрации биоэлектрических колебаний, который, обладает высокой скоростью оценки сигнала, но не позволяет оценить изменения его частотных характеристик. В связи с этим, в последующем проводили расчет распределения волн каждой частотой составляющей по амплитуде с построением гистограммы [103].

В исходном фоне наших экспериментов амплитуды основных частотных поддиапазонов в среднем составляли для: β_1 - ритма – $7,73 \pm 0,78$ мкВ; β_2 - – $7,96 \pm 0,87$ мкВ; α - диапазона – $11,60 \pm 1,09$ мкВ; θ - – $17,04 \pm 1,16$ мкВ и Δ - активности – $25,30 \pm 2,09$ мкВ.

Результаты наблюдений показали, что предварительное введение пираретама приводило к достоверному увеличению амплитуды β_1 - поддиапазона через 2, 3 и 15 минут соответственно на 14,9%, 27,4% и 15,0% (Табл. 34). Анализ распределения волн по амплитуде показал значительное

возрастание доли низкоамплитудных колебаний через 1, 2, 10, 20 и 60 минут эксперимента. Обращает на себя внимание, тот факт, что в большинстве указанных временных интервалов перераспределение волн не сопровождалось уменьшением средней амплитуды колебаний.

Таблица 34.

**Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда
на амплитуду β_1 - ритма ЭЖОГ в первые 5 минут после
внутривенной инъекции**

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений					
		Исх. фон	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
«Первая» группа							
1. Пирацетам	M ±m	4,70 0,22	4,70 0,19	5,40* 0,19	5,99* 0,18	5,20 0,22	4,80 0,16
2. 2Г-ДГА-АВП	M ±m	9,80 0,32	9,80 0,32	8,90 0,34	9,10 0,34	8,60* 0,38	8,40* 0,30
3. ДГ-ДАВП	M ±m	3,50 0,39	3,77 0,33	3,32 0,26	3,87 0,17	4,47 0,39	3,78 0,49
4. ИОС-2316	M ±m	4,30 0,68	4,30 0,68	4,80 0,32	4,30 0,68	4,60 0,45	4,89 0,76
5. ИФН-122-125	M ±m	8,30 0,30	8,30 0,40	8,50 0,40	9,50 0,50	9,50 0,66	8,50 0,30
«Вторая» группа							
1. АВП (20мкг/кг)	M ±m	11,50 0,43	13,40* 0,53	12,96* 0,33	10,60 0,49	9,40* 0,43	8,60* 0,36
2. 2Г-АВПК	M ±m	4,30 0,10	4,30 0,10	4,30 0,10	4,94* 0,18	4,70* 0,10	4,60 0,10
3. АДГ-АВПК	M ±m	5,04 0,60	5,04 0,33	5,50 0,40	4,30 0,62	4,10 0,66	5,04 0,12
4. АВП -2-5	M ±m	10,80 1,70	10,10 1,90	11,50 1,70	10,80 1,70	10,60 1,70	10,80 1,70
5. АВП-4-9	M ±m	6,50 0,50	6,70 0,40	7,40 0,60	8,20 0,80	6,70 0,40	6,96 0,40
«Третья» группа							
1. Этимизол	M ±m	9,60 0,31	9,60 0,31	7,70* 0,29	8,20* 0,29	7,90* 0,29	9,50 0,31
2. ДГ-АВП	M ±m	7,40 0,24	9,40* 0,48	9,10* 0,24	10,10* 0,24	10,80* 0,48	7,40 0,24
3. ДГА-АВП	M ±m	12,20 0,36	12,20 0,36	13,20 0,38	14,20* 0,40	15,10* 0,38	13,40* 0,38
4. НРФ	M ±m	10,30 1,70	11,00 1,50	16,60* 1,03	9,60 1,70	9,10 1,60	10,10 1,50

Примечание: *- p < 0,05 по сравнению с исходным фоном.

Воздействие аргинин-вазопрессина в дозе 1 мкг/кг на биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса характеризовалось уменьшением колебаний β_1 -, β_2 -, α - ритмов через 5-30 минут наблюдений, тогда как со стороны θ - и Δ -поддиапазонов существенных изменений не наблюдалось.

Диглициновый аналог вазопрессина – 2Г-ДГА-АВП, также входящий, по воздействию на поведение, в «первую» группу, вызывал достоверное уменьшение амплитуды β_1 -ритма на 12-15% через 4-5 минут после внутривенного введения.

В то время как применение АВП в дозе 1 мкг/кг вызывало уменьшение β_1 -поддиапазона, большая доза гормона через 1-2 минуты наблюдений существенно увеличивала его амплитуду – соответственно на 16,5% и 12,7%, а через 4-5 минут, наоборот, уменьшала её на 18,3% ($p < 0,05$;) и 25,2% ($p < 0,05$;) . 2Г-АВПК, входящий как и АВП в дозе 20 мкг/кг во «вторую группу», так же достоверно повышал амплитуду β_1 -волн через 3-4 минуты наблюдений.

По разному влияли на характеристики β_1 -поддиапазона ЭкоГ собак вещества, входящие в «третью» группу. На фоне действия этимизола отмечалось достоверное уменьшение амплитуды биопотенциалов данного диапазона на 15-20% через 2-4 минуты. Дезглициновый аналог антидиуретического гормона - ДГ-АВП, напротив, статистически значимо увеличивал этот показатель через 1-2 минуты после применения в среднем на 25,0%, а через 3-4 минуты на 40,0%. Аналогичный эффект наблюдался при использовании дезглицинамидного производного вазопрессина - ДГА-АВП. Данный пептид достоверно увеличивал амплитуду β_1 -частоты ЭЭГ через 3-5 минут в среднем на 15-20%. Существенное воздействие НРФ на регистрируемый параметр имело эпизодический характер.

Исследуемые соединения по другому воздействовали на амплитуду β_2 -диапазона биоэлектрической активности фронтальной зоны неокортекса собак (Табл. 35).

Таблица 35.

**Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда
на амплитуду β_2 - ритма ЭЖоГ в первые 5 минут после
внутривенной инъекции**

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений					
		Исх. фон	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
«Первая» группа							
1. Пирацетам	M $\pm m$	5,20 0,16	4,40* 0,19	4,60* 0,19	5,99* 0,27	5,30 0,19	4,80 0,16
2. 2Г-ДГА-АВП	M $\pm m$	6,70 0,32	10,10* 0,36	10,30* 0,36	10,60* 0,40	9,10* 0,32	8,40 0,30
3. ДГ-ДАВП	M $\pm m$	4,08 1,03	3,52 1,01	3,85 1,13	6,30 2,10	3,42 0,81	3,78 0,99
4. ИОС-2316	M $\pm m$	4,08 1,68	4,60 1,68	4,30 1,69	4,30 1,68	4,08 1,64	4,89 1,76
5. ИФН-122-125	M $\pm m$	8,75 2,10	10,30 2,10	8,30 2,30	8,50 2,30	9,00 2,20	8,50 2,30
«Вторая» группа							
1. АВП (20 мкг/кг)	M $\pm m$	11,00 0,43	10,30 0,43	11,00 0,43	9,80* 0,36	10,80 0,43	8,60* 0,36
2. 2Г-АВПК	M $\pm m$	4,10 0,10	4,30 0,12	4,30 0,09	3,80 0,10	3,84 0,09	4,60* 0,10
3. АДГ-АВПК	M $\pm m$	4,70 1,12	5,50 0,49	4,60 0,90	5,04 0,42	4,70 1,12	5,04 0,12
4. АВП -2-5	M $\pm m$	11,80 1,70	11,30 1,70	10,10 1,90	11,00 1,90	10,80 1,70	10,80 1,70
5. АВП-4-9	M $\pm m$	6,80 1,10	6,70 0,40	6,50 0,80	6,96 0,40	6,96 1,10	6,96 0,40
«Третья» группа							
1. Этимизол	M $\pm m$	12,00 0,48	9,60* 0,36	8,40* 0,31	8,40* 0,31	7,40* 0,29	9,50* 0,31
2. ДГ-АВП	M $\pm m$	8,60 0,28	7,70* 0,29	8,20 0,30	8,60 0,28	9,10 0,24	7,40* 0,24
3. ДГА-АВП	M $\pm m$	14,20 0,48	12,70* 0,40	13,70 0,48	13,70 0,40	13,70 0,40	13,70 0,38
4. НРФ	M $\pm m$	9,40 1,10	9,80 1,68	14,20 1,10	13,90 1,10	10,80 1,60	10,10 1,50

Примечание: *- $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

На фоне действия пирацетама в первые две минуты после введения отмечалось достоверное уменьшение данного показателя на 12,0-15,0%, сменявшееся на 3 и 45 мин эксперимента статистически значимым увеличением в среднем на 15,0%. 2Г-ДГА-АВП, в отличие от β_1 -ритма,

существенно повышал регистрируемый параметр практически на всем протяжении наблюдений. Степень увеличения в первые три минуты после введения пептида составляла в среднем 50,0-55,0%, через 10-20 мин – 46,0%, а спустя 30-60 мин наблюдений – 30,0-35,0%.

Аргинин-вазопрессин в дозе 20 мкг/кг вызывал фазовые изменения амплитуды β_2 - активности фронтальной области коры больших полушарий собак. В первые пять минут после применения родоначальник группы вызывал появление тенденции к уменьшению показателя, превышавшую поры статистической значимости через 3 и 5 минут соответственно на 10,9% и 11,2%. Спустя 20-30 минут параметр, напротив, достоверно увеличивался соответственно на 21,8% и 17,8%. К исходу часа наблюдений амплитуда β_2 -диапазона ЭКоГ собак вновь уменьшалась на 14,5% ($p < 0,05$). Диглицин-аргининвазопрессиновой кислоты, также входящий, по влиянию на поведение животных, во «вторую» группу, достоверно увеличивал данный показатель через 5 мин на 12,2%, через 45- на 20,4% и спустя час – на 14,6%.

Этимизол однонаправленно, но в большей степени, чем на β_1 -ритм, влиял на амплитуду частотного β_2 - диапазона биоэлектрических колебаний фронтальной зоны неокортекса собак. Данный препарат статистически значимо уменьшал регистрируемый параметр в течении часа после применения в среднем на 25,0-30,0%. Аналогичные сдвиги наблюдались под воздействием близкого аналога вазопрессина - ДГ-АВП, который в первые 10 минут проявлял тенденцию к уменьшению амплитуды β_2 -волн, особенно выраженную через 1 (10,5%; $p < 0,05$), 5 (14,0%; $p < 0,05$;) и 10 (14,2%; $p < 0,05$;) минут. Однако, к исходу наблюдений изучаемый показатель, наоборот, достоверно увеличивался через 45 мин на 17,4% и через 60 мин на 25,6%. При использовании других пептидов, включенных в «третью» группу существенные сдвиги β_2 -ритма ЭКоГ имели единичный характер.

Пирацетам и пептиды вазопрессинового ряда оказывали аналогичное, при сопоставлении с β_2 - активностью, но менее выраженное воздействие на

α - поддиапазон биопотенциалов, отводимых от фронтальной области коры больших полушарий у собак (Табл. 36).

Таблица 36.

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на амплитуду α – ритма ЭЖоГ в первые 5 минут после внутривенной инъекции

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений					
		Исх. фон	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
«Первая» группа							
1. Пирацетам	M \pm m	10,40 0,50	10,20 0,50	10,90 0,50	10,10 0,60	8,80* 0,36	9,40 0,40
2. 2Г-ДГА-АВП	M \pm m	9,80 0,27	13,30* 0,53	14,00* 0,53	13,30* 0,53	14,50* 0,53	13,30* 0,53
3. ИОС-2316	M \pm m	8,30 1,58	8,00 1,48	6,00 1,50	8,50 1,93	7,30 1,50	6,50 1,28
4. ИФН-122-125	M \pm m	11,30 1,90	14,50 1,60	12,50 1,70	11,80 1,70	11,80 1,70	14,30 1,60
«Вторая» группа							
1. АВП 20(мкг/кг)	M \pm m	16,30 0,75	14,80 0,78	13,80* 0,71	16,80 0,87	17,80 0,92	13,50* 0,75
2. 2Г-АВПК	M \pm m	7,00 0,23	6,80 0,23	6,80 0,23	6,80 0,23	7,30 0,23	6,50 0,23
3. АДГ-АВПК	M \pm m	9,00 1,15	8,50 1,80	7,80 1,80	6,80 0,84	6,70 0,86	9,00 1,85
4. АВП -2-5	M \pm m	16,50 1,50	16,00 1,52	17,00 1,53	17,30 1,75	19,00 1,75	17,40 1,50
5. АВП- 4-9	M \pm m	10,30 1,70	8,30 1,90	9,30 1,60	8,80 2,20	9,30 2,00	8,30 1,90
«Третья» группа							
1. Этимизол	M \pm m	11,80 0,50	19,80* 2,75	13,80 0,75	11,30 0,50	12,50 0,75	12,50 0,50
2. ДГ-АВП	M \pm m	7,80 0,25	7,50 0,25	8,00 0,21	8,80 0,22	8,50 0,25	8,00 0,22
3. ДГА-АВП	M \pm m	21,30 0,75	20,50 2,30	19,50 0,75	20,80 0,75	22,00 0,75	21,80 0,75
4. НРФ	M \pm m	11,00 1,90	10,80 1,50	13,00 1,50	12,00 1,50	11,00 1,60	10,80 1,50

Примечание: *- р <0,05 по сравнению с исходным фоном.

При введении «эталонного» ноотропного препарата пирацетама по 500 мг/кг через 4 и 10 минут отмечалось статистически значимое уменьшение амплитуды α -ритма ЭЖоГ соответственно на 15,4% и 17,3%. Диглициновый аналог гормона – 2Г-ДГА-АВП вызывал существенное увеличение данного показателя в течении часа после введения, достигавшие в первые 5 минут в среднем 40,0%, через 10-30 минут – 34,0%, а спустя 45-60 минут – 20,0-25,0%.

Аргинин-вазопрессин, как и в предшествующем частотном поддиапазоне, вызывал фазовые изменения амплитуды α -компоненты биоэлектрических колебаний ЭЭГ. Установленные сдвиги характеризовались достоверным уменьшением показателя на 2 (на 15,3%) и 5 (на 17,2%) минутах эксперимента и его возрастанием на 20 (на 24,5%) мин, что по времени совпадает с ранее установленными сдвигами β_2 - ритма. Аналогичные, предшествовавшие частотному диапазону, изменения регистрируемого параметра наблюдались при введении пептида 2Г-АВПК. В условиях применения этого аналога антидиуретического гормона через 45 минут показатель увеличивался на 21,4% ($p < 0,05$).

Другие аналоги и фрагменты вазопрессина существенного воздействия на амплитуду α -поддиапазона биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной зоны неокортекса собак не оказывали.

В ещё меньшей степени влияли, изучаемые соединения, на θ - ритм ЭЭГ – активности собак (Табл. 37).

Из всех исследуемых веществ только этимизол проявлял существенное воздействие на данный показатель, достоверно снижая его на 2-5 минутах после введения в среднем на 20,0-25,0%. При использовании АВП по 20 мкг/кг и 2Г-АВПК уменьшение амплитуды θ -активности ЭЖоГ имели единичный характер. На фоне предварительного введения других изучаемых соединений существенных сдвигов этого параметра установлено не было.

**Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда
на амплитуду θ - ритма ЭКоГ в первые 5 минут после
внутривенной инъекции**

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений					
		Исх. фон	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
«Первая» группа							
1. Пирацетам	M \pm m	17,60 0,70	15,70 0,81	18,50 0,81	16,50 0,81	19,00 0,98	19,30 0,92
2. 2Г- ДГА-АВП	M \pm m	17,60 0,92	22,90 1,12	22,30 0,92	22,96 0,92	21,00 1,12	18,20 0,92
3. ИОС-2316	M \pm m	23,20 1,68	21,80 1,69	21,00 2,29	24,90 1,68	22,10 1,69	21,00 2,02
4. ИФН-122-125	M \pm m	9,20 1,20	10,60 1,90	10,60 1,97	10,10 1,10	9,80 1,96	10,40 1,10
«Вторая» группа							
1. АВП (20 мкг/кг)	M \pm m	15,40 1,12	13,20 0,84	11,50* 0,84	17,60 1,12	14,30 1,12	12,60 0,84
2. 2Г-АВПК	M \pm m	21,00 0,84	19,90 0,84	21,80 1,12	20,40 0,84	19,50 0,84	20,70 0,84
3. АДГ-АВПК	M \pm m	9,80 1,90	10,60 1,96	10,90 1,96	9,80 1,96	11,80 1,96	13,20 1,92
4. АВП-2-5	M \pm m	16,20 1,68	16,20 1,94	19,00 1,68	18,20 1,96	18,70 1,68	18,20 1,96
5. АВП-4-9	M \pm m	14,60 1,90	11,80 1,10	11,80 1,20	10,90 1,40	11,50 1,30	12,30 1,30
«Третья» группа							
1. Этимизол	M \pm m	22,96 1,12	20,40 0,89	16,20* 0,89	17,90* 0,89	17,90* 0,89	18,80* 1,12
2. ДГ-АВП	M \pm m	15,40 0,84	16,80 0,84	19,00 1,44	17,90 1,12	17,60 1,12	15,40 0,84
3. ДГА-АВП	M \pm m	20,40 0,98	21,80 0,92	18,50 0,78	23,00 0,84	21,80 0,84	20,40 0,84
4. НРФ	M \pm m	18,20 1,80	17,10 1,90	20,70 2,02	18,70 1,80	18,70 1,90	19,60 1,50

Примечание: *- р <0,05 по сравнению с исходным фоном.

В несколько большей степени и по другому, по сравнению с ранее представленными частотными поддиапазонами ЭКоГ, влияли изучаемые

соединения вазопрессинового ряда на Δ -ритм биопотенциалов, отводимых от фронтальной зоны неокортекса собак (Табл. 38, 39).

Таблица 38.

Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда на амплитуду Δ - ритма ЭЖГ в первые 5 минут после внутривенной инъекции

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений					
		Исх. фон	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин
«Первая» группа							
1..Пирацетам	M ±m	27,00 2,10	24,50 1,70	23,80 1,70	24,70 2,12	29,20 2,10	30,90 2,20
2. 2Г- ДГА-АВП	M ±m	41,80 4,80	29,50 3,74	25,20* 3,35	45,40 4,40	28,80* 3,53	41,80 5,15
3. ИОС-2316	M ±m	20,90 2,16	29,50 2,16	24,50 1,80	24,10 1,80	27,70 2,16	25,90 2,16
4. ИФН-122-125	M ±m	23,00 1,70	25,90 2,30	24,80 2,10	20,50 2,10	22,30 1,90	24,10 1,60
«Вторая» группа							
1. АВП (20 мкг/кг)	M ±m	38,90 1,08	17,30* 3,96	19,10* 2,90	5,40* 2,36	17,30* 2,50	17,60* 2,50
2.2Г-АВПК	M ±m	15,50 1,08	19,40 1,80	16,60 1,08	16,90 1,08	14,80 1,08	16,90 1,08
3. АДГ-АВПК	M ±m	18,70 1,80	19,80 2,16	10,40* 2,20	14,00 2,16	12,60* 1,52	7,60* 1,28
4.АВП-2-5	M ±m	29,20 1,80	27,70 1,80	33,80 1,44	27,40 2,16	26,30 1,80	27,40 2,16
5. АВП-4-9	M ±m	20,50 2,40	16,20 2,40	14,80 2,50	20,50 2,60	19,80 2,60	17,60 2,50
«Третья» группа							
1. Этимизол	M ±m	24,80 1,44	44,60* 3,70	38,90* 2,90	39,60* 3,10	47,50* 4,50	48,90* 3,99
2. ДГ-АВП	M ±m	17,60 1,80	18,70 1,65	18,40 2,16	15,80 1,24	16,20 1,28	17,30 1,58
3. ДГА-АВП	M ±m	23,00 1,84	21,50 1,64	19,10 1,44	21,60 1,71	23,00 1,69	23,80 1,37
4. НРФ	M ±m	28,10 1,70	28,10 1,80	27,00 1,80	30,96 1,70	28,10 1,91	28,10 2,02

Примечание: *- p <0,05 по сравнению с исходным фоном.

Ноотропный препарат пирацетам не оказывал, а пептидный аналог вазопрессина – 2Г-ДГА-АВП практически утрачивал (за исключением 2 и 4 мин после введения) свое воздействие на амплитуду Δ -поддиапазона ЭЭГ – активности фронтальной области кБП. Аналог фрагмента вазопрессина-люлиберина ИОС-2316, не оказывающий существенного воздействия на другие частотные диапазоны ЭКoГ, через 10-60 минут (Табл. 39) вызывал достоверное увеличение регистрируемого показателя в среднем на 40,0-50,0%. Другие соединения, включенные, по влиянию на поведение, в «первую» группу, существенного воздействия на данный параметр не оказывали.

АВП в дозе 20 мкг/кг на всём протяжении наблюдений статистически значимо уменьшал амплитуду Δ -ритма биоэлектрической активности фронтальной зоны неокортекса в среднем на 50,0-60,0%. Аналогичное влияние на этот показатель, в наших условиях эксперимента оказывало адамантиламидное производное аргинин-вазопрессиновой кислоты. Предварительное внутривенное введение данного пептида приводило к достоверному снижению изучаемого параметра через 2, 4, 5, 10 и 30-60 минут в среднем на 40,0-45,0%.

Неспецифический коннектор памяти этимизол, снижавший амплитуду волн высокочастотных диапазонов ЭКoГ, напротив, вызывал существенное возрастание величины Δ -волн составлявшие в первые 3 минуты – 55,0-65,0%, достигавшие на 4-5 мин – 90,0-95,0% и сохранившиеся на 10-20 и 45 минутах эксперимента в среднем на уровне 50,0-65,0%.

Остальные изучаемые пептиды вазопрессинового ряда на амплитуду Δ -ритма ЭЭГ-активности фронтальной зоны коры больших полушарий мозга собак существенного влияния не оказывали.

Таблица 39.

**Влияние нейропептидов вазопрессинового ряда
на амплитуду Δ - ритма спустя 10-60 минут ЭЖоГ после
внутривенной инъекции**

Исследуемые соединения		Сроки наблюдений					
		Исх. фон	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
«Первая» группа							
1. Пирацетам	M ±m	27,00 2,10	25,90 1,98	27,40 2,10	24,80 2,10	24,80 1,90	19,10 1,70
2. 2Г- ДГА-АВП	M ±m	41,80 4,80	39,60 4,60	39,40 3,81	34,10 4,50	38,50 4,60	38,70 4,10
3. ИОС-2316	M ±m	20,90 2,16	29,50* 1,80	34,20* 2,16	30,60* 1,44	32,80* 3,46	28,40* 1,80
4. ИФН-122-125	M ±m	23,00 1,70	19,40 1,70	24,50 1,70	20,10 1,80	21,20 1,90	19,40 1,90
«Вторая» группа							
1. АВП (20 мкг/кг)	M ±m	38,90 1,08	14,40* 2,50	25,10* 3,67	16,20* 2,16	18,70* 2,90	17,90* 2,90
2.2Г-АВПК	M ±m	15,50 1,08	14,80 1,08	12,60 1,08	14,60 1,08	16,60 1,44	17,60 1,44
3. АДГ-АВПК	M ±m	18,70 1,80	12,20* 2,52	12,96 2,24	11,90* 2,56	12,20* 2,16	9,40* 2,26
4.АВП-2-5	M ±m	29,20 1,80	29,50 1,80	25,10 2,52	29,90 2,16	25,60 1,80	32,30 1,80
5. АВП-4-9	M ±m	20,50 2,40	18,70 2,60	17,30 2,40	18,70 2,40	20,20 2,50	18,10 2,40
«Третья» группа							
1. Этимизол	M ±m	24,80 1,44	34,90* 2,52	45,00* 3,92	30,20 3,50	42,95* 4,61	16,90 4,18
2. ДГ-АВП	M ±m	17,60 1,80	15,10 3,53	14,00 1,21	4,70 1,23	14,80 1,24	14,90 1,28
3. ДГА-АВП	M ±m	23,00 1,84	23,40 1,62	22,30 1,90	22,00 1,62	25,20 1,73	23,80 1,62
4. НРФ	M ±m	28,10 1,70	30,20 1,70	26,60 1,90	30,96 1,70	25,90 1,98	29,50 1,80

Примечание: *- p <0,05 по сравнению с исходным фоном.

Обобщая результаты определения воздействия пирацетама, этимизола и пептидов вазопрессинового ряда на амплитуду основных частотных поддиапазонов биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной зоны КБП можно прийти к заключению об их существенном и неодинаковом влиянии на эти показатели.

Под воздействием пирацетама отмечалось увеличение существенное амплитуды β_1 - ритма через 2-3 и 15 мин, β_2 - колебания изменялись аналогично спустя 3 и 45 мин, тогда как α - компоненты снижались через 4 и 10 минут наблюдений. Диглициновый аналог вазопрессина – 2Г-ДГА-АВП уменьшал амплитуду β_1 - поддиапазона через 4-5 мин и Δ - ритма спустя 2 и 4 мин, тогда как характеристики β_2 - и α - колебаний, напротив, возрастали практически во все сроки определений.

АВП в дозе 20 мкг/кг, подобно пирацетаму, на первых этапах достоверно увеличивал амплитуду β_1 - (1 и 2 мин), β_2 - (3 и 5 мин) и снижал α - (на 2 и 5 мин) поддиапазонов. Сходно с «эталонным» ноотропным препаратом данный гормон в более поздние сроки наблюдений (через 20-30 мин) увеличивал выраженность β_2 - волн. Однако, в отличие от ноотропила, вазопрессин уменьшал β_1 - составляющую спустя 4-5 мин, β_2 - спустя 60 мин после использования, а амплитуду Δ - ритма – в течении первого часа после введения. В то же время через 20 минут после внутривенного введения пептида возрастали регистрируемые показатели α -компоненты. 2Г-АВПК, входящий, по влиянию на поведение, в эту же группу подобно родоначальнику увеличивал параметры β_1 - (через 3-4 мин), β_2 - (спустя 5, 45 и 60 минут) и α - (через 45 мин) частотных поддиапазонов ЭКГ собак. Особенностью воздействия АДГ-АВПК на ЭЭГ- активность являлось то, что, не влияя на высокочастотные составляющие, данный пептид уменьшал амплитуду Δ - ритма практически на протяжении часа после применения.

Особым воздействием на показатели электрокортикограммы у собак обладает «неспецифический коннектор памяти» этимизол. При использовании данного препарата в первые 5 мин уменьшалась амплитуда

β_1 - и θ - ритмов, характеристики β_2 - поддиапазона сохранялись сниженными на протяжении 60 минут эксперимента. Одновременно возрастали показатели Δ - активности, превосходившие порог статистической значимости через 1-5, 10-20 и 45 минут после внутривенного введения.

Влияние дезглицинового аналога вазопрессина – ДГ-АВП характеризовалось повышением амплитуды β_1 - диапазона ЭКоГ через 1-4 мин после применения.

Снижение характеристик β_2 - ритма, наблюдавшееся в течении первых 10 минут эксперимента, сменялось (на 45 и 60 мин) их увеличением. Указанные сдвиги были подобными установленным на фоне действия АВП, вводимого по 20 мкг/кг, однако, сохранялись несколько дольше. Способность повышать амплитуду β_1 - биопотенциалов в первые 3-5 минут наблюдений также обладал дезглициномидный аналог антидиуретического гормона – ДГА-АВП.

Учитывая невозможность с помощью техники, использованной в предшествующей части наблюдений, определить изменения частотных характеристик основных частотных поддиапазонов биоэлектрических колебаний нами были проведены дополнительные серии исследований.

Влияние пептидов вазопрессинового ряда на электрокортикограмму белых крыс.

Для определения изменений биоэлектрической активности фронтальной зоны неокортекса были использованы 48 белых крыс линии Вистар массой 180,0-220,0 Г. Животным в остром эксперименте (под тиопенталовым наркозом) на фронтальную зону КБП накладывали 2 стальных коаксиальных электрода [О 214,215].

Оценка функционального состояния данного мозгового образования включала измерение биоэлектрической активности (по частоте и амплитуде регистрируемых потенциалов), а также регистрацию суммарной ЭКоГ с

последующей её цифровой фильтрацией. Метод цифровой фильтрации способствует тому, что в процессе разделения широкополосная суммарная ЭЭГ- активность делится на более узкие идентификационные фрагменты, что позволяет устранить «информационный шум» и повысить точность определения регистрируемых параметров [0216]. Отводимые биопотенциалы, в последующем, подавались на вход многоканального усилителя и далее на аналоговый фильтр анализатора, который разделял их на 4 основных частотных поддиапазона: β -, α -, θ - и Δ - ритм. Выходящие сигналы аналогового фильтра, как и суммарная биоэлектрическая активность подвергались компьютерному анализу с использованием рядов Фурье, вычислялись спектры мощности, определялись амплитудные и частотные характеристики электрокортикограммы. В связи с подобной обработкой, в ходе эксперимента, получаемой информации изменения регистрируемых показателей удавалось определить через 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут после внутрибрюшинной инъекции изучаемых веществ.

Для определения воздействия на биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса крыс были использованы следующие пептиды вазопрессинового ряда: 8-аргинин-вазопрессин в дозе 1 мкг/кг, диглициновый аналог гормона – диглицил-дез-9-глицинамид-(8-аргинин)-вазопрессин (2Г-ДГА-АВП) по 20 мкг/кг, пентапептидный аналог вазопрессина, - фрагмента нейроростового фактора последовательности 52-57, лишенный в 54 положении фенилаланина (НРФ), тетрапептидный С-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 2-5 (АВП 2-5) по 5 мкг/кг, тетрапептидный частично защищенный N-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 4-9 (АВП 4-9) в дозе 40 мкг/кг. «Эталонный» ноотропный препарат пирацетам применяли по 500 мг/кг. Изучаемые нейропептиды и пирацетам вводили внутрибрюшинно за 30 минут до регистрации изучаемых показателей. Крысам контрольной группы в экваобъемном количестве вводили изотонический раствор хлористого натрия.

Результаты наблюдений обрабатывали математически с использованием t-критерия Стьюдента [103].

На первом этапе был проведен анализ, полученных сдвигов амплитуды основных частотных поддиапазонов биоэлектрической активности фронтальной зоны кБП крыс на фоне действия пираретама и пептидов вазопрессинового ряда. Нам показалось это необходимым для установления возможных различий в биологических эффектах исследуемых веществ у собак и крыс.

Исходные показатели амплитуды основных частотных диапазонов ЭЖоГ у крыс в наших экспериментах составляли для: β -поддиапазона - $9,20 \pm 0,57$ мкВ; для α -ритма - $16,14 \pm 0,82$; θ -активности - $22,84 \pm 1,03$; Δ -поддиапазона - $33,43 \pm 2,17$ мкВ.

Введение пираретама приводило через 5-10 минут наблюдений (Табл. 40) к достоверному уменьшению амплитуды β -ритма на 36-38%. Применение АВП увеличивало изучаемый показатель в α -поддиапазоне через 5 минут на 24,8% ($p < 0,05$). Аналог антидиуретического гормона – НРФ статистически значимо повышал регистрируемый параметр в α -полосе ЭЖоГ на 10 и 60 минутах исследований соответственно на 27,8% и 32,7%. В других частотных диапазонах изменения либо имели эпизодический либо были статистически не существенными.

Таблица 40.

Влияние вазопрессина и его аналогов на амплитуду (мкВ) высокочастотных (β - и α -) поддиапазонов электрокортикограммы.

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		β -ритм	α -ритм	β -ритм	α -ритм	β -ритм	α -ритм	β -ритм	α -ритм	β -ритм	α -ритм	β -ритм	α -ритм
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	7,81	14,12	4,77*	12,75	4,95*	16,54	8,30	17,20	5,98	15,12	6,92	18,47
	$\pm m$	0,89	1,52	0,37	0,99	0,38	2,40	1,55	2,20	0,70	1,81	1,56	4,64
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	6,66	15,71	7,48	17,46	5,91	12,92	7,11	15,38	6,15	15,25	6,78	16,91
	$\pm m$	0,75	1,59	0,70	1,23	0,48	0,70	0,83	1,65	0,64	1,50	0,71	1,26
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	7,83	14,94	8,70	15,95	7,54	14,17	6,94	14,84	7,37	17,48	7,25	17,03
	$\pm m$	1,00	1,43	1,23	1,82	0,82	0,96	0,67	1,48	0,94	2,35	0,67	1,88
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	9,34	17,00	7,92	18,27	10,94	21,73*	10,50	20,46	8,30	18,94	9,48	19,93
	$\pm m$	1,36	0,90	0,79	2,02	0,62	0,91	2,18	2,87	0,88	2,81	0,80	1,94
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	11,14	16,32	14,05*	17,22	12,41	19,52	10,51	17,36	10,25	16,18	11,06	16,90
	$\pm m$	0,66	1,30	0,50	0,60	1,01	2,19	1,04	2,00	1,23	2,11	1,62	2,28
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	11,94	15,96	12,72	18,45	13,76	20,73	13,00	25,22	15,10	21,56	12,90	24,06
	$\pm m$	0,99	1,79	3,07	4,53	8,11	5,48	1,27	7,77	1,97	5,80	2,34	6,68

Примечание: *- р < 0,05 при сопоставлении с исходными показателями

C-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 2-5 вызывал существенные изменения ЭКОГ белых крыс, на первых этапах экспериментов. Отмечалось, в частности, увеличение, через 5 минут после инъекции, амплитуды β - (на 26,1%) и θ - (на 35,8%) ритмов (Табл. 41). Кроме этого, к исходу 60 минут наблюдений, было установлено статистически значимое возрастание изучаемого показателя на 36,6% в альфа- и на 52,5% в тета- поддиапазонах.

Аналог вазопрессина 2Г-ДГА-АВП и N-концевой фрагмент гормона последовательности 4-9 на амплитуду основных частотных поддиапазонов биопотенциалов, отводимых от фронтальной коры головного мозга крыс в первый час после внутрибрюшинного введения существенного воздействия не оказывали.

При амплитуде, полученных в данных сериях наблюдений, результатов необходимо учитывать, что использованный у крыс внутрибрюшинный путь введения, сопоставимый по эффективности с внутривенным [Лаб], вместе с тем, имеет свои особенности. К их числу относится замедление развития биологического эффекта пептидов и большая зависимость его выраженности от физико-химических свойств пептидов, в частности, от их молекулярной массы и полярности []. В то же время, скорость их биодеграции сохраняется на прежнем уровне, что не позволяет существенно изменять длительность наблюдений.

Сопоставление и анализ, приведенных в разделах 3.1 и 3.2 результатов показывает снижение амплитуды β_2 - ритма у собак, наблюдавшееся через 1-2 минуты после введения пираретама, соответствует аналогичному изменению β - активности у крыс, установленному через 5-10 минут исследований. Обращает на себя внимание тот факт, что использование метода цифровой фильтрации, устраняющего «информационный шум» и повышающего точность измерений, приводит к существенному повышению выраженности установленных сдвигов.

Таблица 41.

**Влияние пептидов вазопрессинового ряда на амплитуду (мкВ) низкочастотных
(тета – и дельта-) поддиапазонов электрокортикограммы.**

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	24,97	38,70	20,28	37,70	25,58	39,96	23,76	38,00	23,01	41,44	22,86	39,50
	+m	2,93	3,31	0,25	3,91	5,12	5,32	2,58	4,62	2,35	2,90	3,41	4,53
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	26,16	31,15	23,51	38,90*	21,76	33,77	23,98	33,56	23,72	34,62	24,64	35,52
	+m	2,64	2,66	1,24	2,35	1,61	3,83	1,12	1,16	1,70	1,67	0,77	2,16
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	20,16	36,10	21,46	34,45	20,27	32,25	20,46	35,14	22,85	39,91	23,25	36,10
	+m	10,10	4,75	1,41	3,63	1,23	3,47	1,46	4,72	2,09	5,69	1,83	5,35
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	23,35	27,94	28,13	27,66	25,16	33,82*	25,92	27,40	26,05	24,20	29,59*	29,76
	+m	1,66	2,26	3,55	1,97	0,80	1,14	3,58	2,79	2,41	1,68	1,65	2,65
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	19,40	30,80	26,35*	30,64	21,28	34,76	22,28	31,01	20,85	26,16	22,56	29,91
	+m	1,27	3,51	2,42	2,52	1,78	4,20	2,59	4,56	2,32	1,51	2,75	3,59
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	19,83	23,16	22,50	26,02	22,31	31,51	25,96	25,35	20,36	20,07	32,38	19,95
	+m	2,13	1,83	4,96	5,15	4,41	9,28	5,08	2,91	3,12	1,92	9,48	0,91

Примечание: *- p < 0,05 по сравнению с исходными показателями;

Этим, вероятно, можно объяснить и то, что на фоне действия пептидов, АВП-

5 и АВП-4-9 существенно не влиявших на ЭЖоГ собак, появились отдельные достоверные сдвиги. Вместе с тем, диглициновый аналог вазопрессина, проявляющий выраженное воздействие на биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса собак утрачивал своё воздействие на аналогичные параметры у крыс. На наш взгляд, это объясняется тем, что из исследованных в наших экспериментах на грызунах, пептид обладает наибольшей молекулярной массой и несёт самый плотный удельный заряд, что, вероятно, замедляет его прохождение через биологические барьеры, делает его более уязвимым для влияния пептидаз, но, вместе с тем, повышает взаимодействие с циторцепторами и, тем самым, биологическую активность [].

После того как было установлено, что изменения амплитудных характеристик ЭЖоГ крыс на фоне действия пирацетама и пептидов вазопрессинового ряда существенно не отличался от сдвигов аналогичных показателей у собак мы перешли к анализу частотных параметров ЭЭГ-активности.

На начальном этапе данного фрагмента исследований нами определялась доминирующая частота всех биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной зоны кГМ крыс, и её амплитуда.

Наблюдения показали, что в этом мозговом образовании в исходном состоянии параметры доминирующей частоты биопотенциалов составляли: частота – $2,20 \pm 0,10$ Гц (что соответствует дельта-поддиапазону), амплитуда – $90,68 \pm 4,37$ мкВ.

Использование пирацетама (по 500 мг/кг) в первые 10 минут наблюдений (Табл. 42) приводило к существенному снижению амплитуды доминирующей составляющей биоэлектрических колебаний. Одновременно, данное «эталонное» лекарственное средство вызывало во фронтальной зоне неокортекса крыс статистически значимое повышение (Рис.) частоты преобладающего ритма на 10, 30 и 45 минутах наблюдений соответственно на

36,8%, 19,1% и 19,2%. При этом, локализация доминирующей компоненты, поднимаясь к верхним границам, оставалась в пределах частотного Δ -поддиапазона электроэнцефалограммы.

Аргинин –вазопрессин во фронтальной области кБП вызывал появление тенденции к уменьшению амплитуды преимущественной частоты, которая превышала порог статистической значимости на 10-15 и 30-45 минутах эксперимента. Существенное уменьшение (на 32,5%) частоты доминирующей составляющей в данном мозговом образовании было установлено только через 30 минут после внутривенного введения АДГ.

Диглициновый аналог вазопрессина 2Г-ДГА-АВП на регистрируемые показатели в этой структуре головного мозга статистически значимого воздействия не оказывал.

Аналог вазопрессина-фрагмента нейроростового фактора НРФ, использованный в дозе 5 мкг/кг, во фронтальной зоне неокортекса приводил к достоверному увеличению частоты преобладающей компоненты биоэлектрической активности к верхним границам Δ -поддиапазона через 5-10 и 30-45 минут после введения. С-концевой тетрапептид последовательности 2-5 увеличивал (на 74,1%; $p < 0,05$) частоту доминирующей составляющей через 5 минут после начала эксперимента, а АВП-4-9 по истечении 20-45 наблюдений соответственно на 67,2% и 76,6%. Т. е., оба фрагмента АВП и НРФ переводили частоту доминирующей компоненты из области Δ - активности, как минимум, на границу Δ - и θ - ритмов, что, очевидно является, в определённой степени, проявлением их десинхронизирующей активности.

«Эталонный» ноотропный препарат пирацетам и родоначальник группы аргинин-вазопрессин в дозе 1 мкг/кг уменьшали амплитуду доминирующей частоты фронтальной зоны неокортекса крыс.

Пирацетам, пептипептидный аналог ВП-НРФ и оба его фрагмента, в отличие от АДГ, проявляли способность увеличивать частоту преобладающей состав

Таблица 42.

Влияние аналогов вазопрессина на характеристики доминирующей частоты электрокортикограммы.

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	1,93	103,00	2,02	104,7	2,64*	84,72*	2,54	94,54	1,93	119,10	2,30*	118,80
	$\pm m$	0,11	6,24	0,22	13,22	0,21	4,22	0,51	11,17	0,08	14,13	0,14	16,58
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	2,40	106,60	2,35	99,84	2,28	87,17*	2,10	87,91*	2,46	94,92	1,62*	85,37*
	$\pm m$	0,25	3,56	0,22	7,31	0,46	9,57	0,25	5,01	0,45	5,72	0,20	7,28
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	2,05	90,06	2,13	87,61	1,81	92,32	2,53	106,8	2,09	84,12	3,20	91,37
	$\pm m$	0,12	12,05	0,32	9,25	0,13	9,76	0,53	14,31	0,17	8,85	0,80	10,02
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	2,20	75,77	3,57*	87,16	3,64*	79,65	2,78	77,30	2,70	80,72	3,40*	77,60
	$\pm m$	0,20	4,58	0,47	10,51	0,42	1,19	0,57	3,97	0,29	8,62	0,49	3,01
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	2,43	84,77	4,23*	102,00	2,40	94,50	2,18	75,00	1,98	53,12	2,36	96,44
	$\pm m$	0,28	12,48	0,48	18,01	0,28	11,09	0,21	9,02	0,31	13,49	0,77	15,82
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	2,35	59,87	2,73	64,06	2,48	78,58	2,77	58,70	3,93*	70,58	2,70	60,95
	$\pm m$	0,40	2,66	0,21	10,78	0,15	17,90	0,21	7,45	0,66	10,26	0,40	7,74

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

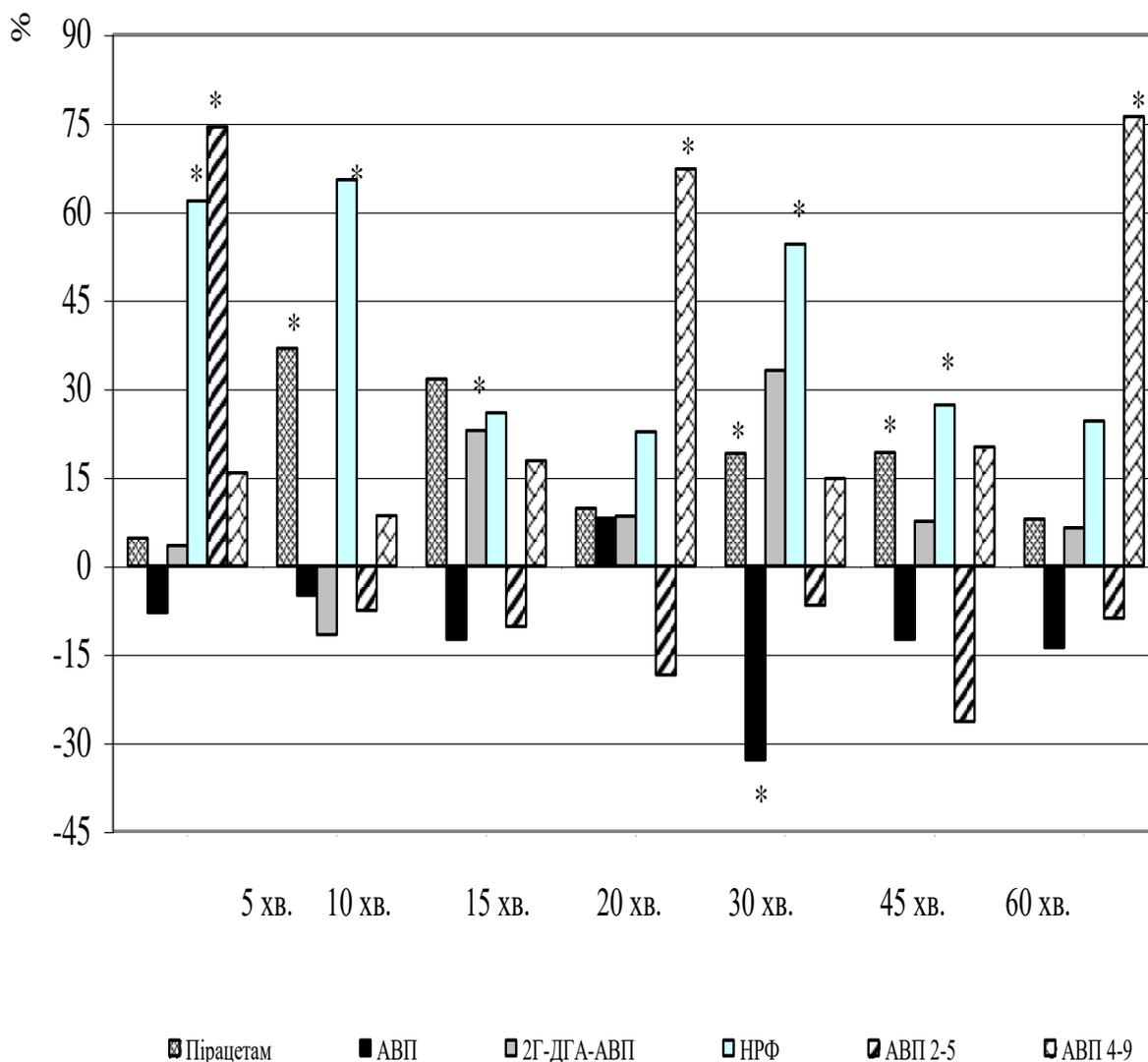


Рис. Изменения частоты доминирующей составляющей электрокортикограммы на фоне использования изучаемых соединений.

Примечание: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 – изменения, установленные соответственно через 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут наблюдений;
* - $P < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.

Пирацетам, пептипептидный аналог ВП-НРФ и оба его фрагмента, в отличие от АДГ, проявляли способность увеличивать частоту преобладающей составляющей биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной области коры головного мозга.

Таким образом, пирацетам во фронтальной зоне неокортекса приводил к увеличению частоты доминирующей компоненты биопотенциалов, а аргинин-вазопрессин, в основном, к уменьшению её амплитуды. Аналоги АВП с преимущественной нейротропной активностью во фронтальной зоне неокортекса увеличивали, в первую очередь, частотные характеристики доминирующей составляющей биоэлектрической активности. Можно предположить, что подобные изменения являются проявлением десинхронизирующей активности изучаемых соединений.

Существенным фактором, влияющим на результаты наблюдений являлось то, что доминирующая частота биоэлектрической активности фронтальной зоны кБП регистрировалась в области Δ -ритма, что характерно для животных, находящихся в состоянии «хирургического» наркоза. В связи с этим, целесообразным было определить воздействие изучаемых веществ на преобладающие компоненты всех основных частотных поддиапазонов ЭкоГ. Полученные характеристики преобладающих частот основных ритмов электрокортикограммы приведены в таблице 43.

C-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 2-5 вызывал существенные изменения ЭКОГ белых крыс, на первых этапах экспериментов. Отмечалось, в частности, увеличение, через 5 минут после инъекции, амплитуды β - (на 26,1%) и θ - (на 35,8%) ритмов (Табл. 41). Кроме этого, к исходу 60 минут наблюдений, было установлено статистически значимое возрастание изучаемого показателя на 36,6% в альфа- и на 52,5% в тета- поддиапазонах.

Аналог вазопрессина 2Г-ДГА-АВП и N-концевой фрагмент гормона последовательности 4-9 на амплитуду основных частотных поддиапазонов биопотенциалов, отводимых от фронтальной коры головного мозга крыс в первый час после внутрибрюшинного введения существенного воздействия не оказывали.

При амплитуде, полученных в данных сериях наблюдений, результатов необходимо учитывать, что использованный у крыс внутрибрюшинный путь введения, сопоставимый по эффективности с внутривенным [Лаб], вместе с тем, имеет свои особенности. К их числу относится замедление развития биологического эффекта пептидов и большая зависимость его выраженности от физико-химических свойств пептидов, в частности, от их молекулярной массы и полярности []. В то же время, скорость их биодеграции сохраняется на прежнем уровне, что не позволяет существенно изменять длительность наблюдений.

Сопоставление и анализ, приведенных в разделах 3.1 и 3.2 результатов показывает снижение амплитуды β_2 - ритма у собак, наблюдавшееся через 1-2 минуты после введения пираретама, соответствует аналогичному изменению β - активности у крыс, установленному через 5-10 минут исследований. Обращает на себя внимание тот факт, что использование метода цифровой фильтрации, устраняющего «информационный шум» и повышающего точность измерений, приводит к существенному повышению выраженности установленных сдвигов.

Таблица 41.

**Влияние пептидов вазопрессинового ряда на амплитуду (мкВ) низкочастотных
(тета – и дельта-) поддиапазонов электрокортикограммы.**

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	24,97	38,70	20,28	37,70	25,58	39,96	23,76	38,00	23,01	41,44	22,86	39,50
	<u>± m</u>	2,93	3,31	0,25	3,91	5,12	5,32	2,58	4,62	2,35	2,90	3,41	4,53
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	26,16	31,15	23,51	38,90*	21,76	33,77	23,98	33,56	23,72	34,62	24,64	35,52
	<u>± m</u>	2,64	2,66	1,24	2,35	1,61	3,83	1,12	1,16	1,70	1,67	0,77	2,16
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	20,16	36,10	21,46	34,45	20,27	32,25	20,46	35,14	22,85	39,91	23,25	36,10
	<u>± m</u>	10,10	4,75	1,41	3,63	1,23	3,47	1,46	4,72	2,09	5,69	1,83	5,35
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	23,35	27,94	28,13	27,66	25,16	33,82*	25,92	27,40	26,05	24,20	29,59*	29,76
	<u>± m</u>	1,66	2,26	3,55	1,97	0,80	1,14	3,58	2,79	2,41	1,68	1,65	2,65
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	19,40	30,80	26,35*	30,64	21,28	34,76	22,28	31,01	20,85	26,16	22,56	29,91
	<u>± m</u>	1,27	3,51	2,42	2,52	1,78	4,20	2,59	4,56	2,32	1,51	2,75	3,59
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	19,83	23,16	22,50	26,02	22,31	31,51	25,96	25,35	20,36	20,07	32,38	19,95
	<u>± m</u>	2,13	1,83	4,96	5,15	4,41	9,28	5,08	2,91	3,12	1,92	9,48	0,91

Примечание: *- p < 0,05 по сравнению с исходными показателями;

Этим, вероятно, можно объяснить и то, что на фоне действия пептидов, АВП-2-5 и АВП-4-9 существенно не влиявших на ЭКоГ собак, появились отдельные достоверные сдвиги. Вместе с тем, диглициновый аналог вазопрессина, проявляющий выраженное воздействие на биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса собак утрачивал своё воздействие на аналогичные параметры у крыс. На наш взгляд, это объясняется тем, что из исследованных в наших экспериментах на грызунах, пептид обладает наибольшей молекулярной массой и несёт самый плотный удельный заряд, что, вероятно, замедляет его прохождение через биологические барьеры, делает его более уязвимым для влияния пептидаз, но, вместе с тем, повышает взаимодействие с циторекцепторами и, тем самым, биологическую активность [].

После того как было установлено, что изменения амплитудных характеристик ЭКоГ крыс на фоне действия пираретама и пептидов вазопрессинового ряда существенно не отличался от сдвигов аналогичных показателей у собак мы перешли к анализу частотных параметров ЭЭГ-активности.

На начальном этапе данного фрагмента исследований нами определялась доминирующая частота всех биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной зоны кГМ крыс, и её амплитуда.

Наблюдения показали, что в этом мозговом образовании в исходном состоянии параметры доминирующей частоты биопотенциалов составляли: частота – $2,20 \pm 0,10$ Гц (что соответствует дельта-поддиапазону), амплитуда – $90,68 \pm 4,37$ мкВ.

Использование пираретама (по 500 мг/кг) в первые 10 минут наблюдений (Табл. 42) приводило к существенному снижению амплитуды доминирующей составляющей биоэлектрических колебаний. Одновременно, данное «эталонное» лекарственное средство вызывало во фронтальной зоне неокортекса крыс статистически значимое повышение (Рис.) частоты

преобладающего ритма на 10, 30 и 45 минутах наблюдений соответственно на 36,8%, 19,1% и 19,2%. При этом, локализация доминирующей компоненты, поднимаясь к верхним границам, оставалась в пределах частотного Δ -поддиапазона электроэнцефалограммы.

Аргинин –вазопрессин во фронтальной области кБП вызывал появление тенденции к уменьшению амплитуды преимущественной частоты, которая превышала порог статистической значимости на 10-15 и 30-45 минутах эксперимента. Существенное уменьшение (на 32,5%) частоты доминирующей составляющей в данном мозговом образовании было установлено только через 30 минут после внутрибрюшинного введения АДГ.

Диглициновый аналог вазопрессина 2Г-ДГА-АВП на регистрируемые показатели в этой структуре головного мозга статистически значимого воздействия не оказывал.

Аналог вазопрессина-фрагмента нейроростового фактора НРФ, использованный в дозе 5 мкг/кг, во фронтальной зоне неокортекса приводил к достоверному увеличению частоты преобладающей компоненты биоэлектрической активности к верхним границам Δ -поддиапазона через 5-10 и 30-45 минут после введения. С-концевой тетрапептид последовательности 2-5 увеличивал (на 74,1%; $p < 0,05$) частоту доминирующей составляющей через 5 минут после начала эксперимента, а АВП-4-9 по истечении 20-45 наблюдений соответственно на 67,2% и 76,6%. Т. е., оба фрагмента АВП и НРФ переводили частоту доминирующей компоненты из области Δ - активности, как минимум, на границу Δ - и θ - ритмов, что, очевидно является, в определённой степени, проявлением их десинхронизирующей активности.

«Эталонный» ноотропный препарат пирацетам и родоначальник группы аргинин-вазопрессин в дозе 1 мкг/кг уменьшали амплитуду доминирующей частоты фронтальной зоны неокортекса крыс.

Пирацетам, пептипептидный аналог ВП-НРФ и оба его фрагмента, в отличие от АДГ, проявляли способность увеличивать частоту преобладающей состав

Таблица 42.

Влияние аналогов вазопрессина на характеристики доминирующей частоты электрокортикограммы.

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	1,93	103,00	2,02	104,7	2,64*	84,72*	2,54	94,54	1,93	119,10	2,30*	118,80
	$\pm m$	0,11	6,24	0,22	13,22	0,21	4,22	0,51	11,17	0,08	14,13	0,14	16,58
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	2,40	106,60	2,35	99,84	2,28	87,17*	2,10	87,91*	2,46	94,92	1,62*	85,37*
	$\pm m$	0,25	3,56	0,22	7,31	0,46	9,57	0,25	5,01	0,45	5,72	0,20	7,28
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	2,05	90,06	2,13	87,61	1,81	92,32	2,53	106,8	2,09	84,12	3,20	91,37
	$\pm m$	0,12	12,05	0,32	9,25	0,13	9,76	0,53	14,31	0,17	8,85	0,80	10,02
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	2,20	75,77	3,57*	87,16	3,64*	79,65	2,78	77,30	2,70	80,72	3,40*	77,60
	$\pm m$	0,20	4,58	0,47	10,51	0,42	1,19	0,57	3,97	0,29	8,62	0,49	3,01
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	2,43	84,77	4,23*	102,00	2,40	94,50	2,18	75,00	1,98	53,12	2,36	96,44
	$\pm m$	0,28	12,48	0,48	18,01	0,28	11,09	0,21	9,02	0,31	13,49	0,77	15,82
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	2,35	59,87	2,73	64,06	2,48	78,58	2,77	58,70	3,93*	70,58	2,70	60,95
	$\pm m$	0,40	2,66	0,21	10,78	0,15	17,90	0,21	7,45	0,66	10,26	0,40	7,74

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

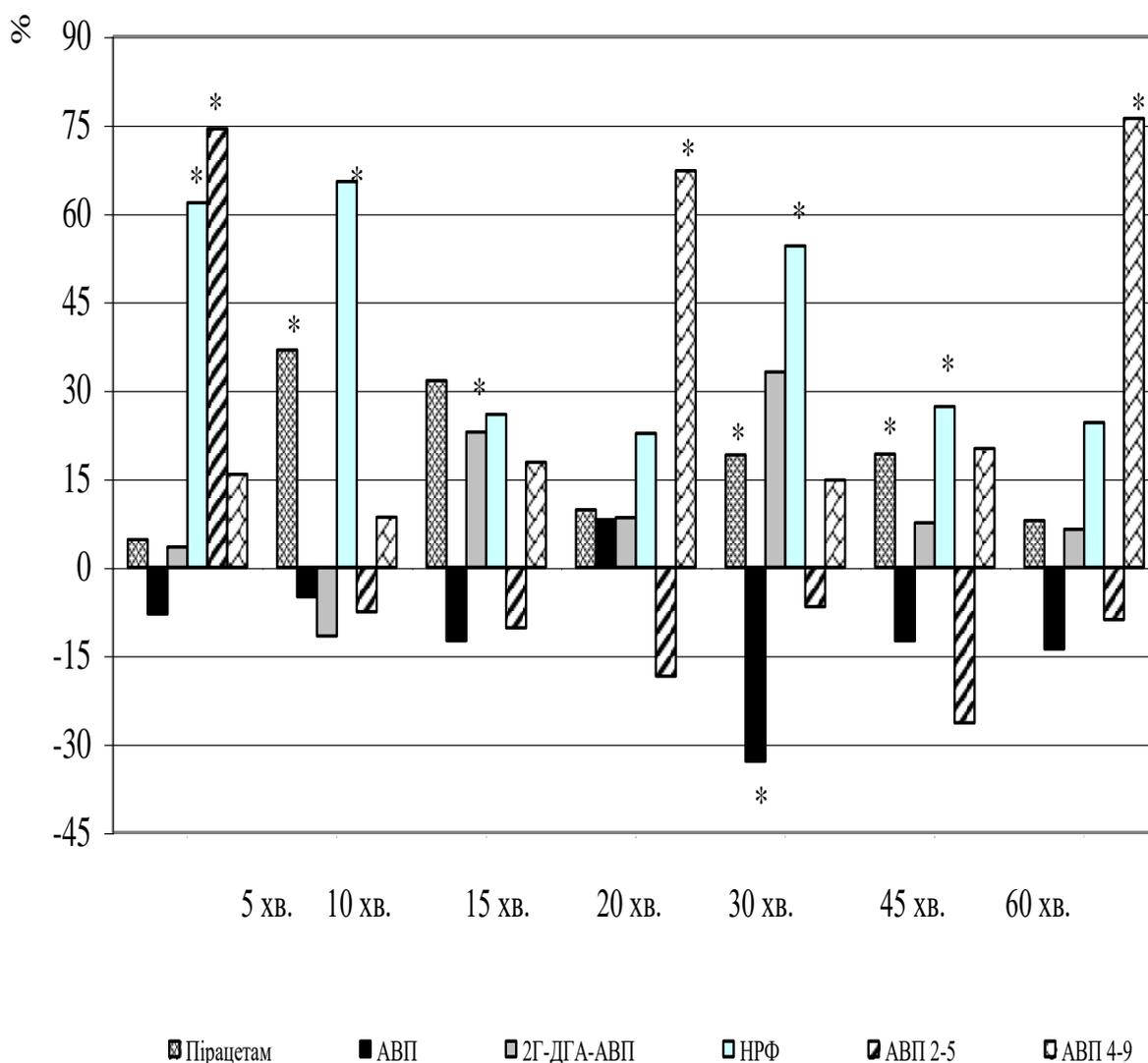


Рис. Изменения частоты доминирующей составляющей электрокортикограммы на фоне использования изучаемых соединений.

Примечание: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 – изменения, установленные соответственно через 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут наблюдений;
* - $P < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.

Пирацетам, пептипептидный аналог ВП-НРФ и оба его фрагмента, в отличие от АДГ, проявляли способность увеличивать частоту преобладающей составляющей биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной области коры головного мозга.

Таким образом, пирацетам во фронтальной зоне неокортекса приводил к увеличению частоты доминирующей компоненты биопотенциалов, а аргинин-вазопрессин, в основном, к уменьшению её амплитуды. Аналоги АВП с преимущественной нейротропной активностью во фронтальной зоне неокортекса увеличивали, в первую очередь, частотные характеристики доминирующей составляющей биоэлектрической активности. Можно предположить, что подобные изменения являются проявлением десинхронизирующей активности изучаемых соединений.

Существенным фактором, влияющим на результаты наблюдений являлось то, что доминирующая частота биоэлектрической активности фронтальной зоны КБП регистрировалась в области Δ -ритма, что характерно для животных, находящихся в состоянии «хирургического» наркоза. В связи с этим, целесообразным было определить воздействие изучаемых веществ на преобладающие компоненты всех основных частотных поддиапазонов ЭкоГ. Полученные характеристики преобладающих частот основных ритмов электрокортикограммы приведены в таблице 43.

Таблица 43.

Характеристика доминирующих составляющих основных частотных поддиапазонов электрокортикограммы белых крыс.

Серии наблюдений	Статистические показатели	Частотные под диапазоны							
		β-ритм		α-ритм		θ-ритм		Δ-ритм	
Исх. фон	М ± m	А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б
				16,39	24,94	9,57	42,82	5,13	60,62
		0,16	1,08	0,18	1,82	0,15	2,79	0,08	3,88

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц;
Б²⁾ – амплитуда, в мкВ.

Изучаемые пептиды вазопрессинового ряда в бета- поддиапазоне существенно изменяли, в первую очередь, амплитуду доминирующей компоненты (Табл. 44). На фоне предварительного введения аргинин-вазопрессина в дозе 1 мкг/кг через 5 и 30 минут данный показатель существенно возрастал соответственно на 29,5% и 34,4% (Рис.). Предварительное введение НРФ вызывало разнонаправленные изменения данного параметра, которые превышали порог статистической значимости через 20 и 30 минут после начала эксперимента. В наших условиях исследований, в первом случае амплитуда снижалась на 28,5%, а в другом временном интервале, напротив, увеличивалась на 29,6%.

Таблица 44.

**Изменения характеристик доминирующей частоты бета – поддиапазона фронтальной зоны неокортекса
на фоне действия аналогов вазопресина.**

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	16,51	20,92	16,55	18,27	16,51	24,21	17,01	25,40	15,90	21,40	15,40	19,80
	<u>± m</u>	0,36	1,35	0,28	1,54	0,50	2,65	0,50	2,64	0,21	1,74	0,18	2,67
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	16,00	20,60	16,05	26,70*	15,40	19,36	16,18	20,58	16,60	22,90	15,70	27,60*
	<u>± m</u>	0,38	1,93	0,26	2,05	0,15	1,60	0,33	2,06	0,31	2,98	0,14	2,56
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	15,80	20,30	16,10	24,75	16,40	21,68	16,50	22,34	16,60	22,60	16,10	21,07
	<u>± m</u>	0,16	1,64	0,39	3,32	0,38	1,76	0,33	2,31	0,32	2,39	0,30	2,13
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	16,10	28,50	16,60	29,30	16,80	31,50	16,60	31,80	16,50	20,35*	17,40	36,95*
	<u>± m</u>	0,53	2,14	0,61	2,74	0,25	1,31	0,39	3,75	0,51	3,38	0,43	4,14
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	17,10	29,70	16,40	35,80*	16,40	28,50	17,20	29,80	16,70	29,03	16,00	30,66
	<u>± m</u>	0,51	0,91	0,36	2,08	0,40	2,70	0,46	3,55	0,61	2,70	0,55	3,20
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	16,80	29,90	16,70	31,02	17,25	35,70	16,30	55,30*	16,83	30,60	16,50	35,50
	<u>± m</u>	0,28	2,47	0,50	3,69	0,30	4,93	0,50	2,02	0,49	1,98	0,40	5,26

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- p < 0,05 по сравнению с исходными показателями;

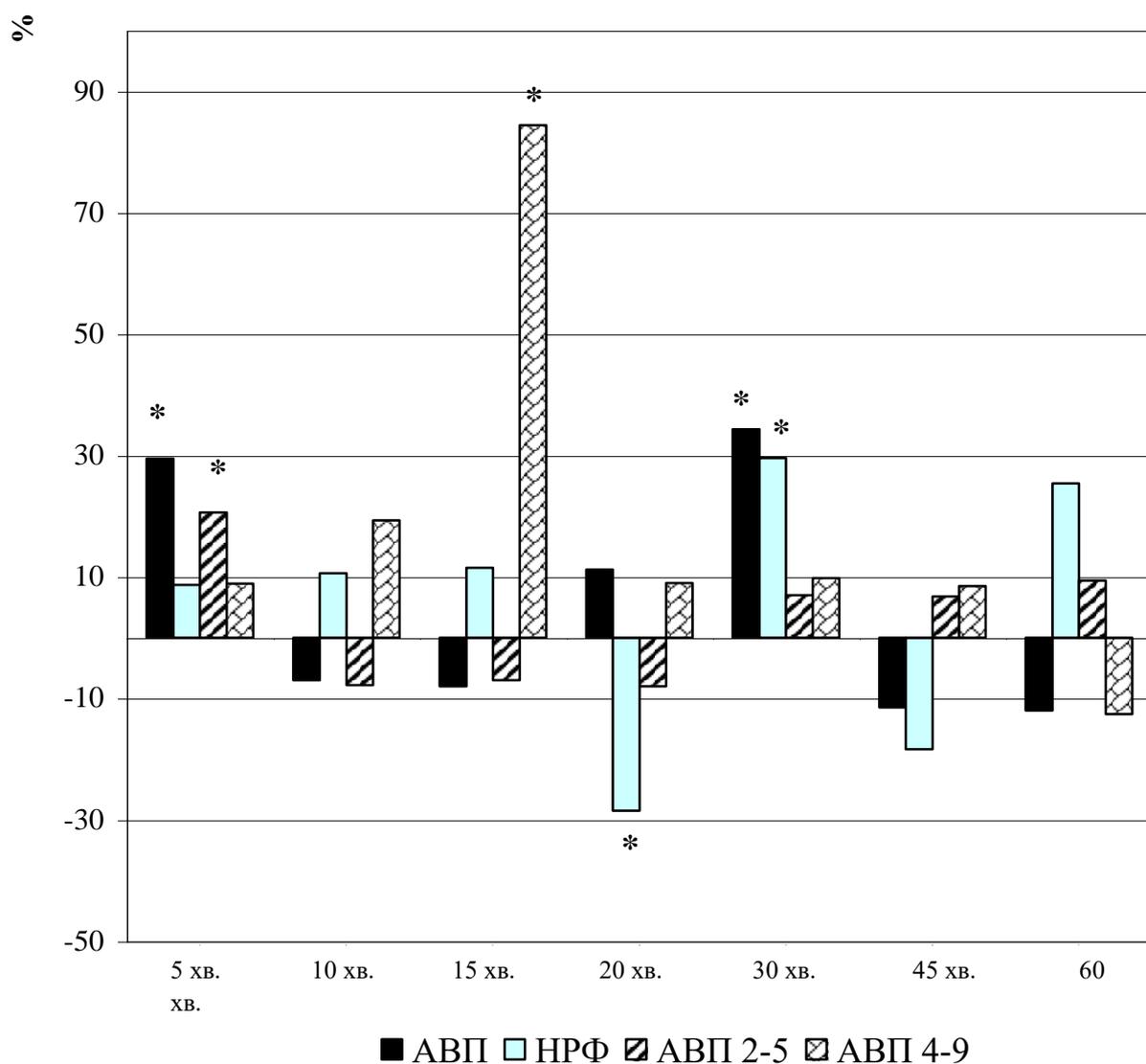


Рис. Влияние аргинин-вазопрессина и его производных на амплитуду бета – ритма электрокортикограммы.

Примечание: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7- изменения β -ритма соответственно через 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут наблюдений;

*- $P < 0,05$ при сопоставлении с исходным фоном.

Использование С-концевого фрагмента АВП последовательности 2-5 приводило в первые 5 минут эксперимента к увеличению амплитуды доминирующей компоненты бета- поддиапазона на 20,6% ($p < 0,05$), тогда как N-концевой фрагмент гормона последовательности 4-9 приводил к аналогичным сдвигам (статистически значимый прирост показателя на 84,4%) через 15 минут после внутрибрюшинной инъекции.

В альфа- поддиапазоне существенные изменения преобладающей составляющей наблюдались в условиях предварительного введения НРФ и АВП-4-9. Обращает на себя внимание тот факт, что эти пептиды разнонаправленно воздействовали на изучаемый параметр. При использовании НРФ через 5 и 10 минут после начала эксперимента отмечалось увеличение показателя на 26-28%. Тетрапептидный С-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 4-9, наоборот, его уменьшение на 69,4% ($p < 0,05$) на 20-й минуте наблюдений.

В тета- частотном поддиапазоне биоэлектрической активности фронтальной коры больших полушарий на фоне действия исследуемых веществ изменений регистрируемых показателей не было установлено.

В дельта- ритме ЭЭГ- активности фронтальной зоны неокортекса крыс (Табл. 43) предварительное применение пираретама приводило к появлению тенденции к увеличению частоты доминирующей компоненты, которая превышала порог статистической значимости на 10-й (на 32,6%) и 45-й (на 18,3%) минутах наблюдений. Аналогичные изменения были обнаружены при использовании в наших наблюдениях аналога вазопрессина-фрагмента нейроростового фактора НРФ. При предварительном внутрибрюшинном введении данного пептида вазопрессинового ряда статистически значимый прирост изучаемого параметра отмечался к исходу 30 минут эксперимента и составлял 30,6%.

Таблица 43.

Влияние аргинин-вазопрессина и его аналогов на характеристики преобладающей частоты дельта-поддиапазона электрокортикограммы.

Серии исследований	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	1,96	96,78	2,10	103,50	2,68*	84,70	2,16	84,18	1,80	108,40	2,23	107,40
	$\pm m$	0,08	5,50	0,18	12,50	0,14	4,22	0,18	14,30	0,10	10,60	0,13	8,48
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	2,46	83,50	2,80	94,60	2,73	86,06	2,28	90,08	2,16	88,38	2,18	80,80
	$\pm m$	0,20	9,47	0,26	9,59	0,29	10,40	0,17	6,59	0,13	4,89	0,26	8,37
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	1,98	81,04	2,46	89,40	2,16	87,90	2,27	98,30	2,03	89,30	2,22	82,50
	$\pm m$	0,13	9,30	0,24	12,90	0,24	10,70	0,22	14,60	0,14	10,00	0,07	9,26
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	2,45	65,80	2,38	70,40	2,33	60,08	3,01	67,30	2,55	67,90	3,20*	75,05
	$\pm m$	0,10	3,21	0,32	5,79	0,07	4,31	0,29	5,44	0,28	4,66	0,18	3,80
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	2,43	72,44	2,55	61,20	2,68	80,60	2,33	69,50*	2,18	59,80	2,30	70,08
	$\pm m$	0,32	5,90	0,19	3,60	0,24	10,70	0,21	7,59	0,23	7,56	0,25	6,84
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	2,55	53,70	2,70	59,90	2,70	56,80	2,74	59,50	2,80	43,80	2,78	45,40
	$\pm m$	0,29	4,37	0,25	9,97	0,27	8,69	0,40	7,93	0,10	5,10	0,26	5,70

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

C-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 2-5 вызывал существенные изменения ЭЖоГ белых крыс, на первых этапах экспериментов. Отмечалось, в частности, увеличение, через 5 минут после инъекции, амплитуды β - (на 26,1%) и θ - (на 35,8%) ритмов (Табл. 41). Кроме этого, к исходу 60 минут наблюдений, было установлено статистически значимое возрастание изучаемого показателя на 36,6% в альфа- и на 52,5% в тета- поддиапазонах.

Аналог вазопрессина 2Г-ДГА-АВП и N-концевой фрагмент гормона последовательности 4-9 на амплитуду основных частотных поддиапазонов биопотенциалов, отводимых от фронтальной коры головного мозга крыс в первый час после внутрибрюшинного введения существенного воздействия не оказывали.

При амплитуде, полученных в данных сериях наблюдений, результатов необходимо учитывать, что использованный у крыс внутрибрюшинный путь введения, сопоставимый по эффективности с внутривенным [Лаб], вместе с тем, имеет свои особенности. К их числу относится замедление развития биологического эффекта пептидов и большая зависимость его выраженности от физико-химических свойств пептидов, в частности, от их молекулярной массы и полярности []. В то же время, скорость их биодegrации сохраняется на прежнем уровне, что не позволяет существенно изменять длительность наблюдений.

Сопоставление и анализ, приведенных в разделах 3.1 и 3.2 результатов показывает снижение амплитуды β_2 - ритма у собак, наблюдавшееся через 1-2 минуты после введения пираретама, соответствует аналогичному изменению β - активности у крыс, установленному через 5-10 минут исследований. Обращает на себя внимание тот факт, что использование метода цифровой фильтрации, устраняющего «информационный шум» и повышающего

точность измерений, приводит к существенному повышению выраженности установленных сдвигов.

Таблица 41.

**Влияние пептидов вазопрессинового ряда на амплитуду (мкВ) низкочастотных
(тета – и дельта-) поддиапазонов электрокортикограммы.**

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм	θ-ритм	Δ-ритм
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	24,97	38,70	20,28	37,70	25,58	39,96	23,76	38,00	23,01	41,44	22,86	39,50
	<u>± m</u>	2,93	3,31	0,25	3,91	5,12	5,32	2,58	4,62	2,35	2,90	3,41	4,53
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	26,16	31,15	23,51	38,90*	21,76	33,77	23,98	33,56	23,72	34,62	24,64	35,52
	<u>± m</u>	2,64	2,66	1,24	2,35	1,61	3,83	1,12	1,16	1,70	1,67	0,77	2,16
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	20,16	36,10	21,46	34,45	20,27	32,25	20,46	35,14	22,85	39,91	23,25	36,10
	<u>± m</u>	10,10	4,75	1,41	3,63	1,23	3,47	1,46	4,72	2,09	5,69	1,83	5,35
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	23,35	27,94	28,13	27,66	25,16	33,82*	25,92	27,40	26,05	24,20	29,59*	29,76
	<u>± m</u>	1,66	2,26	3,55	1,97	0,80	1,14	3,58	2,79	2,41	1,68	1,65	2,65
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	19,40	30,80	26,35*	30,64	21,28	34,76	22,28	31,01	20,85	26,16	22,56	29,91
	<u>± m</u>	1,27	3,51	2,42	2,52	1,78	4,20	2,59	4,56	2,32	1,51	2,75	3,59
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	19,83	23,16	22,50	26,02	22,31	31,51	25,96	25,35	20,36	20,07	32,38	19,95
	<u>± m</u>	2,13	1,83	4,96	5,15	4,41	9,28	5,08	2,91	3,12	1,92	9,48	0,91

Примечание: *- p < 0,05 по сравнению с исходными показателями;

Этим, вероятно, можно объяснить и то, что на фоне действия пептидов, АВП-2-5 и АВП-4-9 существенно не влиявших на ЭЖоГ собак, появились отдельные достоверные сдвиги. Вместе с тем, диглициновый аналог вазопрессина, проявляющий выраженное воздействие на биоэлектрическую активность фронтальной зоны неокортекса собак утрачивал своё воздействие на аналогичные параметры у крыс. На наш взгляд, это объясняется тем, что из исследованных в наших экспериментах на грызунах, пептид обладает наибольшей молекулярной массой и несёт самый плотный удельный заряд, что, вероятно, замедляет его прохождение через биологические барьеры, делает его более уязвимым для влияния пептидаз, но, вместе с тем, повышает взаимодействие с циторцепторами и, тем самым, биологическую активность [].

После того как было установлено, что изменения амплитудных характеристик ЭЖоГ крыс на фоне действия пираретама и пептидов вазопрессинового ряда существенно не отличался от сдвигов аналогичных показателей у собак мы перешли к анализу частотных параметров ЭЭГ-активности.

На начальном этапе данного фрагмента исследований нами определялась доминирующая частота всех биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной зоны кГМ крыс, и её амплитуда.

Наблюдения показали, что в этом мозговом образовании в исходном состоянии параметры доминирующей частоты биопотенциалов составляли: частота – $2,20 \pm 0,10$ Гц (что соответствует дельта-поддиапазону), амплитуда – $90,68 \pm 4,37$ мкВ.

Использование пираретама (по 500 мг/кг) в первые 10 минут наблюдений (Табл. 42) приводило к существенному снижению амплитуды доминирующей составляющей биоэлектрических колебаний. Одновременно, данное «эталонное» лекарственное средство вызывало во фронтальной зоне неокортекса крыс статистически значимое повышение (Рис.) частоты

преобладающего ритма на 10, 30 и 45 минутах наблюдений соответственно на 36,8%, 19,1% и 19,2%. При этом, локализация доминирующей компоненты, поднимаясь к верхним границам, оставалась в пределах частотного Δ -поддиапазона электроэнцефалограммы.

Аргинин –вазопрессин во фронтальной области кБП вызывал появление тенденции к уменьшению амплитуды преимущественной частоты, которая превышала порог статистической значимости на 10-15 и 30-45 минутах эксперимента. Существенное уменьшение (на 32,5%) частоты доминирующей составляющей в данном мозговом образовании было установлено только через 30 минут после внутрибрюшинного введения АДГ.

Диглициновый аналог вазопрессина 2Г-ДГА-АВП на регистрируемые показатели в этой структуре головного мозга статистически значимого воздействия не оказывал.

Аналог вазопрессина-фрагмента нейроростового фактора НРФ, использованный в дозе 5 мкг/кг, во фронтальной зоне неокортекса приводил к достоверному увеличению частоты преобладающей компоненты биоэлектрической активности к верхним границам Δ -поддиапазона через 5-10 и 30-45 минут после введения. С-концевой тетрапептид последовательности 2-5 увеличивал (на 74,1%; $p < 0,05$) частоту доминирующей составляющей через 5 минут после начала эксперимента, а АВП-4-9 по истечении 20-45 наблюдений соответственно на 67,2% и 76,6%. Т. е., оба фрагмента АВП и НРФ переводили частоту доминирующей компоненты из области Δ - активности, как минимум, на границу Δ - и θ - ритмов, что, очевидно является, в определённой степени, проявлением их десинхронизирующей активности.

«Эталонный» ноотропный препарат пирацетам и родоначальник группы аргинин-вазопрессин в дозе 1 мкг/кг уменьшали амплитуду доминирующей частоты фронтальной зоны неокортекса крыс.

Пирацетам, пептипептидный аналог ВП-НРФ и оба его фрагмента, в отличие от АДГ, проявляли способность увеличивать частоту преобладающей состав

Таблица 42.

Влияние аналогов вазопрессина на характеристики доминирующей частоты электрокортикограммы.

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	1,93	103,00	2,02	104,7	2,64*	84,72*	2,54	94,54	1,93	119,10	2,30*	118,80
	$\pm m$	0,11	6,24	0,22	13,22	0,21	4,22	0,51	11,17	0,08	14,13	0,14	16,58
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	2,40	106,60	2,35	99,84	2,28	87,17*	2,10	87,91*	2,46	94,92	1,62*	85,37*
	$\pm m$	0,25	3,56	0,22	7,31	0,46	9,57	0,25	5,01	0,45	5,72	0,20	7,28
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	2,05	90,06	2,13	87,61	1,81	92,32	2,53	106,8	2,09	84,12	3,20	91,37
	$\pm m$	0,12	12,05	0,32	9,25	0,13	9,76	0,53	14,31	0,17	8,85	0,80	10,02
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	2,20	75,77	3,57*	87,16	3,64*	79,65	2,78	77,30	2,70	80,72	3,40*	77,60
	$\pm m$	0,20	4,58	0,47	10,51	0,42	1,19	0,57	3,97	0,29	8,62	0,49	3,01
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	2,43	84,77	4,23*	102,00	2,40	94,50	2,18	75,00	1,98	53,12	2,36	96,44
	$\pm m$	0,28	12,48	0,48	18,01	0,28	11,09	0,21	9,02	0,31	13,49	0,77	15,82
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	2,35	59,87	2,73	64,06	2,48	78,58	2,77	58,70	3,93*	70,58	2,70	60,95
	$\pm m$	0,40	2,66	0,21	10,78	0,15	17,90	0,21	7,45	0,66	10,26	0,40	7,74

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

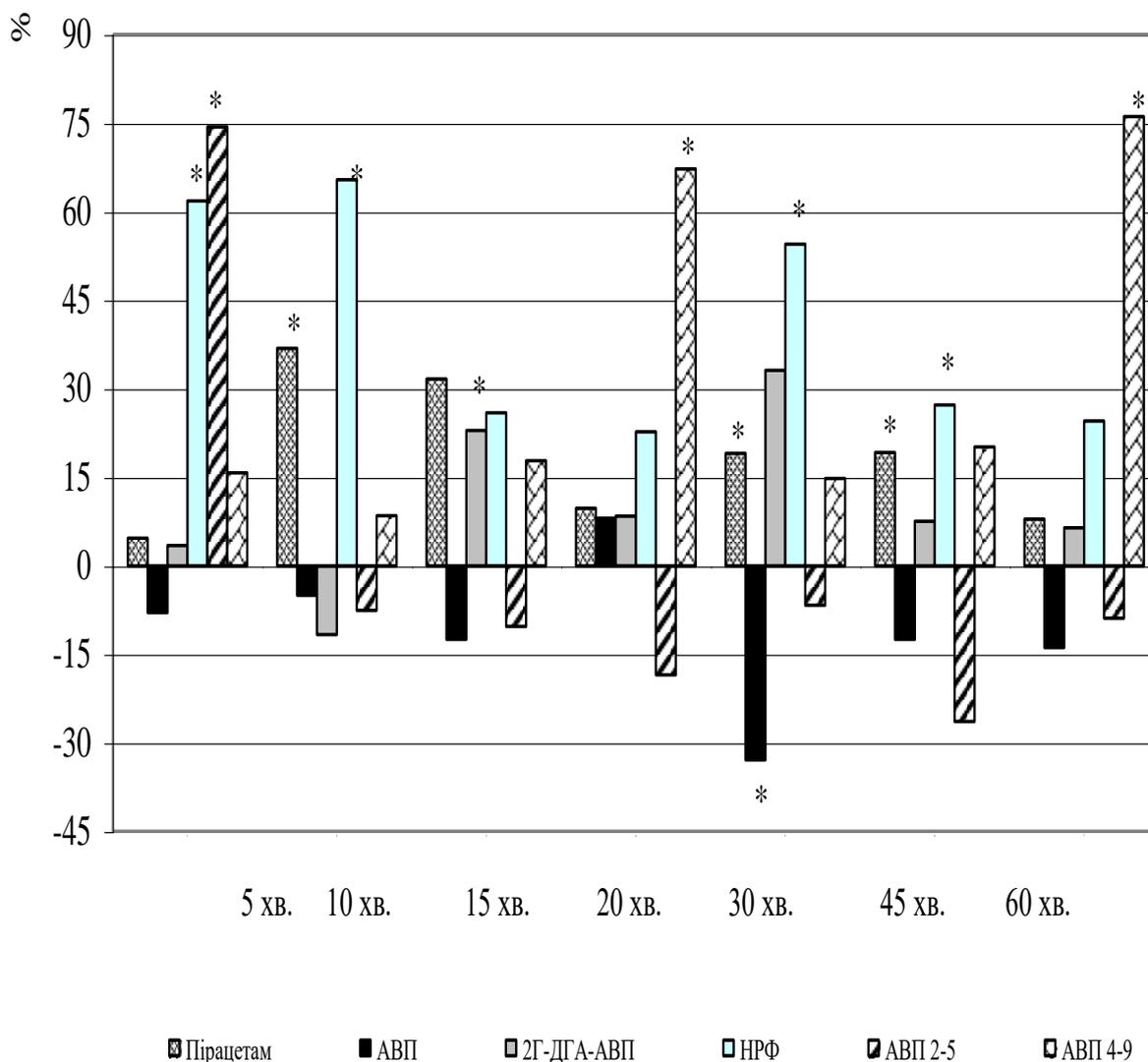


Рис. Изменения частоты доминирующей составляющей электрокортикограммы на фоне использования изучаемых соединений.

Примечание: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 – изменения, установленные соответственно через 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут наблюдений;
* - $P < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.

Пирацетам, пептипептидный аналог ВП-НРФ и оба его фрагмента, в отличие от АДГ, проявляли способность увеличивать частоту преобладающей составляющей биоэлектрических колебаний, отводимых от фронтальной области коры головного мозга.

Таким образом, пирацетам во фронтальной зоне неокортекса приводил к увеличению частоты доминирующей компоненты биопотенциалов, а аргинин-вазопрессин, в основном, к уменьшению её амплитуды. Аналоги АВП с преимущественной нейротропной активностью во фронтальной зоне неокортекса увеличивали, в первую очередь, частотные характеристики доминирующей составляющей биоэлектрической активности. Можно предположить, что подобные изменения являются проявлением десинхронизирующей активности изучаемых соединений.

Существенным фактором, влияющим на результаты наблюдений являлось то, что доминирующая частота биоэлектрической активности фронтальной зоны КБП регистрировалась в области Δ -ритма, что характерно для животных, находящихся в состоянии «хирургического» наркоза. В связи с этим, целесообразным было определить воздействие изучаемых веществ на преобладающие компоненты всех основных частотных поддиапазонов ЭкоГ. Полученные характеристики преобладающих частот основных ритмов электрокортикограммы приведены в таблице 43.

Таблица 43.

Характеристика доминирующих составляющих основных частотных поддиапазонов электрокортикограммы белых крыс.

Серии наблюдений	Статистические показатели	Частотные под диапазоны							
		β-ритм		α-ритм		θ-ритм		Δ-ритм	
Исх. фон	М	А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б
	± m	0,16	1,08	0,18	1,82	0,15	2,79	0,08	3,88
		16,39	24,94	9,57	42,82	5,13	60,62	2,28	78,20

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц;
Б²⁾ – амплитуда, в мкВ.

Изучаемые пептиды вазопрессинового ряда в бета- поддиапазоне существенно изменяли, в первую очередь, амплитуду доминирующей компоненты (Табл. 44). На фоне предварительного введения аргинин-вазопрессина в дозе 1 мкг/кг через 5 и 30 минут данный показатель существенно возрастал соответственно на 29,5% и 34,4% (Рис.). Предварительное введение НРФ вызывало разнонаправленные изменения данного параметра, которые превышали порог статистической значимости через 20 и 30 минут после начала эксперимента. В наших условиях исследований, в первом случае амплитуда снижалась на 28,5%, а в другом временном интервале, напротив, увеличивалась на 29,6%.

Таблица 44.

**Изменения характеристик доминирующей частоты бета – поддиапазона фронтальной зоны неокортекса
на фоне действия аналогов вазопресина.**

Серии наблюдений	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	16,51	20,92	16,55	18,27	16,51	24,21	17,01	25,40	15,90	21,40	15,40	19,80
	<u>± m</u>	0,36	1,35	0,28	1,54	0,50	2,65	0,50	2,64	0,21	1,74	0,18	2,67
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	16,00	20,60	16,05	26,70*	15,40	19,36	16,18	20,58	16,60	22,90	15,70	27,60*
	<u>± m</u>	0,38	1,93	0,26	2,05	0,15	1,60	0,33	2,06	0,31	2,98	0,14	2,56
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	15,80	20,30	16,10	24,75	16,40	21,68	16,50	22,34	16,60	22,60	16,10	21,07
	<u>± m</u>	0,16	1,64	0,39	3,32	0,38	1,76	0,33	2,31	0,32	2,39	0,30	2,13
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	16,10	28,50	16,60	29,30	16,80	31,50	16,60	31,80	16,50	20,35*	17,40	36,95*
	<u>± m</u>	0,53	2,14	0,61	2,74	0,25	1,31	0,39	3,75	0,51	3,38	0,43	4,14
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	17,10	29,70	16,40	35,80*	16,40	28,50	17,20	29,80	16,70	29,03	16,00	30,66
	<u>± m</u>	0,51	0,91	0,36	2,08	0,40	2,70	0,46	3,55	0,61	2,70	0,55	3,20
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	16,80	29,90	16,70	31,02	17,25	35,70	16,30	55,30*	16,83	30,60	16,50	35,50
	<u>± m</u>	0,28	2,47	0,50	3,69	0,30	4,93	0,50	2,02	0,49	1,98	0,40	5,26

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- p < 0,05 по сравнению с исходными показателями;

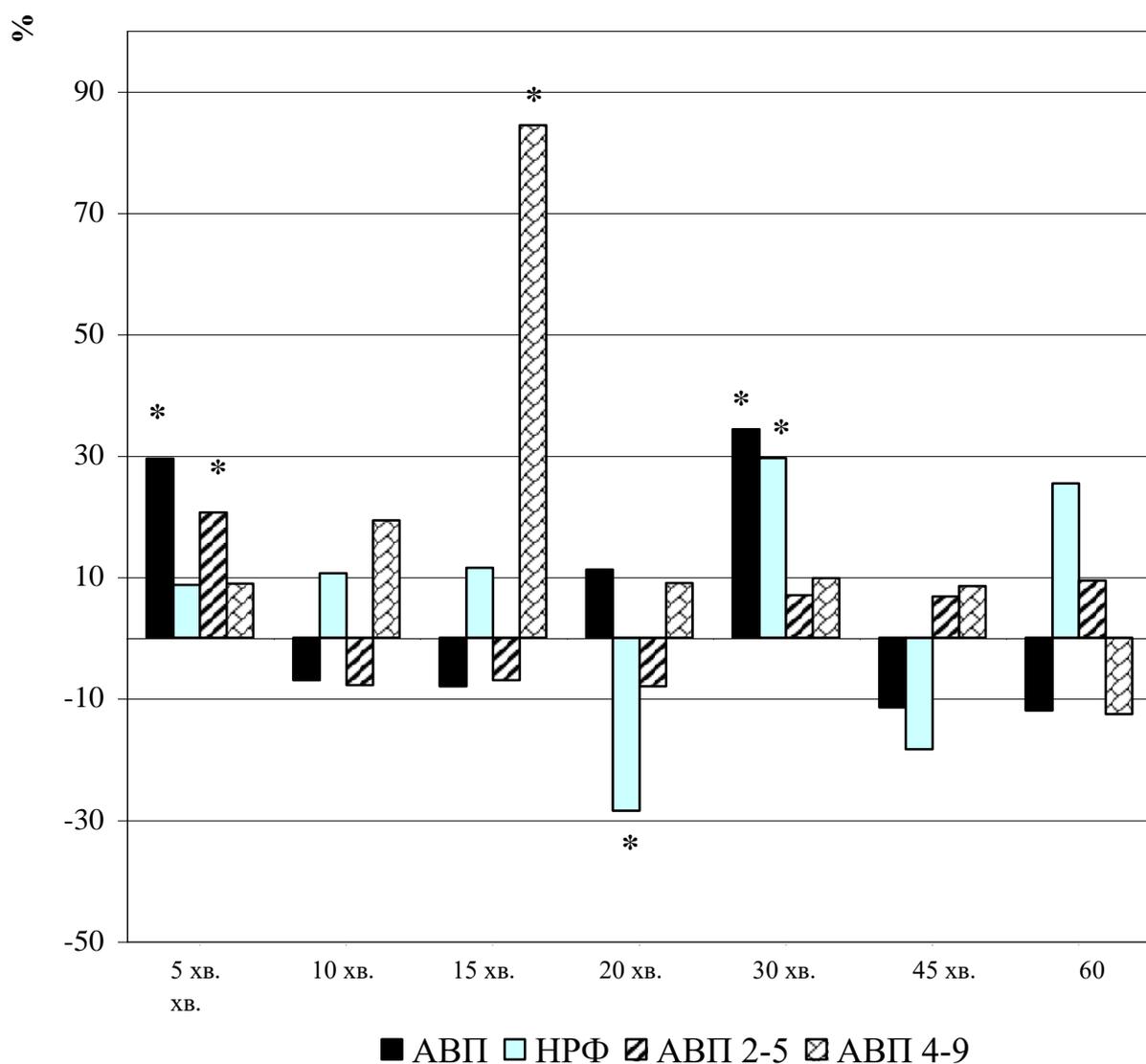


Рис. Влияние аргинин-вазопрессина и его производных на амплитуду бета – ритма электрокортикограммы.

Примечание: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7- изменения β -ритма соответственно через 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут наблюдений;

*- $P < 0,05$ при сопоставлении с исходным фоном.

Использование С-концевого фрагмента АВП последовательности 2-5 приводило в первые 5 минут эксперимента к увеличению амплитуды доминирующей компоненты бета- поддиапазона на 20,6% ($p < 0,05$), тогда как N-концевой фрагмент гормона последовательности 4-9 приводил к аналогичным сдвигам (статистически значимый прирост показателя на 84,4%) через 15 минут после внутрибрюшинной инъекции.

В альфа- поддиапазоне существенные изменения преобладающей составляющей наблюдались в условиях предварительного введения НРФ и АВП-4-9. Обращает на себя внимание тот факт, что эти пептиды разнонаправленно воздействовали на изучаемый параметр. При использовании НРФ через 5 и 10 минут после начала эксперимента отмечалось увеличение показателя на 26-28%. Тетрапептидный С-концевой фрагмент вазопрессина последовательности 4-9, наоборот, его уменьшение на 69,4% ($p < 0,05$;) на 20-й минуте наблюдений.

В тета- частотном поддиапазоне биоэлектрической активности фронтальной коры больших полушарий на фоне действия исследуемых веществ изменений регистрируемых показателей не было установлено.

В дельта- ритме ЭЭГ- активности фронтальной зоны неокортекса крыс (Табл. 43) предварительное применение пираретама приводило к появлению тенденции к увеличению частоты доминирующей компоненты, которая превышала порог статистической значимости на 10-й (на 32,6%) и 45-й (на 18,3%) минутах наблюдений. Аналогичные изменения были обнаружены при использовании в наших наблюдениях аналога вазопрессина-фрагмента нейроростового фактора НРФ. При предварительном внутрибрюшинном введении данного пептида вазопрессинового ряда статистически значимый прирост изучаемого параметра отмечался к исходу 30 минут эксперимента и составлял 30,6%.

Таблица 43.

Влияние аргинин-вазопрессина и его аналогов на характеристики преобладающей частоты дельта-поддиапазона электрокортикограммы.

Серии исследований	Статистические показатели	Сроки наблюдений											
		Исх. фон		5 мин		10 мин		15 мин		20 мин		30 мин	
		А ¹⁾	Б ²⁾	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Пирацетам 500 мг/кг (n=8)	М	1,96	96,78	2,10	103,50	2,68*	84,70	2,16	84,18	1,80	108,40	2,23	107,40
	$\pm m$	0,08	5,50	0,18	12,50	0,14	4,22	0,18	14,30	0,10	10,60	0,13	8,48
АВП 1 мкг/кг (n=8)	М	2,46	83,50	2,80	94,60	2,73	86,06	2,28	90,08	2,16	88,38	2,18	80,80
	$\pm m$	0,20	9,47	0,26	9,59	0,29	10,40	0,17	6,59	0,13	4,89	0,26	8,37
2Г-ДГА-АВП 20 мкг/кг (n=8)	М	1,98	81,04	2,46	89,40	2,16	87,90	2,27	98,30	2,03	89,30	2,22	82,50
	$\pm m$	0,13	9,30	0,24	12,90	0,24	10,70	0,22	14,60	0,14	10,00	0,07	9,26
НРФ 5 мкг/кг (n=8)	М	2,45	65,80	2,38	70,40	2,33	60,08	3,01	67,30	2,55	67,90	3,20*	75,05
	$\pm m$	0,10	3,21	0,32	5,79	0,07	4,31	0,29	5,44	0,28	4,66	0,18	3,80
АВП-2-5 5 мкг/кг (n=8)	М	2,43	72,44	2,55	61,20	2,68	80,60	2,33	69,50*	2,18	59,80	2,30	70,08
	$\pm m$	0,32	5,90	0,19	3,60	0,24	10,70	0,21	7,59	0,23	7,56	0,25	6,84
АВП-4-9 40 мкг/кг (n=8)	М	2,55	53,70	2,70	59,90	2,70	56,80	2,74	59,50	2,80	43,80	2,78	45,40
	$\pm m$	0,29	4,37	0,25	9,97	0,27	8,69	0,40	7,93	0,10	5,10	0,26	5,70

Примечание: А¹⁾ – частота, в Гц; Б²⁾ – амплитуда, в мкВ;

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходным фоном.

Список литературы.

1. Шабанов П. Д., Калиневич С. Ю., Востриков В. В. Стратегия фармакологической коррекции мнестических расстройств у больных хроническим алкоголизмом // В сб.: Фармокология-клинике.- Л. -1988.- С.20-30.
2. Ennanceur A., Delacour J. Effect of combined or separate administration of piracetam and choline on learning and memory in the rat // Psychopharmacology. – 1987. – Vol. 92, N 1.- P. 58-67.
3. Heise G. Facilitation of memory and cognition by drugs // Trans Pharmacol. Sci. – 1987.- Vol. 8, N 1. – P. 65-68.
4. Schmidt J. Nootropics are without effect on postictal locomotor depression // Pharmazie. – 1986.- Vol. 41, N 1. – P. 69.
5. Kuwahara A., Kubota A., Nakkei M., Nakamura K. Проверка возможности развития лекарственной зависимости при приёме анирацетама – средства, применяемого для лечения мозговых нарушений // Нихоп якуригаку дзасен, Folia pharmacol. jap. – 1987.- Vol. 89, N 1.- P. 33-46.
6. Lasarova M., Mosharrof A., Petkov V. et al. Effect of piracetam and of standartised ginseng extract on the electroconvulsive shock – induced memory disturbances in "stepdown" passive avoidance //Acta physiol. et pharmacol. bulg. – 1987. – Vol. 13, №2. – P. 11 – 17.
7. Sannita W., Balestra V., Rosadini G. et al. Quantitative EEG and neuropsychological effects of piracetam and of the association piracetam- lecithin in healthy volunteers //Neuropsychology.-1986.-Vol. 14, № 4.-P. 203-209.
8. Крылова Н.И., Дрозд Ю.В., Наумова В.И. и др о влиянии пирацетама на эффекты наркотических анальгетиков и опиатных пептидов //Фармакол. и токсикол.-1988.-Т.51, №2.-С.42-45.
9. Чобанов Н.Г., Смольникова Н.М. Влияние пирацетама на постнатальное развитие крыс //Фармакол. и токсикол.-1988.-Т.51, №2.-С.45-47.

10. Valzelli L., Kozak W., Banfi L. Exploratory behavior and the dual activity of some psychoactive drugs: Part II. //Meth. and Find. Exp. and Clin Pharmacol.-1987.-Vol. 9, № 12.-P. 807-810.
11. Дунаев В.В., Стец В.Р., Башкин И.Н., Тишкин В.С. Влияние ноотропила и интермедиаторов углеводно-энергетического обмена на устойчивость животных к гипоксии //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.-1988.-С.43.
12. Иванова И.А., Бобков Ю.Г. Комбинированная терапия экспериментальной гипоксии мозга с помощью ГАМК-производных, нестероидных противовоспалительных препаратов и кальциевых блокаторов //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.-1988.-С.52.
13. Иванова Т.М., Шестова Г.В., Предтеченский М.Б. Изучение механизма повышения физической активности у крыс под влиянием пираретама //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.-1988.-С.53.
14. Рощина Л.Ф., Островская Р.У. Влияние пираретама на устойчивость организма к гипоксии //Фармакол. и токсикол.-1981.-Т.44, №2.-С.210-213.
15. Сытина Л.И., Нанаева М.Т., Морозов И.С. Влияние сиднокарба и пираретама на вызванное иммобилизацией язвообразование в желудке у крыс в условиях высокорной гипоксии //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.-1988.-С.121-122.
16. Berga P., Beckett P., Roberts D. et al. Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypoxia and ischaemia //Arzneim.-Forsch.-1986.-Vol. 36, №9.-P. 1314-1320.
17. Gramatte T., Wustmann C., Schmidt J., Eisher H. Effects of nootropic drugs on some behavioural and biochemical changes after early postnatal hypoxia in the rat //Biomed. biochim. acta.-1986.-Vol. 45, № 8.-P. 1075-1082.

18. Nicolova M., Nicolov R., Milanova D. Anti-hypoxic effect of piracetam and its interaction with prostacyclin //Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.-1984.-Vol. 6, № 7.-P. 367-371.
19. Skendia V. Nootropil: a pharmacological and pharmacoclinical approach //Nootrop. Neurol. and Psychiat. Pract. Mater. Symp., Louvain, s.a.-1978.-P. 6-10.
20. Бобков Ю.Г. Антигипоксантаы и современная терапия патологических состояний //Фармакол.коррекция гипоксических состояний Тез. 1 Всес.конф.-Ижевск,1988.-С.14-15.
21. Давыдов В.В., Скурыгин В.П., Якушев В.С. Влияние ноотропила на условно-рефлекторную деятельность при остром инфаркте миокарда //Фармакол. и токсикол.-1986.-Т.49, №4.-С.76-77.
22. Питкевич Э.С. Влияние фармакологических соединений на резистентность организма при интестинальном ишемическом шоке //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.-1988.-С.99-100.
23. Виноградов В.М., Клишов А.А., Катков В.Ф. и др. Функциональная и морфологическая характеристика стресспротективного действия пираретама // Фармакол. и токсикол.-1987.-Т.50, №6.-С.14-16.
24. Сытина Л.И., Нанаева М.Т., Морозов И.С. Влияние сиднокарба и пираретама на вызванное иммобилизацией язвообразование в желудке у крыс в условиях высокорной гипоксии //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.-1988.-С.121-122.
25. Petkov V., Rousseva S., Dinov S. Behavioral effects of piracetam in rats with isolation syndrome // Acta physiol. et pharmacol. bulg.-1984.-Vol. 10, № 3.-P. 3-9.

26. Petkov V., Getova D., Mosharrof A. A study of nootropic drugs for anti-anxiety action // *Acta physiol. et pharmacol. bulg.*-1987.-Vol. 13, № 4.-P. 25-30.
27. Каркищенко Н.Н., Хайтин М.И. Сравнительное исследование некоторых показателей антидепрессивной активности калия оротата и пирацетама // *Фармакол. и токсикол.*-1985.-Т.48, №2.-С.32-35.
28. Иванова Т.М., Шестова Г.В., Предтеченский М.Б. Изучение механизма повышения физической активности у крыс под влиянием пирацетама // *Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Тез.докл. 1 Всес.конф.-Ижевск.*-1988.-С.53.
29. Кругликов Р.И., Бикбулатова Л.С., Гецова В.М. и др. Основные принципы исследования влияния нейропептидов на процессы обучения и памяти // *Ж.высш.нервн.деят-сти.*-1986.-Т.36, №6.-С.1011-1020.
30. Le Moal M., Koob G., Koda L. et al. Vasopressin receptor antagonist prevents behavioral effects of vasopressin // *Nature.*-1989.-Vol. 291, № 5815.-P. 491-493.
31. Sahgal A. A critique of the vasopressin-memory hypothesis // *psychopharmacology.*-1984.-Vol. 83, № 3.-P. 215-228.
32. Sahgal A., Wright C. Choice, as opposed to latency, measures in avoidance suggest that vasopressin and oxytocin do not affect memory in rats // *Neurosci. Lett.*-1984.-Vol. 84, № 3.-P. 299-304.
33. Веревкина С.В. Некоторые механизмы действия вазопрессина на поведение животных // *Физиол.ж.СССР.*-1987.-Т.73, №5.-С.85-90.
34. Gaffori O., De Wied D. Further evidence for a dissociation of peripheral and central effects of vasopressin // *Psychoneuroendocrinology.*-1985.-Vol. 10, №4.-P. 439-444.
35. Packard M., Ettenberg A. Effects of peripherally injected vasopressin and des-glycinamide vasopressin on the extinction of a spatial learning task in rats // *Regul. Peptides.*-1985.-Vol. 11, № 1.-P. 51-63.

36. Ebenezer I. The development of tolerance to the depressant effect of arginine-8-vasopressin on the spontaneous motor activity of rats //Neuropharmacology.-1985.-Vol. 24, №11.-P. 1073-1076.
37. Gunther O., Kovacs G., Szabo G., Schwartbery H., Telegdy G. Differential effect of vasopressin on open-field activity and passive avoidance behavior following intracerebroventricular versus intracisternal administration in rats //Acta physiol. hung.-1988.-Vol. 71, № 2.-P. 203-206.
38. Poulin P., Pittman Q. Central injection of a series of behaviorally sensitivity arginine vasopressin (ANP) analogues modifies the sensitivity of the rat brain to AVP-induced convulsions //Can. J. Physiol. and Pharmacol.-1989.-Vol. 67, № 5.-P. AXXIX.
39. Gaffori O., De Wied D. Further evidence for a dissociation of peripheral and central effects of vasopressin //Psychoneuroendocrinology.-1985.-Vol. 10, №4.-P. 439-444.
40. Hoglund A., Meyerson B. Facilitary effects of monoamine synthesis inhibitors on lysine-vasopressin induced changes in the exploratory behavior pattern of male rats //Pharmacol. Biochem. and Behav.-1984.-Vol. 21, № 6.-P. 859-863.
41. Никонова А.Б., Макарова Н.В., Титов С.А. Избирательное стимулирование вазопрессином исследовательского поведения у крыс // Ж.высш.нервн.деят-сти.-1987.-Т.37, №3.-С.570-572.
42. Hoglund A., Meyerson B. Dose related effects of lysine-vasopressin in a passive-avoidance and exploratory behavior test situation //Neurosci Lett.-1980.-Vol. 19, Suppl. № 5.-P. 207.
43. Watter R., Hoffman P.L., Chuck A.C. et al. The cyclized C-terminal dipeptide of arginine vasopressin : metabolic stability and antagonism of puromycininduced amnesia //Hormonis and Behav.-1982.-Vol. 16, № 2.-P. 234-244.

44. Delanoy R., Dunn A., Walter R. Neurohypophyseal hormones and behavior: effects of intracerebroventricularly injected hormone analogs in mice //Life Sci.-1979.-Vol. 24, №7.-P. 651-658.
45. Arnould E. Vasopressin and sleep-waking cycle //Fundam. And Clin. Pharmacol.-1989.-Vol. 3, № 4.-P. 407.
46. Arnould E., Bibene V., Meynard J. et al. Effects of chronic icv infusion of vasopressin on sleep-waking cycle of rats //Amer. J. Physiol.-1989.-Vol. 256, № 3, Pt 2.-P. R677-R684.
47. Forsling M., Brimble M., Balment R., Windle R. Different effects of short and longer term arginine vasopressin (AVP) administration on sodium excretion in brattleboro rats //Acta physiol. scan. Suppl.-1990.-Vol. 139, №591.-P. 33-37.
48. Koob G., Le Moal M., Menning M. et al. A role for vasopressin in memory? //Neurohypophyseal Peptide Horm. Biol. Active Peptides. Proc. Int. Symp., New York e.a.-1981.-P. 89-97.
49. Born J., Fehm-Wolfendorf G. Differential influences of ACTH 4-10 and vasopressin on measures of attention in humans //Acta endocrinol.-1986.-Vol. 111, Suppl.№274.-P. 107-108.
50. Hamburger-Bar R., Eisenberg J., Belmaker R. Animal and clinical studies of vasopressin effects on learning and memory //Ist. J. Med. Sci.-1987.-Vol. 23, №1- 2.-P. 12-18.
51. Williams A., Carey R., Miller M. Altered emotionality of the vasopressin-deficient Brattleboro rat //Peptides.-1985.-Vol. 6, Supple. № 1.-P. 69-76.
52. Веревкина С.В. Некоторые механизмы действия вазопрессина на поведение животных //Физиол.ж.СССР.-1987.-Т.73, №5.-С.85-90.
53. Albers K., Ferris C. Behavioral effects of vasopressin and oxytocin within the medial preoptic area of the golden hamster //Regul. Peptides.-1985.-Vol.12, №3.-P.257-260.

54. Caldwell J., Drago F., Prange A., Pedersen C. A comparison of grooming behavior potencies of neurohypophyseal peptides //Regul. Peptides.- 1986.- Vol. 14, №3.-P. 261-271.
55. Gaffori O., De Wied D. Further evidence for a dissociation of peripheral and central effects of vasopressin //Psychoneuroendocrinology.-1985.-Vol. 10, №4.-P. 439-444.
56. Gaffori O., De Wied D. Further evidence for a dissociation of peripheral and central effects of vasopressin //Psychoneuroendocrinology.-1985.-Vol. 10, №4.-P. 439-444.
57. Шерстнев В.В., Рылов А.Л., Громов Л.А. Пептиды, мозгоспецифические белки и агрессивное поведение//Нейрохимия.-1986.Т.5, №4.-С.423-434.
58. Albers K., Pollock J., Simmons W., Ferris C. A V1-like receptor mediates vasopressin induced flank marking behavior in hamster hypothalamus //J. Neurosci.-1986.-Vol. 6, №7.-P. 2085-2089.
59. Ferris C., Meen D., Axelson J., Albers H. A vasopressin antagonist can reverse dominant / subordinate behavior in hamsters//Physiol. and Behav.-1986.-Vol. 31, №1.-P. 135-138.
60. Albers K., Pollock J., Simmons W., Ferris C. A V1-like receptor mediates vasopressin induced flank marking behavior in hamster hypothalamus //J. Neurosci.-1986.-Vol. 6, №7.-P. 2085-2089.
61. Burnard D., Veale W., Pittman D. Prevention of arginine-vasopressin-induced motor disturbances by a potent vasopressor antagonist //Behav. Res.-1986.- Vol. 1986, № 1.-P. 40-46.
62. Crine A., Buijs R. Electric footshocks differentially affect plasma and spinal cord vasopressin and oxytocin levels //Peptides.-1987.-Vol. 8, №2.-P. 243-246.
63. Onaka T., Hamamura H., Yagi K. Suppression of vasopressin secretion by classically conditioned stimuli in rats //Jap. J. Physiol.-1986.-Vol. 36, № 6.-P. 1261-1266.

64. Никонова А.Б., Титов С.А. Зависимость действия аргинин-вазопрессина на выработку условной реакции активного избегания от частоты подкрепления //Вестн. МГУ.Сер.16.-1988.-№3.С.24-27.
65. Brown R., King G. Arginine-vasotocin and aggression in rats //Peptides.- 1984.- Vol. 5, №6.-P. 1135-1138.
66. Веревкина С.В. Некоторые механизмы действия вазопрессина на поведение животных //Физиол.ж.СССР.-1987.-Т.73, №5.-С.85-90.
67. Albers K., Ferris C. Behavioral effects of vasopressin and oxytocin within the medial preoptic area of the golden hamster //Regul. Peptides.-1985.-Vol.12, №3.-P.257-260.
68. Caldwell J., Drago F., Prange A., Pedersen C. A comparison of grooming behavior potencies of neurohypophyseal peptides //Regul. Peptides.- 1986.- Vol. 14, №3.-P. 261-271.
69. Gaffori O., De Wied D. Further evidence for a dissociation of peripheral and central effects of vasopressin //Psychoneuroendocrinology.-1985.-Vol. 10, №4.-P. 439-444.
70. Petkov V., Rousseva S., Dinov S. Behavioral effects of piracetam in rats with isolation syndrome // Acta physiol. et pharmacol. bulg.-1984.-Vol. 10, № 3.-P. 3-9.
71. Petkov V., Getova D., Mosharraf A. A study of nootropic drugs for anti-anxiety action // Acta physiol. et pharmacol. bulg.-1987.-Vol. 13, № 4.-P. 25-30.
72. A8 Baumann P. Aggression and Selbstaggression als arztliches problem: biochemische und pharmakologische aspekte // Therapiewache Schweiz. - 1989. – Vol.5. - P. 5-10.
73. КОПЛИК Е.В. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ КРЫС К ЭМОЦИОНАЛЬНОМУ СТРЕССУ // ВЕСТНИК НОВЫХ МЕД. ТЕХНОЛОГИЙ.-2002-Т.IX, № 1- С.16-18.

74. ОРЛОВА Н.В., ФОЛОМКИНА А.А., БСУЯН А.С. ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В «ОТКРЫТОМ ПОЛЕ» НА СЛЕДУЮЩИЙ ДЕНЬ ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ УСЛОВИЙ ЭКСПЕРИМЕНТА // ЖВНД ИМ. И.П.ПАВЛОВА.- 2003- Т.53, № 2.- С. 243-244.
75. СЕРЕДИНИН С.Б., ВЕДЕРНИКОВ А.А. ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» // БЭБМ . - 1979.- Т.88, № 7.- С. 38-40.
76. СЕРЕДИНИН С.Б., ГУДИШЕВА Т.А., БОЙКО С.С. ЭНДОГЕННЫЙ ДИПЕПТИД ЦИКЛОПРОЛИЛГЛИЦИН ПРЯВЛЯЕТ СЕЛЕКТИВНУЮ АНКСИОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ У ЖИВОТНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ РЕАКЦИЕЙ СТРАХА // БЭБМ.- 2002.- Т.133, № 4.- С.417-419.
77. GOGOS J.A., MORGAN M., LUINE V. CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE-DEFICIENT MIX EXHIBIT SEXUALLY DIMORPHIC CHANGES SIN CATECHOLAMINE LEVELS AND BEHAVIOR // NATIONAL ACAD. SCIENCES OF USA.- 1998.- VOL. 95, № 17.-P.9991-9996.
78. Крупина Н.А. Новая модель экспериментального депрессивного синдрома: патофизиологические механизмы: Дис... д-ра. мед. наук. - М., 2000. - 35 с.
79. Rubin R. Psychoneuroendocrinology of affective disorders // Neuroendocrinol. Lett.-1987.- Vol.9, № 3. - P. 145.
80. Хананашвили М.М. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. - М.: Медицина, 1978. - 362 с.
81. ЧЕХОНИН В.П., БАКЛАУШЕВ В.П., КОЧАН Б.М. КАТЕХОЛАМИНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В МОЗГЕ И МОЧЕ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ // БЭБМ.- 2000 – Т.130, № 6.- С.223-227.

82. BELESLIN D.B., SAMARDZIC R., KRSTIC S K. 6-HYDROXYDOPAMINE-INDUCED AGGRESSION IN CATS: EFFECTS OF VENOUS DRUGS // PHARMACOL. BIOCHEM. AND BEHAV.-1986.-VOL. 24, № 6.- P. 1821-1823.
83. КОПЛИК Е.В. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ КРЫС К ЭМОЦИОНАЛЬНОМУ СТРЕССУ // ВЕСТНИК НОВЫХ МЕД. ТЕХНОЛОГИЙ.-2002-Т.IX, № 1- С.16-18.
84. SHOZO K. EFFECSTS NEUROTRANSMITTERS OR DRUGS ON THE VIVO REALESE OF DOPAMINE AND ITS METABOLITES // JAP. J. PHARMACOL.- 1986.- VOL.40.- № 1 .- P.57-67.
85. VAN REE M. ANTIPSYCOTIC SUBSTANCES AND DOPAMINE IN THE RAT BRAIN // EUR. J. PHARMACOL.- 1989.-VOL. 166, № 3.- P. 441-452.
86. BROWN C. DOPAMINE AUTORECEPTOR AGONISM DEFINED BY INHIBITION OF L-DOPA SYNTHESIS AND SPIPERONE-SENSITIVE EXPLORATORY LOCOMOTION // BRITISH. PHARMACOL. –1984.- VOL. 82, № 305.-P.305.
87. KELLEY.A.E. AMPHETAMINE, APOMORPHINE, AND INVESTIGATORY BEHAVIOR IN THE RAT // PSYCHOPHARMACOL. – 1986.- VOL. 88, № 1.- P. 66-74.
88. SCHWARTING R. DOPAMINE AND SEROTONIN METABOLISM IN BRAIN SITES IPSI- AND CONTRALATERAL TO DIRECTION OF CONDITIONED TURNING IN RATS // NEUROCHEM. – 1987.- VOL. 48, № 5. – P.1473-1479.
89. FIELDS J. RADIO-FREQUENCY ANALYSIS OF THE EFFECT OF HALOPERIDOL AND CYCLO (LEYCUL-GLYCYL) ON APOMORPHINE – INDUCED STEREOTYPY // PHARMACOL. BIOCHEM AND BEHAVIORAL.- 1986.- VOL.25, № 6.- P.1279-1284.

90. BUTKERAIT P. SCOPOLAMINE MODULATES APOMORPHINE – INDUCED BEHAVIOR IN RATS TREATED WITH HALOPERIDOL OR SCH 23390 // EUR. J. PHARMACOL.- 1988.-VOL. 148, № 2.- P. 269-272.
91. РАЕВСКИЙ К.С. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА // ВЕСТН. РОСС. АКАД. МЕД. НАУК.- 1998.- № 8.- С.19-24.
92. BELLEROCHE J.S., BRADFORD H.F. EVIDENCE FOR AN INHIBITORY PRESYNAPTIC COMPONENT OF NEUROLEPTIC DRUG ACTION // BRIT. J. PHARMACOL. -1981. - VOL. 72, №3. - P.427-433.
93. KAMER RUSSELL S., TURI ANTHONY R., SOLOMON PAUL R. INCREASED MESOLIMBIC DOPAMINE BINDING FOLLOWING CHRONIC HALOPERIDOL TREATMENT // PSYCHOPHARMACOLOGY.-1981.- VOL.72, №3.-P.261-263.
94. GORDON H., GLOPTON K., CURTIN J. C. CHRONIC AUTORECEPTOR BLOCKADE AND NEUROLEPTIC INDUCED DOPAMINE RECEPTOR HYPERSENSITIVITY // PHARMACOL. BIOHEM AND BEHAV. –1987.- VOL.26, № 2.-P.223-228.
95. ОРЛОВА Н.В., ФОЛОМКИНА А.А., БСУЯН А.С. ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В «ОТКРЫТОМ ПОЛЕ» НА СЛЕДУЮЩИЙ ДЕНЬ ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ УСЛОВИЙ ЭКСПЕРИМЕНТА // ЖВНД ИМ. И.П.ПАВЛОВА.- 2003- Т.53, № 2.- С. 243-244.
96. Громова Е.А. О роли биогенных моноаминов в механизмах памяти // Нейромедиаторные механизмы памяти и обучения.- Пущино, 1984.- С.3-26.
97. ЧЕХОНИН В.П., БАКЛАУШЕВ В.П., КОЧАН Б.М. КАТЕХОЛАМИНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В МОЗГЕ И МОЧЕ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ // БЭБМ.- 2000 – Т.130, № 6.- С.223-227.

100. BELESLIN D.B., SAMARDZIC R., KRSTIC S K. 6-HYDROXYDOPAMINE-INDUCED AGGRESSION IN CATS: EFFECTS OF VENOUS DRUGS // PHARMACOL. BIOCHEM. AND BEHAV.-1986.-VOL. 24, № 6.- P. 1821-1823.
101. Клуша В.Е. Пептиды-регуляторы функций мозга.-Рига:Зинантнэ,1984.-182с.

