ГАМКЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В РЕАЛИЗАЦИИ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ "ПРОПРОТЕНА": ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.А.Воронина, Г.М.Молодавкин, С.А.Сергеева, О.И.Эпштейн

Научно-производственная фирма "Материа Медика Холдинг", Москва

"Пропротен" — лекарственный препарат, содержащий сверхмалые дозы антител к белку S100, который является одним из важнейших регуляторов интегративной деятельности мозга и синаптических процессов. У беспородных крыс-самцов в условиях конфликтной ситуации пропротен (2.5 мл/кг), диазепам (2 мг/кг) и мексидол (100 мг/кг) при внутрижелудочном введении оказывают выраженное анксиолитическое действие, что выражается в достоверном увеличении числа наказуемых взятий воды. Антагонисты ГАМКергической передачи бикукуллин (блокатор $ГАМК_A$-рецептора) и пикротоксин (блокатор хлорного канала) вызывали проконфликтный, анксиогенный эффект, сопровождающийся снижением числа наказуемых взятий воды у контрольных животных. Введение пропротена на фоне блокады $ГАМК_A$-рецептора или хлорных каналов приводило к достоверному снижению антиконфликтного действия препарата. Аналогичное действие бикукуллин и пикротоксин оказывали на анксиолитический эффект диазепама и мексидола. Полученные данные предполагают участие ГАМКергической системы в реализации анксиолитического действия как диазепама и мексидола, так и пропротена.

Ключевые слова: *пропротен, белок S100, сверхмалые дозы, антитела к белку S100, анксиолитик, транквилизатор, диазепам, мексидол, ГАМКергическая передача*

Основной тормозный медиатор в ЦНС — ГАМК играет ведущую роль в патогенезе тревоги, судорог и других невротических и неврологических состояний. С усилением ГАМКергического торможения связывают механизм действия большинства применяемых в настоящее время анксиолитических препаратов [1].

Отечественный препарат "Пропротен" [6,7] представляет собой потенцированные по гомеопатической технологии сверхмалые дозы антител к белку S100 (ПАТ-S100; НПФ "Материа Медика Холдинг"), который является одним из важнейших регуляторов интегративной деятельности мозга и, как другие Ca^{2+}-связывающие белки, участвует в синаптических процессах [5,12]. Пропротен обладает широким спектром фармакологических эффектов, в том числе оказывает выраженное анксиолитическое, антистрессорное действие [11], снижает частоту реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, тормозит нейрональную активность в лимбической системе [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможного участия ГАМКергической системы в реализации анксиолитического эффекта пропротена по сравнению с бензодиазепиновым транквилизатором диазепамом и дневным транквилизатором мексидолом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 230-250 г (12 групп по 10 животных). Анксиолитическое действие пропротена, диазепама и мексидола исследовали с помощью метода конфликтной ситуации по Vogel, основанной на столкновении питьевой и оборонительной мотиваций, когда каждая попытка взятия животным воды наказывалась электроболевым раздражением [2,3]. Сначала у крысы вырабатывали сильное чувство жажды и навык получения воды из специальной поилки. Затем на 3-и сутки через 10 с после первого взятия воды из поилок на электродный пол камеры подавали постоянный ток силой 0.2 мА, так что каждое взятие воды становилось наказуемым и для удовлетворения жажды крысам надо было

преодолеть страх, развившийся в результате наказания. Регистрировали число наказуемых взятий воды за 10 мин.

Пропротен вводили по 2.5 мл/кг (0.25 мл/100 г массы тела). Для сравнения использовали диазепам по 2 мг/кг и мексидол в дозе 100 мг/кг (контроль — дистиллированная вода, 2.5 мл/кг). Вещества вводили интрагастрально однократно за 30 мин до эксперимента.

С целью блокады ГАМК$_A$-рецептора использовался его антагонист бикукуллин ("ICN Biomedicals Inc.") в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно, а для блокады хлорного канала ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса — пикротоксин ("ICN Biomedicals Inc".) в дозе 1 мг/кг. Бикукуллин или пикротоксин вводили внутрибрюшинно одновременно с введением пропротена, диазепама, мексидола или воды (в соответствующих группах)

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием *U* критерия Манна—Уитни и *t* критерия Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пропротен (2.5 мл/кг), диазепам (2 мг/кг) и мексидол (100 мг/кг) оказывали отчетливое анксиолитическое действие в условиях конфликтной ситуации, когда каждое взятие животным воды наказывалось болевым раздражением. Все препараты достоверно увеличивали число наказуемых взятий воды по сравнению с контролем: пропротен в 1.6 раза, диазепам в 1.5 раза и мексидол в 1.47 раза (таблица). Таким образом, в используемых дозах препараты оказывали сходный по выраженности эффект.

Введение животным бикукуллина — блокатора ГАМК-А-рецептора или пикротоксина — блокатора хлорного канала вызывало проконфликтный, анксиогенный эффект, что выражалось в снижении числа наказуемых взятий воды, соответственно, в 1.6 и 1.8 раза по сравнению с показателями контрольных животных (таблица).

При совместном введении пропротена и бикукуллина наблюдали ослабление антиконфликтного действия препарата: число наказуемых взятий воды снижалось в 1.76 раза по сравнению с одним пропротеном. Аналогичное действие бикукуллин оказывал на анксиолитические свойства диазепама и мексидола, значительно уменьшая (в 2 и 1.9 раза соответственно) число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации (таблица).

Таким образом, на фоне блокады ГАМК$_A$-рецептора, вызываемой бикукуллином, отмечается достоверное снижение антиконфликтного действия пропротена, также как и действия диазепама и мексидола.

Блокатор хлорных каналов пикротоксин, также как и бикукуллин, оказывал анксиогенное действие в условиях конфликтной ситуации. Комбинированное применение пикротоксина с пропротеном уменьшало в 1.67 раза транквилизирующий эффект последнего. Комбинация пикротоксина с диазепамом и мексидолом также приводила к существенному снижению показателя наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации, что свидетельствует об ослаблении анксиолитических эффектов препаратов.

Таким образом, при блокаде ГАМК$_A$-рецептора, вызываемой бикукуллином, и хлорного канала при введении пикротоксина отмечается достоверное снижение антиконфликтного действия диазепама, мексидола и пропротена, что позволяет предполагать вовлечение этих субъединиц ГАМК-бензодиазепинового хлорионофорного рецепторного комплекса в реализацию анксиолитического действия этих препаратов. Однако пути воздействия этих анксиолитиков на систему ГАМК различны.

Механизм действия бензодиазепиновых транквилизаторов, в том числе и диазепама, определяется их способностью непосредственно связываться с бензодиазепиновым рецептором, изменять конформацию аллостерически связанного с ним ГАМК$_A$-рецептора и в результате уси-

Влияние антагонистов ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса на анксиолитический эффект пропротена, диазепама и мексидола ($M \pm m$, n=10)

Вещество		Число наказуемых взятий воды
Контроль		528.1±73.4
Пропротен		740.0±108.4*
Диазепам		721.0±84.3*
Мексидол		748.2±101.4*
Бикукуллин	+вода	327.3±115.4*
	+пропротен	419.6±107.4$^+$
	+диазепам	353.6±74.1$^+$
	+мексидол	389.5±68.4$^+$
Пикротоксин	+вода	296.9±125.1*
	+пропротен	469.3±85.5$^+$
	+диазепам	304.8±95.4$^+$
	+мексидол	358.3±87.8$^+$

Примечание. *$p<0.05$ по сравнению: *с контролем, $^+$с эффектом пропротена, диазепама или мексидола без введения антагониста. n — количество животных в каждой группе.*

ливать частоту и продолжительность открытия хлорных каналов, что приводит к снижению нейрональной возбудимости и изменению синаптической передачи [1,4].

Мексидол, в отличие от диазепама, не является прямым агонистом бензодиазепинового рецептора, но это мембранный модулятор ГАМК$_A$-бензодиазепинового рецепторного комплекса, осуществляющий его направленную регуляцию через мембранно-рецепторное взаимодействие и усиливающий связь прямых агонистов с рецепторами [3].

Мозгоспецифический белок S100 принимает участие в процессах генерации и проведения нервного импульса, обеспечивает длительную постсинаптическую потенциацию, имеющую решающее значение для синаптических процессов [5,6,8]. Установлено, что нативная антисыворотка к белку S100 подавляет индукцию длительной постсинаптической потенциации в срезах гиппокампа, а пропротен модифицирует этот эффект [6,8,13]. Кроме того, в исследованиях на гигантских нейронах виноградной улитки показано, что пропротен обладает прямым мембранотропным действием и вызывает снижение амплитуды потенциала действия и максимальной проводимости [10].

Таким образом, можно предположить, что механизм анксиолитического действия пропротена связан с его способностью модифицировать функциональную активность мозгоспецифического белка S100 и с изменением синаптической передачи в лимбических структурах мозга, в том числе посредством модуляции мембранно-рецепторного взаимодействия на уровне ГАМК-А хлорионофорного рецепторного комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александровский Ю.А.* Пограничные психические расстройства. М., 2000.
2. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 126-130.
3. *Воронина Т.А.* // Психофармакол. и биол. наркол. 2001. № 1. С. 2-12.
4. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И.* Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград, 1999.
5. *Штарк М.Б.* Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона. Новосибирск, 1985.
6. *Штарк М.Б., Береговой Н.А., Старостина М.В. и др.* // Материалы XIII съезда психиатров России, октябрь 2000. М., 2000. С. 374.
7. *Эпштейн О.И.* // Бюл. СО РАМН. 1999. № 1. С. 132-149.
8. *Эпштейн О.И., Береговой Н.А., Сорокина Н.С. и др.* // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 127, № 3. С. 317-320.
9. *Эпштейн О.И., Воробьева Т.В., Берченко О.Г. и др.* // Там же. № 5. С. 547-549.
10. *Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.Л., Штарк М.Б.* // Там же. № 4. С. 466-477.
11. *Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А.* // Труды I Международного симпозиума “Стресс и экстремальные состояния”. Кара-Даг, Феодосия, 2002. С. 90-91.
12. *Heizmann C., Fritz G., Schafer B.W.* // Frontiers in Biosci. 2002. Vol. 7. P. 1356-1368.
13. *Lewis D., Teyler T.J.* // Brain Res. 1986. Vol. 383, N 1-2. P. 159-164.