

УДК 615.012.1:542.9 + 615.214

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ КАПАХ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЕЙ, У КРЫС

Семина И.И., Байчурина А.З., Шиловская Е.В.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Казань, e-mail: semina@mail.ru

У крыс, перенесших острую перинатальную гипоксию, при достижении 2 мес были отмечены мнемотропные нарушения на модели условной реакции пассивного избегания, развитие депрессивноподобного состояния на модели «поведенческое отчаяние», повышение активности MAO Б в головном мозге. Введение препарата КАПАХ (2-хлорэтокси-пара-N-диметиламинофенилфосфорилацетогидразид) в дозе 10 мг/кг подкожно в раннем постнатальном периоде (с 8 по 12 дни жизни) в течение 2 недель предупреждало развитие этих нарушений, исследуемые показатели у них не отличались от таковых у интактных животных. Мнемотропное действие КАПАХ сходно с эффектом лиганда нейрокининовых NK<sub>1</sub> рецепторов субстанции Р. Учитывая наличие аффинности у КАПАХ к нейрокининовым рецепторам, высказано предположение, что мнемотропный эффект КАПАХ, как и субстанции Р, реализуется через нейрокининовые NK<sub>1</sub> рецепторы. В механизме предупреждения развития депрессивноподобного состояния препаратом КАПАХ играет роль способность угнетать активность фермента MAO Б.

**Ключевые слова:** перинатальная гипоксия, мнемотропное действие, депрессивноподобное состояние, «поведенческое отчаяние», условная реакция пассивного избегания, субстанция Р, КАПАХ, фермент MAO Б

## TO THE QUESTION OF THE MECHANISM OF ACTION OF CAPAH IN PREVENTING THE DEVELOPMENT OF DISORDERS CAUSED BY PERINATAL HYPOXIA IN RATS

Semina I.I., Baychurina A.Z., Shilovskaya E.V.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: semina@mail.ru

In rats subjected to acute perinatal hypoxia, at the age of 2 months were marked memory and learning disorders in the passive avoidance test, depressive-like state on «behavioral despair» test, increased activity of MAO-B in the brain. Injections of CAPAH (2 chloroethoxy-para-N-dimethylaminophenylphosphorylacetylhydrazide) at a dose 10 mg/kg subcutaneously in the early postnatal period (from 8 to 12 days of life) within 2 weeks prevented development of these disorders, the studied parameters did not differ from those of intact animals. Mnemotropic action of CAPAH was similar to the effect of ligand of neurokinin NK<sub>1</sub> receptors – substance P. Due to affinity of CAPAH to neurokinin receptors, it was suggested that mnemotropic action of CAPAH like that of substance P is realized through neurokinin NK<sub>1</sub> receptors. In the mechanism of prevention of the development of depressive-like states by CAPAH the ability to inhibit the activity of the enzyme MAO B plays the role.

**Keywords:** perinatal hypoxia, mnemotropic action, depressive-like state, «behavioral despair», passive avoidance test, substance P, CAPAH, enzyme MAO B

Проведенными ранее исследованиями было установлено, что препарат КАПАХ (2-хлорэтокси-пара-N-диметиламинофенилфосфорилацетогидразид) улучшает обучение и память, проявляет нейропротективное и антидепрессивное действие на различных моделях психопатологических состояний у животных [5]. Было также показано, что КАПАХ обладает аффинностью к нейрокининовым NK<sub>1</sub> рецепторам и проявляет сходство с эффектами лиганда нейрокининовых NK<sub>1</sub> рецепторов субстанции Р (СР) в нервно-мышечном синапсе и центральной нервной системе (ЦНС) [2]. Нейрокининовые NK<sub>1</sub> рецепторы играют важную роль в процессах нейрональной пластичности, а субстанция Р, модулируя высвобождение первичных медиаторов путем воздействия через эти рецепторы, влияет на этапы формирования и консолидации памяти.

**Целью настоящей работы** явилось сравнительное изучение влияния препарата КАПАХ и СР на развитие поведенческих нарушений у крыс, перенесших перинатальную гипоксию, и выяснение некоторых механизмов реализации этих эффектов.

### Материалы и методы исследования

Острую перинатальную гипоксию моделировали согласно М.Я. Майзелису и соавт. [3]. Для этого 8 самок на 15-й день беременности помещали на 2 часа в барокамеру с разрежением воздуха, соответствующим высоте 8500 м. Крысята, матери которых были подвержены воздействию гипоксии, были разделены на 4 опытные группы по 10 животных: с 8 по 20 день жизни крысятам 1-й группы вводили КАПАХ в дозе 10 мг/кг подкожно; 2-й группы – СР в дозе 50 нМ/кг внутривенно, а 3-й группы – изотонический раствор натрия хлорида. Контрольным животным, матери которых не подвергались гипоксии (4-я группа), также вводили соответствующие

объемы изотонического раствора на тех же сроках. В 2-месячном (половозрелом) возрасте у животных оценивали процессы памяти и обучения на модели условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и наличие депрессивноподобного состояния на модели «поведенческое отчаяние» [8]. Выработку УРПИ осуществляли в экспериментальной камере, состоящей из 2-х отсеков: светлого и темного, снабженного электродным полом. В первый день опыта животное при заходе в темный отсек получало электрошоковое раздражение лап силой тока 0,6 мА. Во второй день в течение 3-х минут регистрировали латентный период захода крысы в темный отсек. Согласно методике «поведенческое отчаяние» в первый день эксперимента крыс помещали в стеклянный сосуд с уровнем воды 15 см,  $t = 21^\circ\text{C}$  на 15 минут. Во второй день в течение 5 минут оценивали общую длительность периодов неподвижности в сосуде.

Активность МАО Б в гомогенате головного мозга крыс определяли по методу Балаклеевского [1] через 24 часа после моделирования «поведенческого отчаяния».

Результаты экспериментов обработаны статистически с вычислением t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

У животных, перенесших перинатальную гипоксию, в половозрелом возрасте отмечалось снижение способности к обучению в условиях УРПИ, что проявлялось в укорочении латентного периода захода в темный отсек камеры (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ) на 2 день тестирования. Эти результаты согласуются с литературными данными [4]. Нами было также установлено, что у животных, подвергнутых перинатальному воздействию гипоксии, в половозрелом возрасте развивалось выраженное депрессивноподобное состояние: на модели «по-

веденческое отчаяние» длительность периодов неподвижности была в 1,5 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем у животных контрольной группы (табл. 1).

Применение в раннем постнатальном периоде препарата КАПАХ, так же, как и субстанции Р, предупреждало развитие отдаленных последствий перинатальной гипоксии на обучение и память. Так, длительность латентного периода захода в темный отсек камеры в условиях УРПИ на второй день тестирования у потомства крыс, которым вводили исследуемые препараты, не отличалась от показателей контрольных животных (табл. 1).

При анализе результатов исследования эффектов постнатального введения субстанции Р и КАПАХ на модели «поведенческое отчаяние» были выявлены их различия. Применение КАПАХ приводило к значительному укорочению периодов «замирания» крыс до показателей интактных животных, что обусловлено, вероятно, наличием в спектре психотропного действия КАПАХ антидепрессивной активности [10]. Применение субстанции Р не предупреждало развитие депрессивноподобного состояния у потомства.

С целью выявления возможных механизмов, которые могут иметь значение в развитии депрессивноподобного состояния и профилактическом эффекте КАПАХ на этой модели, нами была изучена активность фермента МАО-Б в коре головного мозга у крыс, подвергнутых перинатальной гипоксии. Наш выбор в пользу именно этого показателя обусловлен следующими доводами.

Таблица 1

Влияние постнатального применения КАПАХ и субстанции Р на воспроизведение УРПИ и длительность периодов неподвижности на модели «поведенческое отчаяние» у крыс, подвергшихся воздействию перинатальной гипоксии

Группы животных	Латентный период захода в темный отсек (с) $M \pm m$	Длительность периодов неподвижности (с) $M \pm m$
Контроль (интактные)	165,1 ± 14,7	175,2 ± 21,5
Перинатальная гипоксия	101,2 ± 12,4*	257,4 ± 20,6*
Перинатальная гипоксия + КАПАХ (10 мг/кг п/к) с 8 по 12 день жизни	159,6 ± 9,2**	169,8 ± 19,4**
Перинатальная гипоксия + субстанция Р (50 нМ/кг п/к) с 8 по 12 день жизни	170,1 ± 11,6**	233,5 ± 23,7*

Примечания:

\* – разница достоверна по отношению к контролю при  $p < 0,05$ ;

\*\* – разница достоверна по отношению к группе подвергнутых воздействию перинатальной гипоксии при  $p < 0,05$ .

Во-первых, у животных, подвергнутых воздействию перинатальной гипоксии, снижено содержание моноаминов в коре головного мозга, и это коррелирует с нарушениями психоэмоционального статуса [6]. Во-вторых, в развитии депрессивноподобного состояния у животных на данной модели основное значение имеет дефицит дофаминергической передачи [7, 9], а MAO Б принимает активное участие в окислительном деаминации дофамина. И, наконец, ранее нами было показано, что КАПАХ обладает MAO Б ингибирующей активностью, что является одним из механизмов реализации его антидепрессивного действия [10].

**Таблица 2**

Влияние КАПАХ на активность MAO Б мозга у крыс, подвергнутых перинатальной гипобарической гипоксии

Группы животных	Активность MAO (мк/М/кг/ч) M ± m
Контроль	498,1 ± 9,1
Перинатальная гипоксия	553,0 ± 13,0*
Перинатальная гипоксия ± КАПАХ	487,0 ± 13,8**

**Примечания:**

\* – разница достоверна при  $p < 0,05$  относительно контрольной группы;

\*\* – разница достоверна при  $p < 0,05$  относительно группы с перинатальной гипоксией.

Результаты наших экспериментов выявили повышение активности фермента в коре головного мозга крыс, подвергшихся воздействию перинатальной гипоксии, на 10,8% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными животными (табл. 2). У крыс, которым в постнатальном периоде вводили КАПАХ, активность MAO Б не отличалась от таковой у животных контрольной группы.

**Заключение**

Таким образом, на основании проведенного исследования можно предположить, что у животных, перенесших перинатальную гипоксию, мнотропные эффекты КАПАХ, как и субстанции Р, реализуются через нейрокининовые НК рецепторы. Способность же препарата КАПАХ предупреждать развитие депрессивноподобного состояния у этих животных связана отчасти с его способностью ингибировать фермент MAO Б.

**Список литературы**

1. Балаклеевский А.И. Колориметрический способ определения активности моноаминоксидазы в сыворотке крови // Лабораторное дело. 1976. – № 3. – С. 24.  
 2. Возможность реализации эффектов КАПАХ и субстанции Р через нейрокининовые рецепторы / Семина И.И., Бухараева Э. А., Шилова Е.В., Байчурин А.З., Гараев Р.С. // Бюлл. экспер. биол. – 2003. – Т.134, № 9. – С. 311–314.

3. Майзелис М.Я., Заблудовский А.Л., Шихов С.Н. О некоторых нейрохимических механизмах развития церебральных дизонтогенезов // Журн. невропатол. и психиатр. – 1983. – Т. 83, № 3. – С. 394–397.  
 4. Механизмы психотропного действия гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот / Семина И.И., Шилова Е.В., Тарасова Р.И., Тихонова Н.А., Байчурин А.З., Павлов В.А., Гараев Р.С. // Хим. фарм. журнал. – 2002. – Т.36, № 4. – С. 3–6.  
 5. Нейропротективное действие КАПАХ, представителя нового класса ноотропов-неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений / Семина И.И., Тихонова Н.А., Байчурин А.З., Тарасова Р.И., Павлов В.А., Гараев Р.С., Шилова Е.В. // Вестник РАМН. – 1999. – № 3 – С. 32–36.  
 6. Семенова Т.П., Козловская М.М., Медвинская Н.И. Восстановление с помощью гептапептида (синтетический дериват тафцина) когнитивных функций, нарушенных антенатальной гипоксией // Бюлл. экспер. биол. и медицины. – 1998. – Т. 125, № 3. – С. 289–292.  
 7. Трофимов С.С., Островская Р.У., Смольникова Н.М. Натрия оксидбутират нормализует функции центральной нервной системы у потомства крыс, подвергнутых гипобарической гипоксии во время беременности // Экспер. и клин. фармакол. – 1993. – Т. 56, № 6. – С. 8–11.  
 8. Cervo L., Griguna G., Samanin R. The role of the mesolimbic dopaminergic system in the desipramine effect in the forced swimming test // Eur. J. Pharmacol. – 1990. – Vol. 178, № 1. – P. 129–133.  
 9. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants // Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther. – 1977. – Vol. 229, № 2. – P. 327–336.  
 10. Rossetti Zvani L., Lai M., Hmaidan J. Depletion of mesolimbic dopamine during behavioral despair: partial reversal by chronic imipramine // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – Vol. 24, № 3. – P. 313–315.

**References**

1. Balakleevskij A.I. Kolorimetriceskij sposob opredelenija aktivnosti monoaminoksidazy v syvorotke krovi // Laboratornoe delo, 1976, no. 3, ph. 24.  
 2. Semina I.I., Buharaeva Je. A., Shilovskaja E.V., Bajchurina A.Z., Garaev R.S. / 'Vozmozhnost' realizacii jeffektov KAPAN i substancii R cherez nejrokininovyje receptory // Bjull. jeksp. biol., 2003, t. 134, no. 9, pp. 311–314.  
 3. Majzelis M.Ja., Zabłudovskij A.L., Shihov S.N. O nekotoryh nejrohimicheskikh mehanizmah razvitija cerebral'nyh dizontogenij // Zhurn. nevropatol. i psihiatr., 1983, t. 83, no. 3, pp. 394–397.  
 4. Semina I.I., Shilovskaja E.V., Tarasova R.I., Tihonova N.A., Bajchurina A.Z., Pavlov V.A., Garaev R.S. / Mehanizmy psihotropnogo dejstvija gidrazidov fosforilirovannyh karbonovyh kislot // Him. farm. zhurnal, 2002, t. 36, no. 4, pp. 3–6.  
 5. Semina I.I., Tihonova N.A., Bajchurina A.Z., Tarasova R.I., Pavlov V.A., Garaev R.S., Shilovskaja E.V. / Neiroprotektivnoe dejstvie KAPAN, predstavitelja novogo klassa nootropov-neantiholineraznyh fosfororganicheskikh soedinenij // Vestnik RAMN, 1999, no. 3, pp. 32–36.  
 6. Semenova T.P., Kozlovskaja M.M., Medvinskaja N.I. Vostanovlenie s pomoshh'ju heptapeptida (sinteticheskij derivat tafcina) kognitivnyh funkcij, narushennyh antenatal'noj gipoksiej // Bjull. jeksp. biol. i mediciny, 1998, t. 125, no. 3, pp. 289–292.  
 7. Trofimov S.S., Ostrovskaja R.U., Smol'nikova N.M. Natrija oksidbutirat normalizuet funkcii central'noj nervnoj sistemy u potomstva krys, podvergnutyh gipobaricheskoj gipoksii vo vremja beremennosti // Jeksp. i klin. farmakol., 1993, t. 56, no. 6, pp. 8–11.  
 8. Cervo L., Griguna G., Samanin R. The role of the mesolimbic dopaminergic system in the desipramine effect in the forced swimming test // Eur. J. Pharmacol. 1990. Vol. 178, no. 1. hh. 129–133.  
 9. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants // Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther. 1977. Vol. 229, no. 2, pp. 327–336.  
 10. Rossetti Zvani L., Lai M., Hmaidan J. Depletion of mesolimbic dopamine during behavioral despair: partial reversal by chronic imipramine // Eur. J. Pharmacol. 1993. Vol. 24, no. 3, pp. 313–315.

**Рецензенты:**

Валева И.Х., д.б.н., старший научный сотрудник, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань;  
 Зялялютдинова Л.Н., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань.  
 Работа поступила в редакцию 12.02.2015.