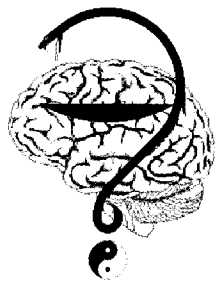


# Neuroscience for Medicine and Psychology



Пятый Международный Междисциплинарный Конгресс  
**НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ  
И ПСИХОЛОГИИ**

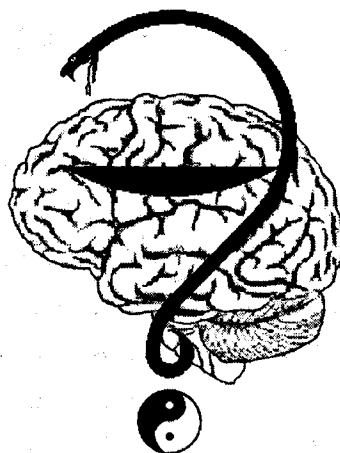
Школа-семинар  
**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ  
И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Fifth International Interdisciplinary Congress  
**NEUROSCIENCE FOR MEDICINE  
AND PSYCHOLOGY**



Судак, Крым, Украина, 3-13 июня 2009 года

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ИМ. И.П. ПАВЛОВА  
УРАН ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН  
ГУ НИ ИНСТИТУТ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. П.К. АНОХИНА РАМН  
ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОФИЗИКИ РАН  
UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICAL SCHOOL  
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.ГОРЬКОГО



ПЯТЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС  
**НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И  
ПСИХОЛОГИИ**

ШКОЛА-СЕМИНАР  
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И  
ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Судак, Крым, Украина, 3-13 июня 2009 года

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА

### ПОЧЕТНЫЙ ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

М.Г. Айрапетянц, акад. МАН, засл. деят. науки РФ (Россия)

### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Е.В. Лосева, д.б.н. (Россия)

## ПРОГРАММНЫЙ НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ

Э.Г. Акмаев, академик РАМН (Россия)

К.В. Судаков, академик РАМН (Россия)

E. Kobylansky, prof. (Israel)

Л.М. Чайлахян, чл.-корр. РАН (Россия)

Г.Р. Иваницкий, чл.-корр. РАН (Россия)

Г.А. Куликов, проф. (Россия)

В.В. Шульговский, проф. (Россия)

С.И. Сороко, чл.-корр. РАН (Россия)

В.Н. Казаков, академик АМН Украины  
(Украина)

А.М. Иваницкий, чл.-корр. РАН (Россия)

В.Г. Пинелис, проф. (Россия)

S.V. Karnup, D.Sc. (USA)

Е.А. Умрюхин, чл.-корр. РАМН (Россия)

М.А. Александрова, д.б.н. (Россия)

А.В. Сидоренко, проф. (Беларусь)

В.М. Ковальзон, д.б.н. (Россия)

W. Dimpfel (Germany)

В.Г. Скребицкий, чл.-корр. РАН и РАМН  
(Россия)

## РАБОЧИЙ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Елена Владимировна Лосева

Виктория Владимировна

Синельникова

Григорий Юрьевич Ватолин

117485, Москва, ул. Бутлерова 5а,

ИВНД и НФ РАН; к.415

Тел.: (495) 3348219;

Факс: (495) 3388500

Sergei V. Karnup, D.Sc.

University of Maryland and Medical

School, Baltimore, MD, USA

E-mail: [sudak2009@gmail.com](mailto:sudak2009@gmail.com)

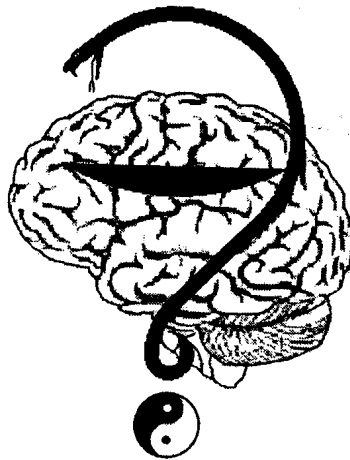
<http://brainres.narod.ru>

Рабочие языки – русский и английский

International Congress  
"Neuroscience for Medicine and Psychology"  
Sudak, Crimea, Ukraine, June 3-13, 2009

---

**RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES**  
**I.P. PAVLOV PHYSIOLOGICAL SOCIETY**  
**INSTITUTE OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND NEUROPHYSIOLOGY RAS**  
**P.K. ANOKHIN INSTITUTE OF NORMAL PHYSIOLOGY, RAMS**  
**INSTITUTE OF THEORETICAL AND EXPERIMENTAL BIOPHYSICS RAS**  
**UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICAL SCHOOL**  
**M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY**



**FOURTH INTERNATIONAL INTERDISCIPLINARY  
CONGRESS  
NEUROSCIENCE FOR MEDICINE AND  
PSYCHOLOGY**

**School-WORKSHOP  
NEW TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF  
NERVOUS SYSTEM DISEASES**

**Sudak, Crimea, Ukraine, June 3-13, 2009**

## ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

- Стрессы и неврозы, эффективные подходы к профилактике и терапии
- Память, мышление и сознание
- Нейронауки для психологии и разработки психологов для медицины
- Интегративная деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем
- Физиология сенсорных систем, использование экспериментальных данных в клинике
- Нейрофизиология двигательной системы
- Нейрорегуляция жизнедеятельности периферических органов
- Межклеточные взаимодействия в нервной системе
- Биологически-активные вещества – регуляторы функций нервной системы
- Генетические и молекулярно-биологические подходы в исследовании функций нервной системы
- Нейротрансплантация в эксперименте и клинике
- Экспериментальная и клиническая нейрофармакология
- Воздействие физических факторов различной природы на нервную систему
- Онтогенез нервной системы
- Нейродегенеративные заболевания и опухоли мозга.
- Нейробиология сна-бодрствования

### Школа-Семинар

**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

## TOPICS

- Stress and neurosis. Approaches to therapeutic treatment and prophylactics
- Memory, thought, consciousness
- Neuroscience for psychology. Psychologists for medicine
- Integrative activity of nervous, immune and endocrine systems
- Physiology of sensory systems. Application of experimental data in the clinics
- Neurophysiology of moving system
- Neuroregulation of peripheral organs
- Cellular interactions in the nervous system
- Biologically active substances – regulators of the nervous system functions
- Genetic and molecular-biological approaches in studies of the nervous system's functions
- Neurotransplantation in clinics and experiments
- Experimental and clinical neuropharmacology
- Effects of various physic factors on the nervous system
- Ontogenesis of the nervous system
- Neurodegenerative diseases and cerebral tumor.
- Neurobiology of sleep-wakefulness

### School-Workshop

**NEW TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF NERVOUS SYSTEM  
DISEASES**

**NEUROIMMUNITY INTERACTIONS IN PSYCHOEMOTIONAL STRESS-SYNDROME.  
GLUTAMAT AND GAMMA-AMINOBUTIRIC ACID ANTIBODIES**

Zaharova I.A., Vetrile L.A., Umriukhin A.E.<sup>1</sup>, Kravtsov A.N.<sup>1</sup>, Sotnikov S.V.<sup>1</sup>

Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, <sup>1</sup>P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology  
RAMS, Moscow, Russia, [izaharova\\_zia@mail.ru](mailto:izaharova_zia@mail.ru)

The psychoemotional stress effects on the interactions of nervous and immune systems. Earlier it was shown production autoantibodies to neurotransmitters at various pathological conditions of central nervous system [Evseev V.A., 2007]. It was found the antibodies to dopamine and serotonin modulation of the brain functions [Evseev V.A., 2007, Umriukhin A.E. et. al., 2007]. In the present work we have studied the possibility production and role of neurotransmitters autoantibodies in combined stress in rats. We used ELISA to define neurotransmitters autoantibodies in serum of the rats Vistar which were exposed repeated combined stress (1 hour immobilization on plate accompanied with low current electrical skin irritation) with 24 hours interval. It is shown that twice-repeated stress induced the synthesis of autoantibodies to serotonin, dopamine, norepinephrine, glutamate (GLU) and gamma-aminobutyric acid (GABA). High emotional-behavioural reaction to stress was accompanied with intensive production of autoantibodies to examination neurotransmitters. In the next stage of work we have studied the effects of active immunization with conjugated GLU – bovine serum albumin (BSA) and GABA – BSA on the development of stress-syndrome in the male mice C57BL/6. In the 7th day after the third immunization the mice were subjected combined stress (1 hour immobilization with immersing in cool water). Immunization of mice by antigens GLU - BSA and GABA – BSA induced the production of antibodies to GLU in a titer 1:256 and to GABA in a titer 1:32 - 1:64. It was shown that preventive immunization with conjugated GLU - BSA reduced most manifestation of stress-syndrome in the behavioral tests of open field and light-dark box, reduced painful sensitivity in the test «Hot plate», prevented change of weight of organs - markers (the spleen, the thymus, the adrenal glands), consequently GLU antibodies demonstrated the stress-protective effects. Antibodies to GABA did not influence development of stress. Thus it was shown in the first time the possibility of production of autoantibodies to neurotransmitters: serotonin, dopamine, norepinephrine, glutamate and GABA in combined stress in rats. Also our data indicate protective effect of GLU antibodies in the psychoemotional stress.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОИСКА СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ  
АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Зобов В.В.<sup>1,2</sup>, Петров К.А.<sup>1</sup>, Резник В.С.<sup>1</sup>

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, г. Казань, Россия, <sup>2</sup>Казанский государственный университет, г. Казань, Россия, [zobov@iopc.knc.ru](mailto:zobov@iopc.knc.ru)

Среди более 300 синтезированных четвертичноаммониевых производных урацила, ксантина, азаолиндина и аллоксанина выявлен новый класс высокоактивных ( $pl_{50}=9,0-11,0$ ), «необратимых» (неравновесный блок) и высокоизбирательных ингибиторов ацетилхолинэстеразы млекопитающих (АХЭ; соотношение констант ингибирования  $pl_{50}$  бутирилхолинэстераза достигает 100.000 крат) с необычно высокой терапевтической безопасностью ( $LD_{50}/ED_{50}=20,0-200,0$  при  $LD_{50}=1,0-1,5$  мг/кг). По избирательности некоторые соединения существенно превосходят BW284c51 - коммерческий эталонный ингибитор АХЭ (Sigma-Tech). Для одновременного проявления высокой антиацетилхолинэстеразной активности и терапевтической безопасности необходимы следующие особенности структуры N-гетероциклов: (1) наличие 2,4-диоксо-фрагмента; (2) плоский характер N-гетероцикла и связанные с этим ароматические свойства; (3) пять метиленовых групп между атомами азота N-гетероцикла и аммониевыми группами. Также имеет значение характер заместителей при «аммониевых головках» и при 5-м положении пиридинового фрагмента. Неожиданные различия в токсичности, антиацетилхолинэстеразной активности и терапевтической безопасности демонстрируют изомерные моно-аммониевые производные с  $\omega$ -аммониоалкильными группами при N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup> атомах 6-метилурацилового цикла, один из которых приближается по антиацетилхолинэстеразной активности к своему бис-аммониевому аналогу – бис[5(диэтил-о-нитробензиламмоний)пентил]-6-метилурацилдигбромида (соед. № 547). В целом переход от триэтил-(о-замещенный бензил-)аммонийбромид к соед. № 547 сопровождается ростом значений антиацетилхолинэстеразной активности на 6-7 порядков, снижением эффективной дозы в 10 раз и увеличением терапевтической безопасности в 10-15 раз. Установлено, что концентрация соед. № 547, вызывающая увеличение постоянной времени спада миниатюрных токов концевой пластинки, характерное для практически полного ингибирования функционального пула АХЭ, в синапсах диафрагмы в 20-100 раз больше, чем в синапсах локомоторных мышц (m.Extensor Digitorum и m.Soleus; крысы). Соед. № 547 практически не влияет на АХЭ сердца: разница в константах ингибирования АХЭ гомогенатов сердечной мышцы и m.EDL крысы достигает 10.000 крат. Таким образом, впервые показана принципиальная возможность разработки в классе избирательных ингиби-

торов АХЭ средств, действующих по механизму синапс-специфического ингибирования АХЭ с минимумом поражающих эффектов на жизненно-важные функции (дыхание, работа сердца и мозга).

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-01137-а, № 07-04-12097-офи, Президента РФ «Ведущая научная школа» НШ-4177.2008.4, Программами фундаментальных исследований ОХНМ-5 РАН и Президиума РАН № 19.

## THE MOLECULAR-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE SEARCH SELECTIVE ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS

<sup>1,2</sup>Zobov V.V., <sup>1</sup>Petrov K.A., <sup>1</sup>Reznik V.S.

<sup>1</sup>A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation,

<sup>2</sup>Kazan State University, Kazan, Russian Federation, zobov@iopc.knc.ru

A new class of highly active ( $pl_{50}=9,0-11,0$ ), "pseudo nonreversible" (unbalanced block) and highly selective mammalian acetylcholinesterase inhibitors (AChE; correlation of inhibition constants AChE/butyrylcholinesterase is up to 100.000 times) with unusually high therapeutic safety ( $DL_{50}/DE_{50}=20,0-200,0$  with  $DL_{50}=1,0-1,5$  mg/kg) is found among more than 300 synthesized quaternary-ammonium derivatives of uracil, xanthine, quinoxalindione, alloxazine. Some compounds are significantly surpass BW284c51 – commercial etalon inhibitor of AChE (Sigma-Aldrich) in the selectivity properties. For simultaneous display of high antiacetylcholinesterase activity and therapeutic safety the following features of structure N-heterocycle are necessary: (1) presence 2,4-dioxo-fragment; (2) flat character N-heterocycle and the aromatic properties connected to it; (3) five methyl groups between atoms of nitrogen N-heterocycle and ammonium groups. Also matters character of assistants at «ammonium heads» and at 5-th position of uracil fragment. Isomeric mono-ammonium derivatives with  $\omega$ -alkylammonium groups at N<sup>1</sup> and N<sup>3</sup> atoms of 6-methyluracil cycle, one of which comes nearer on activity to the bis-ammonium analogue - 1,3-bis[5(diethyl-o-nitrobenzylammonio)pentyl]-6-methyluracildibromide (agent No 547) - show unexpected distinctions in toxicity, antiacetylcholinesterase activity and therapeutic safety. As a whole transition from triethyl-(o-substituted benzyl)-ammoniumbromide to agent No 547 is accompanied by growth of values of antiacetylcholinesterase activity on 6-7 orders, decrease of effective dose in 1000 times and increase therapeutic safety at 10-15 times. We have found that the concentration of agent No 547, which causes an enhancement of time constant of decrease of miniature endplate current – it is characteristic to practically full inhibition of functional AChE pool –, in diaphragm synapses is 20-100 times bigger than in synapses of locomotory muscles (m.Extensor Digitorum Longus, m.Soleus; rats). Agent No 547 doesn't influence practically AChE of heart: the difference between the constants of AChE inhibition in homogenates of cardiac muscle and m.EDL of rats is up to 10.000. Thereby, the principal potential of new compounds development in a class of selective AChE inhibitors which function by the mechanism of synapse-specific inhibition of AChE with minimum of affects on life essential functions (inspiration, work of heart and brain) is shown at first.

The research is supported with grants RFBR No. 07-04-01137-a, No. 07-04-12097-ofi, with grant of Russian Federation President "The leading scientific school" SS-4177.2008.4, with Program No 5 Branch of General and Technical Chemistry of the Russian Academy of Sciences and with Program No 19 of Presidium of the Russian Academy of Sciences.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ГЛИО-НЕЙРОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СЕТЧАТКЕ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Зуева М.В., Цапенко И.В., Гринченко М.И.

ФГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий», visionlab@yandex.ru

В клиническую физиологию зрения нами внедрен метод оценки т.н. глиальных индексов, которые рассчитывают по отношению амплитуды b-волны ЭРГ на одиночные стимулы света к амплитуде ритмической ЭРГ (РЭРГ), регистрируемой на мелькания частотой 12Гц (индекс Кг). Поскольку клетки Мюллера играют значительную роль в генерации b-волны ЭРГ, но не принимают участие в формировании ответа сетчатки на частоту свыше 2-х Гц, предложенные индексы являются объективными функциональными критериями активности клеток Мюллера. Характер и степень отклонения от нормы Кг у больных с различной ретиальной патологией отражали изменения глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. Получены свидетельства ранней реакции клеток Мюллера при заболеваниях сетчатки различной природы и их роли в патогенезе пролиферативно-дистрофического процесса. РЭРГ – полифазный ответ, в котором стабильно регистрируется два позитивных пика P1 и P2. Наши исследования показали, что, также как и b-волна ЭРГ, P1 РЭРГ имеет преимущественно ON-природу, а P2, наиболее вероятно, - OFF-природу. Т.о., расчет глиальных индексов ранее выполнялся с помощью компонентов, отражающих только ON-активность сетчатки.

Учитывая данные литературы о различной степени метаболического глио-нейронального симбиоза для палочковой и колбочковой систем, а также о зависимости вклада ON- и OFF-нейронов сетчатки в генерацию РЭРГ при изменении частоты мельканий, целью дальнейших исследований было

Psychoemotional stress is accompanied by alterations of immune status in mammals [Korneva E.A. et al. 1987; Godbout J.P., Glaser R., 2006]. Studies of S.K. Sudakov (1980), K.V. Sudakov (2004) and other researches revealed significant individual differences in the resistance to stress. E.V. Koplík (2002) reported that behaviorally active rats are more resistant to stress than passive specimens.

The pathogenesis of stress-induced immune dysfunction involves a change in the cytokine profile and, particularly, in interleukin-1-beta activity (IL-1 $\beta$ ). Here we studied the effect of IL-1 $\beta$  on lymphoid structures of small intestine and mesenteric lymph nodes in rats with various behavioral parameters during emotional stress.

Experiments were performed on Wistar rats. The behavior of animals was recorded in the open-field test. IL-1 $\beta$  (5  $\mu$ g/kg, 10<sup>8</sup> U/mg) was injected intraperitoneally 1 h before stress (1-h immobilization and nociceptive stimulation) or 2 h before decapitation (control group). Morphofunctional characteristics of lymphoid structures in rats were evaluated by means of intraperitoneal treatment with Chinese ink (100 mg per 100 g body weight) and follow-up study of particle release into the wall of the jejunum and mesenteric lymph nodes.

Administration of IL-1 $\beta$  was followed by accumulation of Chinese ink in the mesenteric lymph nodes of stressed active and passive rats, which reflects the activation of immune functions under the influence of cytokine. Moreover, IL-1 $\beta$  contributed to the elimination of ink particles from the abdominal cavity into the wall of the jejunum in behaviorally active specimens.

Acute stress was accompanied by an increase in the content of ink particles in the mesenteric lymph nodes. These changes were particularly pronounced in active rats. As differentiated from passive animals, the release of Chinese ink from the abdominal cavity into the wall of the jejunum was increased in active specimens under stress conditions.

The accumulation of Chinese ink in the mesenteric lymph nodes was shown to decrease in active rats receiving IL-1 $\beta$  before stress exposure. These animals exhibited the increased elimination of ink particles from the abdominal cavity into the wall of the intestine. However, the amount of ink particles in the wall of the jejunum decreased in passive specimens of the IL-1 $\beta$ +stress group.

Our results illustrate the specific effect of IL-1 $\beta$  on functional activity of lymphoid structures in the gastrointestinal tract of rats with different prognostic resistance to emotional stress. Hence, individual-and-physiological characteristics of mammals should be taken into account during the use of IL-1 $\beta$  for the correction of stress-induced abnormalities in physiological functions.

This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation for Support of Leading Scientific Schools of Russia (grant No. NSh-3232.2008.4).

## НОВЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ОРГАНО- И ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫЕ СВОЙСТВА

Петров К.А., Ягодина Л.О., Зобов В.В., Никольский Е.Е., Бухараева Э.А.

Институт химии и физики, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Россия; Учреждение Российской академии наук Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН, Казань, Россия, kpetrov2005@mail.ru

Целью настоящего исследования было выявление особенностей взаимодействия региональной синаптической ацетилхолинэстеразы с представителями нового класса ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) - производных 6-метилурацила в синапсах дыхательной и локомоторной скелетной мускулатуры и исследование причин, обуславливающих более высокую устойчивость скелетной мускулатуры к воздействию производных 6-метилурацила. Установлено, что в синапсах межреберных мышц одно из наиболее активных производных 6-метилурацила (соединение №547) в мюллеровых концентрациях вызывало увеличение амплитуды и длительности миниатюрных токов синаптической пластинки, что свидетельствует об ингибировании функциональной синаптической ацетилхолинэстеразы. Однако внутренние межреберные мышцы оказались значительно более чувствительны к действию соединения № 547, чем локомоторные мышцы и диафрагма. При анализе секреции секреторного процесса в присутствии соединения № 547 установлено, что концентрации соединения, при которых наблюдались изменения вызванной квантовой секреции медиатора, в синапсах дыхательной мускулатуры также были значительно выше, чем в синапсах локомоторных мышц. Это позволяет полагать, что меньшая чувствительность процессов, контролирующая вызванную секрецию медиатора в дыхательной мускулатуре, вносит вклад в обеспечение высокого показателя фармакологической безопасности данного соединения в экспериментах *in vivo*. При исследовании действия соединения № 547 на работу сердечной мышцы оказалось, что длительность и ритм действия потенциала действия в правом предсердии крысы, не изменялись в присутствии соединения №547 в диапазоне концентраций от 1 до 100 нМ. Сопоставление кинетики реакции, вызываемой АХЭ в гомогенатах скелетной (m. extensor digitorum longus) и сердечной мускулатуры крысы показало, что в отличие от «классических» ингибиторов АХЭ армина и прозерина, которые оказывали одинаковое по величине ингибирующее воздействие на АХЭ сердечной и скелетной мускулатуры, соединение 547 демонстрировало константу ингибирования на 4 порядка меньшую для скелетной мускулатуры, чем для сердечной. Таким образом, низкая чувствительность миокарда к этому соединению в



электрофизиологических экспериментах не связана с меньшей доступностью АХЭ сердца по сравнению с АХЭ скелетных мышц, а реакция, катализируемая АХЭ сердца, действительно, в значительной степени менее подвержена ингибированию соединением № 547, что может указывать на возможную тканеспецифичность действия данного препарата.

Поддержано грантами РФФИ: 07-04-01137, 07-04-12097, Ведущая научная школа НШ-4177.2008.4

### NEW CLASS OF ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS WHICH REVEALS ORGAN AND TISSUE SPECIFIC PROPERTIES

Petrov K.A., Yagodina L.O., Zobov V.V., Nikolsky E.E., Bukharaeva E.A.

Arbuzov Institute of Organic and Physical chemistry of Russian Acad. Sci., Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics of Russian Acad. Sci. Kazan, Russia

The aim of this study is analysis of peculiarities of interaction of functional synaptic AChE with alkylammonium derivatives of 6-methyluracil in synapses of respiratory and locomotor skeletal muscles and the revealing of factors responsible for higher resistance of respiratory muscles to the action of 6-methyluracil derivatives. The studies performed showed that the action of nanomolar concentration compound 547 in the synapses of external intercostal muscles resulted in the enhancement of the amplitude and decay time constant of miniature endplate currents that testifies to the essential inhibition of functional AChE. However, internal intercostals muscles were revealed to be much more resistant to the action of compound № 547 as compared with locomotor muscles and diaphragm. When analyzing the changes in the secretory process we found also that the compound № 547 produced the changes of the intensity of evoked quantal release of neurotransmitter in the respiratory muscles at the concentrations higher than in the locomotor synapses. There are good grounds to believe that the lower sensitivity of processes regulating the evoked secretion of neurotransmitter in the respiratory muscles contribute to the maintenance of high level of pharmacological safety of compound №547 in the *in vivo* experiments. When studying the effects of compound №547 on the cardiac muscle functioning, we showed that the duration and rhythm of sequence of action potentials in rat right atrium did not change under compound № 547 in the concentration range from 1 to 100 nM. Comparison of kinetics of chemical reactions catalyzing by AChE in homogenates of skeletal (m. extensor digitorum longus) and cardiac muscles of rat revealed that the constant of inhibition for compound № 547 was 4 orders less in skeletal muscle than in the cardiac one unlike the "classical" AChE inhibitors armin and neostigmine which produce the comparable action on both cardiac and skeletal AChE. Thus, minor sensitivity of myocardium to the compound № 547 in the electrophysiological experiments cannot be explained by lower accessibility of heart AChE as compared with AChE of skeletal muscles and the reaction catalyzed by heart AChE is indeed less exposed to the inhibition by compound № 547 that may suggest the possible tissue specificity of given compound.

Supported by grants RFBR: 07-04-01137, 07-04-12097; Leading scientific school 4177.2008.4.

### ВЛИЯНИЕ ТЕНОТЕНА ДЕТСКОГО НА ПОВЕДЕНИЕ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС, ВЫЯВЛЕННОЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Петров В.И., Бугаева Л.И., Денисова Т.Д., Текутова Т.В., Хейфец И.А.<sup>1</sup>, Белопольская М.В.<sup>1</sup>, Дугина Ю.Л.<sup>1</sup>, Сергеева С.А.<sup>1</sup>, Эпштейн О.И.<sup>1</sup>

ГОУ ВПО ВолГМУ Росздрава, Волгоград; <sup>1</sup> - ООО НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва, Россия, [BelopolskayaMV@materiamedica.ru](mailto:BelopolskayaMV@materiamedica.ru)

**Введение.** В предыдущих доклинических исследованиях было показано, что тенотен детский (антитела к белку S100 в разведениях C12+C30+C50) обладает анксиолитическими, антидепрессивными, ноотропными свойствами у неполовозрелых крыс, а также эффективен у экспериментальной модели синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

**Цель исследования.** Оценка влияния тенотена детского на поведение половозрелых и неполовозрелых крыс в ходе изучения острой и хронической токсичности.

**Материалы и методы.** Острую токсичность изучали на 60 беспородных половозрелых крысах (30 самцов и 30 самок, в возрасте 3-4 мес., массой 180-220 г) и 60 неполовозрелых беспородных крысах (30 самцов и 30 самок, возраст 6-7 недель, массой 65-80г). Тенотен детский и дистиллированную воду (контроль) вводили внутривентрикулярно в дозах 20 мл/кг (взрослым крысам) и 25 мл/кг (крыскам) двукратно с интервалом 2 часа. Хроническую токсичность изучали на 160 беспородных половозрелых крысах (80 самцов и 80 самок, в возрасте 3-4 мес., массой 160-220 г) при внутривентрикулярном 6-ти месячном введении препарата в дозах 2,5 мл/кг и 15 мл/кг и 180 неполовозрелых беспородных крысах (90 самцов и 90 самок), которым препарат вводили в дозе 1,5 мл/кг с 4 по 19 дни жизни внутривентрикулярно (в связи с невозможностью внутривентрикулярного введения препарата новорожденным крыскам), с 20-го по 60 дни жизни - внутривентрикулярно. Поведение животных оценивали в тесте «открытое поле» (ОП), тесте Хандерсона и по выработке рефлекса пассивного избегания (УРПИ) в конце курса введения тенотена детского.

**Результаты.** При изучении острой токсичности на половозрелых и неполовозрелых особях показано, что тенотен детский в течение первых 2 часов после введения снижал эмоциональные реак-