

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОЛЕПТИКОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИПЕПТОИДНОГО АНАЛОГА НЕЙРОТЕНЗИНА ГЗР-123

Л. С. Гузеватых, Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Н. И. Зайцева, Т. А. Воронина¹

Исследована нейротропная активность трипептоидного аналога нейротензина ГЗР-123. Показано, что соединение (0,8 мг/кг внутривнутрибрюшинно) проявляет активность в тестах вертикализации, стереотипии и гиперактивности, вызванных апоморфином, а также стереотипии и тесте нарушения экстраполяционного избавления, вызванных *L*-ДОФА. Соединение не вызывает мышечной релаксации, нарушения равновесия и координации движения, не влияет на уровень эмоциональности и тревожности. В дозах, в 1250 раз превышающих эффективную по дофамин-зависимым тестам, ГЗР-123 не оказывает каталептогенного и токсического действия.

Ключевые слова: атипичный нейролептик, сульпирид, нейротензин, *N*-капроилпролилтирозин

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ведется активный поиск пептидных соединений с нейролептической активностью. Установлено, что эндогенный пептид нейротензин обладает некоторыми свойствами, характерными для атипичных нейролептиков. На основании того, что пептидный аналог сульпирида Pro-Туг совпадает по структуре с дипептидным фрагментом нейротензина (NT₁₀₋₁₁), и исходя из положения, что β-поворотная конформация является биологически активной конформацией активного фрагмента нейротензина NT₈₋₁₃, был синтезирован и изучен ряд производных *N*-ацилпролилтирозинов, как потенциально активных веществ с нейролептикоподобным действием. Было проведено фармакологическое изучение новых трипептоидных аналогов нейротензина в тесте апоморфиновой вертикализации. Среди них выявлено наиболее активное соединение — метиловый эфир *N*-капроилпролилтирозина (ГЗР-123) [3, 8, 15].

Целью данного исследования являлось изучение широкого спектра фармакологической активности наиболее активного соединения группы *N*-ацилпролилтирозинов — метилового эфира *N*-капроилпролилтирозина (ГЗР-123) в ряде дофамин-зависимых тестов, выявляющих нейролептическую активность, а также оценка побочных эффектов соединения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 1026 беспородных мышах и 914 беспородных крысах. ГЗР-123 растворяли в дистиллированной воде с добавлением твин-80 и вводили

внутрибрюшинно за 10 мин до тестирования или введения анализаторов изучаемых медиаторных систем.

Тест вертикализации, вызванной апоморфином, проводили на мышах. Апоморфина гидрохлорид (5 мг/кг) вводили подкожно за 10 мин до тестирования. Интенсивность вертикальной активности оценивали по 4-балльной шкале [2]. Тест стереотипии, вызванной апоморфином или *L*-ДОФА, проводили на крысах. Стереотипию вызывали либо мадопаром (100 мг/кг *L*-ДОФА + 25 мг/кг бензеразид — ингибитора периферической декарбоксилазы ароматических аминокислот), либо апоморфином (0,75 мг/кг) подкожно. Интенсивность стереотипии (через 1 ч после *L*-ДОФА либо через 20 мин после апоморфина) оценивали по 4-балльной шкале [4]. Тест гиперактивности, вызванной фенамином или апоморфином, проводили на мышах, которых помещали группой по 10 животных на 30 мин в камеру многоканального регистратора двигательной активности Opto-Varimex (США) через 15 мин после введения либо фенамина (5 мг/кг), либо апоморфина (5 мг/кг) под кожу. Тест гипоактивности, вызванной апоморфином, проводили на крысах, помещаемых в открытое поле через 10 мин после введения апоморфина (0,1 мг/кг подкожно) [6]. Тест экстраполяционного избавления [1] также проводили на крысах. Мадопар (125 мг/кг внутривнутрибрюшинно), вводили за 1 ч до тестирования. Влияние на гексеналовый сон исследовали на мышах. Определяли процент уснувших животных и длительность сохранения бокового положения (в мин) после введения гексенала (30 мг/кг внутривнутрибрюшинно) [17]. Изучение каталептогенного действия проводили на крысах. Интенсивность каталепсии оценивали по 3-балльной шкале на установке Morgurgo [12]. Для оценки антикаталептогенного действия веществ использовали каталепсию,

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) Института фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

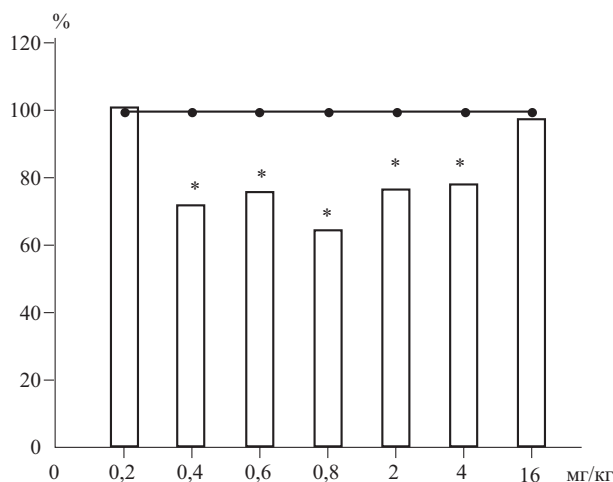


Рис. 1. Влияние ГЗР-123 на выраженность вертикализации, вызванной апоморфином.

Линией обозначена интенсивность вертикализации в группах активного контроля, получавших апоморфин (5 мг/кг подкожно). Столбики — ГЗР-123 + апоморфин 5 мг/кг. Высота столбиков отражает в процентах интенсивность вертикализации при предварительном введении различных доз ГЗР-123 (относительно показателей групп активного контроля). * — достоверные отличия от группы активного контроля (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни (U-test)), $p < 0,05$.

вызванную галоперидолом (1 мг/кг внутривенно). Влияние на двигательную активность и ориентировочно-исследовательскую реакцию изучали в тесте открытого поля (2 мин) и в камере Opto-Varimex (10 мин) на крысах. При оценке миорелаксантного действия в тесте горизонтальной проволоки учитывали число крыс в группе (в процентах), зацепившихся за проволоку в течение 1 мин. При оценке миорелаксантного действия и влияния на координацию движения в тесте вращающегося стержня крыс помещали на горизонтальный стержень (диаметр 3 см, скорость вращения 1 об/мин, экспозиция 2 мин). Оценка влияния на уровень тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта проводилась на крысах [11]. При оценке влияния на уровень эмоциональности использовали модифицированную методику Brady и Nauta [5]. Оценку антидепрессантной активности в тесте неизбежного плавания проводили на мышах в установке Porsolt [13] в течение 5 мин. Оценку острой токсичности проводили на мышах, гибель которых регистрировали в течение 24 ч после введения ГЗР-123 внутривенно. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (U-test) и альтернативного метода Фишера (F-test).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте вертикализации, вызванной апоморфином, ГЗР-123 в дозах от 0,4 до 4 мг/кг значительно ослаблял его эффект (рис. 1). Кривая дозо-зависимости имела куполообразную форму, характерную для действия пепти-

дов. По уровню эффективных доз ГЗР-123 (ED_{50} 0,5(0,4 – 0,7)) значительно превосходит атипичный нейролептик сульпирид (ED_{50} 7,4(4,0 – 13,7)) и занимает промежуточное положение между клозапином (ED_{50} 1,71(1,21 – 2,41)) и галоперидолом (ED_{50} 0,03(0,02 – 0,04)) [15]. В тесте стереотипии, вызванной апоморфином, предварительное введение ГЗР-123 в дозе 0,8 мг/кг приводило к достоверному уменьшению (на 52%) числа стереотипных движений. Изучение ГЗР-123 в тесте стереотипии, вызванной L-ДОФА, показало, что в дозе 0,2 мг/кг наблюдается полное исчезновение стереотипных движений. В тесте экстраполяционного избавления, основанного на нарушении способности к подныриванию под влиянием дофаминопозитивных веществ, в частности мадопара [1], в группе пассивного контроля 85% животных проявляет способность к подныриванию. При введении мадопара способность к подныриванию сохраняется только у 20% крыс. ГЗР-123 в дозе 0,2 мг/кг, ослабляя степень этого нарушения, восстанавливал способность к подныриванию у 50% крыс ($p > 0,05$ по отношению к активному контролю). Увеличение дозы ГЗР-123 до 4 мг/кг приводило к восстановлению нарушенного подныривания у 60% животных ($p < 0,05$). Фенамин увеличивал двигательную активность на 637% относительно активности группы интактных животных (пассивного контроля). ГЗР-123 в дозе 0,8 мг/кг, введенный за 10 мин до фенамина, незначительно ослаблял степень этой активации (увеличение двигательной активности на 556% относительно пассивного контроля).

Приведенные результаты свидетельствуют о способности ГЗР-123 ослаблять нарушения поведения, вызванные стимуляторами постсинаптических дофаминовых рецепторов. Одним из тестов, характеризующих влияние на пресинаптические рецепторы, является тест гипоактивности, вызванной апоморфином в малых дозах. При введении апоморфина в дозе 0,1 мг/кг двигательная активность крыс в открытом поле достоверно снизилась. ГЗР-123 (0,8 мг/кг за 10 мин до апоморфина) не изменял выраженности эффекта апоморфина. Эти данные позволяют предположить, что ГЗР-123 в использованной дозе не влияет на взаимодействие дофаминового агониста с пресинаптическими рецепторами.

Потенцирование наркотического действия барбитуратов свойственно многим нейролептикам. В исследованной дозе гексенал вызывал сон у 46,5% мышей. ГЗР-123 в условиях его предварительного введения в дозе 4 мг/кг увеличивал процент уснувших животных до 71 ($p < 0,05$).

Одним из характерных проявлений действия типичных нейролептиков является каталепсия. ГЗР-123 в дозах 20, 200 и 500 мг/кг (внутривенно) не вызывал каталепсии у крыс. Таким образом, даже при увеличении дозы, минимально эффективной по тесту апомор-

финовой вертикализации, в 1250 раз ГЗР-123 не вызывает каталепсию. ГЗР-123 не только не обладает каталептогенным эффектом, но и достоверно уменьшает выраженность катаlepsии, вызванной галоперидолом (рис. 2).

Поскольку некоторые антидепрессанты (например, имипрамин) обладают подобным антикаталептогенным действием, а сульпирид обладает антидепрессантной активностью, ГЗР-123 был изучен в тесте неизбегаемого плавания у мышей. В дозах 0,4; 0,8; 2 и 4 мг/кг соединение не только не укорачивало время иммобилизации, но даже вызывало его достоверное ($p < 0,05$) повышение (на 121, 125, 118 и 117% соответственно). Таким образом, ГЗР-123 в этом тесте не проявлял признаков антидепрессантной активности, что характерно для действия многих нейролептиков.

Большинство типичных нейролептиков оказывают седативное действие в дозах, проявляющих антидофаминовую активность. ГЗР-123 в дозе 0,8 мг/кг не изменял двигательную активность в тесте открытого поля и в установке Opto-Varimex. ГЗР-123 в дозе 0,8 мг/кг не вызывал мышечной релаксации, нарушения равновесия и координации движений в тестах вращающегося стержня и горизонтальной проволоки. Не было отмечено влияния ГЗР-123 на уровень эмоциональности и тревожности в тесте приподнятого лабиринта.

ГЗР-123 в дозах до 500 мг/кг не вызывает гибели животных в течение 24 ч после введения. Если учесть, что минимальная доза этого соединения по тесту апоморфиновой вертикализации составляет 0,4 мг/кг, можно заключить, что при превышении этой дозы в 1250 раз соединение не оказывает токсического действия на организм. Следует подчеркнуть, что для сульпирида, который проявляет антагонизм с апоморфином в дозе 16 мг/кг, уровень токсических доз составляет 250 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о большей терапевтической широте ГЗР-123.

Из сравнения профиля активности ГЗР-123 и его химических прототипов (сульпирида и нейротензина) следует, что ГЗР-123 проявляет определенное сходство с ними, однако, не имитирует полностью их эффекты (таблица). В отличие от типичных нейролептиков ГЗР-123 не вызывает седации, миорелаксации, нарушения моторного контроля, изменения уровня тревожности и эмоциональности. В этом отношении ГЗР-123 сходен с большинством атипичных нейролептиков, например, сульпиридом и клозапином, однако, он превосходит последние по уровню эффективных доз в дофамин-зависимых тестах. Совокупность полученных данных позволяет охарактеризовать ГЗР-123, как потенциальный нейролептик со своеобразным спектром действия и низкой токсичностью, что делает целесообразным его дальнейшее изучение.

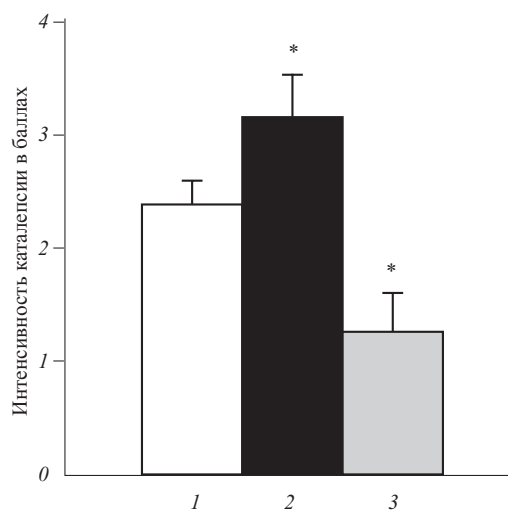


Рис. 2. Влияние ГЗР-123 и сульпирида на выраженность галоперидоловой катаlepsии.

Высота столбиков отражает в баллах, относительно показателей группы активного контроля, интенсивность катаlepsии. Светлый столбик — интенсивность катаlepsии, вызванной галоперидолом в дозе 1 мг/кг (в/б); темный — влияние сульпирида (16 мг/кг, в/б) на интенсивность катаlepsии, вызванной галоперидолом (1 мг/кг, в/б); серый — влияние ГЗР-123 (4 мг/кг, в/б) на интенсивность катаlepsии, вызванной галоперидолом (1 мг/кг, в/б).

* — достоверные ($p < 0,05$) отличия от контрольной группы, получавшей только галоперидол (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни (U-test)).

ВЫВОДЫ

1. ГЗР-123 (метилвый эфир N-капроилпролилтирозина), отобранный из ряда трипептоидных аналогов нейротензина N-ацилпролилтирозинов, проявляет нейролептикоподобную активность в тестах вертикализации, стереотипии и гиперактивности, вызванных апоморфином, а также стереотипии и нарушения экстраполяционного извлечения, вызванных L-ДОФА. По уровню эффективных доз ГЗР-123 значительно пре-

Сравнение профиля активности ГЗР-123, сульпирида и нейротензина в дофамин-зависимых тестах

Тест	ГЗР-123	Сульпирид	Нейротензин
Апоморфиновая вертикализация	↓	↓	↓ [10]
Апоморфиновая гиперактивность	↓	↓ [7]	↓ [9]
Фенаминовая гиперактивность	0	↓ [16]	↓ [9]
Апоморфиновая стереотипия	↓	↓ [7]	0 [9]
Апоморфиновая гипoaктивность	0	↓ [14]	↓ [9]
Стереотипия, вызванная L-ДОФА	↓	↓	данных нет
Нарушения в ТЭИ, вызванные L-ДОФА	↓	↓	данных нет

Примечание. 0 — отсутствие эффекта; ↓ — ослабление эффекта дофаминомиметика.

восходит атипичный нейролептик сульпирид и занимает промежуточное положение между клозапином и галоперидолом.

2. В дозах, проявляющих антидофаминергическое действие, ГЗР-123 не изменяет уровень двигательной активности, не влияет на уровень эмоциональности и тревожности. Будучи введен в дозах, превышающих антидофаминергические в 500 – 1250 раз, ГЗР-123 не обладает каталептогенным действием, характерным для типичных нейролептиков, но проявляет антикаталептогенный эффект. В этих дозах соединение не проявляет признаков общей токсичности.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 99 – 04 – 48477а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Бондаренко, *Бюл. exper. биол.*, **110**(11), 506 – 508 (1990).
2. Л. С. Гузеватых, *Дис. канд. биол. наук*, Москва (2000).
3. S. B. Seredenin, T. A. Voronina, T. A. Gudasheva, et al., Пат. РФ 2091390 (1997); *Chemical abstracts Author Index*, 125, 453A (1998).
4. L. K. Blumstein, J. N. Crawley, L. G. Davis, et al., *Brain Res.*, **404**(1 – 2), 293 – 300 (1987).
5. J. V. Brady and W. J. Nauta, *J. Compar. Physiol. Psychol.*, **46**(3), 339 – 341 (1953).
6. G. Di Chiara, M. L. Porceddu, L. Vargiu, et al., *Nature.*, **264**, 564 – 567 (1976).
7. R. Frussa-Filho and J. Palermo-Neto, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **23**(5), 463 – 472 (1990).
8. T. A. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 284 – 290 (1998).
9. F. B. Jolicoeur, G. De Michele, A. Barbeau, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **7**, 385 – 390 (1983).
10. F. B. Jolicoeur, M. A. Gagne, R. Rivest, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **38**(2), 463 – 465 (1991).
11. R. G. Lister, *Psychopharmacol.*, **92**, 180 – 185 (1987).
12. C. Morpurgo, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **137**(1 – 2), 92 – 96 (1962).
13. R. D. Porsolt, *Biomedicine*, **30**(3), 139 – 140 (1979).
14. L. Stahle and U. Ungerstedt, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **25**, 473 – 480 (1986).
15. M. Vasse, P. Protais, J. Costentin, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **329**, 108 – 116 (1985).
16. I. M. White, M. T. Ciancone, J. L. Haracz, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **41**(1), 29 – 35 (1992).
17. C. A. Winter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **94**, 7 – 11 (1948).

Поступила 21. 01.2001

NEUROLEPTIC-LIKE ACTIVITY OF THE TRIPEPTOID NEUROTENSIN ANALOG GZR-123

L. S. Guzevatykh, R. U. Ostrovskaya, T. A. Gudasheva, N. I. Zaitseva, and T. A. Voronina

Laboratory of Psychopharmacology, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The neurotropic activity of GZR-123, a tripeptoid neurotensin analog was studied. It was found that the drug (0.8 mg/kg, i.p.) is capable of attenuating the apomorphine-induced climbing, stereotypy, and hyperactivity (locomotion) in mice, the apomorphine and L-DOPA induced stereotypy in rats, and the L-DOPA induced impairment of extrapolatory escape in rats. The same dose neither induce myorelaxation, violated coordination of movements, and sedation, nor affected the emotional and anxiety levels. At a dose 1250 times the ED₅₀ for apomorphine and L-DOPA dependent tests, GZR-123 did not cause acute toxicity and did not provoke catalepsy.