

## ДЕЙСТВИЕ НЕСЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА МЕЛАНКОРТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ PT-141 НА ВЫРАБОТКУ ХИМИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА АДДИКЦИИ

Бороухина И.О., Бубнова П.Д., Тиссен И.Ю.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** меланокортиновая система, нейропептидный механизм аддикции, бремеланотид, PT-141.

**Резюме:** в данной работе представлены результаты фармакологического анализа участия бремеланотида, (далее PT-141) в экспериментальной модели аддикции у крыс. Для достижения результата использовались половозрелые крысы-самцы линии Вистар, 9 в экспериментальной группе, подвергавшиеся введению PT-141 и 9 в контрольной группе, которым вводился изотонический раствор. В качестве модели экспериментального состояния использовалась методика выработки условной реакции предпочтения места (УРПМ). Для выработки УРПМ бремеланотида у крыс использовали двухкамерную установку с гладким и сетчатым полами. В ходе эксперимента у 7 крыс из 9 выработалась УРПМ к PT-141 после внутрибрюшинного введения. Анализируя результаты исследования, можно утверждать, что полученные данные свидетельствуют о вовлеченности меланокортиновой системы в работу подкрепляющих систем мозга, а также позволяют нам предположить, что PT-141 способен вырабатывать УРПМ самостоятельно.

**Resume:** this study presents the results of a pharmacological analysis of the involvement of bremelanotide, (PT-141) in an experimental model of addiction in rats. To achieve the result, sexually mature male Wistar rats were used, 9 in the experimental group administered PT-141 and 9 in the control group administered an isotonic saline. The conditioned place preference reaction (CPP) was used as a model of the experimental condition. A two-chamber setup with a smooth and a grid floor was used to induce Bremelanotide CPP in rats. In the experiment, 7 rats out of 9 showed an CPP of PT-141 after intraperitoneal injection. Analyzing the results, we can confirm that the data show the involvement of the melanocortin system in the brain reward system, and also allow us to assume that PT-141 is able to produce the CPP independently.

**Актуальность.** Меланокортиновая система играет важнейшую роль в формировании многочисленных физиологических и патологических процессов. Неселективный агонист меланокортиновых рецепторов бремеланотид (PT-141), известный под торговой маркой Vyleesi, используется в качестве лекарства при половой дисфункции у женщин в предклимактерический период [1]. Он был одобрен для медицинского применения в Соединенных Штатах Америки в 2019 году [2]. Данный нейропептид стимулирует все типы рецепторов меланокортиновой системы и преимущественно MC4R и MC3R. Рецепторы MC4R широко экспрессируются в центральной нервной системе, их экспрессию связывают с регуляцией потребления пищи и участием в энергетическом гомеостазе. Это создает возможность в будущем использовать агонисты меланокортинов, как средство для борьбы с метаболическими заболеваниями, в том числе ожирением. Другие исследования показывают вовлеченность меланокортиновых рецепторов в работу опиоидной системы [3], преимущественно важную роль играют рецепторы MC4R и MC3R. Учитывая возросший интерес к исследованиям функций меланокортиновой системы, использованию агонистов меланокортинов в качестве будущих и уже существующих лекарственных препаратов в

разных сферах, мы считаем целесообразным исследовать их подкрепляющее действие.

**Цель:** проведение фармакологического анализа участия бремеланотида (РТ-141) в экспериментальной модели аддикции у крыс

**Задачи:** выработка и оценка у животных условной реакции предпочтения места (УРПМ) РТ-141.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на лабораторных половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Всего было задействовано 18 крыс, 9 крыс в экспериментальной группе и 9 крыс в контрольной группе. Их масса составляла от 250 до 300 г в начале эксперимента. Крыс помещали по 9 особей в клетку и содержали в контролируемых условиях вивария ( $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , с 7 утра до 7 вечера чередовались циклы свет-темнота) с доступом к пище и воде. Нейропептид бремеланотид/ физиологический раствор (0,9%-ный раствор NaCl) в зависимости от группы вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мкг на крысу. В качестве модели экспериментального состояния использовалась методика выработки устойчивой реакции предпочтения места (УРПМ). Для выработки УРПМ у крыс использовали двухкамерную установку с гладким и сетчатым полами. Во время выработки УРПМ в течение 4 дней животных последовательно помещали по одной в одну установку, в которой располагались две камеры (отсеки), разделенные между собой перегородкой, на 30 минут с получасовым интервалом между посадками. В течение этого интервала крысы содержались в условиях вивария. Перед посадкой в первую камеру крысам внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (0,9%-ный раствор NaCl), перед посадкой во вторую камеру животным внутрибрюшинно вводили РТ-141 в дозе 10 мкг на крысу. Для исключения влияния текстуры пола на выработку УРПМ животных разделяли на две подгруппы. Крысы первой подгруппы первоначально помещались в отсек с гладким полом, второй подгруппы – с сетчатым полом. Для оценки выработки УРПМ на пептид у животных на 5 день эксперимента измеряли нахождение в отсеках с различной текстурой пола в течение 15 минут в условиях беспрепятственного перемещения крыс в 2-камерной установке.

Контрольной группе крыс инъекции РТ-141 не проводились и вместо исследуемого нейропептида вводился физиологический раствор.

**Результаты и их обсуждение.** После 4 дней введения внутрибрюшинно РТ-141 у 7 крыс из 9 выработалась УРПМ к исследуемому веществу. Был проведен статистический расчёт времени, проводимого крысами в камере, ассоциированной с РТ-141. Они проводили  $85,3 \pm 8,2\%$  времени, то есть большую часть. Исходя из полученного результата обработки данных, мы сделали вывод о том, что РТ-141 способствует выработке УРПМ.

**Выводы:** 1. РТ-141 является неселективным агонистом меланокортиновых рецепторов, но обладает большим аффинитетом к MC3R и MC4R, экспрессия которых наблюдается в центральной нервной системе, включая паравентрикулярные ядра гипоталамуса и ствол головного мозга, а также определяется в структурах спинного мозга. 2. При длительном введении возможно выработать реакцию предпочтения места РТ-141, что свидетельствует о наличии у данного препарата подкрепляющих свойств. 3. Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности меланокортиновой системы в работу системы подкрепления головного мозга.

### Литература

1. Parish, S. J., Hahn, S. R., Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sexual Medicine Reviews*, 2016.
2. "FDA approves new treatment for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women". U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 21 June 2019.
3. Navarro, M. (2017). The Role of the Melanocortin System in Drug and Alcohol Abuse. *The Role of Neuropeptides in Addiction and Disorders of Excessive Consumption*, 121–150.
4. Brief Report: Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist / Kühnen P., Clément K., Wiegand S., et al. – *N Engl J Med*, 2016.