

Саванец О.Н.², Макеева Д.И.¹

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕТРАПЕПТИДОВ В-1, В-2, В-3, В-4, В-5 У КРЫС WISTAR

*Научные руководители д-р мед. наук, проф. Бизунок Н.А.¹,
канд. биол. наук, доц. Кравченко Е.В.²*

¹Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск¹

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск²

Актуальность. Разработка новых лекарственных средств на основе аналогов и/или фрагментов регуляторных пептидов актуальна вследствие высокой биологической активности и низкой токсичности указанных соединений. Известно, что уровень вертикальной двигательной активности (ВДА) у животных отражает интенсивность исследовательско-ориентировочной активности (ИОР). В условиях «острого» неизбежного стресса подвижность животных снижается (в отдельных случаях отмечается «freezing»-реакция). Возрастание подвижности в указанных условиях указывает на повышение адаптации к окружающей обстановке и восстановление исследовательского поведения, способности к активному освоению среды в условиях «стресса новизны».

Цель: скрининговое изучение фармакологической активности тетрапептидов В-1 – В-5 в экспериментах на крысах Wistar в условиях актометрии после воздействия неизбежного стресса; отбор наиболее перспективных соединений.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на аутбредных половозрелых крысах-самцах Wistar (n=180). На первом этапе проводили стрессирование животных (неизбежный стресс в условиях принудительного плавания – Forced Swim Test по методике Porsolt). На втором этапе проводили актометрию в аппарате “Ugo Basile” в условиях тестирования животных поодиночке на протяжении 5 мин. Олигопептиды N-Ac-LSer-LPro-LArg-Gly-NH₂ (В-1), N-Ac-DSer-LPro-LArg-Gly-NH₂ (В-2), N-Ac-LPhe-LPro-LArg-Gly-NH₂ (В-3), N-Ac-DSer-LPro-DArg-Gly-NH₂ (В-4), N-Ac-LTrp-LPro-LArg-Gly-NH₂ (В-5) синтезированы в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси (Бородина К.В., Грибовская О.В. и соавт.). Растворитель (Р; вода дистиллированная) и тетрапептиды вводили грызунам интраназально (и/н).

Формировали 17 экспериментальных групп (I-XVII), число грызунов в группе - от 6 до 24. Группа I (К-1) - интактный нестрессированный контроль. Крысам групп II–IV вводили В-1 в дозах 0,1; 1,0 и 10,0 мкг/кг; групп V–VII – В-2; VIII–X – В-3; XI – XIII – В-4; XIV–XVI – В-5 в дозах 0,1; 1,0 и 10,0 мкг/кг соответственно; животные группы XVII (К-2) получали растворитель. Уровень ВДА (в условных единицах - усл.ед.) грызунов определяли суммарно за 5 мин актометрии. Проводили анализ числа вертикализаций у каждого животного по шкале: «низкая ВДА» - менее 150 усл.ед., «средняя ВДА» - 150 – 500 усл. ед., «высокая ВДА» - более 500 усл.ед.

Результаты и их обсуждение. В группе интактного контроля у 50% животных уровень ВДА оценивался как высокий и у 50% - как средний, что говорит о высоком уровне ИОР. В группе стрессированного контроля (К-2) число животных со средним уровнем ВДА было найдено равным 54,2%, с высоким уровнем – вдвое меньше, чем в «норме» (25% против 50% К-1). Такой дисбаланс в К-2 обусловлен формированием когорты грызунов (20,8%) с низкими значениями ВДА. Соединения В1–В5 смещали уровень ВДА в сторону среднего и высокого. Наиболее выраженной активностью характеризовался В-2 (0,1 мкг/кг): у 30% крыс ВДА оценена как «средняя», у 70% - «высокая» (различия с К-2 статистически значимы, p< 0,05).

Выводы. исследуемые тетрапептиды способствуют приближению к уровню «условной нормы» ИОР стрессированных животных; наиболее перспективное исследование для разработки – В-2, препятствующее дезорганизирующему влиянию стресса в дозе 0,1 мкг/кг.