

Влияние циклопролилглицина и его аналогов на моноаминергические системы мозга мышей BALB/c

Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Гудашева Т. А.
Колясникова К. Н., Ковалёв Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Аннотация. Методом ВЭЖХ изучено влияние хронического введения циклопролилглицина (ЦПГ) и его аналогов ГЗК-001 и ГЗК-002 в дозах 1 и 2 мг/кг на содержание и метаболизм (5-HT), дофамина (ДА) и норадреналина (НА) в структурах мозга мышей BALB/c. Было показано, что антидепрессивноподобное действие пептидов сопровождается увеличением уровня НА и уменьшением содержания ДА во фронтальной коре. В стриатуме преобладало влияние аналогов ЦПГ: увеличивался уровень ДА и снижалась скорость его метаболизма. В гиппокампе напротив активнее был ЦПГ: уменьшалось содержание НА, ДА, 5-HT и его метаболита 5-ГИУК. Под влиянием ГЗК-001 в дозе 1 мг снижался уровень ДА и 5-ГИУК. На основании полученных данных можно заключить, что в механизме антидепрессивноподобного эффекта ЦПГ и его аналогов принимают участие серотонинергическая, норадреналинергическая и дофаминергическая системы мозга.

Ключевые слова: циклопролилглицин; ГЗК-001; ГЗК-002; моноамины; фронтальная кора; стриатум; гиппокамп; антидепрессивноподобная активность; BALB/c

Для цитирования:

Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Ковалёв Г.И. Влияние циклопролилглицина и его аналогов на моноаминергические системы мозга мышей BALB/c // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 1. – С. 3–10. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-3-10

The effects of cycloprolylglycine and its analogues on brain monoaminergic systems in BALB/c mice

Abdullina AA, Vasileva EV, Kudrin VS, Narkevich VB, Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Kovalev GI

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. Effects of chronic cycloprolylglycine (CPG) and its analogues GZK-001 and GZK-002 treatment at the doses 1 and 2 mg/kg on levels of monoamines and their metabolites in BALB/c mice brain were determined by HPLC. Neurochemical data demonstrated that antidepressant-like effects of the peptides are mediated by an increase in NA and decrease in DA content in frontal cortex. Alterations in striatal monoamine metabolism were observed predominantly after CPG's analogues treatment: the concentration of DA was increased, although its rate of turnover was diminished. In hippocampus more active was CPG: the levels of NE, DA, 5-HT, and its metabolite 5-HIAA were decreased. GZK-001 (1 mg/kg) caused a decrease in the concentration of DA and 5-HIAA. The present results suggest that antidepressant-like effects of CPG and its analogues are associated with DA, NE, and 5-HT systems.

Keywords: cycloprolylglycine; GZK-001; GZK-002; monoamines; frontal cortex; striatum; hippocampus; antidepressant-like activity; BALB/c

For citations:

Abdullina AA, Vasileva EV, Kudrin VS, Narkevich VB, Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Kovalev GI. The effects of cycloprolylglycine and its analogues on brain monoaminergic systems in BALB/c mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):3–10. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-3-10

Введение

Одним из приоритетных направлений современной психофармакологии, в частности фармакотерапии депрессивных расстройств, является создание высокоэффективных соединений с безопасным профилем действия. Наиболее перспективным представляется поиск подобных веществ среди синтетических аналогов эндогенных соединений или их метаболитов, так как наряду с высокой фармакологической активностью и нетоксичностью благодаря метаболизму до эндогенных аминокислот, их применение с меньшей вероятностью может привести к развитию толерантности и зависимости.

Циклопролилглицин (ЦПГ) — синтетический аналог эндогенного пептида с широким спектром психотропной активности. Изучение фармакологических свойств ЦПГ в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова позволило выявить анксиолитическую

[1, 2], антиамнестическую [3], антигипоксическую [4] и нейропротективную активности [4, 5]. Также было обнаружено, что пептид при двухнедельном введении проявляет антидепрессивноподобную активность, сопоставимую с действием флуоксетина, на мышцах инбредной линии BALB/c [6]. Там же были синтезированы и фармакологически изучены аналоги ЦПГ — цикло-L-пипеколилглицин (ГЗК-001) и (S)-тетрагидро-2H-пирроло[1,2-с]имидазол-1,3-дион (ГЗК-002), для которых также было показано наличие антидепрессивноподобной активности [7].

Известно, что ЦПГ способен модулировать ионные токи AMPA-рецепторов [8], увеличивать концентрацию нейротрофина BDNF в культуре клеток гиппокампа в условиях глутаматной и 6-оксидофаминовой нейротоксичности [9], а также при длительном введении изменять плотность 5-HT_{2A}-, NMDA- и ГАМК_A-рецепторов в структурах мозга мышей BALB/c [10]. Спектр фармакологической активности аналогов ЦПГ совпадает с профилем самого ЦПГ, однако была по-

казана разнонаправленность действия на некоторые рецепторные системы. В то же время нейрхимические механизмы психотропного действия ЦПГ и его аналогов остаются малоизученными. Хотя есть данные о влиянии однократного введения ЦПГ в дозе 4 мг/кг на активность ферментов синтеза моноаминов тирозин- и триптофангидроксилазы [11], исследование участия моноаминергических систем в реализации антидепрессивноподобного эффекта ЦПГ и его аналогов в дозах 1 и 2 мг/кг после хронического введения не проводилось.

В связи с этим, целью настоящей работы стало изучение влияния ЦПГ и его аналогов в дозах 1 и 2 мг/кг на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей BALB/c после двухнедельного введения.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на самцах мышей BALB/c массой 25–30 г ($n = 70$). Животных содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в стандартных условиях при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и корму, по 10 особей в клетке. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3-96 и 51000.4-96), Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Изучаемые вещества, растворенные в физрастворе, в дозах 1 и 2 мг/кг вводили внутрибрюшинно один раз в сутки в течение двух недель, контрольной группе вводили физраствор в эквивалентных объемах. Выбор доз и продолжительности введения основан на ранее полученных данных о способности ЦПГ и аналогов уменьшать время иммобилизации мышей в тесте Порсолта. Через час после последней инъекции мышей декапитировали, мозг извлекали на лед и выделяли фронтальную кору, стриатум и гиппокамп по следующей схеме [12].

Содержание норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) [13]. Выделенные структуры головного мозга мышей размельчали в гомогенизаторе «стекло–тефлон» (0,2 мм) при скорости вращения пестика 3 000 об/мин. Гомогенизацию осуществляли в 0,1 N HClO₄ с добавлением в качестве внутреннего стандарта 3,4-диоксибензиламина (ДОБА) в количестве 0,5 нмоль/мл. Пробы центрифугировали при 9 000 g и температуре 4 °C в течение 10 минут. Надосадочную жидкость в количестве 20 мкл фильтрата методом прямой инъекции наносили на обращенно-фазную колонку ReproSil-Pur, ODS-3, 4×100 мм,

3 мкм (Dr.Majsch GMBH, Германия). Моноамины и их метаболиты разделяли на хроматографе PM-80 (BAS, США), снабженном инжектором «Rheodyne 7125» и электрохимическим детектором LC-4B (BAS, США). В качестве подвижной фазы использовали 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 0,3 мМ ионопарного агента октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 9 % ацетонитрила (pH = 3,0). Определение ДА (дофамин), ДОФУК (3,4-диоксифенилуксусная кислота), 3-МТ (3-метокситирамин), ГВК (гомованилиновая кислота), НА (норадреналин), 5-НТ (серотонин) и 5-ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота) осуществляли на стеклоуглеродном электроде при потенциале +0,85 В против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,0 мл/мин при давлении 200 атм. Регистрация образцов осуществлялась с помощью специального программного комплекса Мультихром 1,5 (Амперсенд). Для калибровки хроматографа в качестве стандарта для определения количества веществ в структурах мозга мышей использовали смеси рабочих растворов в концентрации 0,5 нмоль/мл. Величины концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали, исходя из отношений площадей пиков в стандартном и экспериментальных образцах.

Анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». На графиках представлены средние значения с учетом стандартной ошибки среднего ($\text{mean} \pm \text{S.E.M.}$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования влияния двухнедельного введения ЦПГ и его аналогов ГЗК-001 и ГЗК-002 на содержание и оборот моноаминов в мозге мышей BALB/c представлены в табл. 1–2 и рис. 1–2. Как видно из полученных данных, во фронтальной коре под влиянием ЦПГ в дозах 1 и 2 мг/кг отмечалось достоверное снижение уровня дофамина (на 41 и 42 %), вследствие чего происходило увеличение скорости внутри- и внеклеточного оборота дофамина — ДОФУК/ДА на 55 и 105 % и ГВК/ДА на 88 и 143 %, соответственно. Также в группе ЦПГ 2 мг/кг наблюдалось увеличение содержания НА во фронтальном коре на 27 % ($p < 0,05$), в меньшей дозе прослеживалась подобная тенденция (см. табл. 1).

В стриатуме мышей группы ЦПГ 2 мг снижался оборот дофамина — соотношение ДОФУК/ДА уменьшилось на 19 % ($p < 0,05$) (рис. 1А), ГВК/ДА — на 29 % ($p < 0,05$) (рис. 2Б).

В гиппокампе под влиянием ЦПГ в дозах 1 и 2 мг/кг, так же как и в коре, уменьшалось содержание ДА на 40 и 35 %, в дозе 2 мг/кг значительно увеличился оборот дофамина — ДОФУК/ДА на 175 % ($p < 0,05$), ГВК/ДА — на 270 % ($p < 0,05$) и снизился показатель

утилизации серотонина 5-ГИУК/5-НТ на 44 % ($p < 0,01$) с одновременным падением уровня 5-ГИУК на 38 % ($p < 0,05$) (рис. 1 А, Б и В; табл. 1). В группе ЦПГ 1 мг/кг наблюдалось снижение показателей НА на 45 % ($p < 0,01$), ДА на 40 % ($p < 0,05$) и 5-НТ на 47 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

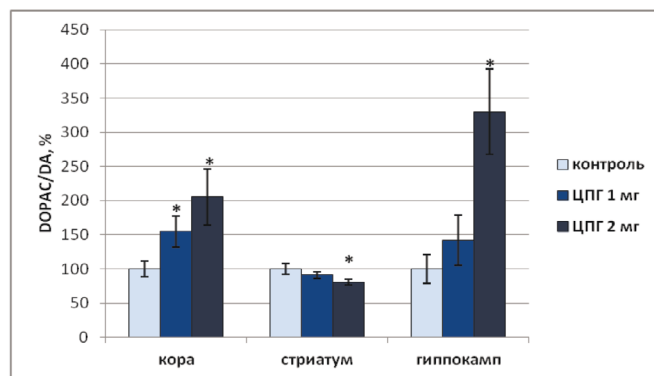
Под влиянием аналогов во фронтальной коре наблюдалась тенденция к снижению содержания ДА и увеличению уровня ГВК, ГЗК-002 в дозе 2 мг/кг статистически значимо увеличил уровень ГВК на 32 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Под действием ГЗК-001 в дозах 1 и 2 мг/кг увеличивались показатели ДОФУК/ДА на 108 % ($p < 0,01$) и 68 % ($p < 0,05$) (рис. 2А) и ГВК/ДА — на 110 % ($p < 0,01$) и 56 % ($p < 0,05$) (рис. 2Б), соот-

Таблица 1

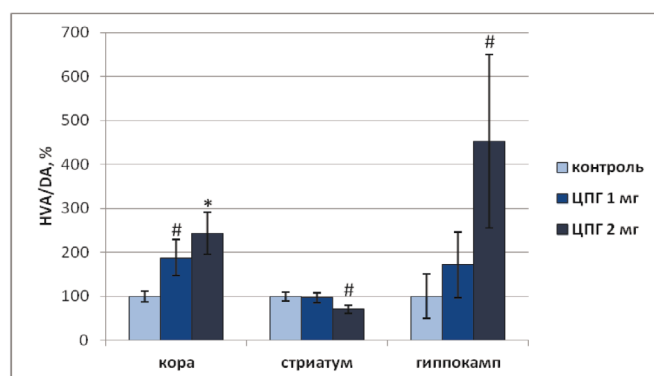
Влияние двухнедельного введения ЦПГ (1 и 2 мг/кг) на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей BALB/c ($m \pm S.E.M.$)

Моноамины	Контроль	ЦПГ, 1 мг/кг	ЦПГ, 2 мг/кг
Фронтальная кора			
НА	3,32±0,32	3,63±0,43	4,21±0,38 *
ДОФУК	0,22±0,02	0,21±0,02	0,22±0,02
ДА	3,98±0,74	2,33±0,25 *	2,30±0,39#
5-ГИУК	0,61±0,10	0,49±0,06	0,40±0,69
ГВК	3,59±0,24	4,23±0,40	4,52±0,67
3-МТ	0,20±0,03	0,18±0,03	0,21±0,06
5-НТ	2,54±0,40	1,99±0,18	1,98±0,33
Стриатум			
НА	0,71±0,14	0,80±0,24	0,78±0,06
ДОФУК	3,98±0,38	4,11±0,47	3,71±0,23
ДА	164,4±13,5	181,7±15,2	190,9±13,1
5-ГИУК	0,09±0,03	0,04±0,01	0,13±0,09
ГВК	6,42±0,64	7,14±1,05	5,47±0,73
3-МТ	4,43±0,43	5,93±0,73	5,51±0,59
5-НТ	2,21±0,47	1,98±0,68	2,34±0,56
Гиппокамп			
НА	4,56±0,45	2,54±0,28 *	3,73±0,40
ДОФУК	0,21±0,04	0,18±0,02	0,21±0,03
ДА	1,41±0,21	0,85±0,15 *	0,92±0,24
5-ГИУК	2,63±0,31	1,63±0,46 #	1,53±0,48 #
ГВК	3,34±1,10	3,41±1,02	3,40±1,13
3-МТ	2,04±0,73	1,59±0,50	1,12±0,33
5-НТ	6,33±0,78	3,33±0,88 *	6,07±1,50

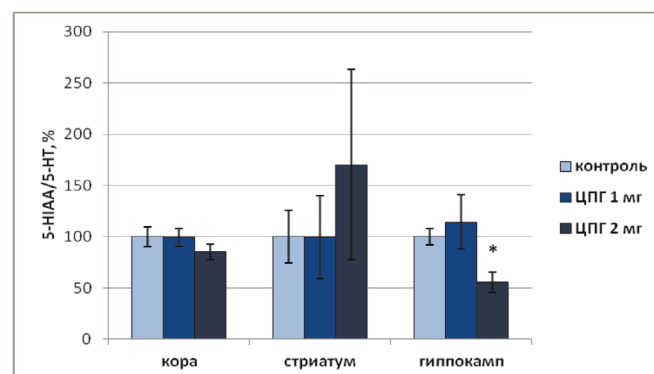
Примечания: *, # — статистически значимые отличия от контроля по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию Манна-Уитни, соответственно.



А



Б



В

Рис. 1. Влияние двухнедельного введения ЦПГ на метаболический оборот дофамина (А, Б) и серотонина (В) в структурах мозга мышей BALB/c ($m \pm S.E.M.$)

Примечания: *, # — статистически значимые отличия от контроля по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию Манна-Уитни, соответственно

ответственно. Второй аналог ГЗК-002 также увеличивал оборот дофамина — ДОФУК/ДА на 72 % ($p < 0,05$) и 50 % ($p < 0,05$) (рис. 2А) и ГВК/ДА на 68 % ($p < 0,05$) и 65 % ($p < 0,05$) (рис. 2Б) в дозах 1 и 2 мг/кг, соответственно (рис. 2Б). Также оба аналога в дозах 1 и 2 мг/кг достоверно увеличили уровень НА: ГЗК-001 — на 28 и 32 %, ГЗК-002 — на 28 и 23 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

В стриатуме оба аналога в дозе 2 мг/кг увеличивали содержание дофамина на 26 % ($p < 0,05$), в меньшей дозе прослеживалась подобная тенденция. Также оба аналога в дозе 1 мг/кг повышали уровень 3-МТ на

Таблица 2

Влияние двухнедельного введения ГЗК-001 и ГЗК-002 на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей BALB/c ($m \pm S.E.M.$)

Моноамины	Контроль	ГЗК-001 1 мг/кг	ГЗК-001 2 мг/кг	ГЗК-002 1 мг/кг	ГЗК-002 2 мг/кг
Фронтальная кора					
НА	3,32±0,32	4,25±0,28 *	4,39±0,32 *	4,25±0,32 *	4,10±0,23 *
ДОФУК	0,22±0,02	0,24±0,03	0,23±0,02	0,23±0,02	0,26±0,02
ДА	3,98±0,74	2,67±0,97	2,82±0,51	3,23±0,78	2,99±0,39
5-ГИУК	0,61±0,10	0,66±0,11	0,61±0,05	0,72±0,09	0,60±0,06
ГВК	3,59±0,24	3,80±0,32	3,84±0,20	3,82±0,21	4,75±0,78 *
3-МТ	0,20±0,03	0,20±0,05	0,24±0,05	0,22±0,04	0,17±0,02
5-НТ	2,54±0,40	3,20±0,40	2,98±0,29	3,00±0,34	2,70±0,34
Стриатум					
НА	0,71±0,14	0,72±0,09	0,81±0,09	0,71±0,07	0,99±0,16
ДОФУК	3,98±0,38	4,44±0,30	4,44±0,26	4,70±0,56	4,48±0,40
ДА	164,4±13,5	177,2±11,6	206,4±13,8 *	191,9±15,7	206,6±15,9 #
5-ГИУК	0,09±0,03	0,05±0,02	0,02±0,01 *	0,15±0,09	0,17±0,07
ГВК	6,42±0,64	5,81±0,36	5,81±0,77	6,91±0,95	7,99±0,85
3-МТ	4,43±0,43	7,11±0,98 *	5,11±0,55	7,52±1,22 *	5,312±0,58
5-НТ	2,21±0,47	1,36±0,18	2,68±0,44	3,21±0,68	2,80±0,59
Гиппокамп					
НА	4,56±0,45	3,59±0,38	5,33±0,61	4,68±0,43	5,13±0,48
ДОФУК	0,21±0,04	0,31±0,04	0,29±0,05	0,25±0,05	0,25±0,05
ДА	1,41±0,21	0,86±0,16 #	1,18±0,25	1,75±0,26	1,40±0,18
5-ГИУК	2,63±0,31	1,48±0,32 *	2,44±0,59	2,71±0,57	2,42±0,63
ГВК	3,34±1,10	2,72±0,75	3,40±1,23	3,62±1,29	3,44±0,97
3-МТ	2,04±0,73	1,68±0,62	2,18±0,70	2,05±0,76	1,93±0,58
5-НТ	6,33±0,78	5,38±0,97	8,08±1,82	7,24±1,36	6,98±1,33

Примечания: *, # — статистически значимые отличия от контроля по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию Манна-Уитни, соответственно.

60 % (ГЗК-001) и 70 % (ГЗК-002) по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (табл. 2). В то же время, следует отметить, что оборот дофамина — ДОФУК/ДА под влиянием ГЗК-002 в дозе 2 мг/кг снижался на 8 % ($p < 0,05$), в группе ГЗК-001 2 мг уменьшались внеклеточный оборот дофамина — ГВК/ДА на 30 % ($p < 0,05$) и утилизация серотонина — 5-ГИУК/5-НТ на 68 % ($p < 0,05$) (рис. 2). Под действием обоих аналогов в дозе 1 мг наблюдалось увеличение уровня метаболита 3-МТ на 60 % (ГЗК-001) и 70 % (ГЗК-002) ($p < 0,05$). Также ГЗК-001 в дозе 2 мг/кг уменьшал концентрацию 5-ГИУК на 78 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

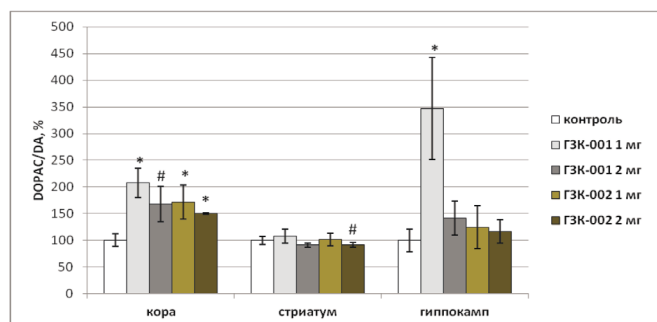
В гиппокампе мышей группы ГЗК-001 1 мг/кг увеличивался внутриклеточный оборот дофамина — ДОФУК/ДА на 175 % ($p < 0,05$) (рис. 2А) и снижался оборот серотонина 5-ГИУК/5-НТ на 34 % ($p < 0,05$) (рис. 2В) с одновременным снижением концентраций ДА и 5-ГИУК на 39 % ($p < 0,05$) и 44 % ($p < 0,05$), со-

ответственно (табл. 2). Под влиянием ГЗК-002 в дозе 2 мг/кг происходило уменьшение оборота серотонина на 33 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 2В).

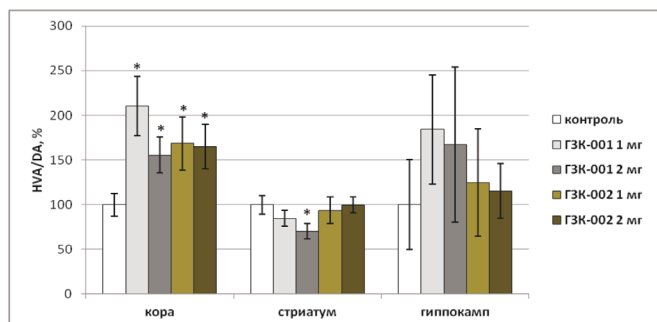
Полученные данные позволяют увидеть однонаправленное влияние ЦПГ и двух его аналогов на моноаминовые системы мозга экспериментальных животных, но при этом векторы их эффектов в разных структурах не совпадают.

Во фронтальной коре мы наблюдаем активацию дофаминергической системы, скорее всего, происходит увеличение выброса дофамина, что приводит к истощению его депо в клетках. Об этом свидетельствует неизменный уровень внутриклеточного метаболита дофамина ДОФУК, и повышенный уровень внеклеточного метаболита ГВК на фоне снижения самого дофамина.

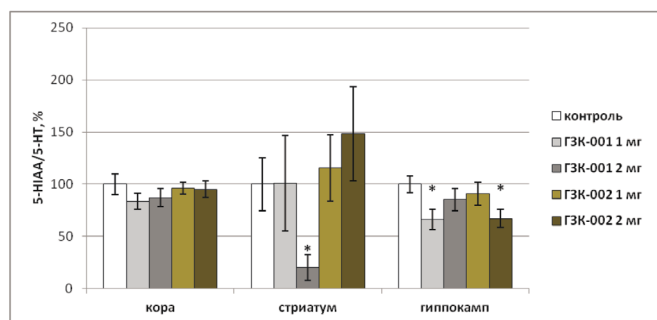
В гиппокампе мышей снижается синтез дофамина (ЦПГ и ГЗК-001 1 мг/кг) и серотонина (ЦПГ 1 мг/кг),



А



Б



В

Рис. 2. Влияние двухнедельного введения ГЗК-001 и ГЗК-002 на метаболический оборот дофамина (А, Б) и серотонина (В) в структурах мозга мышей BALB/c ($m \pm S.E.M.$)

Примечания: *, # — статистически значимые отличия от контроля по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию Манна-Уитни, соответственно

так как уменьшение их содержания параллельно сопровождается снижением уровня их метаболитов 3-МТ и 5-ГИУК. Выявленные изменения не всегда достигали статистической значимости, иногда различия были на уровне тенденции, что объяснимо с учётом низкого содержания дофамина и его метаболитов во фронтальной коре и гиппокампе.

В стриатуме наблюдается увеличение дофамина — в случае с ЦПГ в обеих дозах и аналогами в дозе 1 мг в виде тенденции, в группах ГЗК-001 2 мг и ГЗК-002 2 мг — статистически достоверное, и его метаболита 3-МТ — в группах ГЗК-001 1 мг и ГЗК-002 1 мг — статистически значимое, в остальных группах — тенденция. Можно допустить, что при увеличении дозы до 2 мг на фоне активации синтеза дофамина происхо-

дит ингибирование выброса нейромедиатора за счёт взаимодействия с пресинаптическими дофаминовыми рецепторами в качестве агонистов.

Повышение уровня НА во фронтальной коре под влиянием ЦПГ и аналогов может свидетельствовать об увеличении активности дофамин- β -гидроксилазы — фермента, катализирующего превращение дофамина в норадреналин. Снижение содержания норадреналина в гиппокампе в группе ЦПГ 1 мг, по всей видимости, обусловлено усилением активности ферментов МАОА и МАОВ, так как происходит уменьшение уровня его субстратов — НА, 5-НТ и ДА.

Также следует отметить, что содержание серотонина значимо не изменялось ни в одной из изученных структур, за исключением гиппокампа, в котором наблюдалось снижение уровня метаболита серотонина под влиянием ЦПГ в обеих дозах и ГЗК-001 (1 мг/кг), что при неизменном уровне серотонина может свидетельствовать об уменьшении метаболизма нейромедиатора. Аналогичный эффект аналога наблюдался в стриатуме мышей, но в дозе 2 мг/кг.

Данные научной литературы указывают на то, что терапия антидепрессантами увеличивает содержание, по крайней мере, одного моноаминового нейромедиатора (серотонина, дофамина и/или норадреналина). Системы серотонина, дофамина и норадреналина связаны друг с другом сложными взаимодействиями и все они так или иначе вовлечены в механизмы патогенеза депрессии и действия антидепрессантов [14]. Известно, что все виды антидепрессантной терапии (электрошоковая терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, депривация сна и все химические классы антидепрессантов) стимулируют высвобождение дофамина в префронтальной коре. Увеличение уровня дофамина отмечают и в других структурах мозга, например, в прилежащем ядре (*n. accumbens septi*) и в стриатуме.

Существуют наблюдения, свидетельствующие о способности дофаминергической системы потенцировать синаптическую пластичность [14]. Исходя из того, что антидепрессивноподобные эффекты ЦПГ и аналогов развиваются не раньше, чем через 2 нед., можно предположить, что изучаемые пептиды оказывают свое действие, в том числе, за счёт воздействия на синаптогенез и нейропластичность, в частности, посредством модуляции дофаминергической системы.

Дофамин, являясь одним из факторов внутреннего подкрепления, служит важной частью системы вознаграждения мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия и удовлетворения [15]. У пациентов с большим депрессивным расстройством была обнаружена корреляция между изменённой функцией дофаминергической системы и нарушенной кортико-стриарной системой вознаграждения [16].

Известно также, что дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению двигательной активности, уменьшению

двигательной заторможенности и скованности. Следует отметить, что выявленное влияние ЦПГ и аналогов на дофаминергическую систему мозга представляет собой компонент антидепрессивноподобной, а не психостимулирующей активности, так как в тесте «открытое поле» пептиды в изучаемом режиме введения не влияли на двигательную активность животных.

Таким образом, двухнедельное введение ЦПГ и его аналогов в дозах 1 и 2 мг/кг оказывает влияние на системы серотонина, норадреналина и дофамина. В целом, полученные нами результаты отражают сложный комплексный характер действия изучаемых дипептидов на моноаминергические системы мозга. Однако для более полного понимания механизмов психотропного действия изучаемых веществ необходимо исследовать и другие нейромедиаторные системы.

Выводы

1. В механизме действия ЦПГ и его аналогов в дозах 1 и 2 мг/кг принимают участие дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая нейромедиаторные системы мозга. Введение пептидов

вызывает разнонаправленные изменения содержания моноаминов в различных структурах мозга.

2. ЦПГ и его аналоги в дозах 1 и 2 мг/кг/сут при двухнедельном введении схожим образом влияют на содержание моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре мозга мышей: отмечается рост уровня норадреналина; увеличение оборота дофамина при снижении (ЦПГ) или заметной тенденции к снижению (ГЗК-001 и ГЗК-002) уровня дофамина.

3. В гиппокампе мышей BALB/c ЦПГ в дозе 2 мг/кг вызывает увеличение оборота дофамина и снижение оборота серотонина, сопровождающиеся снижением тканевых концентраций норадреналина, дофамина, 5-оксииндолуксусной кислоты и серотонина. Влияние аналогов ЦПГ было незначительно: снижался оборот серотонина (ГЗК-001 1 мг, ГЗК-002 2 мг), в группе ГЗК-001 1 мг наблюдалось уменьшение содержания дофамина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

4. В стриатуме более активными оказались аналоги ЦПГ, снижающие в дозе 2 мг/кг внеклеточный (ГЗК-001) и внутриклеточный (ГЗК-002) оборот дофамина, а также скорость метаболизма серотонина (ГЗК-001).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллина Алия Анвяровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aliyeabla@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7499-0885

SPIN-код: 9781-1554

м. н. с. Лаборатории радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Abdullina Aliya

Corresponding author

e-mail: aliyeabla@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2617-0334

SPIN code: 9781-1554

Junior Researcher, Laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Васильева Екатерина Валерьевна

ORCID ID: 0000-0002-9178-2823

SPIN-код: 1054-4872

к. б. н., с. н. с. Лаборатории радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Vasileva Ekaterina

ORCID ID: 0000-0002-9178-2823

SPIN code: 1054-4872

PhD in Biology, Senior Research Scientist, Laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Кудрин Владимир Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-0321-5125

SPIN-код: 3986-3262

к. м. н., заведующий Лабораторией нейрохимической фармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kudrin Vladimir

ORCID ID: 0000-0002-0321-5125

SPIN code: 3986-3262

PhD in Medicine, Head of Laboratory of Neurochemical Pharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Наркевич Виктор Борисович

ORCID ID: 0000-0002-0321-5125

к. м. н., с. н. с. Лаборатории нейрохимической фармакологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Narkevich Victor

ORCID ID: 0000-0002-0321-5125

PhD in Medicine, Senior Research Scientist, Laboratory of Neurochemical Pharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Гудашева Татьяна Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5185-4474

SPIN-код: 4970-0006

д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, Руководитель отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Gudasheva Tatiana

ORCID ID: 0000-0002-5185-4474

SPIN code: 4970-0006

D. Sci. in Biology, professor, corresponding member of the RAS, Head of Medicinal chemistry department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Колясникова Ксения Николаевна

ORCID ID: 0000-0001-6797-692X

SPIN-код: 5682-2035

к. б. н., н. с. Лаборатории пептидных биорегуляторов, Отдел химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kolyasnikova Ksenia

ORCID ID: 0000-0001-6797-692X

SPIN code: 5682-2035

PhD in Biology, Research Scientist, Laboratory of peptide bioregulators, Department of medicinal chemistry, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Ковалёв Георгий Иванович

ORCID ID: 0000-0002-8597-7018

SPIN-код: 8461-8814

д. м. н., проф., заведующий Лабораторией радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kovalev Georgy

ORCID ID: 0000-0002-8597-7018

SPIN code: 8461-8814

D. Sci. in Medicine, professor, Head of the Laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. Гудашева Т.А., Константинопольский М.А., Островская Р.У., Середенин С.Б. Анксиолитическая активность эндогенного ноотропного пептида циклопролилглицина в тесте приподнятого крестообразного лабиринта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2001. — Т. 131. — № 5. — С. 547–550. [Gudasheva TA, Konstantinopol'skii MA, Ostrovskaya RU, Seredenin S.B. Anxiolytic activity of endogenous nootropic dipeptide cycloprolylglycine in elevated plus-maze test. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;131(5):547–550. (In Russ).]
2. Seredenin SB, Gudasheva TA, Boiko SS, et al. Endogenous Dipeptide Cycloprolylglycine Shows Selective Anxiolytic Activity in Animals with Manifest Fear Reaction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002;133(4):360–362.
3. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др. Новый эндогенный дипептид циклопролилглицин подобен пирацетаму по селективности мнемоторного эффекта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 1999. — Т. 116. — № 10. — С. 411–413. [Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Trofimov SS, et al. New endogenous dipeptide cycloprolyl-glycine is similar to piracetam by its mnemotropic selectivity. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1999; 128(4):411–413. (In Russ).]
4. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова Г.А. и др. Сходство циклопролилглицина с пирацетамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2012. — Т. 75. — № 9. — С. 3–6. [Kolyasnikova KN, Gudasheva TA, Nazarova GA, et al. Similarity of cycloprolylglycine to piracetam in antihypoxic and neuroprotective effects. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(9):3–6. (In Russ).]

5. Поварнина П.Ю., Колясникова К.Н., Николаев С.В. и др. Нейропептид циклопролилглицин проявляет нейропротективную активность при системном введении на модели неполной глобальной ишемии у крыс и в условиях глутаматной нейротоксичности *in vitro* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2015. — Т. 160. — № 11. — С. 600–603. [Povarnina P.Yu., Kolyasnikova K.N., Nikolaev S.V. et al. Neuropeptid cikloprolilglicin proyavlyayet nejroprotektivnuyu aktivnost' pri sistemnom vvedenii na modeli nepolnoj global'noj ishemii u krys i v usloviyah glutamatnoj nejrotoksichnosti *in vitro*. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2015;160(11):600–603. (In Russ).]
6. Ковалёв Г.И., Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Антидепрессантоподобные свойства циклопролилглицина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2018. — Т. 81. — № 10. — С. 76–79. [Kovalev G.I., Abdullina A.A., Vasil'eva E.V. Antidepressant-Like Properties of Cycloprolylglycine. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;81(10):76–79. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-11-3-6
7. Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., и др. Антидепрессивноподобная активность аналогов циклопролилглицина и участие серотониновых, глутаматных и ГАМК-рецепторов в механизме её реализации // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2019. — Т. 82. — № 6. — С. 8–15. [Abdullina A.A., Vasil'eva E.V., Kondrakhin E.A. Antidepressant-Like Effects of Cycloprolylglycine Analogs and the Involvement of Serotonin-, Glutamate-, and GABA-Receptors in Their Mechanisms. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2019;82(6): 8–15. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-6-8-15
8. Гудашева Т.А., Григорьев В.В., Колясникова К.Н., и др. Нейропептид циклопролилглицин является эндогенным положительным модулятором AMPA-рецепторов // *Доклады Академии наук*. — 2016. — Т. 471. — № 1. — С. 106–108. [Gudasheva TA, Kolyasnikova K.N., Seredenin S.B.,

Grigoriev V.V., Zamoyski V.L. Neuropeptide cycloprolylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2016;471(1):387–389. (In Russ).]

9. Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Антипова Т.А., Середин С.Б. Нейропептид циклопролилглицин увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора в нейрональных клетках // *Доклады академии наук*. — 2016. — Т. 469. — № 4. — С. 492–495. [Gudasheva T.A., Kolyasnikova K.N., Antipova T.A., Seredenin S.B. Neuropeptide cycloprolylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Doklady Akademii nauk*. 2016;469(4):492–495. (In Russ).] DOI: 0.7868/S0869565216220254

10. Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Ковалёв Г.И. Участие серотониновых, глутаматных и ГАМК-рецепторов в проявлении антидепрессивноподобного эффекта циклопролилглицина // *Нейрохимия*. — 2019. — Т. 36. — № 3. — С. 218–225. [Abdullina A.A., Vasilyeva E.V., Kondrakhin E.A., Kovalev G.I. Participation of Serotonin, Glutamate, and GABA Receptors in the Manifestation of Antidepressant-Like Effect of Cycloprolylglycine. *Neirohimiya*. 2019;36(3):218–225. (In Russ).] DOI: 10.1134/S1027813319030026

11. Наркевич В.Б., Овчинникова И.П., Клодт П.М., Кудрин В.С. Изучение эффектов гимантана и циклопролилглицина на ферментативное звено синтеза моноаминов в мозге крыс // *Нейрохимия*. — 2012. — Т. 29. — № 4. — С. 1–7. [Narkevich V.B., Ovchinnikova I.P., Klodt P.M., Kudrin V.S.

The effects of himantane and cycloprolylglycine on the enzymatic linkage of monoamine synthesis in the rat brain. *Neirohimiya*. 2012;29(4): 1–7. (In Russ).]

12. Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 1966;13(8):655–669. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb09873.x

13. Кудрин В.С., Надорова А.В., Наркевич В.Б., Колики Л.Г. Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов гимантана на динамику гиперлокомоторной реакции, индуцированной этанолом, у мышей линии DBA/2 // *Нейрохимия*. — 2018. — Т. 35. — № 1. — С. 62–69. [Kudrin V.S., Nadorova A.V., Narkevich V.B., Kolik L.G. An Analysis of the Behavioral and Neurochemical Effects of Himantane on the Dynamics of the Ethanol-Induced Hyperlocomotor Response in DBA/2 Mice. *Neirohimiya*. 2018;35(1):62–69. (In Russ).] DOI: 10.7868/S1027813318010065

14. Laverne F, Jay TM. A new strategy for antidepressant prescription. *Frontiers in neuroscience*. 2010;4:192. DOI:10.3389/fnins.2010.00192

15. Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*. 2010;(3):24. DOI: 10.1186/1755-7682-3-24

16. Escalona R, Fawcett J. Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):363. DOI:10.1038/npp.2016.217