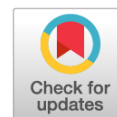


УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

Научная статья



Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина

М.А. Константинопольский, Л.Г. Колик, И.В. Чернякова, Н.М. Сазонова, Т.А. Гудашева

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова были созданы дипептидные димерные миметики 1-й, 2-й и 4-й петли BDNF — ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 соответственно. Было показано, что соединение ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина), миметик 2-й петли BDNF, активирует специфический рецептор TrkB и MAPK/Erk-киназный путь, не влияет на сигнальный путь PI3K/Akt и обладает нейропротекторной активностью, аналогично BDNF в опытах *in vitro* на модели окислительного стресса в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22.

Цель — изучить влияние дипептида ГТС-201 на поведение лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены морфина.

Методы. Зависимость от морфина у крыс вырабатывали введением морфина в возрастающих дозах от 10 до 20 мг/кг, 2 раза в день, с интервалом 8 ч, в течение 5 сут. ГТС-201 в дозах 1 или 5 мг/кг вводили однократно за 30 мин до морфина на 5-й день эксперимента или ежедневно (в одной из групп), в течение 5 дней утром за 30 мин до введения морфина. Тестирование животных на наличие специфических признаков синдрома отмены морфина проводили на 5-й день опыта в течение 5 мин в «открытом поле». Были сформированы 4 экспериментальные группы: группа 1 (группа активного контроля) — «морфин хр. + налоксон»; группа 2 — «морфин хр. + ГТС-201 (1) + налоксон»; группа 3 — «морфин хр. + ГТС-201 (5) + налоксон»; группа 4 — «морфин хр. + ГТС-201 (1 × 5) + налоксон» (обозначения: хр. — введение морфина в течение 5 дней; (1) и (5) — дозы веществ в мг/кг, (1 × 5) — хроническое введение пептида в течение 5 дней).

Результаты. При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведенческие, соматические и неврологические показатели поведения животных после отмены морфина были отмечены значимые изменения выраженности отдельных признаков синдрома отмены. Проявления диареи существенно уменьшались во всех группах животных, которым вводили пептид. У животных из группы 3 был отмечен максимальный эффект: диарея снижалась на 71,0 % ($p < 0,001$), судороги — на 83,3 % ($p < 0,05$), бегство — на 71,4 % ($p < 0,01$), вокализация — на 62,5 % ($p < 0,05$). В группе 2 ГТС-201, вводимый в дозе 1 мг/кг однократно, полностью устранял появление попыток бегства, в то время как в группе 4, при хроническом введении, пептид в той же дозе полностью блокировал судорожные реакции у крыс. Несмотря на значимые изменения отдельных показателей, суммарный индекс синдрома отмены морфина для групп, которым хронически вводили морфин, не изменялся статистически значимо в сравнении с группой 1 активного контроля. В контрольной группе его значение составило $7,3 \pm 0,36$ балла (100 %), тогда как в группах 2, 3, 4 — от 6,2 (84,9 %) до 6,5 (89,0 %) балла, $p > 0,05$.

Заключение. Предполагается, что обнаруженная антиаддиктивная активность дипептида ГТС-201 может быть опосредована активацией TrkB-рецепторов и MAPK/Erk-киназного сигнального пути, что не исключает участия опиоидных рецепторных механизмов в реализации отмеченных поведенческих феноменов.

Ключевые слова: олигопептиды; ГТС-201; BDNF; морфин; зависимость; синдром отмены.

Как цитировать

Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А. Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 185–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

Scientific Article

Antidrug effects of GTS201 dipeptide, an imitation of the second bird BDNF, in morphine-addicted rats

Mark A. Konstantinopolsky, Larisa G. Kolik, Irina V. Chernyakova, Nelly M. Sazonova, Tatiana A. Gudasheva

Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

BACKGROUND: The V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology developed hybrid digital sensors for the first, second, and fourth BDNF patches (GSB-214, GTSB-201, and GSB-106, respectively). When tested *in vitro*, on an oxidative stress model, in the culture of hippocampal neurons NT-22, the compound GTS201 (hexamethylenediamide bis-hexanoyl-seryl-lys), a simulator of the 2nd series of BDNF, activates the TrkB spy receptor and MAPK/Erk kinase pathway but does not affect the PI3K/Akt signature pathway and has neuroprotective activity similar to BDNF.

AIM: To study the effect of GTS-201 dipeptide on the behavior of laboratory white rats during the formation of their dependency state and morphine withdrawal syndrome.

MATERIALS AND METHODS: Morphine dependence in rats was developed due to administration of morphine in a doses escalation manner ranging from 10 to 20 mg/kg twice daily at 8-h intervals for 5 days. GTS-201 was given in 1- or 5-mg/kg doses for once in 30 minutes before morphine on the 5th day of the experiment or daily (in one of the groups) for 5 days in the morning 30 minutes before morphine administration. On the 5th day of the experiment, animals were tested for the presence of specific signs of morphine withdrawal syndrome in an “open field” for 5 minutes. Four experimental groups were formed: group 1 “morphine hr. + naloxone” (“active control” group); group 2 “morphine hr. + GTS-201 (1) + naloxone”; group 3 “morphine hr. + GTS-201 (5) + naloxone”; and group 4 “morphine hr. + GTS-201 (1 × 5) + naloxone.” Designations: hr. — morphine administration within 5 days; (1) and (5) — doses of substances in mg/kg, (1 × 5) — chronic administration of the peptide for 5 days.

RESULTS: When studying the effect of GTS-201 dipeptide on behavioral, somatic, and neurological markers of animal behavior after morphine withdrawal, significant changes in the severity of individual signs of withdrawal syndrome were noted. Manifestations of diarrhea were significantly decreased in all groups of animals injected with the peptide. In animals from group 3, “morphine hr. + GTS201 (5) + naloxone” showed the maximum effect: diarrhea was decreased by 71.0% ($p < 0.001$), convulsions were decreased by 83.3 % ($p < 0.05$), running was decreased by 71.4% ($p < 0.01$), and vocalization was decreased by 62.5% ($p < 0.05$). GTS-201, administered at a dose of 1 mg/kg once, eliminated the appearance of escape attempts in group 2, but the peptide at the same dose completely blocked convulsive reactions in rats in group 4. Despite significant changes in individual indicators, the total index (of morphine withdrawal syndrome for groups chronically injected with morphine) did not change statistically significantly compared with group 1 of “active control.” In the control group, its value in points was 7.3 ± 0.36 (100%), whereas in groups 2–4, it ranged from 6.2 (84.9%) to 6.5 (89.0%; $p > 0.05$).

CONCLUSIONS: It is assumed that the antiaddictive dipeptide activity of GTS-201 is mediated by activation of these receptors and markers/the Erk-kinase signaling pathway, which does not exclude the involvement of opioid receptor mechanisms in the implementation of the observed behavioral phenomena.

Keywords: addiction; BDNF; GTS201; morphine; oligopeptides; withdrawal syndrome.

To cite this article

Konstantinopolsky MA, Kolik LG, Chernyakova IV, Sazonova NM, Gudasheva TA. Antidrug effects of GTS201 dipeptide, an imitation of the second bird BDNF, in morphine-addicted rats. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):185–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

Received: 10.07.2023

Accepted: 22.08.2023

Published: 25.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ранее в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова были созданы дипептидные димерные миметики 1, 2 и 4-й петли BDNF — ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-моносукцинил-метионил-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-моносукцинил-серил-лизина) соответственно. Было показано, что соединение ГТС-201, миметик 2-й петли BDNF, активирует специфический рецептор TrkB и MAPK/Erk-киназный путь, не влияет на сигнальный путь PI3K/Akt и обладает нейротрофической активностью, аналогично BDNF в опытах *in vitro*, на модели окислительного стресса, в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 [1, 2].

Впервые в данном исследовании изучалось влияние дипептида ГТС-201 на различные показатели поведения лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены (СО) морфина. Полученные данные сравнивались с соответствующими показателями для дипептида ГСБ-106, одного из перспективных и ранее изученных пептидных соединений, в аспекте возможной коррекции состояния зависимости от опиатов [3, 4].

Цель данного исследования — изучение влияния дипептида ГТС-201 на различные показатели поведения лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены (СО) морфина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 80 беспородных крысах-самцах массой 240–260 г. Животные были получены из питомника «Столбовая» и содержались 1 нед. до начала эксперимента в условиях вивария, при естественном освещении и температуре воздуха 21–23 °C, в стандартных пластиковых клетках, по 8 особей в каждой, при потреблении гранулированного корма и воды *ad libitum*.

Эксперименты выполняли в соответствии с требованиями, содержащимися в Приказе Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Решениями Совета Европейского экономического союза № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики европейского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Все манипуляции с животными были одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», заключение этического комитета: (Протокол №7 от 16.05.2022 г.).

С целью снижения уровня стресса и адаптации к условиям эксперимента с животными проводили процедуру хэндлинга в течение 3–4 дней до начала исследований. Крыс помещали в экспериментальную комнату с естественной сменой освещенности за 1 сут до начала эксперимента, температура воздуха в помещении поддерживалась

в пределах $23 \pm 1,0$ °C. Взвешивание животных проводили через день в течение 12 дней, начиная с 1-го дня введения морфина и ГТС-201. Рассчитывали средние значения изменений массы тела крыс в группах по дням эксперимента.

Применяли следующие препараты: морфина гидрохлорид в дозах 10–20 мг/кг, хронически, агонист μ -опиоидных рецепторов (Чимкентский завод фармпрепаратов); налоксона гидрохлорид, антагонист μ -опиоидных рецепторов (DuPont DeNemours Int. S.A., Швейцария) в дозе 1 мг/кг, однократно, для провокации СО морфина; ГТС-201, гексаметилендиамид бис(N-гексаноил-L-серил-L-лизина), миметик 2-й петли BDNF (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»), в дозах 1 и 5 мг/кг. Вещества растворяли в дистиллированной воде и вводили *extempore*, внутривенно, в объеме 1 мл/1 кг массы тела животного.

Были сформированы 4 экспериментальные группы: группа 1 — «морфин хр. + налоксон» (группа активного контроля); группа 2 — «морфин хр. + ГТС-201 (1) + налоксон»; группа 3 — «морфин хр. + ГТС-201 (5) + налоксон»; группа 4 — «морфин хр. + ГТС-201 (1×5) + налоксон» (обозначения: хр. — введение морфина в течение 5 дней; (1) и (5) — дозы веществ в мг/кг, (1×5) — хроническое введение пептида в течение 5 дней).

Зависимость от морфина у крыс вырабатывали по ранее разработанной схеме, в соответствии с которой его вводили в возрастающих дозах, от 10 до 20 мг/кг, 2 раза в день, с интервалом 8 ч, в течение 5 сут [5]. ГТС-201 в дозах 1 или 5 мг/кг, однократно, за 30 мин до морфина на 5-й день эксперимента или ежедневно, в одной из групп, в течение 5 дней, утром, за 30 мин до введения морфина. Тестирование животных на наличие специфических признаков СО морфина проводили на 5-й день опыта в течение 5 мин в «открытом поле» (освещенная круглая арена) через 15 мин после введения антагониста опиатных рецепторов налоксона. Контрольные животные ежедневно, в течение 5 дней, получали инъекции дистиллированной воды по той же схеме, что и животные из экспериментальных групп, на 5-й день опыта перед тестированием — налоксон в дозе 1 мг/кг. У животных всех групп регистрировали поведенческие реакции: двигательную активность (ДА), стойки, груминг, дефекации и специфические признаки СО морфина (до 18 показателей). Дискретные признаки абстиненции (диарею — в баллах, отряхивания и скрежет зубами — по числу актов) оценивали количественно и альтернативно, остальные — в альтернативной форме, по принципу «да/нет». Суммарный индекс (СИ) выраженности СО для каждого животного и средние значения для опытных и контрольной групп рассчитывали на основании альтернативных признаков при максимально возможной величине СИ, равной 18 баллам. Среднее значение выраженности СО в группе 1 принимали за 100 %.

Для оценки влияния дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте приподнятый

крестообразный лабиринт (ПКЛ) его использовали в стандартной конфигурации: длина рукавов 50 см, ширина — 14 см, центральная площадка — 14 × 14 см, высота бортиков закрытых рукавов — 15 см. Через 24 ч после отмены инъекций морфина в течение 5 мин регистрировали стандартные показатели поведения: число заходов в открытые рукава, время нахождения в открытых рукавах секунды и число заходов в закрытые рукава.

Оценку тактильных порогов у крыс проводили в тесте фон Фрея, использовали стандартный набор филаментов фирмы Ugo Basile (Италия), способных оказывать градуированное давление на подошвенную поверхность задних лап крыс, каждое измерение с отдельным филаментом выполняли не менее 3 раз, оценивали реакцию животных на давление, силу которого выражали в граммах. Для каждой группы животных проводили исходные измерения тактильных порогов, до применения веществ, и финальные измерения, через 24 ч после отмены морфина и последнего введения дипептида ГТС-201. Статистический анализ: тест ANOVA, *U*-тест Манна — Уитни и тест Дункана для сравнения различий между группами. Данные представляли как средние значения ± ошибка среднего ($m \pm SEM$), а также в % относительно исходного уровня значений в каждом тесте. Данные

оценивали как статистически значимые при величинах $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения массы тела животных по группам регистрировали в течение 12 дней. Статистически значимые изменения этого показателя отмечались с 5-го дня, от начала введения морфина, в группах 1 и 2 к этому дню среднее значение снижения массы тела составило 11 % ($p < 0,05$) от исходного уровня. После отмены морфина, на 7-й день эксперимента, отмечали максимальное падение массы тела в группах 1, 2, 3 соответственно на 17,8; 16,9 и 14,6 % ($p < 0,01$). При хроническом введении ГТС-201 блокировал падение массы тела у морфинзависимых животных в группе 4 (табл. 1).

Тактильные пороги у крыс были заметно снижены во всех группах после отмены морфина. Однако после введения дипептида ГТС-201 отмечалось частичное восстановление тактильных порогов, наиболее выраженное для группы 2, до уровня 25,6 % ($p < 0,05$), и для группы 3, до уровня 20,1 % ($p < 0,01$), в меньшей степени

Таблица 1. Изменение массы тела крыс под влиянием морфина и соединения ГТС-201 ($m \pm S.E.M.$)

Table 1. Weight changes of rat body after administration of morphine and GTS-201 compound ($m \pm S.E.M.$)

Дни эксперимента	Масса тела крыс (г) в экспериментальных группах							
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	грамм	%	грамм	%	грамм	%	грамм	%
1	273,5±4,9	100	282,5±2,5	100	272,0±4,6	100	283,0±3,3	100
3	260,5±6,2	95,2±1,4	271,5±3,6	96,1±1,4	261,5±3,9	96,2±1,4	272,5±5,6	96,2±1,2
5	243,5±5,2	89,0*±0,6	251,5±2,1	89,0*±0,5	254,5±4,6	93,5±0,9	261,0±6,7	92,1±1,7
7	224,8±4,3	82,2**±1,1	234,7±2,3	83,1**±0,9	232,3±3,8	85,4**±1,2	264,6±4,6	93,5#±1,5
12	266,4±4,8	97,4±1,3	273,2±1,8	96,7±0,8	263,8±4,2	97,0±0,9	277,9±3,9	98,2±1,3

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ при сравнении величин массы тела в 5-й и 7-й дни с значениями в 1-й день эксперимента. # $P < 0,05$ при сравнении гр. 1 и гр. 4 в 7-й день эксперимента. Описание групп см. в разделе «Методы исследования».

Таблица 2. Изменения тактильных порогов у морфин-зависимых крыс в тесте von Frey ($m \pm S.E.M.$)

Table 2. Tactil thresholds changes in morphine-depended rats in von Frey's test ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Исходные значения		После отмены	
	Грамм	%	Грамм	%
Группа 1	0,72 ± 0,06	100	0,05 ± 0,005 $P = 0,004^{##}$	7,67 ± 0,93
Группа 2	0,82 ± 0,09	100	0,18 ± 0,04 $P = 0,02^{\#}$	25,56 ± 7,04 $P = 0,02^*$
Группа 3	0,88 ± 0,06	100	0,17 ± 0,03 $P = 0,02^{\#}$	20,10 ± 2,70 $P = 0,004^{**}$
Группа 4	1,02 ± 0,14	100	0,13 ± 0,03 $P = 0,01^{##}$	12,47 ± 1,98 $P = 0,04^*$

Примечания. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ между исходными величинами тактильных порогов и их значениями после отмены морфина; # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$ между величинами тактильных порогов для группы 1 в сравнении с группами морфин-зависимых животных, получавших дипептид ГТС-201. Тест ANOVA, Mann–Whitney *U*-test и Duncan test для сравнения различий между группами.

для группы 4, до уровня 12,5 % ($p < 0,05$) исходных значений. Указанные величины статистически значимо отличались от средних значений порогов в группе 1 (контрольной) (табл. 2).

При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте ПКЛ не было отмечено значимых различий между группой 1 активного контроля и группой 2 по числу заходов в открытые рукава и временем пребывания в них. Наблюдалась умеренно выраженная тенденция к снижению указанных показателей при сравнении групп 1 и 3 ($p = 0,1$) (табл. 3).

При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведенческие, соматические и неврологические показатели поведения животных после отмены морфина были отмечены значимые изменения выраженности отдельных признаков СО. Проявления диареи существенно уменьшались во всех группах животных, которым вводили пептид. У животных из группы 3 был отмечен максимальный эффект: диарея снижалась на 71,0 % ($p < 0,001$), судороги — на 83,3 % ($p < 0,05$), бегство — на 71,4 % ($p < 0,01$),

вокализация — на 62,5 % ($p < 0,05$). В группе 2, ГТС-201, вводимый в дозе 1 мг/кг однократно, полностью устранял появление попыток бегства, в то время как в группе 4, при хроническом введении, пептид в той же дозе полностью блокировал судорожные реакции у крыс. Несмотря на значимые изменения отдельных показателей, СИ СО морфина для групп, которым хронически вводили морфин, не изменялся статистически значимо в сравнении с группой активного контроля. В контрольной группе его значение в баллах составило $7,3 \pm 0,36$ (100 %), тогда как в группах 2, 3, 4 — от 6,2 (84,9 %) до 6,5 (89,0 %), $p > 0,05$. (табл. 4)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГТС-201, гексаметилендиамид бис(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина), миметик 2-й петли BDNF, был изучен на лабораторных крысах в отношении способности воздействовать на различные соматические, поведенческие и неврологические признаки состояния зависимости

Таблица 3. Влияние дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта ($m \pm S.E.M.$)

Table 3. Effect of dipeptide GTS-201 on behavior of morphine-dependent rats in elevated plus maze test ($m \pm S.E.M.$)

Группы животных	Заходы в открытые рукава	Время нахождения в открытых рукавах (с)	Заходы в закрытые рукава
Группа 1	$2,4 \pm 0,74$	$25,2 \pm 7,20$	$4,3 \pm 0,96$
Группа 2	$2,0 \pm 0,39$ $P = 0,58^*$	$27,6 \pm 5,90$ $P = 0,77^*$	$3,7 \pm 0,75$ $P = 0,58$
Группа 3	$1,1 \pm 0,27$ $P = 0,10^* ; 0,22^{\#}$	$11,6 \pm 3,37$ $P = 0,10^* ; 0,14^{\#}$	$3,5 \pm 0,54$ $P = 0,50^* ; 0,85^{\#}$

Примечание. Статистические различия между и внутри каждой группы не были значимы.

Таблица 4. Влияние дипептида ГТС-201 на поведенческие показатели синдрома отмены морфина у крыс ($m \pm S.E.M.$)

Table 4. Effect of dipeptide GTS-201 on behavior indexes of withdrawal syndrome of morphine in rats ($m \pm S.E.M.$)

Поведенческие признаки	Экспериментальные группы			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Индекс СО морфина	$7,3 \pm 0,36$	$6,5 \pm 0,36$ $P = 0,45$ н.д.	$6,2 \pm 0,48$ $P = 0,48$ н.д.	$6,4 \pm 0,47$ $P = 0,19$ н.д.
Диарея	$3,1 \pm 0,27$	$2,1 \pm 0,36^*$	$0,9 \pm 0,48^{***}$	$1,6 \pm 0,47^{**}$
Поза	$0,5 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,13$
Птоз	$0,7 \pm 0,12$	$0,6 \pm 0,14$	$0,8 \pm 0,13$	$0,3 \pm 0,12$
Пилоэрекция	$0,8 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,13$
Ринорея	$0,4 \pm 0,10$	$0,0 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,14$
Диспноэ	$0,8 \pm 0,13$	$0,9 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,16$
Корчи	$0,4 \pm 0,12$	$0,3 \pm 0,12$	$0,2 \pm 0,12$	$0,1 \pm 0,11$
Судорги	$0,6 \pm 0,16$	$0,3 \pm 0,11$	$0,1 \pm 0,11^*$	$0,0 \pm 0,0^{**}$
Попытки бегства	$0,7 \pm 0,16$	$0,0 \pm 0,0^{**}$	$0,2 \pm 0,12^{**}$	$0,7 \pm 0,14$
Вокализация	$0,8 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,14$	$0,3 \pm 0,14^*$	$0,6 \pm 0,12$

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ между величинами поведенческих показателей для группы 1 в сравнении с этими показателями для групп морфин-зависимых животных, получавших дипептид ГТС-201. Тест ANOVA, Mann-Whitney U-test и Duncan test для сравнения различий между группами. СО — синдром отмены; н.д. — не достоверны.

от морфина. В тесте ПКЛ ГТС-201, вводимый в дозе 5 мг/кг, показал умеренную тенденцию ($p = 0,1$) снижать число заходов и время пребывания в открытых рукавах лабиринта. Показана способность ГТС-201 устранять или снижать выраженность отдельных проявлений СО морфина у крыс, таких как диарея, вокализация, попытки бегства и судороги. Пептид, используемый однократно, в дозах 1 или 5 мг/кг, частично восстанавливал уровень тактильного порога у крыс, сниженный после отмены морфина. ГТС-201, вводимый животным хронически в дозе 1,0 мг/кг, устранял падение массы тела, вызванное отменой морфина. Несмотря на отмеченные изменения в отдельных показателях, СИ СО морфина для разных экспериментальных групп не различались статистически значимо в сравнении с группой активного контроля. Сравнение результатов, полученных при изучении дипептида ГТС-201, с соответствующими ранее представленными данными для миметика 4-й петли BDNF, ГСБ-106, показали заметное преимущество последнего как средства снижающего выраженность поведенческих проявлений СО морфина у крыс. Предполагается, что обнаруженная антиаддиктивная активность дипептида ГТС-201 может быть опосредована активацией TrkB-рецепторов и MAPK/Erk-киназного сигнального пути, что не исключает участия опиоидных рецепторных механизмов в реализации отмеченных поведенческих феноменов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М., и др. Сравнение нейропротекторных свойств дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора на модели окислительного стресса *in vitro* // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. Т. 3. С. 37–41. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10022
2. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Круглов С.В., и др. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГТС-201 обладает нейропротекторной активностью и селективно активирует MAPK/ERK сигнальный путь // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. С. 145–146. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-145-146

REFERENCES

1. Logvinov IO, Tarasiuk AV, Sazonova NM, et al. Comparison of neuroprotective properties of the dipeptide mimetics of the 1st, 2nd and 4th loops of the brain-derived neurotrophic factor on the model oxidative stress *in vitro*. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(3):37–41. (In Russ.) DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10022
2. Logvinov IO, Tarasyuk AV, Kruglov SV, et al. Dipeptidnyi mimetik mozgovogo neirotroficheskogo faktora GTS-201 obladaet neiroprotektornoj aktivnost'yu i selektivno aktiviruet MAPK/ERK signal'nyi put'. *Ekperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;81:145–146. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-145-146
3. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. The BDNF mimetic, GSB-106, produces long-term analgesia and significant

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: М.А. Константинопольский, Л.Г. Колик, И.В. Чернякова, Н.М. Сазонова — написание статьи, анализ данных; Т.А. Гудашева — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: M.A. Konstantinopolsky, L.G. Kolik, I.V. Chernyakova, N.M. Sazonova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; T.A. Gudasheva — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

3. Konstantinopolsky M.A., Gudasheva T.A., Kolik L.G. The BDNF mimetic, GSB-106, produces long-term analgesia and significant reduction of opiate withdrawal signs: comparison with dipeptide anxiolytic GB-115 effects in rats // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2016. Vol. 26. Suppl. 2. P. S680–S681.
4. Konstantinopolsky M.A., Gudasheva T.A., Kolik L.G. New types of activity of the BDNF dipeptide mimetic: a psychostimulant, anti-opioid and anti-craving effects in opiate dependent rodents // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2019. Vol. 29. Suppl. 6. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.782
5. Константинопольский М.А., Чернякова И.В. Афобазол снижает выраженность синдрома отмены морфина в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011. Т. 74. № 10. С. 12–16. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-12-16

reduction of opiate withdrawal signs: comparison with dipeptide anxiolytic GB-115 effects in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(Suppl 2):S680–S681.

4. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. New types of activity of the BDNF dipeptide mimetic: A psychostimulant, anti-opioid and anti-craving effects in opiate dependent rodents. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(Suppl 6). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.782
5. Konstantinopol'skii MA, Chernyakova IV. Afobazol snizhaet vyrazhennost' sindroma otmeny morfina v eksperimente. *Ekperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(10):12–16. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-12-16

ОБ АВТОРАХ

***Марк Александрович Константинопольский**, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.; адрес: ул. Балтийская, д. 8, 125315, Москва, Россия; ORCID: 0009-0002-8375-0167; eLibrary SPIN: 8181-0080; e-mail: makonstant.24@mail.ru

Лариса Геннадиевна Колик, д-р биол. наук, профессор РАН, заведующая лабораторией; ORCID: 0000-0002-9847-8058; eLibrary SPIN: 9126-6922; e-mail: glkolik@mail.ru

Ирина Владимировна Чернякова, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.; ORCID: 0000-0003-3182-7847; eLibrary SPIN: 6863-6042; e-mail: 1986567@mail.ru

Нелли Михайловна Сазонова, канд. хим. наук, ст. научн. сотр.; ORCID: 0000-0002-7608-7419; eLibrary SPIN: 8835-7887; e-mail: saz-nellya@mail.ru

Татьяна Александровна Гудашева, чл.-корр. РАН, д-р биол. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5185-4474; eLibrary SPIN: 4970-0006; e-mail: tata-sosnovka@mail.ru

AUTHORS' INFO

Mark A. Konstantinopolsky, Cand. Sci. (Biol.), address: 8, Baltiiskaya street, 126315, Moscow, Russia; ORCID: 0009-0002-8375-0167; eLibrary SPIN: 8181-0080; e-mail: makonstant.24@mail.ru

Larisa G. Kolik, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor; Head of the Laboratory; ORCID: 0000-0002-9847-8058; eLibrary SPIN: 9126-6922; e-mail: glkolik@mail.ru

Irina V. Chernyakova, MD, Cand. Sci. (Biol.); leading researcher; ORCID: 0000-0003-3182-7847; eLibrary SPIN: 6863-6042; e-mail: 1986567@mail.ru

Nelli M. Sazonova, MD, Cand. Sci. (Chemic.); senior researcher; ORCID: 0000-0002-7608-7419; eLibrary SPIN: 8835-7887; e-mail: saz-nellya@mail.ru

Tatyana A. Gudasheva, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID: 0000-0002-5185-4474; eLibrary SPIN: 4970-0006; e-mail: tata-sosnovka@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author