

УДК 615.212.7

Муха О.Ю.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ПАРАДИГМЕ ДИСКРИМИНАЦИИ СТИМУЛА

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Исследование посвящено изучению каппа-опиоидного агониста БО-5 в модели дискриминации стимула у крыс. Результаты показали дозозависимый дискриминирующий эффект БО-5 и его частичное замещение агонистом U-50488, но не ингибитором p38 MAP-киназы SB203580. Полученные наблюдения расширяют наши знания о механизмах действия БО-5 и открывают новые перспективы для разработки эффективных анальгетических препаратов.

Ключевые слова: бензимидазол, каппа-опиоидные рецепторы, модель дискриминации стимула, дискриминация лекарственных средств

Mukha O.Yu.

EFFECTS OF A NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE ON RAT BEHAVIOR IN THE DISCRIMINATIVE STIMULUS PARADIGM

Volgograd State Medical University, Volgograd

The present study examined the discriminative stimulus effects of the kappa-opioid agonist BO-5 in the rat drug discrimination procedure. Results indicate a dose-dependent discriminative response to BO-5, partially substituting the effects induced by the agonist U-50488, but BO-5 failed to substitute those induced by the p38 MAP kinase inhibitor SB203580. These findings significantly contribute to our understanding of the pharmacological mechanisms underlying BO-5 and offer promising prospects for the development of novel analgesic agents.

Keywords: benzimidazol, kappa opioid receptors, discriminative stimulus paradigm, drug discrimination

Одним из лидирующих факторов снижения качества жизни является болевой синдром, который сопровождает широкий спектр заболеваний, так согласно GBD 2019 в топ-15 входят заболевания ассоциированные с болевым синдромом [1]. В связи с чем в настоящее время одним из перспективных направлений является разработка и поиск новых соединений с анальгетической активностью. Каппа-опиоидные рецепторы (КОР) широко экспрессируются в центральной нервной системе, где модулируют ряд физиологических процессов в зависимости от их расположения, включая стресс, настроение, вознаграждение, боль, воспаление и ремиелинизацию [2]. Однако клиническое применение агонистов КОР ограничено побочными эффектами, такими как дисфория, аверсия и седация [3]. Для решения данной проблемы в настоящее время активно ведется разработка агонистов КОР, со смещенной активностью в сторону G-белка, смешанных опиоидных агонистов и периферически ограниченных лигандов для уменьшения побочных эффектов.

В настоящем исследовании представлены данные, полученные в процессе исследования влияния нового производного бензимидазола – каппа-опиоидного агониста БО-5, который представляет собой аналог перспективного соединения РУ-1205, проявляющего

анальгетическую [4], противосудорожную [5, 6] и нейропротекторную [7] активность, на поведение животных в модели дискриминации стимула.

Цель работы

Изучить изменения поведения крыс в модели дискриминации стимула под влиянием нового производного бензимидазола БО-5 – агониста каппа-опиодных рецепторов.

Материал и методы исследования

Для проведения экспериментов было отобрано 12 белых неинбредных крыс-самцов весом 240-270 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде.

В качестве тренировочного соединения использовали БО-5 в дозе 350 мкг/5 мкл интрацеребровентрикулярно (i.c.v.) Для проведения эксперимента интактным крысам имплантировали стимулирующий электрод из нержавеющей стали (0.1 мм) в вентральную область покрышки в соответствии со стереотаксическими координатами относительно брегмы: AP = -5.2 мм, ML = +1.0 мм, DV = -8.6 мм. На этапе предварительной подготовки животных обучали нажимать на один доступный рычаг (правый, либо левый), при этом для одной половины животных из группы правый рычаг был активен при введении исследуемого вещества, а левый при введении 5 мкл искусственной спинномозговой жидкости (иСМЖ). В качестве подкрепления, если животное нажимало на верный рычаг, выступал электрический стимул (24 двухфазных импульса 60 Гц, продолжительностью 2 мс, 75-120 мкА с фиксированным соотношением 1). Фиксированное соотношение для подкрепления в течение четырех дней доводилось до 10.

На следующем этапе животных обучали дискриминации. Для этого на протяжении трех недель животным на каждом сеансе (20 минут) вводили либо исследуемое вещество, либо иСМЖ по следующей схеме:

1. БО-5-иСМЖ-БО-5-БО-5-БО-5-иСМЖ-иСМЖ;
2. иСМЖ-БО-5-БО-5-иСМЖ-БО-5-иСМЖ-иСМЖ;
3. иСМЖ-БО-5-БО-5-БО-5-иСМЖ-иСМЖ-БО-5.

Начинали с фиксированного соотношения 1 и доводили до 10, животным были доступны правый и левый рычаг одновременно. По окончании обучения дискриминации, животное допускалось до следующего этапа, если эффективность распознавания составляла >80% в восьми из десяти последовательных тренировок.

На третьем этапе проводили исследование зависимости доза-эффект, а также тесты на замещение соединения БО-5 (3.5 мкг, 35 мкг или 350 мкг i.c.v.), сбалансированным каппа опиодным агонистом – соединением U-50488 (1 мкг, 10 мкг, 100 мкг i.c.v.) и ингибитором p38 MAP-киназы – соединением SB203580 (0.01 мкг, 0.1 мкг, 1 мкг i.c.v.). Все соединения

вводились за 10 минут до начала тестирования. Для каждой дозы соединения БО-5 рассчитывали среднее количество сеансов обучения (\pm SD), а также строилась кривая «доза-эффект», отражающая процент нажатия на рычаг, ассоциированный с веществом. Статистическая оценка результатов, полученных в ходе третьего этапа проводили с использованием дисперсионного анализа для парных выборок с апостериорным тестом Даннета при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 10.1.

Результаты и обсуждения

В ходе проведенного эксперимента животные обучились процедуре дискриминации за 16.67 ± 4.62 сеансов. Для соединения БО-5 на третьем этапе был достигнут дискриминирующий эффект 90.21% (± 5.54 , SD), при этом процент нажатий на педаль дозозависимо увеличивался ($p < 0.01$). В тестах на замещение было выявлено, что соединение БО-5 частично замещалось соединением U-50488, крысы успешно распознавали соединение U-50488 с уровнем генерализации до 72.38% (± 8.6 , SD) при дозе 100 мкг, 57.25% (± 11.77 , SD) при дозе 10 мкг и 27.18% (± 10.54 , SD) для дозы 1 мкг ($p < 0.01$) (рис. 1). Соединение SB203580 животные не ассоциировали с соединением БО-5.

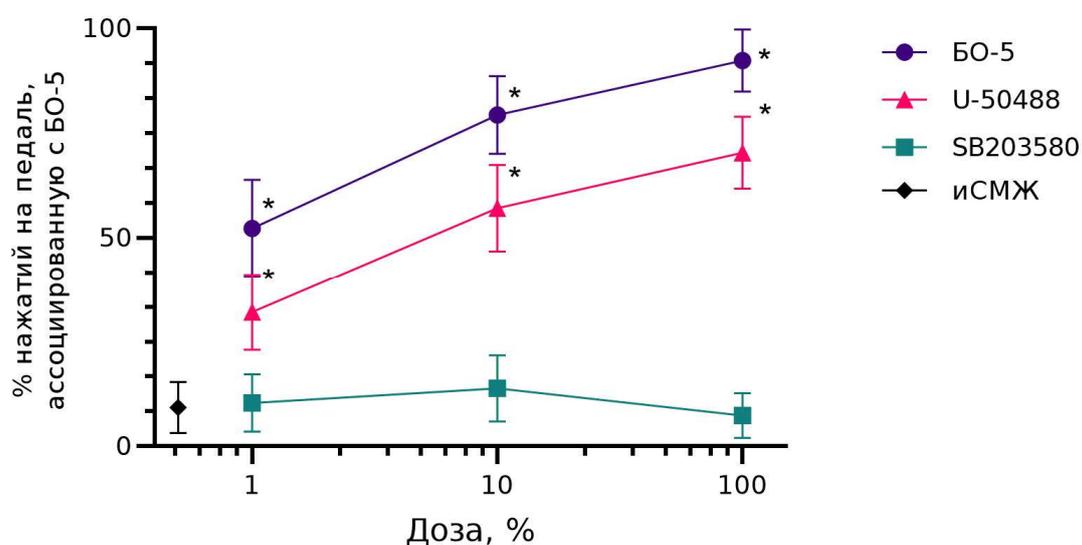


Рис. 1. Кривые «доза-эффект» для соединений БО-5, U-50488 и SB203580. Максимальные дозы каждого из тестовых веществ были взяты за 100%. Данные представлены в виде $\text{mean} \pm \text{SD}$, * - $p < 0.05$ при сравнении с контрольным раствором

Каппа-опиоидный агонист – соединение БО-5 демонстрирует нетипичный фармакологический профиль, схожий с ранее исследуемым соединением РУ-1205, для которого было выявлено отсутствие авersive эффектов в тесте условного предпочтения места, а также развития толерантности при длительном применении [8, 9]. Эти уникальные свойства натолкнули на предположение о возможном наличии у данных соединений

дополнительных механизмов действия, помимо активации каппа-опиоидных рецепторов. Одной из гипотез является их способность ингибировать митоген-активируемую протеинкиназу p38. Для проверки гипотезы о наличии у соединения БО-5 p38-ингибирующей активности был использован метод анализа дискриминативных стимульных свойств. Этот подход находит широкое применение в области психофармакологии для изучения влияния различных фармакологических агентов на восприятие и когнитивные функции живых организмов. В результате проведенного эксперимента мы определили, что животные, обученные дискриминации к соединению БО-5, не реагировали на введение ингибитора p38 MAPK – соединения SB203580, что может свидетельствовать об отличии профиля активности соединения БО-5 от ингибитора p38 MAPK.

Заключение и выводы

В результате исследования дискриминативных стимульных свойств каппа-опиоидного агониста, соединения БО-5, было обнаружено, что данное соединение с высокой степенью вероятности не проявляет p38 MAPK ингибирующую активность и имеет схожий профиль действия со сбалансированным каппа-опиоидным агонистом U-50488. Проверка нашей гипотезы с помощью анализа дискриминативных стимульных свойств позволила лучше понять механизмы действия соединения БО-5 и открыть новые перспективы для разработки инновационных обезболивающих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study / Q. Liu, H. He, J. Yang, X. Feng [et al.] // *Journal of psychiatric research*. 2020. Vol. 126. P. 134–140.
2. Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion? / C.M. Cahill, A.M. Taylor, C. Cook, E. Ong [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. 2014. Vol. 5. P. 121563.
3. Margolis, E.B., Karkhanis, A.N. Dopaminergic cellular and circuit contributions to kappa opioid receptor mediated aversion / E.B. Margolis, A.N. Karkhanis // *Neurochemistry International*. 2019. Vol.129. P. 104504.
4. Гречко, О.Ю. Анальгетическая активность производного бензимидазола на моделях воспалительной боли / О.Ю. Гречко, Н.В. Елисеева, А.А. Спасов, Р.А. Литвинов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016. № 2(58). С. 101–103.
5. Направленный поиск соединений с противосудорожной активностью в ряду производных бензимидазола / П.М. Васильев, К.Ю. Калитин, А.А. Спасов [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. 2016. Т. 50, № 12. С. 3–8.
6. Spasov, A.A. Antiepileptic Activity of a New Derivative of Benzimidazole RU-1205 / A.A. Spasov, K.Y. Kalitin, O.Y. Grechko, V.A. Anisimova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160, No. 3. P. 336–339.
7. Калитин, К.Ю. Влияние каппа-опиоидных агонистов буторфанол и соединения РУ-1205 на биоэлектрическую активность мозга при глобальной ишемии / К.Ю. Калитин, Г.В.

Придворов, А.А. Спасов, О.Ю. Муха // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19, № 3. С. 128–133.

8. Калитин, К.Ю. Электрофизиологическое исследование каппа-опиоидного анальгетика РУ-1205 с применением методов машинного обучения / К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов // Фармация и фармакология. 2023. Т. 11, № 5. С. 432–442.

9. Судорожный порог, феномен "отдачи" и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепам / О. Ю. Гречко, А. А. Спасов, К. Ю. Калитин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 12. С. 3-6.

Сведения об авторе статьи:

Муха Ольга Юрьевна – соискатель кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, площадь Павших Борцов 1. e-mail: olay.myha14@gmail.com