

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕНТАПЕПТИДНОГО АНАЛОГА ТИРЕОТРОПИН РИЛИЗИНГ ГОРМОНА НА ПОТРЕБЛЕНИЕ ЭТАНОЛА У КРЫС

Пронько П.С.¹; Сатановская В.И.¹; Хомич Т.И.¹; Кандыба Н.И.¹; Голубович В.П.²;
Мартинovich В.П.²; Поликарпова В.И.²;

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», 230030 Гродно, Беларусь, e-mail: office@bioch.basnet.by; ²ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», 220141, г. Минск, e-mail: info@iboch.bas-net.by

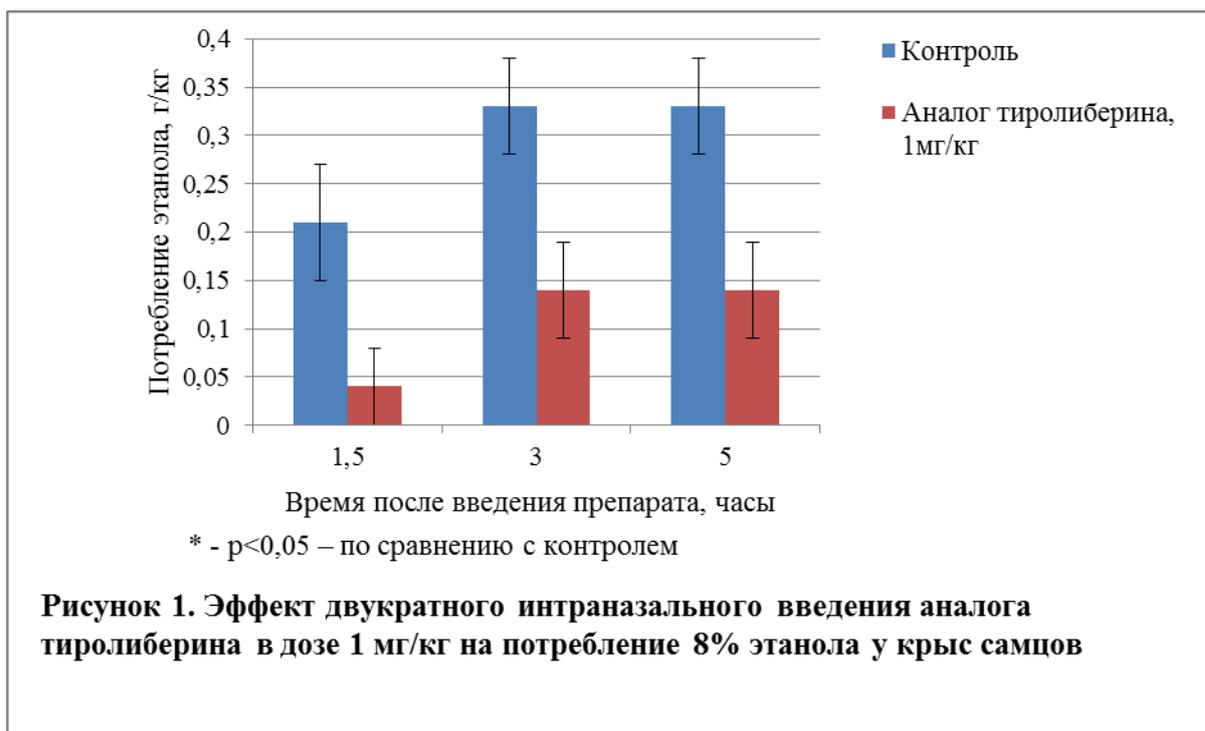
Тиреотропин релизинг гормон (ТРГ, тиролиберин) снижает аппетит, вызванный стрессом или голодом, вероятно, по механизму насыщения. Ранее было показано, что экстракты щитовидной железы снижают потребление этанола, а аналоги ТРГ специфически ингибируют предпочтение этанола [1, 2]. ТРГ и его синтетические аналоги при парентеральном введении снижают предпочтение алкоголя в короткие сроки без существенного влияния на общее потребление жидкости. Предполагается, что тиролиберин является одним из многих функциональных элементов интегративного нейропептидного контроля потребления этанола по механизму кратковременного насыщения [2]. Известно, что тиролиберин оказывает положительный терапевтический эффект на некоторые психопатологические и соматовегетативные проявления алкогольной абстиненции у алкоголиков [3]. «Тиролиберин» в виде раствора для инъекций или пленки для наклеивания на десну используется для лечения неврастенических и депрессивных состояний (вялость, подавленность, апатия) после перенесенных интоксикаций, в том числе вызванных алкоголем и наркотическими средствами, инфекций, травмы головного мозга, абстинентного синдрома при алкогольной и наркотической (героиновой) зависимости.

В настоящем исследовании нами изучено влияние синтетического пентапептидного аналога ТРГ на потребление этанола при интраназальном введении. Тиролиберин использовался в качестве препарата сравнения.

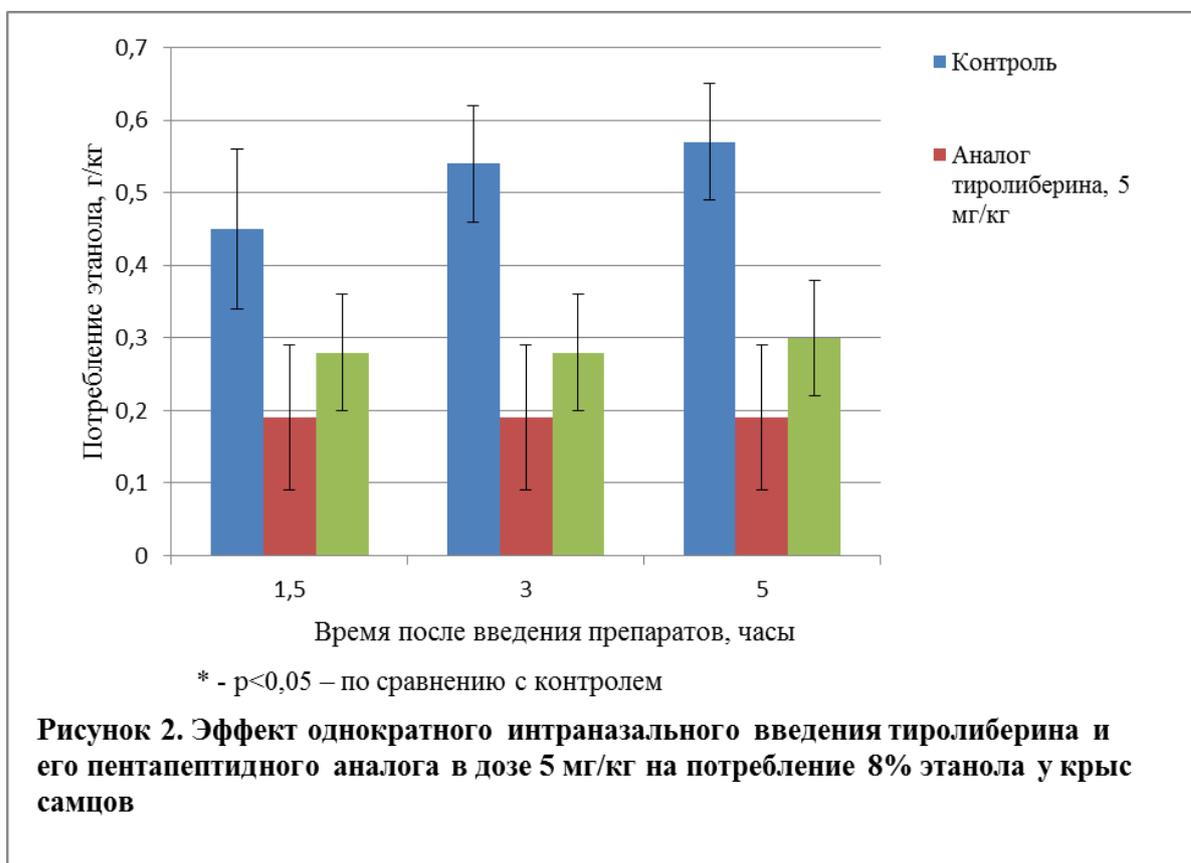
Животные получали 4% вес/объем раствор этанола в течение 3 дней; 6% раствор этанола – 4 дней. Затем они согласно методике E. Koros и соавт. [4] получали 8% раствор этанола до конца эксперимента. После получения стабильного уровня потребления 8% этанола перед началом введения тестируемых препаратов животных подвергали алкогольной депривации на 3 дня. Во время алкогольной депривации их помещали в индивидуальные клетки с сухим кормом, свободным доступом к воде, но лишали доступа к алкоголю на 3 дня, как описано у Р.У. Хабриева [5]. Пентапептидный аналог ТРГ (Glp-His-Pro-Gly-Pro-NH₂) был синтезирован в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси. Пентапептидный аналог ТРГ и ТРГ вводили интраназально в дозах 1 и 5 мг/кг массы тела (150 мкл на 300 г веса) в течение трех дней, один раз в день. Через 1,5; 3; 5 и 24 часа после введения препаратов у животных оценивали уровень потребления воды и раствора спирта. После третьего введения препаратов уровень потребления жидкостей оценивали дополнительно через 48 ч.

Первое интраназальное назначение препаратов в дозе 1 мг/кг в короткие сроки после введения и через сутки не вызвало изменений в уровне потребления этанола. После второго введения препаратов в короткие сроки только аналог тиролиберина вызвал снижение потребления этанола и индекса предпочтения этанола, а также потребления жидкости (рис. 1). Сутки спустя после введения аналога тиролиберина уровень потребления этанола и индекс предпочтения этанола были существенно ниже, чем в группе, получавшей тиролиберин, а общее количество потребляемой жидкости было ниже, чем в контроле. Уже при первом введении аналога ТРГ и ТРГ в дозе 5 мг/кг в короткие сроки наблюдалось снижение потребления этанола и коэффициента предпочтения у крыс (рис. 2). При втором и третьем введении препаратов в короткие сроки наблюдения достоверных изменений

изучаемых параметров не обнаружено. Через сутки после первого введения тиролиберина снижался коэффициент предпочтения этанола.



Эффект аналога тиролиберина выявлялся и после второго введения, когда через 1,5 и 3 часа снизился коэффициент предпочтения, а через 24 часа после введения отмечено снижение дозы потребляемого этанола и коэффициента предпочтения. Спустя двое суток выявлено снижение потребления этанола у животных, получавших аналог гормона.



Таким образом, пентапептидный аналог тиролиберина снижает потребление этанола, что проявлялось в короткие сроки после его введения в дозе 1 мг/кг и 5 мг/кг, более отдаленные эффекты на показатели потребления этанола выявлены после использования дозы 5 мг/кг. Полученные результаты указывают на наличие у изучаемого соединения антиалкогольных свойств.

Литература

1. McCown, T.J. The interactions of thyrotropin-releasing hormone with ethanol / T.J. McCown, G. R. Breese // *Pharmacological effects of ethanol on the nervous system* / R.A. Deitrich, V.G. Erwin (Eds.). – 1996. – P. 192–202.
2. Kulkosky P.J. Thyrotropin releasing hormone decreases alcohol intake and preference in rats / P.J. Kulkosky, C.T. Allison, B.J. Mattson // *Alcohol*. – 2000. – Vol. 20 – P. 87–91.
3. Belkin A.I. Effect of thyroliberin on the clinical manifestations of the alcoholic abstinence syndrome / A.I Belkin, O.Iu Shiriaev. // *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. – 1987. – Vol. 87, No 2. – P. 250–254.
4. Saccharin drinking rather than open field behavior predict initial ethanol acceptance in Wistar rats / Koros E. [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. – 1998. – Vol. 33, No 2. – P. 131–140.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

Summary

EFFECT OF SYNTHETIC PENTAPEPTIDE THYROTROPIN-RELEASING HORMONE ANALOG ON ETHANOL CONSUMPTION IN RATS

Pronko P.S.¹; Satanovskaya V.I.¹; Khomich T.I.¹; Kandyba N.I.¹; Golubovich V.P.²; Martinovich V.P.²; Polikarpova V.I.²;

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno 230030, Belarus, e-mail: office@bioch.basnet.by; and* ²*Institute of Bioorganic Chemistry, NAS of Belarus, Minsk 220141, Belarus, e-mail: info@iboch.bas-net.by*

In the present study, we examined the effect of intranasal administration of a synthetic pentapeptide thyrotropin-releasing hormone (TRH) analog on ethanol consumption in rats. After attainment of stable 8% ethanol consumption, Wistar male rats were deprived of alcohol for 3 days. The TRH analog (Glp-His-Pro-Gly-Pro-NH₂) and TRH were administered intranasally, at doses of 1 and 5 mg/kg body weight. After 1.5 h, 3 h, 5 h and 24 h following the administration of the substances, consumption of 8% alcohol solution and water was measured. The substances were administered once a day for 3 days. The TRH analog had decreasing effects on ethanol consumption which were manifested within short periods after the dose of 1 mg/kg, whereas the 5 mg/kg-dose had more remote effects on the indices of alcohol consumption.