

Оценка фармакологической безопасности нового дипептидного миметика 2-й петли BDNF при совместном введении с этанолом

Надорова А. В., Григоревских Е. М., Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г.

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

Аннотация. Для оценки фармакологической безопасности дипептидного миметика 2-й петли BDNF (соединение ГТС-201) при совместном введении с этанолом изучено его влияние на изменение двигательной активности, вызываемое этанолом при остром и субхроническом введении у мышей C57Bl/6 и DBA/2. Установлено, что ГТС-201 в дозе 5,0 мг/кг, в/б, не влияя на спонтанную двигательную активность *per se*, при предварительном однократном введении препятствовал развитию седативной реакции, вызываемой этанолом (2,0 г/кг, в/б) у мышей C57Bl/6. При субхроническом введении ГТС-201 лишён психостимулирующего действия и влияния на формирование поведенческой сенсibilизации, индуцированной этанолом, у мышей DBA/2. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии в фармакологическом профиле ГТС-201 психостимулирующего компонента и синергизма при использовании с этанолом в низкой дозе.

Ключевые слова: миметик BDNF; двигательная активность; поведенческая сенсibilизация; этанол; мыши

Для цитирования:

Надорова А. В., Григоревских Е. М., Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г. Оценка фармакологической безопасности нового дипептидного миметика 2-й петли BDNF при совместном введении с этанолом. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):55–61. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-55-61>

Поступила: 21 октября 2022 г. **Принята:** 06 ноября 2022 г. **Опубликована:** 24 декабря 2022 г.

Assessment of pharmacological safety of a new dipeptide mimetic of the 2nd loop of BDNF when co-administered with ethanol

Nadorova AV, Grigorevskikh EM, Tarasiuk AV, Sazonova NM, Kolik LG

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. To assess the pharmacological safety of the dipeptide mimetic of the 2nd loop of BDNF (compound GTS-201) when co-administered with ethanol, its effect on the alteration in motor activity induced by ethanol during acute and subchronic administration in mice C57Bl/6 and DBA/2 was studied. It was found that GTS-201 at a dose of 5.0 mg / kg, i.p., without affecting spontaneous motor activity *per se*, after a preliminary acute administration prevented the development of a sedative reaction caused by ethanol (2.0 g / kg, i.p.) in C57Bl/6 mice. After subchronic administration, GTS-201 is devoid of psychostimulant effect and impact on the formation of ethanol-induced behavioral sensitization in DBA/2 mice. The data obtained indicate the absence of a psychostimulant component and synergism in the pharmacological profile of GTS-201 when used with ethanol at low dose.

Keywords: BDNF mimetic; locomotor activity; behavioral sensitization; ethanol; mice

For citations:

Nadorova AV, Grigorevskikh EM, Tarasiuk AV, Sazonova NM, Kolik LG. Assessment of pharmacological safety of a new dipeptide mimetic of the 2nd loop of BDNF when co-administered with ethanol. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):55–61. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-55-61>

Received: October 21, 2022. **Accepted:** November 06, 2022. **Published:** December 24, 2022

Введение / Introduction

Фармакоэпидемиологические исследования, проведённые с различным дизайном, продолжительностью и инструментами оценки, выявили, что показатели распространённости потенциальных лекарственных взаимодействий, которые могут быть предсказаны на основе известных фармакологических свойств лекарственных средств, варьируют от 5 до 91 % [1]. Лекарственные взаимодействия рассматриваются сегодня как ключевая причина возникновения нежелательных побочных реакций на фармакологические средства, при этом от 42 до 62 % побочных реакций в амбулаторных условиях могут быть предотвращены [2].

Этиловый спирт (этанол, алкоголь) является наиболее употребляемым легальным психоактивным веществом, уровень потребления которого в настоящее время остаётся высоким во всём мире [3]. Существует несколько потенциальных механизмов взаимодействия

алкоголя с лекарственными препаратами. Во-первых, этанол может взаимодействовать с субстратами, ингибиторами или индукторами алкогольдегидрогеназы (CYP2E1), фермента, который участвует в метаболизме этанола и ингибируется этанолом [4]. Во-вторых, при использовании с другими препаратами центрального действия, например, бензодиазепинами, опиоидами, этанол может усиливать угнетающий эффект на центральную нервную систему (ЦНС), что увеличивает риск развития седативной реакции и психомоторных нарушений у пациента [5, 6]. Большинство взаимодействий между лекарственными средствами и этанолом обусловлено последним механизмом.

Согласно экспериментальным исследованиям, многие психотропные препараты изменяют степень или продолжительность нарушения психомоторных функций, индуцированных алкоголем [7–9]. Гиперлокомоторная реакция в ответ на острое введение этанола проявляется у мышей линии DBA/2, но не у

C57Bl/6, и связана с увеличением числа Fos-подобных иммунореактивных нейронов (предполагаемый показатель синаптической активности) в центральном ядре миндалины (CeA) [10]. Подобно этанолу, хлордиазепоксид увеличивает двигательную активность у мышей DBA/2, которые в 10 раз более чувствительны в отношении активации CeA, чем мыши C57Bl/6, что подчёркивает важность механизмов, опосредованных ГАМК(A)-рецепторами, в развитии локомоторной реакции, индуцированной этанолом [11]. Диазепам снижает стимулирующее действие этанола на спонтанную двигательную активность у мышей [8]. При формировании этанол-индуцированной поведенческой сенсibilизации (ЭИПС), которая используется в доклинических исследованиях как модель нейроадаптации, возникающей после повторного воздействия этанола, и, как предполагается, играет роль на ранних этапах формирования алкогольной зависимости, диазепам при субхроническом введении резистентным к развитию ЭИПС мышам DBA/2J способствует более выраженному проявлению (экспрессии) сенсibilизации после отмены этанола [12]. Представленные данные иллюстрируют тот факт, что применение анксиолитиков бензодиазепинового ряда на фоне действия этанола провоцирует формирование повышенной чувствительности к алкоголю, следовательно, разработка новых лекарственных препаратов, влияющих на ЦНС, должна включать оценку их фармакологической безопасности при совместном применении с этанолом.

Опираясь на оригинальную гипотезу о взаимодействии нейротрофинов с рецепторами с помощью наиболее экспонированных участков их петлеобразных структур, связанных с реализацией определённых биологических эффектов, в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова сконструирован и синтезирован димерный дипептидный миметик 2-й петли мозгового нейротрофического фактора (BDNF) гексаметилендиамид *бис*-(-*N*-гексаноил-*L*-серил-*L*-лизина), или соединение ГТС-201 (рис. 1), который в опытах *in vitro* при взаимодействии с тропомиозиновым тирозинкиназным В (TrkB) рецептором инициировал

нисходящую сигнализацию через митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) и фосфолипазу C γ (PLC γ) [13, 14].

В опытах *in vivo* соединение ГТС-201 проявляло анксиолитическую активность [15], не потенцировало наркотическое действие этанола и снижало сформированную алкогольную мотивацию у крыс [16]. Однако сведения о взаимодействии ГТС-201 с этанолом в низкой дозе при различных режимах введения в настоящее время отсутствуют. Цель данной работы — изучение влияния низкомолекулярного миметика 2-й петли BDNF на вызываемые этанолом при остром и субхроническом введении изменения спонтанной двигательной активности у мышей.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Эксперименты выполнены на мышам-самцах линий C57Bl/6 ($n = 47$) и DBA/2 ($n = 46$) с массой тела 22–24 г (питомник Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животных содержали по 15 особей в клетке стандарта Т/3 в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при регулируемом световом режиме 12 ч / 12 ч (свет / темнота) и постоянной температуре (21–23 °С) со свободным доступом к воде и гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92) в течение 10 суток до начала тестирования. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Препараты. Миметик 2-й петли BDNF ГТС-201, субстанция, синтезированная в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в дозе 5 мг/кг, внутривентриально (в/б) и спирт этиловый ректифицированный 20 % из пищевого сырья «Экстра» (ГОСТ Р 51652-2000) в дозе 2 г/кг, растворяли в воде для инъекций и вводили однократно из расчёта 0,1 мл/10 г массы животного согласно схеме эксперимента. Животные контрольных групп получали воду для инъекций в эквивалентных объёмах.

Поведенческие исследования. Спонтанную двигательную активность мышей оценивали в актометре Opto-Varimex 4 (Columbus Instruments, США). Установка представляет собой квадратную плексигласовую арену со сторонами 42 × 42 см и высотой 20 см. По периметру арены расположены чувствительные оптоэлектронные датчики ($\lambda = 875$ нм) на высоте 2 см от пола, автоматически регистрирующие по минутно параметры двигательной активности животных и передающие их на блок управления, соединённый с компьютером. Регистрировали показатели спонтанной двигательной активности: пройденное расстояние в сантиметрах, состояние покоя (движение не обнаружено) в секундах, вертикальная активность в условных единицах, стереотипное поведение (мелкие движения) в секундах. Мышей помещали в актометр непосредственно после второй инъекции.

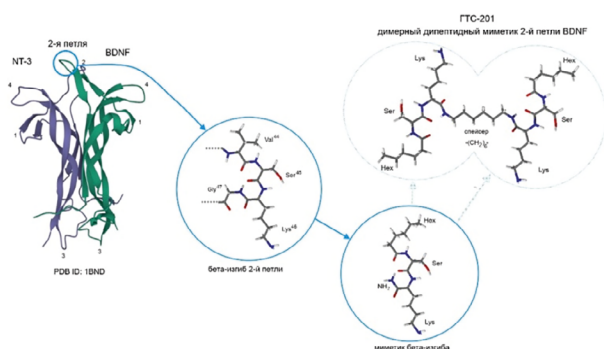


Рис. 1. Схема дизайна и структура соединения ГТС-201
Fig. 1. Design and structure of the GTS-201

Этанол-индуцированное снижение спонтанной двигательной активности моделировали в соответствии с ранее описанной методикой [17]. *Схема 1-го эксперимента.* Мыши C57Bl/6 были разделены на четыре группы: 1-я группа «Контроль» (вода для инъекций – экспозиция 30 мин – вода для инъекций – посадка в актометр) $n = 12$; 2-я группа «ГТС-201» (ГТС-201 в дозе 5 мг/кг – экспозиция 30 мин – вода для инъекций – посадка в актометр) $n = 10$; 3-я группа «Этанол» (вода для инъекций – экспозиция 30 мин – 20 % раствор этанола в дозе 2 г/кг – посадка в актометр) $n = 12$; 4-я группа «ГТС-201+Этанол» (ГТС-201 в дозе 5 мг/кг – экспозиция 30 мин – 20 % раствор этанола в дозе 2 г/кг – посадка в актометр) $n = 13$. Двигательную активность регистрировали непрерывно в течение 20 мин.

Этанол-индуцированное формирование поведенческой сенсibilизации моделировали в соответствии с ранее описанной методикой [18]. *Схема 2-го эксперимента.* Мыши DBA/2 были разделены на четыре группы. Препараты вводили в течение 9 дней 1 раз в сутки согласно схеме эксперимента: 1-я группа «Контроль» (вода для инъекций – экспозиция 30 мин – вода для инъекций) $n = 12$; 2-я группа «ГТС-201» (ГТС-201 в дозе 5 мг/кг – экспозиция 30 мин – вода для инъекций) $n = 12$; 3-я группа «Этанол» (вода для инъекций – экспозиция 30 мин – 20 % раствор этанола в дозе 2 г/кг) $n = 10$; 4-я группа «ГТС-201+Этанол» (ГТС-201 в дозе 5 мг/кг – экспозиция 30 мин – 20 % раствор этанола в дозе 2 г/кг) $n = 12$. Спонтанную двигательную активность мышей регистрировали в 0 (фон), 1 и 9 день эксперимента. Двигательную активность регистрировали непрерывно в течение 10 мин.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи Т-критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и ANOVA для повторных измерений с последующим использованием критерия Дункана. Критический уровень значимости $\alpha = 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SEM$: M – средние значения, SEM – стандартная ошибка среднего, n – количество животных в экспериментальной группе.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Влияние ГТС-201 при остром введении на вызываемое этанолом снижение двигательной активности у мышей C57Bl/6

На первом этапе эксперимента определена динамика изменения спонтанной двигательной активности в течение 20 мин после введения этанола у мышей C57Bl/6. На рис. 2 показано, что этанол вызывает резкое снижение общей двигательной активности, оцениваемой по пройденному расстоянию, сначала на 3-й минуте ($p < 0,05$), а затем с 10-й по 14-ю минуты ($p < 0,05$; $p < 0,01$) наблюдений по сравнению с контрольной группой. На втором этапе выполнена оценка влияния ГТС-201 при предварительном введе-

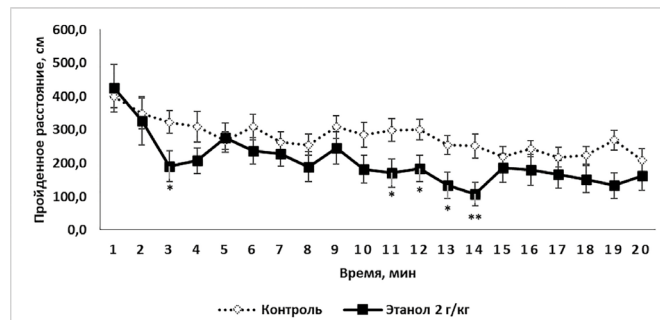


Рис. 2. Динамика изменения двигательной активности мышей C57Bl/6 при однократном введении этанола в дозе 2 г/кг ($M \pm SEM$)

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимые отличия по отношению к соответствующей точке группы «Контроль», согласно критерию Стьюдента

Fig. 2. Dynamics of changes in the motor activity of C57Bl/6 mice after acute ethanol at a dose of 2 g/kg ($M \pm SEM$)

Note: * – $p < 0,05$ statistically significant differences in relation to the "Control" group according to the Student's t-test.

нии на индуцированную этанолом гиполокомоторную реакцию в интервале с 10-й по 14-ю минуты.

Дипептидный миметик BDNF не влиял на спонтанную двигательную активность мышей в течение 20 мин наблюдения, вместе с тем ГТС-201 препятствовал снижению пройденного расстояния и увеличению состояния покоя, вызываемых этанолом (рис. 3, А-Б). Кроме того, ГТС-201 частично предотвращал этанол-индуцированное снижение вертикальной активности (рис. 3, В) и не влиял при самостоятельном и совместном с этанолом введении на продолжительность стереотипного поведения (рис. 3, Г).

Влияние ГТС-201 при субхроническом введении на формирование поведенческой сенсibilизации, вызываемой этанолом у мышей линии DBA/2

Моделирование поведенческой сенсibilизации выполняли на мышах линии DBA/2, которые были предварительно разделены на экспериментальные группы и не отличались по фоновым значениям общей двигательной активности. При субхроническом введении в эффективной дозе ГТС-201 *per se* не вызывал формирование двигательной сенсibilизации, характерной для веществ с психостимулирующим действием (рис. 4, А-Г). Напротив, этанол в дозе 2,0 г/кг при субхроническом введении значительно увеличивал пройденное расстояние в 1-й день ($p < 0,05$) и особенно на 9-й день ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В отличие от мышей C57Bl/6, у мышей DBA/2 этанол не влиял на время пребывания в состоянии покоя ни в один из дней наблюдения (рис. 4, Б) и значительно снижал ($p < 0,05$) время стереотипии по сравнению с контрольной группой (рис. 4, Г).

При предварительном введении ГТС-201 в дозе 5,0 мг/кг не оказывал статистически значимого влияния на характер спонтанной двигательной активности, индуцированной этанолом, как в 1-й, так и

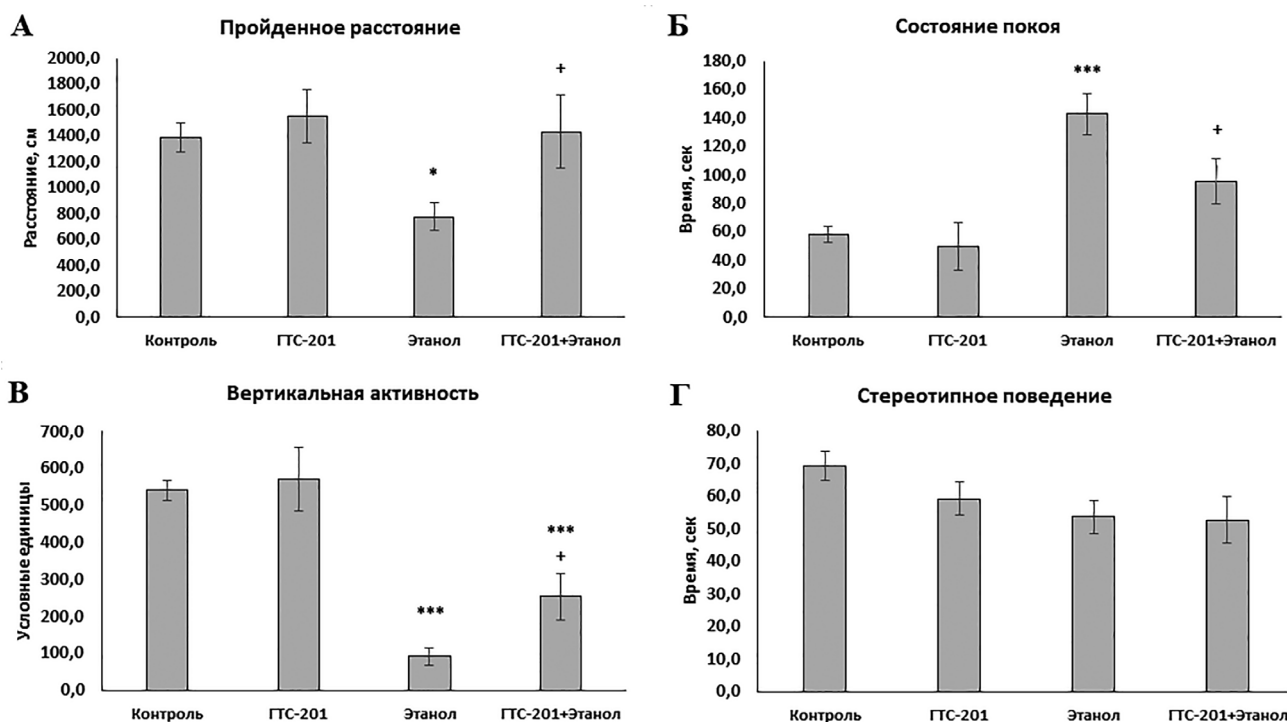


Рис. 3. Влияние ГТС-201 на восстановление двигательной активности у мышей линии C57Bl/6, сниженной под действием этанола в интервале с 10-й по 14-ю минуту ($M \pm SEM$)

Примечания: Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA: **А.** Пройденное расстояние – $F(3, 43) = 3,1154; p = 0,03586$; **Б.** Состояние покоя – $F(3, 43) = 9,2371; p = 0,00008$; **В.** Вертикальная активность – $F(3, 43) = 18,165; p = 0,00000$; **Г.** Стереотипное поведение – $F(3, 43) = 1,8611; p = 0,15051$; * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ – статистически значимо по отношению к группе «Контроль»; + – $p < 0,05$ – статистически значимо по отношению к группе «Этанол» согласно критерию Дункана.

Fig. 3. The effect of GTS-201 on the recovery of motor activity in C57Bl/6 mice, reduced by ethanol from 10 to 14 minutes after administration ($M \pm SEM$)

Notes: ANOVA: «А» – The distance traveled $F(3, 43) = 3.1154; p = 0.03586$; «Б» – The resting time $F(3, 43) = 9.2371; p = 0.00008$; «В» – The vertical activity $F(3, 43) = 18.165; p = 0.00000$; «Г» – The stereotypic time $F(3, 43) = 1.8611; p = 0.15051$; * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$ – statistically significant in relation to the «Control» group; + – $p < 0.05$ – statistically significant in relation to the «Ethanol» group according to Duncan's test.

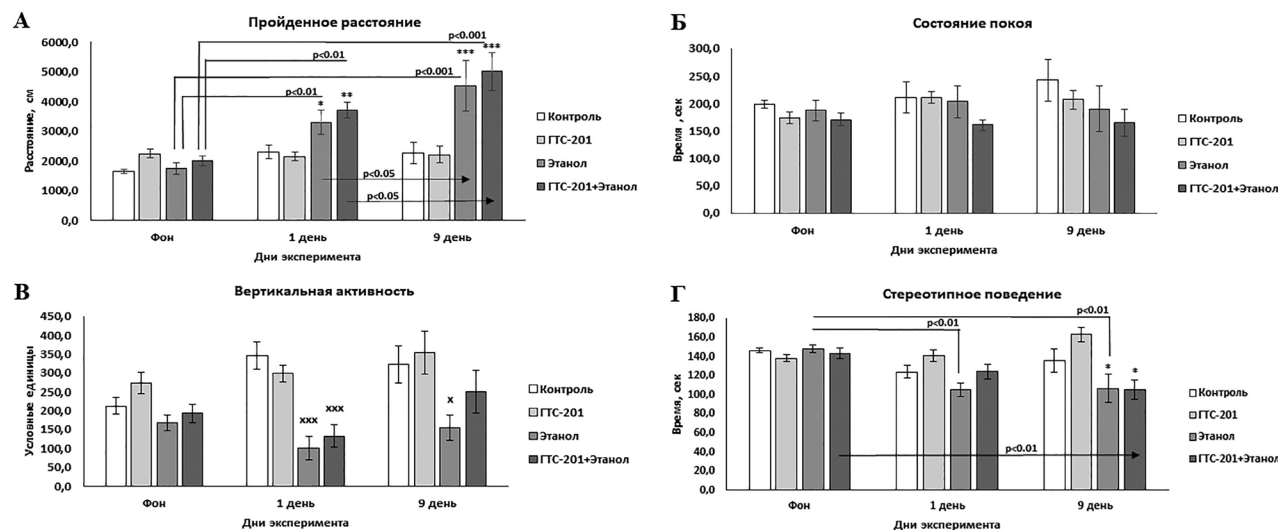


Рис. 4. ГТС-201 не влияет на формирование поведенческой сенсibilизации, вызываемой этанолом у мышей линии DBA/2 ($M \pm SEM$)

Примечания: ANOVA для повторных измерений: **А.** Пройденное расстояние – $F(6, 84) = 4,8941; p = 0,00025$; **Б.** Состояние покоя – $F(6, 84) = 0,41710; p = 0,86576$; **В.** Вертикальная активность – $F(6, 84) = 1,9283; p = 0,08622$; **Г.** Стереотипное поведение – $F(6, 84) = 4,3150; p = 0,00077$; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по отношению к соответствующему «Контролю» согласно критерию Дункана; x – $p < 0,05$, xxx – $p < 0,001$ по отношению к соответствующему «Контролю» согласно критерию Стьюдента.

Fig. 4. GTS-201 does not affect the formation of ethanol-induced behavioral sensitization in DBA mice/2 ($M \pm SEM$)

Notes: ANOVA for repeated measurements: «А» – the distance traveled $F(6, 84) = 4.8941; p = 0.00025$; «Б» – the resting time $F(6, 84) = 0.41710; p = 0.86576$; «В» – the vertical activity $F(6, 84) = 1.9283; p = 0.08622$; «Г» – the stereotypic time $F(6, 84) = 4.3150; p = 0.00077$; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ in relation to the corresponding «Control» according to Duncan's test; x – $p < 0.05$; xxx – $p < 0.001$ in relation to the corresponding «Control» according to the Student's t-test.

на 9-й день наблюдений, что указывает на отсутствие синергетического действия миметика BDNF и алкоголя в низкой дозе при однократном и субхроническом введении (рис. 4).

Обсуждение / Discussion

В настоящей работе в опытах *in vivo* установлено отсутствие психостимулирующего компонента в спектре фармакологической активности дипептидного миметика 2-й петли BDNF в дозе, обладающей анксиолитическим и антиаддиктивным действием, а также экспериментально доказана фармакологическая безопасность миметика BDNF при совместном использовании с этанолом в дозе 2 г/кг на примере влияния на спонтанную двигательную активность у мышей. Ранее сходные результаты были получены при изучении некоторых небензодиазепиновых анксиолитиков. Синтезированный гептапептидный аналог эндогенного тафтсина селанк, в отличие от ГТС-201, ослаблял индуцированную этанолом гиперлокомоторную реакцию у мышей DBA/2 в 1-й день эксперимента, но в целом к 10-му дню наблюдений также не влиял на процесс формирования сенсibilизации к этанолу [18]. Препарат с анксиолитическим действием миансерин, антагонист серотониновых 5-HT₂ рецепторов, хотя и не устранял сформированную при хроническом введении этанола двигательную сенсibilизацию, но блокировал её развитие и экспрессию у мышей [9].

В настоящее время имеются многочисленные данные об экспрессии BDNF и TrkB-рецепторов до, во время и после воздействия этанола при относительно небольшом числе исследований о прямом влиянии этанола на передачу пострецепторных сигналов BDNF. Так, этанол увеличивает активность внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (extracellular signal-regulated kinase, ERK) в кортикальных нейронах при хроническом действии [19], а при остром введении, наоборот, снижает активацию ERK сигнального каскада [19–21]. Этанол угнетает передачу сигналов TrkB – ERK в гранулярных клетках мозжечка, структуре мозга, отвечающей за координацию движения и равновесие

у млекопитающих [22, 23], которое не связано со снижением фосфорилирования TrkB-рецепторов [23]. Фармакологический анализ взаимодействия TrkB и этанола в клетках мозжечка показал, что вызываемое этанолом ингибирование BDNF-опосредованного фосфорилирования ERK зависит от концентрации BDNF [24]. По-видимому, региональные различия в активации и ингибировании BDNF-регулируемых сигнальных путей могут зависеть от локальной концентрации BDNF, неодинаковой чувствительности популяции нейронов к этанолу, состояния развития клетки, продолжительности воздействия этанола и от компенсаторной регуляции путей. Растворимость нейрональных путей может также приводить к кажущейся парадоксальной активации этанолом сигнальных путей BDNF в определённых популяциях нейронов *in vivo*. Полученные в этой работе данные позволяют предположить, что ГТС-201 как низкомолекулярный миметик BDNF, преимущественно инициирующий MAPK/ERK сигнальный путь, при остром введении проникает через гематоэнцефалический барьер, компенсирует дефицит нейротрофина и, следовательно, предотвращает обусловленное острым действием этанола снижение активации пострецепторного ERK-сигнального каскада у мышей C57Bl/6, однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения в опытах *in vitro*.

Выводы / Conclusions

1. При однократном введении ГТС-201 в эффективной дозе не изменяет спонтанную двигательную активность, однако при предварительном введении препятствует развитию этанол-индуцированной седативной реакции у мышей линии C57Bl/6.

2. При субхроническом введении ГТС-201 в эффективной дозе не вызывает двигательной (поведенческой) сенсibilизации, характерной для психоактивных веществ с аддиктивным потенциалом, а при совместном введении с этанолом не влияет на характер развития поведенческой сенсibilизации, вызываемой этанолом у мышей DBA/2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Надорова Анна Владимировна
 Автор, ответственный за переписку
 e-mail: av-nadorova@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-2190>
 н. с. лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Nadorova Anna V.
 Corresponding author
 e-mail: av-nadorova@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-2190>
 Research scientist, Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Григоревских Екатерина Михайловна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-4396>
н. с. лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Тарасюк Алексей Валерьевич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9750-4157>
н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Сазонова Нелля Михайловна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-7419>
к. х. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Коллик Лариса Геннадьевна
e-mail: lgkolik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
SPIN-код: 9126-6922
д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Grigorevskikh Ekaterina M.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-4396>
Research scientist, laboratory of pharmacological regulation of alcohol and drug addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Tarasiuk Aleksey V.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9750-4157>
Research scientist, Laboratory of Peptide Bioregulators of Medicinal Chemistry Department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Sazonova Nellya M.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-7419>
PhD, Cand. Chemistry Sci., senior research scientist, laboratory of peptide bioregulators of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Kolik Larisa G.
e-mail: lgkolik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
SPIN code: 9126-6922
Dr. Sci. (Biol.), professor RAS, Head laboratory of pharmacological regulation of alcohol and drug addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Al-Qerem W, Jarrar YB, Al-Sheikh I, El Maadani A. The prevalence of drug-drug interactions and polypharmacy among elderly patients in Jordan. *Biomed Res.* 2018;29(12):2561–2569. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-618.
- Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions – a meta-analysis. *PLoS One.* 2012 Mar;7(3):e33236. DOI: 10.1371/journal.pone.0033236.
- Pozniak V, Rekke D, editors. Global Strategy to Reduce Harmful Use of Alcohol. WHO; Geneva, Switzerland: 2010. [(accessed on 20 February 2020)]. pp. 1–44. WHO Reports.
- Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet.* 2014 Dec;53(12):1115–1136. DOI: 10.1007/s40262-014-0190-x.
- Aucamp AK, Weis OF, Müller FO, Gill CE, Malan J. Oxprenolol plus ethanol causes no central nervous system depression--a comparison with lorazepam plus ethanol. *S Afr Med J.* 1984 Sep 22;66(12):445–446.
- Aranko K, Seppälä T, Pellinen J, Mattila MJ. Interaction of diazepam or lorazepam with alcohol. Psychomotor effects and bioassayed serum levels after single and repeated doses. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(5):559–565. DOI: 10.1007/BF00544067.
- Abraham KP, Quadros IM, Souza-Formigoni ML. Individual differences to repeated ethanol administration may predict locomotor response to other drugs, and vice versa. *Behav Brain Res.* 2009 Feb 11;197(2):404–410. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.10.009.
- Pietrzak B, Czarnicka E. Interaction between ethanol and diazepam in mice: chronobiological aspects. *Pharmazie.* 2005 Oct;60(10):761–764.
- Ferraz IC, Boerngen-Lacerda R. Serotonin 5-HT₂ receptor antagonist does not reverse established ethanol-induced sensitization but blocks its development and expression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 Feb;88(4):456–464. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.10.002.
- Demarest K, Hitzemann B, Mahjubi E, McCaughran J Jr, Hitzemann R. Further evidence that the central nucleus of the amygdala is associated with the ethanol-induced locomotor response. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998 Oct;22(7):1531–1537.
- Hitzemann B, Hitzemann R. Chlordiazepoxide-induced expression of c-Fos in the central extended amygdala and other brain regions of the C57BL/6J and DBA/2J inbred mouse strains: relationships to mechanisms of ethanol action. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999 Jul;23(7):1158–1172.
- Botia B, Legastelois R, Houchi H, Naassila M. Basal anxiety negatively correlates with vulnerability to ethanol-induced behavioral sensitization in DBA/2J mice: modulation by diazepam. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 Jan;39(1):45–54. DOI: 10.1111/acer.12595.
- Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Шумский А.Н., Поварнина П.Ю., Круглов С.В., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середин С.Б. Синтез и биологические свойства нового дипептидного миметика 2-й петли мозгового нейротрофического фактора. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018;52(9):14–21. [Sazonova NM, Tarasyuk AV, Shumskii AN, Povarnina PYu, Kruglov SV, Antipova TA, Gudasheva TA, Seredenin SB. Synthesis and biological properties of a new dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor loop 2. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2018;52(9):763–770. (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s11094-018-1896-0.
- Гудашева Т.А., Логвинов И.О., Николаев С.В., Антипова Т.А., Поварнина П.Ю., Середин С.Б. Дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF активируют PLC-γ1. *Доклады Российской акаде-*

миш наук. *Науки о жизни*. 2020;494(1):486–490. [Gudasheva TA, Logvinov IO, Nikolaev SV, Antipova TA, Povarnina PYu, Seredenin SB. Dipeptide mimetics of different NGF and BDNF loops activate PLC- γ 1. *Dokl Biochem Biophys*. 2020;494(1):244–247. (In Russ).]. DOI: 10.1134/S1607672920050075.

15. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Экспериментальное изучение анксиолитической активности низкомолекулярных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петли мозгового нейротрофического фактора. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(11):3–7. [Kolik LG, Nadorova AV, Grigorevskikh EM, Gudasheva TA, Seredenin SB. Experimental study of the anxiolytic activity of low-molecular-mass mimetics of the first, second and fourth loops of brain derived neurotrophic factor. *Eksp Klin Farmakol*. 2020;83(11):3–7 (In Russ).]. DOI:10.30906/0869-2092-2020-83-11-3-7.

16. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А., Дурнев А.Д. Низкомолекулярный миметик 2-й петли BDNF снижает потребление этанола у самок крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(4):448–452. [Kolik LG, Nadorova AV, Grigorevskikh EM, Sazonova NM, Gudasheva TA, Durnev AD. Low-Molecular-Weight Mimetic of BDNF Loop 2 Reduces Ethanol Consumption in Female Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2021 Aug;171(4):441–444. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-021-05245-w.

17. Колик Л.Г., Надорова А.В., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Особенности действия производных аминоадамантина на этанол-индуцированную атаксию, седацию и гиперлокомоторную реакцию у мышей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(10):8–12. [Kolik LG, Nadorova AV, Val'dman EA, Seredenin SB. Peculiarities of the effect of aminoadamantane derivatives on ethanolinduced ataxia, sedation, and hyperlocomotion in mice. *Eksp Klin Farmakol*. 2016;79(10):8–12. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-10-8-12.

18. Колик Л.Г., Надорова А.В., Середенин С.Б. Селанк ослабляет индуцированную этанолом гиперлокомоторную реакцию и проявление поведенческой сенсibilизации у мышей линии DBA/2. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(7):67–71. [Kolik LG, Nadorova AV, Seredenin SB. Selank inhibits ethanol-induced hyperlocomotion and manifestation of behavioral sensitization in DBA/2 mice. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(7): 56–59. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-016-3544-6.

19. Kalluri HS, Ticku MK. Regulation of ERK phosphorylation by ethanol in fetal cortical neurons. *Neurochem Res*. 2003 May;28(5):765–769. DOI: 10.1023/a:1022822119560.

20. Chandler LJ, Sutton G. Acute ethanol inhibits extracellular signal-regulated kinase, protein kinase B, and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate response element binding protein activity in an age- and brain region-specific manner. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Apr;29(4):672–682. DOI: 10.1097/01.alc.0000158935.53360.5f.

21. Kalluri HS, Ticku MK. Ethanol-mediated inhibition of mitogen-activated protein kinase phosphorylation in mouse brain. *Eur J Pharmacol*. 2002 Mar 29;439(1-3):53–58. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01599-0.

22. Fattori V, Abe SI, Kobayashi K, Costa LG, Tsuji R. Effects of postnatal ethanol exposure on neurotrophic factors and signal transduction pathways in rat brain. *J Appl Toxicol*. 2008 Apr;28(3):370–376. DOI: 10.1002/jat.1288.

23. Li Z, Ding M, Thiele CJ, Luo J. Ethanol inhibits brain-derived neurotrophic factor-mediated intracellular signaling and activator protein-1 activation in cerebellar granule neurons. *Neuroscience*. 2004;126(1):149–162. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.028.

24. Ohrtman JD, Stancik EK, Lovinger DM, Davis MI. Ethanol inhibits brain-derived neurotrophic factor stimulation of extracellular signal-regulated/mitogen-activated protein kinase in cerebellar granule cells. *Alcohol*. 2006 May;39(1):29–37. DOI: 10.1016/j.alcohol.2006.06.011.