

УДК 615.214

АМФЕТАМИН КАК СРЕДСТВО ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПСИХОЗОВ

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН

Обсуждаются данные о влиянии d-амфетамина на поведение животных и обмен моноаминов. Вызываемые введением d-амфетамина синдромы рассматриваются как модели психозов.

Ключевые слова: амфетамин, моноамины, моделирование психозов.

Правовращающая форма α -метил- β -фенилэтиламина, d-амфетамин (d-АМФ), как и другие симпатомиметики непрямого действия, используется в медицине в качестве стимулятора нервной системы. Симпатомиметические эффекты d-АМФ и его центральное стимулирующее действие обусловлены в основном способностью препарата высвобождать катехоламины (КА) из нервных окончаний и угнетать их обратный захват [8, 9, 16, 18, 30, 44]. Однако d-АМФ вводится также [41] в процессы захвата и высвобождения серотонина (5-ОТ).

Однократное введение d-АМФ животным (мыши, крысы, кошки) в дозах 1—5 мг/кг вызывает симптомы возбуждения симпатической нервной системы: мидриаз, саливацию, учащение дыхания. Повышается спонтанная двигательная активность. Периодически животные становятся на задние конечности («стойки»). Наблюдаются также отдельные эпизоды стереотипного поведения (обнюхивание стен клетки, умывание). По влиянию на двигательную активность крыс d-АМФ в десять раз активнее левовращающей формы (l-АМФ): ED_{50} у d-АМФ около 0,9 мг/кг, а у l-АМФ—8,8 мг/кг, максимальное стимулирующее действие d- и l-АМФ оказывают в дозах 1,5 и 12 мг/кг соответственно. Дальнейшее повышение дозы амфетаминов приводит к понижению локомоторного возбуждения [1, 19, 53, 54].

В мозге молодых крыс (масса 90—120 г) содержание норадреналина (НА) повышается после введения d-АМФ в дозах 0,5—1 мг/кг и понижается после повышения дозы до 5 мг/кг [27]. Однако у взрослых животных (180—200 г) снижение уровня амина отмечено и при низких дозах d-АМФ [10]. В то же время в полосатом теле повышается скорость превращения тирозина в дофамин (ДА). В дозах 1—3 мг/кг d-АМФ повышает уровень НА и ДА в мозге мышей, дальнейшее повышение дозы приводит к уменьшению количества обоих КА [49].

Стимулирующему влиянию d-АМФ на двигательную активность противодействуют α -адреноблокаторы. Ингибитор синтеза КА, α -метилтирозин, препятствующий превращению тирозина в ДОФА (3,4-диоксифенилаланин, предшественник КА), также подавляет двигательное

возбуждение. Вызванную d-АМФ гиперактивность предупреждает также диэтилдитиокарбамат, ингибитор дофамин- β -гидроксилазы, препятствующий превращению ДА в НА. Однако следует отметить, что у других ингибиторов этого фермента (FLA-63, U-14624) антагонизм в отношении локомоторного возбуждения не выявлен [1, 21, 32, 35, 41].

В дозе 5 мг/кг d-АМФ не влияет на содержание 5-ОТ в мозге мышей, но повышает как уровень амина, так и его предшественника триптофана в мозге крыс [15, 49]. Понижение активности серотонинергических структур, вызванное блокадой 5-ОТ рецепторов, торможением синтеза амина или повреждением ядер в области шва мозга, способствует усилению стимулирующего действия d-АМФ на двигательную активность. Исключение из пищи триптофана также усиливает двигательное возбуждение [6, 7, 22].

По-видимому, локомоторное возбуждение, вызываемое небольшими дозами d-АМФ, в основном НА-зависимое, хотя не исключается также участие ДА. Существует тенденция рассматривать локомоторное возбуждение, вызываемое d-АМФ, как эквивалент психостимулирующего действия препарата на человека.

Спустя 20—30 мин после введения d-АМФ в дозах 5—15 мг/кг развившееся ранее двигательное возбуждение убывает, уступая место стереотипным движениям кивания, жевания, облизывания, обнюхивания. «Стойки» наблюдаются реже. При полном развитии стереотипов животные не передвигаются по клетке. Крысы или мыши обычно сидят в углу клетки, опираясь о стенку, обнюхивают, облизывают пол и нижнюю часть стен. Под влиянием d-АМФ стереотипное поведение развивается у всех млекопитающих (в том числе и у человека) и чаще напоминает усиленное поведение исследования, но могут стать стереотипными и более сложные формы поведения. Характерно также повышение агрессивности. Стереотипное поведение сохраняется несколько часов, затем постепенно или внезапно восстанавливается двигательная активность. Животные начинают есть, пить и вскоре засыпают. По способности вызывать стереотипное поведение d-АМФ превосходит l-АМФ в меньшей степени, чем по влиянию на двигательную активность: ED₅₀, вызывающая стереотипы у d-АМФ и l-АМФ, соответственно составляет 2,1 и 4,4 мг/кг [5, 11, 39, 40, 53, 54]. Стереоизомеры АМФ не отличаются друг от друга по ингибирующему действию на захват [³H] НА и [³H] ДА в полосатом теле, где последний определяется в основном активностью дофаминергических структур. В других участках мозга, богатых норадренергическими структурами, только d-АМФ угнетает [53, 54] накопление [³H] НА.

В дозах, вызывающих стереотипное поведение, d-АМФ понижает содержание эндогенного НА в мозге мышей и крыс [3, 4, 26, 49, 54]. У кошек, наоборот, d-АМФ в дозе 15 мг/кг повышает содержание НА как в коре больших полушарий, так и в полосатом теле, гиппокампе, стволе мозга [58]. После введения d-АМФ в дозе 10 мг/кг содержание ДА понижается в мозге мышей [49]. У крыс понижается уровень ДА в коре больших полушарий и в каудальной части мозга, но не изменяется в полосатом теле и в мозге в целом. Введенный кошкам d-АМФ понижает

ет уровень ДА в полосатом теле и стволовой части мозга. У крыс и кошек в мозге повышается концентрация гомованилиновой кислоты, что свидетельствует об усиленном экстранейронном высвобождении и метаболизме ДА. Концентрация 3,4-диоксифенилуксусной кислоты, продукта внутринейронного метаболизма амина, понижается, возможно, в результате ингибирующего действия d-АМФ на моноаминоксидазу. У крыс после введения d-АМФ в дозах 5—10 мг/кг уменьшается в мозге соотношение НА/ДА, что может быть следствием усиления метаболизма НА или угнетения синтеза НА из ДА [3—5, 19, 20, 26, 27, 31, 33, 36, 43, 54, 59].

Истощение запасов НА, вызванное торможением дофамин- β -гидроксилазы, не изменяет латентный период развития стереотипов, но увеличивает их продолжительность [32, 41]. Введенный крысам d, l-треодигидроксифенилсерин, «искусственный» предшественник, образующий непосредственно НА, не вызывает стереотипного поведения, хотя повышает содержание НА в мозге [45]. Развитию стереотипов препятствуют галоперидол, сульпирид, амиазин и другие антагонисты ДА рецепторов, но не α - или β -адреноблокаторы [1, 25, 40]. Ингибиторы тирозингидроксилазы (α -метилтирозин и его аналоги) угнетают стереотипное поведение, а l-ДОФА способствует восстановлению симптома [38, 61]. После повреждения ДА структур мозга 6-оксидофамном d-АМФ не вызывает стереотипных движений, но стимулирует двигательную активность. Повреждение НА путей не влияет на развитие стереотипов [7, 37].

У мышей, получавших d-АМФ в дозе 10 мг/кг, содержание 5-ОТ в мозге высокое, но прогрессивно падает с повышением дозы препарата [49]. После введения d-АМФ крысам (5—10 мг/кг) снижается содержание 5-ОТ в промежуточном мозге (но не в целом мозге), концентрация 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) снижается в течение первого часа, но значительно повышается спустя 4 часа. В мозге повышается содержание триптофана. Отмечено значительное повышение скорости обращения 5-ОТ. Истошающее действие p-хлор-фенилаланина (ингибитора синтеза) на содержание 5-ОТ усиливается d-АМФ [26, 27, 29, 42]. У кошек содержание 5-ОТ и триптофана понижается в стволовой части мозга, в полосатом теле, гиппокампе; концентрация 5-ОИУК существенно не изменяется [58].

Таким образом, вызываемые d-АМФ стереотипные движения ДА-зависимые и, по-видимому, обусловлены высвобождением амина, повышением функциональной активности дофаминергических структур в полосатом теле. Возможно, формированию стереотипного поведения способствует также изменение активности серотонинергических структур.

По мере повышения дозы d-АМФ от 15 до 20 мг/кг и выше стереотипные движения у крыс становятся менее выраженными, при этом преобладают реципрокные движения передних конечностей (притопывание), абдукция задних конечностей, встряхивание головы или покачивание головы из стороны в сторону. Временами появляется феномен встряхивания туловища («wet dog shakes») и хвостовой феномен

Штрауба. Этот комплекс симптомов, характерный для возбуждения серотонинергических структур мозга, обычно развивается после внутримозговых введений 5-ОТ в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы, после системного введения 5-окситриптофана (предшественник 5-ОТ), 5-метокси-N,N-диметилтриптамина (агонист 5-ОТ), а также п-хлор-амфетамина, высвобождающего преимущественно 5-ОТ. Синдром характерен также для действия галлюциногенов-мескалина, диэтиламида лизергиновой кислоты и других [11, 23, 46—48, 57].

После введения d-АМФ в дозах 15—20 мг/кг усиливается высвобождение [³H] НА, введенного интрацеребрально, и резко повышается уровень [³H]-норметанефрина. d-АМФ ингибирует также образование [³H] НА из [³H] ДА. Уровень эндогенного НА снижается, содержание ДА не изменяется или слегка повышается. В мозге значительно повышается содержание 5-ОТ [18, 28, 29, 47].

Синдром, вызываемый d-АМФ (как и галлюциногенами), купируется антагонистом 5-ОТ метисергидом и не развивается после торможения синтеза амина п-хлор-фенилаланином, причем степень угнетения синдрома коррелирует с истощением запасов 5-ОТ. Поведенческий синдром не развивается также после дегенерации 5-ОТ нейронов, вызванной введением в мозг 5,7-диокситриптамина. Однако действие d-АМФ восстанавливается после введения 5-окситриптофана, восполняющего запасы 5-ОТ. Ингибирование синтеза КЛ α-метилтирозином, как и блокада НА или ДА рецепторов феноксибензамином и пимозидом, не препятствуют развитию поведенческого синдрома [47, 48].

Таким образом, d-АМФ в больших дозах вызывает 5-ОТ-зависимое поведение, повышает функциональную активность серотонинергических структур мозга.

Введение d-АМФ в более высоких дозах, 20—30 мг/кг, вызывает у крыс так называемое ненормальное моторное поведение: движения назад (ретирование), циркуляторные движения в ту или иную сторону, прращение. Эти компоненты поведения не наблюдаются у интактных животных, но могут быть вызваны многими галлюциногенами. При меньших дозах d-АМФ «нормальное моторное поведение» наблюдается редко и после длительного латентного периода (25—45 мин). По мере повышения дозы препарата частота появления синдрома возрастает, а латентный период при максимальных дозах укорачивается до 15 минут. Развившиеся ранее типы поведения (движения вперед, «стойки», стереотипы) исчезают. Фенфлюрамин и п-хлор-амфетамин в небольших дозах, способствующих избирательному накоплению 5-ОТ у рецепторов, вызывают только 5-ОТ-зависимое поведение. Введение d-АМФ в дозе 5 мг/кг в сочетании с небольшими дозами фенфлюрамина или п-хлор-амфетамина приводит к развитию «ненормального моторного поведения» [11, 12, 14, 55].

«Ненормальное моторное поведение», вызываемое d-АМФ, потенцируется l-триптофаном. Предупреждают развитие синдрома антагонисты 5-ОТ метерголин и широгептадин, а также п-хлор-фенилаланил, ингибирующий синтез [12, 14]. Антагонисты ДА галоперидол, пимозид, сульпирид в дозах, не влияющих на стереотипное кивание и 5-ОТ-зави-

симое поведение, угнетают симптомы ретирования и вращения [13, 14]. Целреждение ДА структур и полосатом теле также предупреждает ретирование [13].

В дозах, вызывающих «ненормальное моторное поведение», d-AMФ снижает содержание НА в мозге мышей и крыс. У последних содержание эндогенного ДА не изменяется, но повышается концентрация гомованилиновой кислоты и уменьшается содержание 3,4-диоксифенилуксусной кислоты. Содержание 5-ОТ увеличивается в среднем на 25% [3, 5, 17, 31, 47].

Приведенные выше факты подтверждают предположение, согласно которому «ненормальное моторное поведение» развивается в результате одновременного высвобождения ДА и 5-ОТ.

Таким образом, однократное введение d-AMФ в возрастающих дозах приводит к нарастающим изменениям функциональной активности и взаимодействия аминергических систем, в результате чего формируются четыре характерных поведенческих синдрома: гиперактивность (НА-зависимое поведение), стереотипное ДА-зависимое поведение, 5-ОТ-зависимое поведение и «ненормальное моторное поведение» (5-ОТ- и ДА-зависимое).

Своеобразные изменения в поведении наблюдаются также у животных, получающих d-AMФ многократно в течение многих дней и недель. Так, ежедневное введение d-AMФ крысам (200 мг/мл с питьевой водой или 20 мг/кг внутривентриально) вызывает гиперактивность в течение 7—10 дней, которая убывает к третьей неделе. По прекращении введения d-AMФ у животных развивается состояние поведенческой депрессии, напоминающее депримирующее действие резерпина: блефароптоз, гипотермия, понижение спонтанной двигательной активности, понижение реакции на внешние раздражители [56]. Ежедневное введение d-AMФ кошкам (начальная доза 5 или 10 мг/кг/день повышается к десятому дню до 15 или 30 мг/кг/день) вызывает вначале симпатомиметические симптомы и изменение поведения, которое выражается в стереотипном покачивании головы и встряхивании туловища («wet dog shakes»). Позже стереотипные движения становятся менее выраженными, но появляются симптомы, характерные для действия галлюциногенов: встряхивание конечностей, ложное (абортное) умывание. Животное атакует воображаемого врага, взгляд устремлен на несуществующие предметы [23, 58, 59].

После введения d-AMФ в течение 3—4 недель у крыс как во всем мозге, так и в отдельных его участках снижается содержание НА и ДА в среднем на 40—50%. Уровень 5-ОТ и 5-ОИУК снижается на 25—20% соответственно [28, 29, 56]. У кошек после многодневного введения d-AMФ уменьшается содержание ДА в полосатом теле и стволе мозга на 60—90%. В этих же участках понижается концентрация метаболитов амина-гомованилиновой и 3,4-фенилуксусной кислот. Содержание НА существенным изменениям не подвергается. Уровень 5-ОТ и 5-ОИУК понижается на 40—60% и резко падает содержание триптофана. Спустя 14 дней по прекращении введения d-AMФ эндогенный уровень 5-ОТ

восстанавливается полностью, а ДА—лишь частично. Поведенческие симптомы (в частности, встряхивание конечностей) убывают к пятому дню [58, 59].

Таким образом, хроническое введение d-АМФ крысам приводит к развитию симптомов депрессии и истощению запасов 5-ОТ, НА и ДА. У кошек d-АМФ вызывает изменения поведения, характерные для действия галлюциногенов. Снижение функциональной активности серотонинергических систем отмечено как после введения d-АМФ, так и после галлюциногенов [23].

У большинства здоровых людей d-АМФ, введенный однократно в дозах 10—15 мг/кг, уменьшает чувство усталости, способствует повышению физической работоспособности, пониженной в результате переутомления, улучшаются также моторная координация и контроль. У многих испытуемых появляется ощущение повышенной психической активности: улучшается настроение, повышается разговорчивость. Уменьшается чувство голода. Бессонница выражена в той или иной степени. Однако в отдельных случаях d-АМФ может вызвать повышенную утомляемость, беспокойство, возбуждение [60].

У здоровых испытуемых, принимающих большие дозы d-АМФ многократно, на 2—5-й день развивается психоз. Суммарная доза d-АМФ вызывающая психоз, колеблется в широких пределах (120—700 мг). Отмечено, что по психозогенному действию d-АМФ активнее l-АМФ почти в два раза. За несколько часов до развития психоза испытуемые становятся молчаливыми, замкнутыми. Психоз развивается внезапно и характеризуется наличием параноидных идей и галлюцинаций, больные подозрительны, часто высказывают идеи отношения, воздействия. Галлюцинации преимущественно слуховые, но выражены также зрительные. Часто наблюдаются тактильные галлюцинации, связанные с идеей паразитоза. У аддиктов, у которых позже развивается психоз, нередко наблюдается стереотипное поведение. По прекращении введения d-АМФ симптомы отравления обычно исчезают в течение нескольких часов, реже—нескольких дней. По клинической картине d-АМФ-психоз отличается от других лекарственных психозов, протекает без нарушения сознания и ориентации. Психоз, вызываемый d-АМФ, может иногда ошибочно диагностироваться как острая параноидная шизофрения, которую напоминает по следующим признакам: обилие параноидных идей и иллюзий при сохранности сознания, превалирование слуховых галлюцинаций над зрительными. Нейролептики, эффективные при лечении шизофрении, купируют также психоз, вызванный d-АМФ. В отличие от шизофрении, при d-АМФ психозах не нарушено мышление и нет «уплощения» аффектов, наоборот, эмоциональные реакции усилены. При шизофрении зрительные галлюцинации развиваются значительно реже, чем при d-АМФ психозе [24, 50—52].

Безусловно, нельзя отождествлять амфетаминовый психоз с шизофренией, хотя бы потому что заболевание, обусловленное эндогенными факторами, развивается постепенно и параноидная шизофрения лишь одна из форм проявления патологического процесса. Однако необычайно сходство лекарственного отравления с эндогенным заболева-

нием оправдывает использование d-АМФ для моделирования психических нарушений. При изучении психотропных средств из поведенческих синдромов, вызываемых d-АМФ, чаще используется ДА-зависимое стереотипное поведение. Такое предпочтение обусловлено наличием определенной корреляции между лечебным действием классических нейролептиков и их способностью блокировать ДА рецепторы в полосатом теле, предупреждать развитие стереотипов. Однако атипичские нейролептики малоактивны в отношении ДА рецепторов полосатого тела. Представляется целесообразным использование также 5-ОТ-зависимого поведения и «ненормального моторного поведения» при отборе и изучении потенциальных психотропных средств. Особый интерес представляет модель патологии, вызванной хроническим введением d-АМФ животным.

Институт тонкой органической химии
АН Армянской ССР

Поступило 6.VII 1984 г.

ԱՄՖԵՏԱՄԻՆԸ ՈՐՊԵՍ ՊՍԻԿՈՋՆԵՐԸ ՄՈՒԵԼԱՎՈՐՈՂ ԴՆՂԱՄԻՋՈՑ

Ի. Բ. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿԻԱՆ

Քննարկվում է d-ամֆետամինի ազդեցությունը կենդանիների վարքի և մետաբոլիզմի (նորադրենալինի, դոֆամինի և սերոտոնինի) նյութափոխանակության վրա: d-Ամֆետամինով հարուցված սինդրոմները դիտվում են որպես պսիխոզների մոդելներ:

AMPHETAMINE AS A TOOL FOR PSYCHOSES MODELLING

R. R. SAFRAZBEKIAN

D-Amphetamine action on the animal behaviour and on the metabolism of biogenic monoamines (noradrenalin, dopamine, serotonin) is reviewed. The behavioural syndroms caused by d-amphetamine are regarded as models of psychoses.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гуря С. Я., Раевский К. С. Фармакол и токсикол., 33, 3, 267—270, 1970.
2. Andrews C. D., Curzon G., Fernando J. C. R. Brit. J. Pharmacol., 74, 1, 213—214, 1981.
3. Balrd J. R. C., Lewis J. J. Biochem. Pharmacol., 12, 6, 579—581, 1963.
4. Balrd J. R. C., Lewis J. J. Biochem. Pharmacol., 13, 11, 1475—1482, 1964.
5. Braestrup C. J. Pharm. Pharmacol., 29, 8, 463—470, 1977.
6. Breese G. R., Cooper B. R., Mueller R. A. Brit. J. Pharmacol., 52, 2, 307—314, 1974.
7. Breese G. R., Cooper B. R., Holtster A. S. J. Psychiat. Res., 11, 125—133, 1974.
8. Carr L. A., Moore K. E. Science, 164, 3877, 322—323, 1969.
9. Carr L. A., Moore K. E. Biochem. Pharmacol., 19, 7, 2261—2374, 1970.
10. Costa E., Gropetti A., Naimzada M. K. Brit. J. Pharmacol., 44, 4, 742—751, 1972.

11. Curzon G., Fernando J. C. R., Lees A. J. Brit. J. Pharmacol., 66, 4, 573-579, 1979.
12. Curzon G., Fernando J. C. R., Lees A. J. Brit. J. Pharmacol., 65, 1, 119-120, 1979.
13. Curzon G., Fernando J. C. R., Lees A. J. Brit. J. Pharmacol., 70, 1, 43-44, 1980.
14. Fernando J. C. R., Lees A. J., Curzon G. Neuropharmacol., 19, 549-553, 1980.
15. Fernando J. C. R., Curzon G. Neuropharmacol., 20, 115-122, 1981.
16. Fuller R. W., Perry K. W., Bymaster F. P., Wong D. T. J. Pharm. Pharmacol., 30, 3, 197-198, 1978.
17. George D. J., Wolf H. H. J. Pharm. Pharmacol., 22, 12, 947-949, 1970.
18. Glowinski J., Axelrod J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 149, 1, 43-49, 1965.
19. Glowinski J., Axelrod J., Iversen L. L. J. Pharmacol. Exp. Ther., 153, 1, 30-41, 1966.
20. Green A. L., El Hait M. A. S. J. Pharm. Pharmacol., 30, 4, 262-263, 1978.
21. Hollister A. S., Breese G. R., Cooper B. R. Psychopharmacologia, 36, 1, 1-16, 1974.
22. Hollister A. S., Breese G. R., Kuhn C. M., Cooper B. R., Schanberg S. M. J. Pharmacol. Exp. Ther., 198, 1, 12-22, 1976.
23. Jacobs B. L., Trulsson M. E., Stern M. E. Science, 194, 4266, 741-743, 1976.
24. Janowsky D. S., Davis J. M. In: Advances in Biochemical Psychopharmacology, Ed. E. Usdin, New York, 12, 317-323, 1974.
25. Lenberger L., Witt E. D., Davis J. M., Kopin I. J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 174, 3, 428-433, 1970.
26. Leonard B. E. Biochem. Pharmacol., 21, 9, 1289-1297, 1972.
27. Leonard B. E., Shallice S. A. Brit. J. Pharmacol., 41, 2, 198-212, 1971.
28. Lewander T. Psychopharmacologia, 13, 5, 394-407, 1968.
29. Lewander T. In: Advances in Biochemical Psychopharmacology. Ed. E. Usdin, New York, 12, 221-239, 1974.
30. Llang N. Y., Rutledge Ch. O. Biochem. Pharmacol., 31, 6, 983-992, 1982.
31. Munn P. J. G., Quastel J. H. Biochem. J., 34, 3, 414-431, 1940.
32. Mayer O., Eybl V. J. Pharm. Pharmacol., 23, 11, 894-896, 1971.
33. Miller H. H., Shore P. A., Clarke D. E. Biochem. Pharmacol., 29, 10, 1347-135, 1980.
34. Moore K. E. J. Pharmacol. Exp. Ther., 142, 1, 6-12, 1963.
35. Pfeifer A. K., Galambos E., György L. J. Pharm. Pharmacol., 18, 4, 254, 1966.
36. Pratesi P., Blaschko H. Brit. J. Pharmacol., 14, 2, 256-260, 1959.
37. Price M. T. C., Fibiger H. C. Europ. J. Pharmacol., 29, 2, 249-252, 1974.
38. Randrup A., Munkvad I. Nature, 211, 5048, 540, 1966.
39. Randrup A., Munkvad I. J. Psychiat. Res., 11, 1-10, 1974.
40. Randrup A., Munkvad I., Udsen P. Acta Pharmacol. Toxicol., 20, 2, 145-1574, 1963.
41. Randrup A., Scheel-Krølger J. J. Pharm. Pharmacol., 18, 11, 752, 1966.
42. Reid W. D. Brit. J. Pharmacol., 40, 3, 483-491, 1970.
43. Rutledge C. O. J. Pharmacol. Exp. Ther., 171, 2, 188-195, 1970.
44. Rutledge C. O., Azzaro A. J., Ziance R. J. In: Advances in Biochemical Psychopharmacology. Ed. E. Costa, M. Sandler. New York, 5, 379-392, 1972.
45. Scheel-Krølger J., Rindrup A. Life Sci., 6, 13, 1389-1398, 1967.
46. Sloviter R. S., Drust E. G., Connor J. D. J. Pharmacol. Exp. Ther., 206, 2, 339-347, 1978.
47. Sloviter R. S., Drust E. G., Connor J. D. J. Pharmacol. Exp. Ther., 206, 2, 348-352, 1978.
48. Sloviter R. S., Drust E. G., Damiano B. P., Connor J. D. J. Pharmacol. Exp. Ther., 214, 2, 231-238, 1980.
49. Smith Ch. B. J. Pharmacol. Exp. Ther., 147, 1, 96-102, 1965.
50. Snyder S. H. Arch. Gen. Psychiatry, 27, 169-179, 1972.

51. Snyder S. H. Amer. J. Psychiatry, 130, 1, 61—67, 1973.
52. Snyder S. H., Bauerjee S. P., Yamamura H. I., Greynberg D. Science, 184, 4143—4148, 1974.
53. Taylor K. M., Snyder S. H. Science, 168, 3938, 1499, 1970.
54. Taylor K. M., Snyder S. H. Brain Res., 24, 2, 295—309, 1971.
55. Taylor M., Goudie A. J., Mortimore Sh., Wheeler T. J. Psychopharmacologia, 40, 219—258, 1974.
56. Tong S. Psychopharmacologia, 38, 2, 181—186, 1974.
57. Trulson M. E., Stark A. D., Jacobs B. L. J. Pharm. Pharmacol., 20, 6, 382—384, 1974.
58. Trulson M. E., Jacobs B. L. Science, 205, 4412, 1295—1297, 1979.
59. Trulson M. E., Jacobs B. L. J. Pharmacol. Exp. Ther., 211, 2, 375—381, 1979.
60. Weiss B., Laties V. G. Pharmacol. Rev., 14, 1, 1—36, 1962.
61. Weissman A., Koe B. K., Loven S. S. J. Pharmacol. Exp. Ther., 151, 3, 339—352, 1966.

«Биол. ж. Арменцы», т. XXXVIII, № 9, 1985

УДК 577.174-577.164.13

ПИРИДОКСАЛЬ-5'-ФОСФАТНЫЕ АНАЛОГИ ВЕЩЕСТВА P И ЕГО С-КОНЦЕВОГО ПЕНТАПЕПТИДА

Т. Н. АКОПЯН, А. М. АРЗУМАНЯН, А. Г. АГАДЖАНЯН,
А. А. АРТУНЯН, А. Х. ХАНАЗАДЯН

Два флуоресцентных аналога вещества P (SP) и одно производное С-концевого пентапептида вещества P (SP₇₋₁₁) получены путем химической модификации нативных пептидов пиридоксаль-5'-фосфатом (ПДФ). Анализ аминокислотного состава полученных аналогов показал, что в одном из производных вещества P ε-аминогруппа лизинового остатка замещена ПДФом [ε-(P-pxy)-SP], тогда как в другом — замещение происходит как по ε-, так и по N-концевой аминогруппам пептида [α, ε-di-(P-pxy)-SP]. В молекуле SP₇₋₁₁ ПДФом модифицируется N-концевая аминокислота [α-(P-pxy)-SP₇₋₁₁]. Полученные аналоги SP обладают сократительной активностью, сопоставимой с активностью нативного пептида. Модификация пентапептидного фрагмента приводит к двадцатикратному повышению сократительной активности по сравнению с нативным SP₇₋₁₁. Флуоресценция фосфопиридоксальных остатков позволяет детектировать 1 пмоль модифицированных пептидов в 1 мл раствора. ПДФ-аналоги SP расщепляются под действием плазмы человека в 1,6 раз медленнее, чем нативный пептид.

Ключевые слова: вещество P, С-концевой пентапептид вещества P, флуоресцентные аналоги.

Ундекапептид—вещество P—оказывает сократительное действие на гладкую мускулатуру, понижает кровяное давление, стимулирует секреторную активность некоторых желез [8]. Установлено также, что оно может играть роль нейротрансмиттера или нейромодулятора в центральной нервной системе [9]. Биологическая инактивация вещества P обусловлена протеолизом пептида [3, 6, 7]. Связывание нативного пептида с химическими модификантами является одним из возможных пу-