

С. А. Крыжановский¹, Р. М. Салимов¹, А. А. Лагунин², Д. А. Филимонов²,
Т. А. Глориозова², В. В. Поройков²

НООТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ АНГИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

¹ Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия;

² Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН, Москва, Погодинская ул., Россия

На основе прогнозируемых с помощью компьютерной программы PASS спектров биологической активности было отобрано несколько антигипертензивных препаратов из группы ингибиторов АПФ для экспериментальной оценки ноотропной активности. Эксперименты проведены на мышах по тесту спонтанной ориентации (поведения патрулирования) в крестообразном лабиринте. В результате проведенных экспериментов обнаружено, что периндоприл в дозе 1 мг/кг, а квинаприл и моноприл в дозе 10 мг/кг вызывают улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта. Данный эффект имеет сходство с эффектами эталонных ноотропных препаратов пирацетам и меклофеноксат (в дозах 300 и 120 мг/кг соответственно). Обнаруженное нами ноотропное действие некоторых ингибиторов АПФ, скорее всего не связано с их антигипертензивным эффектом, поскольку ноотропное действие имело место лишь при относительно малых дозах периндоприла, квинаприла и моноприла и исчезало при дальнейшем увеличении дозы. Выявление ноотропных свойств у широко применяемых в медицинской практике антигипертензивных препаратов открывает возможности для их новых клинических применений с учетом соответствующих индивидуальных особенностей пациентов.

Ключевые слова: репозиционирование лекарств, компьютерное прогнозирование, PASS, антигипертензивные препараты, ноотропное действие

В химико-фармацевтической науке нередки ситуации, когда лекарственное средство, первоначально создаваемое с целью терапии определенной патологии, впоследствии находило медицинское применение в плане лечения других нозологических единиц. Пожалуй, одним из относительно свежих примеров такого рода является Виагра (силденафил) — ингибитор фосфодиэстеразы 5, который в 1992 г. тестировался фирмой Пфайзер в клинике как антиангинальное средство, а в настоящее время широко применяется как препарат для лечения эректильной дисфункции [1]. Другие примеры такого рода препаратов “двойного назначения” приведены в табл. 1.

До последнего времени новые свойства обнаруживались у известных препаратов случайным образом в ходе углубленного доклинического тестирования или клинических испытаний. В работах [2, 3] предложен так называемый SOSA-подход (SOSA: Selective Optimization of Side Action), который предполагает усиление “побочного действия” и ослабление “основного эффекта” путем направленной модификации структуры известных препаратов, что, с учетом уже накопленных данных по фармакодинамике и фармакокинетики известного класса лекарственных средств, создает основы для их рационального дизайна.

Нами было предложено использовать компьютерное прогнозирование спектров биологической активности веществ для определения их наиболее вероятных видов биологической активности [4–6]. В результате компьютерного прогноза биологической

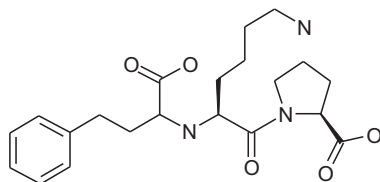
активности для 200 наиболее продаваемых в США препаратов было показано, что даже для таких, казалось бы, детально исследованных лекарственных средств прогнозируются новые эффекты, которые могут стать основой для их нового медицинского применения [7]. В частности, для некоторых ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с достаточной высокой вероятностью предсказывалось наличие ноотропного действия.

Целью настоящей работы явилось компьютерное прогнозирование спектров биологической активности ряда антигипертензивных препаратов — ингибиторов АПФ и тестирование их ноотропной активности в эксперименте на лабораторных животных.

Экспериментальная часть

Компьютерное прогнозирование биологической активности. Компьютерный прогноз спектров биологической активности веществ был выполнен с использованием программы PASS (актуальная на момент выполнения расчета версия 1.917¹), которая позволяла оценить вероятности наличия/отсутствия около 2000 фармакологических эффектов, механизмов действия (ингибиторы и активаторы ферментов, агонисты и антагонисты рецепторов и др.), побочных эффектов и специфической токсичности. Химическая структура

¹ В настоящее время актуальная версия PASS 10.1 – детали см. на веб-сайте: <http://pharmaexpert.ru/passonline>



```

> <PASS.MNA.COUNT>
52
> <PASS.MNA.NEW.COUNT>
0
> <PASS.KNOWN.ACTIVITIES>
  Angiotensin converting enzyme inhibitor
  Antidiabetic
  Antidiabetic symptomatic
  Antihypertensive
  Cardiotonic
  Diuretic
  Lysine carboxypeptidase inhibitor
  Urologic disorders treatment
  Vasodilator
  Vasodilator, coronary
  X-Trp aminopeptidase inhibitor
> <PASS.RESULT.COUNT>
20 of 1917 Possible Activities at Pa > 0.500
> <PASS.ACTIVITY.SPECTRUM>
0.749 0.014 Interleukin agonist
0.746 0.028 Amyotrophic lateral sclerosis treatment
0.762 0.055 Fibrinogen receptor antagonist
0.638 0.006 Neurolysin inhibitor
0.632 0.023 Chemoprotective
0.631 0.037 Immunomodulator
0.660 0.072 Sickle-cell anemia treatment
0.632 0.049 Cardioprotectant
0.618 0.048 Nootropic
0.560 0.007 X-Pro dipeptidase inhibitor
0.626 0.075 Opioid dependency treatment
0.550 0.004 Angiotensin converting enzyme inhibitor
0.577 0.054 Multiple sclerosis treatment
0.533 0.012 Neurotrophic factor
0.520 0.008 Astacin inhibitor
0.526 0.025 Antihypertensive
0.525 0.029 Vasodilator, renal
0.535 0.040 Psychostimulant
0.543 0.071 Lipoprotein lipase inhibitor
0.500 0.037 Immunostimulant

```

Прогноз спектра биологической активности для препарата лизиноприл (показаны виды активности, прогнозируемые с вероятностью $P_a > 50\%$).

представлена в виде MNA дескрипторов (MNA: Multilevel Neighborhoods of Atoms — многоуровневые атомные окрестности) [8]. Средняя точность прогноза для всех ~58500 веществ обучающей выборки и ~2000 прогнозируемых видов активности при скользящем контроле с исключением по одному составляет свыше 85 %. Прогноз осуществляется на качественном уровне (наличие/отсутствие каждого вида активности), а получаемые оценки вероятностей обладают статистической устойчивостью, что позволяет получить достаточно надежные результаты, несмотря на неполноту данных в обучающей выборке [9]. Более подробно алгоритм прогноза описан в нашей публикации [10] и на веб-сайте [11], где также имеется возможность выполнения прогноза через Интернет [12, 13].

Результаты прогноза выдаются пользователю как список видов биологической активности с оценками 2 вероятностей — наличия (P_a) и отсутствия (P_i) каждой биологической активности. Их величины варьируют от 0 до 1. Чем больше вероятность P_a , тем менее вероятно получить ложно-положительные результаты прогноза в ходе биологического тестирования. Например, в качестве порога может быть выбрано значение

$P_a = 0,9$, при этом все соединения с $P_a \geq 90\%$ будут считаться активными. Вероятность, что среди них окажется неактивное вещество невелика, однако при этом около 90 % активных соединений могут быть потеряны. Если мы будем рассматривать в качестве порога $P_a \geq 80\%$, то существует риск потери 80 % активных соединений и т.д. По умолчанию только активности, для которых $P_a > P_i$, рассматриваются как вероятные.

Другой важной характеристикой для отбора наиболее перспективных соединений является новизна. Если величина P_a велика, то достаточно высок шанс найти близкий аналог известного препарата. Поэтому, если целью исследователя является выявление оригинальных соединений (в идеале — New Chemical Entity: NCE), то надо отбирать для экспериментального изучения вещества, для которых $P_a < 0,7$. Естественно, что чем ниже вероятность P_a , тем выше риск получения отрицательного результата в эксперименте, но если прогноз будет подтвержден экспериментально, есть шанс найти NCE.

Как видно из приведенных на рисунке данных, лизиноприл содержится в обучающей выборке, но в процессе прогноза был исключен из нее вместе со всеми известными для него видами биологической активности (PASS. KNOWN. ACTIVITIES), что позволяет получить более объективные результаты прогнозирования. Это вещество содержит 52 уникальных MNA дескриптора (PASS. MNA. COUNT), среди которых нет ни одного дескриптора, который был бы новым по отношению к соединениям обучающей выборки (PASS. MNA. NEW. COUNT). С вероятностью более 50 % прогнозируется 20 из ~2000 видов активности, при этом основное действие данного препарата (антигипертензивное) прогнозируется с вероятностью 53 %, а его механизм — ингибирование АПФ — с вероятностью 55 %. В числе новых (неизвестных до настоящего времени для данного вещества) видов активности, такие как: агонистическое действие по отношению к интерлейкину ($P_a = 75\%$), лечение амиотропного латерального склероза ($P_a = 75\%$), антагонизм к рецепторам фибриногена ($P_a = 76\%$), способность ингибировать нейролизин ($P_a = 64\%$) и др. Исследуемое в настоящей работе ноотропное действие прогнозируется с вероятностью $P_a = 62\%$.

На основе компьютерного прогноза спектров биологической активности были открыты новые противолейшманиозные вещества [14], анксиолитики [15], соединения с ноотропным действием [16] и др. (в качестве обзора — см. [17]). При этом для веществ с ноотропным действием, найденным в работе [16], было показано наличие существенной новизны химической структуры по сравнению с ранее известными ноотропными препаратами, что позволило отнести вновь найденные соединения к NCEs.

Экспресс-оценка психотропной активности. Оценку ноотропной активности изучавшихся веществ осуществляли на мышах по тесту спонтанной ориентации (поведения патрулирования) в крестообразном лабиринте, который позволяет в одном эксперименте одно-

Примеры лекарств, имеющих два и более показания к применению

| Названия препарата | Первоначальное назначение | Дополнительные показания |
|---------------------------|--|--|
| Адапален | Дерматологическое средство | Лечение рассеяного склероза |
| Алпростадил | Антиагрегант | Эректант |
| Атомоксетин | Лечение Паркинсонизма | Лечение синдрома гиперактивности с нарушением внимания |
| Ацетазоламид | Диуретик | Противоэпилептическое средство |
| Ацетилсалициловая кислота | Анальгетик, жаропонижающее средство | Антиагрегант |
| Букладезин | Кардиостимулятор | Лечение кожных язв |
| Бупропион | Антидепрессант | Снятие никотиновой зависимости |
| Дапоксетин | Антидепрессант | Предотвращение преждевременной эякуляции |
| Дибунол | Антиоксидант | Иммуномодулятор |
| Дулоксетин | Антидепрессант | Лечение недержания мочи |
| Зидовудин | Противоопухолевое средство | ВИЧ/СПИД |
| Клометиазол | Противоэпилептическое средство | Антиишемическое средство |
| Левамизол | Противоглистное средство | Иммуномодулятор |
| Лидокаин | Местный анестетик | Противоастматическое средство |
| Мазопрокол | Антиоксидант, дерматологическое средство | Антидиабетическое средство |
| Мекамиламин | Антигипертензивное средство | Лечение синдрома гиперактивности с нарушением внимания |
| Метрифонат | Антигельминтное средство | Ноотропное средство |
| Мифепристон | Абортивное средство | Антидепрессант |
| Миноксидил | Антигипертензивное средство | Лечение аллопеции |
| Пробукол | Антиагерогенное, антиоксидантное средство | Лечение ретеннозов |
| Ралоксифен | Противоопухолевое средство | Лечение остеопороза |
| Ропинирол | Антигипертензивное средство | Антипаркинсоническое средство |
| Сибутрамин | Антидепрессант | Лечение ожирения |
| Силденафил | Антиангинальное средство | Лечение эректильной дисфункции |
| Тадалафил | Противовоспалительное средство | Лечение эректильной дисфункции |
| Таксол | Противоопухолевое средство | Лечение ретеннозов |
| Талидомид | Седативное средство | Противовоспалительное, противоопухолевое средство |
| Топирамат | Антиэпилептическое средство | Лечение ожирения |
| Тофисопам | Анксиолитик | Лечение синдрома раздраженной толстой кишки |
| Фентоламин | Антигипертензивное средство | Улучшение сумеречного зрения |
| Финастерид | Лечение доброкачественной гиперплазии простаты | Лечение аллопеции |
| Фуросемид | Диуретик, антигипертензивное средство | Бронходилататор, противоастматическое средство |
| Целекоксиб | Лечение артритов | Противоопухолевое средство |
| Эндогаин | Ранозаживляющее средство | Противоопухолевое средство |
| Эфлорнитин | Антипротозойное средство | Противоопухолевое средство |

временно выявлять ноотропное, транквилизирующее, седативное или психостимулирующее действие веществ.

В работе использовали 170 взрослых самцов мышей линии C57BL/6. Мышей содержали в виварии при естественном освещении и на стандартном пищевом рационе. Животных содержали в стандартных клетках по 3–5 особей в каждой. В начале экспериментов их возраст составлял 3 мес.

Исследуемые вещества растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно за 20–30 мин до оценки их исследовательского поведения: квинаприл и моноприл вводили в дозах 2,5, 10 и 20 мг/кг, периндоприл — 1, 4 и 8 мг/кг, пираретам — 300 мг/кг, меклофеноксат — 120 мг/кг. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Объем вводимых растворов составлял 10 мл/кг массы тела мышей.

Для оценки исследовательского поведения животных использовали закрытый крестообразный лабиринт [18]. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме регистрировали последовательность её переходов из одного рукава в другой. Тест заканчивался, когда происходило 12 таких переходов [18, 19]. Последующий компьютерный анализ записи позволял выделить ряд показателей поведения. Наиболее информативными из них были следующие: 1) общее время, проведенное мышью в центральном (T ChTm) и в боковых отсеках лабиринта (T GIТm); эти показатели отражают уровень двигательной активности животного, а также характеризуют интенсивность обследования ими новой среды и могут использоваться для оценки стимулирующего/тимолептического или седативного эффекта веществ [18–20]; 2) латентный период (F ChTm) и продолжительность первого визита в боковой отсек (F GIТm). Их длительность отражает уровень тревожности животного в новой обстановке и может использоваться для оценки транквилизирующего эффекта веществ [21]; 3) “длина” первого (F PtrN) и второго

ринт [18]. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме регистрировали последовательность её переходов из одного рукава в другой. Тест заканчивался, когда происходило 12 таких переходов [18, 19]. Последующий компьютерный анализ записи позволял выделить ряд показателей поведения. Наиболее информативными из них были следующие: 1) общее время, проведенное мышью в центральном (T ChTm) и в боковых отсеках лабиринта (T GIТm); эти показатели отражают уровень двигательной активности животного, а также характеризуют интенсивность обследования ими новой среды и могут использоваться для оценки стимулирующего/тимолептического или седативного эффекта веществ [18–20]; 2) латентный период (F ChTm) и продолжительность первого визита в боковой отсек (F GIТm). Их длительность отражает уровень тревожности животного в новой обстановке и может использоваться для оценки транквилизирующего эффекта веществ [21]; 3) “длина” первого (F PtrN) и второго

Компьютерный прогноз ноотропной активности

| Название препарата | Ноотропный эффект, % | A1, % | A2, % | A3, % | A4, % | A5, % | A6, % |
|--------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Каптоприл | 44,6 | — | — | — | — | 81,7 | — |
| Эналаприл | 65,5 | 37,8 | 50,9 | — | — | 50,6 | — |
| Лизиноприл | 61,8 | 33,6 | — | — | 44,2 | 56,0 | — |
| Периндоприл | 60,9 | 33,4 | — | 37,2 | 35,3 | 39,5 | — |
| Квинаприл | 65,1 | 38,3 | — | 37,0 | — | 42,9 | — |
| Рамиприл | 63,3 | 38,6 | 36,9 | 40,9 | — | 37,3 | — |
| Моноприл | 30,9 | — | — | — | 70,7 | 63,2 | 31,3 |
| Пирацетам | 81,7 | 43,3 | 42,5 | — | 38,6 | 34,2 | — |
| Амлодипин | — | — | — | — | — | — | — |
| Гидрохлоротиазид | — | — | — | — | — | — | 63,2 |

Примечания. Приведены значения Pa, превышающие 30 %, для каждого вида активности: A1 — агонист M2-холинорецепторов; A2 — стимулятор высвобождения ацетилхолина; A3 — стимулятор высвобождения 5-гидрокситриптамина; A4 — антагонист ГАМК-рецепторов; A5 — ингибитор Ч-Про дипептидазы; A6 — агонист глутаматных рецепторов.

(S PtrN) цикла патрулирования (т.е. посещения всех его 4 отсеков хотя бы один раз), исчисляемая числом подобных заходов в отсеки [18–20]; чем большее число заходов требуется мыши, чтобы посетить все 4 боковых рукава (т.е. совершить один цикл патрулирования), тем менее “систематично” и менее эффективно исследование лабиринта; 4) число циклов патрулирования (PtrN), совершенное за время эксперимента (как еще один показатель эффективности исследовательского поведения); показатели 3–4 могут использоваться для оценки ноотропного действия веществ; 5) число поворотов направо (R TrnN) и налево (L TrnN), совершаемых животными при переходе из тупика в тупик лабиринта и индекс асимметрии (rl Ind) этих поворотов: $rl\ Ind = R\ TrnN * (R\ TrnN + L\ TrnN) - 1$; 6) спонтанное стереотипное поведение (S VisN) (посещение животным поочередно 2 отсеков лабиринта более 2 раз подряд — число переходов). Уменьшение спонтан-

ной стереотипии характерно для действия некоторых ноотропных средств, например, для пирацетама.

Эксперимент проводили в первой половине дня (с 10:00 до 15:00) в изолированном лабораторном помещении с использованием “белого шума” интенсивностью 70 дБ над порогом слышимости человека.

Результаты обрабатывали с помощью пакета программ STATISTICA. Использовали анализ дисперсий со встроенной функцией сравнения средних по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Компьютерный прогноз ноотропного действия. Результаты компьютерного прогноза ноотропного действия и молекулярных механизмов, которые могут привести к его возникновению, для нескольких антигипертензивных препаратов приведены в табл. 2. Как видно из этих данных, ноотропное действие прогнозируется для изученных ингибиторов АПФ с вероятностью от 30,9 % (моноприл) до 65,6 % (эналаприл). Для препарата сравнения пирацетама ноотропное действие

Таблица 3
Влияние пирацетама на показатели исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте

| Показатель | Контроль | | | 100 мг/кг | | | 300 мг/кг | | |
|------------|----------|-------|-----|-----------|-------|------|-----------|-------|-----|
| | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM |
| F PtrN | 15 | 5,9 | 0,4 | 15 | 5,5 | 0,5 | 15 | 4,5* | 0,2 |
| S PtrN | 13 | 4,8 | 0,4 | 13 | 5,1 | 0,3 | 14 | 5,4 | 0,4 |
| PtrN | 15 | 1,9 | 0,1 | 15 | 1,9 | 0,1 | 15 | 2,1 | 0,1 |
| F ChTm | 15 | 17,7 | 3,0 | 15 | 20,8 | 7,8 | 15 | 11,6 | 2,7 |
| F GlTm | 15 | 19,9 | 1,9 | 15 | 26,4 | 2,9 | 15 | 25,0 | 2,9 |
| T ChTm | 15 | 45,2 | 2,7 | 15 | 48,0 | 2,9 | 15 | 46,1 | 3,6 |
| T GlTm | 15 | 148,4 | 9,4 | 15 | 164,2 | 10,4 | 15 | 135,1 | 6,1 |
| R TrnN | 15 | 5,2 | 0,5 | 15 | 4,5 | 0,5 | 15 | 3,4* | 0,5 |
| L TrnN | 15 | 2,9 | 0,4 | 15 | 3,1 | 0,4 | 15 | 4,5* | 0,5 |
| F PasN | 15 | 3,7 | 0,4 | 15 | 4,3 | 0,4 | 15 | 4,1 | 0,2 |
| rl Ind | 15 | 0,6 | 0,0 | 15 | 0,6 | 0,1 | 15 | 0,4* | 0,1 |
| S VisN | 15 | 6,9 | 0,8 | 15 | 5,4 | 0,6 | 15 | 4,3* | 0,8 |

Примечание. Здесь и в табл. 4–7 единицы измерения активности — см. в тексте; звездочкой помечено статистически значимое отличие от контроля ($p < 0,05$).

Таблица 4
Влияние меклофенксата на показатели исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте

| Показатель | Контроль | | | 50 мг/кг | | | 100 мг/кг | | |
|------------|----------|-------|------|----------|-------|-----|-----------|-------|-----|
| | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM |
| F PtrN | 15 | 5,9 | 0,5 | 16 | 5,8 | 0,5 | 15 | 4,8* | 0,4 |
| S PtrN | 12 | 4,2 | 0,2 | 15 | 4,7 | 0,2 | 15 | 4,6 | 0,2 |
| PtrN | 15 | 2,0 | 0,2 | 16 | 2,1 | 0,1 | 15 | 2,5* | 0,1 |
| F ChTm | 15 | 15,4 | 2,7 | 16 | 18,0 | 4,7 | 15 | 15,4 | 3,6 |
| F GlTm | 15 | 22,7 | 3,9 | 16 | 25,4 | 3,3 | 15 | 29,1 | 5,5 |
| T ChTm | 15 | 41,9 | 2,0 | 16 | 45,3 | 3,8 | 15 | 40,5 | 3,6 |
| T GlTm | 15 | 131,2 | 10,3 | 16 | 132,8 | 6,3 | 15 | 145,4 | 8,0 |
| R TrnN | 15 | 3,5 | 0,3 | 16 | 4,4 | 0,7 | 15 | 3,8 | 0,8 |
| L TrnN | 15 | 4,9 | 0,4 | 16 | 3,8 | 0,8 | 15 | 4,5 | 0,7 |
| F PasN | 15 | 3,5 | 0,3 | 16 | 3,7 | 0,4 | 15 | 3,6 | 0,5 |
| rl Ind | 15 | 0,4 | 0,0 | 16 | 0,6 | 0,1 | 15 | 0,4 | 0,1 |
| S VisN | 15 | 5,5 | 0,8 | 16 | 4,5 | 0,8 | 15 | 3,7 | 0,7 |

Таблица 5

Влияние периндоприла на показатели исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте

| Показатель | Контроль | | | 1 мг/кг | | | 4 мг/кг | | | 8 мг/кг | | |
|------------|----------|-------|------|---------|--------------|-----|---------|--------------|------|---------|--------------|------|
| | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM |
| F_PtrN | 14 | 5,2 | 0,2 | 14 | 5,6 | 0,5 | 14 | 5,1 | 0,4 | 13 | 5,2 | 0,5 |
| S_PtrN | 10 | 5,8 | 0,5 | 11 | 4,5* | 0,2 | 14 | 5,2 | 0,3 | 12 | 5,8 | 0,4 |
| PatrlN | 14 | 1,9 | 0,2 | 14 | 2,1 | 0,2 | 14 | 2,1 | 0,1 | 14 | 1,9 | 0,2 |
| F_ChTm | 14 | 23,7 | 8,7 | 14 | 11,9 | 2,0 | 14 | 9,9 | 2,1 | 14 | 10,7 | 3,0 |
| F_GlTm | 14 | 24,6 | 2,1 | 14 | 22,4 | 2,9 | 14 | 33,2 | 5,9 | 14 | 21,3 | 3,2 |
| T_ChTm | 14 | 76,0 | 14,9 | 14 | 47,6* | 3,1 | 14 | 54,2* | 5,3 | 14 | 42,4* | 2,5 |
| T_GlTm | 14 | 160,1 | 8,6 | 14 | 152,4 | 8,3 | 14 | 167,6 | 16,1 | 14 | 158,8 | 16,8 |
| R_TrnN | 14 | 5,9 | 0,7 | 14 | 3,3* | 0,8 | 14 | 4,1 | 0,7 | 14 | 3,9 | 0,7 |
| L_TrnN | 14 | 2,7 | 0,5 | 14 | 4,4* | 0,9 | 14 | 2,9 | 0,6 | 14 | 3,3 | 0,3 |
| rl_Ind | 14 | 0,7 | 0,1 | 14 | 0,5 | 0,1 | 14 | 0,6 | 0,1 | 14 | 0,5 | 0,1 |
| S_VisN | 14 | 4,8 | 0,8 | 14 | 4,5 | 1,0 | 14 | 4,7 | 0,6 | 14 | 5,4 | 0,8 |

Таблица 6

Влияние квинаприла на показатели исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте

| Показатель | Контроль | | | 2,5 мг/кг | | | 10 мг/кг | | | 20 мг/кг | | |
|------------|----------|-------|------|-----------|-------|------|----------|-------------|------|----------|-------|------|
| | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM |
| F_PtrN | 16 | 6,8 | 0,6 | 12 | 5,8 | 0,5 | 12 | 5,8 | 0,8 | 12 | 6,1 | 0,5 |
| S_PtrN | 12 | 4,7 | 0,1 | 9 | 5,2 | 0,4 | 10 | 4,4* | 0,3 | 9 | 4,7 | 0,4 |
| PatrlN | 16 | 1,8 | 0,1 | 12 | 1,9 | 0,2 | 12 | 2,2* | 0,2 | 12 | 2,0 | 0,2 |
| F_ChTm | 16 | 11,3 | 2,5 | 12 | 5,6 | 1,2 | 12 | 7,1 | 1,9 | 12 | 4,5 | 0,9 |
| F_GlTm | 16 | 14,9 | 1,6 | 12 | 22,9 | 5,9 | 12 | 24,0 | 5,2 | 12 | 20,3 | 3,7 |
| T_ChTm | 16 | 46,5 | 6,2 | 12 | 40,5 | 3,0 | 12 | 45,7 | 3,1 | 12 | 41,0 | 2,4 |
| T_GlTm | 16 | 139,5 | 11,7 | 12 | 151,7 | 31,7 | 12 | 158,8 | 16,6 | 12 | 137,9 | 16,5 |
| R_TrnN | 16 | 3,5 | 0,6 | 12 | 3,6 | 0,6 | 12 | 3,2 | 0,6 | 12 | 3,4 | 0,6 |
| L_TrnN | 16 | 3,5 | 0,5 | 12 | 3,7 | 0,6 | 12 | 4,2 | 0,9 | 12 | 3,9 | 0,8 |
| rl_Ind | 16 | 0,5 | 0,1 | 12 | 0,5 | 0,1 | 12 | 0,5 | 0,1 | 12 | 0,5 | 0,1 |
| S_VisN | 16 | 6,2 | 0,5 | 12 | 6,0 | 0,7 | 12 | 4,3* | 1,0 | 12 | 6,3 | 0,9 |

Таблица 7

Влияние моноприла на показатели исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте

| Показатель | Контроль | | | 2,5 мг/кг | | | 10 мг/кг | | | 20 мг/кг | | |
|------------|----------|-------|------|-----------|-------|------|----------|-------------|------|----------|-------|------|
| | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM | N | M | SEM |
| F_PtrN | 16 | 6,8 | 0,6 | 9 | 6,6 | 0,9 | 9 | 5,2* | 0,2 | 12 | 5,8 | 0,7 |
| S_PtrN | 12 | 4,7 | 0,1 | 6 | 5,0 | 0,3 | 9 | 5,3 | 0,4 | 11 | 5,3 | 0,4 |
| PatrlN | 16 | 1,8 | 0,1 | 10 | 1,5 | 0,2 | 9 | 2,0 | 0,0 | 13 | 1,8 | 0,2 |
| F_ChTm | 16 | 11,3 | 2,5 | 10 | 4,1 | 1,9 | 9 | 8,5 | 2,8 | 13 | 6,2 | 2,1 |
| F_GlTm | 16 | 14,9 | 1,6 | 10 | 19,5 | 3,1 | 9 | 26,1 | 5,0 | 13 | 23,2 | 3,9 |
| T_ChTm | 16 | 46,5 | 6,2 | 10 | 40,2 | 3,8 | 9 | 38,0 | 2,4 | 13 | 35,9 | 1,9 |
| T_GlTm | 16 | 139,5 | 11,7 | 10 | 159,0 | 17,9 | 9 | 127,4 | 11,3 | 13 | 131,5 | 10,8 |
| R_TrnN | 16 | 3,5 | 0,6 | 10 | 3,3 | 0,6 | 9 | 3,3 | 0,8 | 13 | 3,1 | 0,6 |
| L_TrnN | 16 | 3,5 | 0,5 | 10 | 3,3 | 0,5 | 9 | 3,3 | 0,7 | 13 | 3,4 | 0,5 |
| rl_Ind | 16 | 0,5 | 0,1 | 10 | 0,5 | 0,1 | 9 | 0,5 | 0,1 | 13 | 0,5 | 0,1 |
| S_VisN | 16 | 6,2 | 0,5 | 10 | 6,8 | 0,8 | 9 | 4,9* | 0,9 | 13 | 5,8 | 0,8 |

прогнозируется с вероятностью 81,7%. Величины оценок вероятности наличия ноотропной активности Ра не слишком велики, что позволяет надеяться на выявление оригинальных ноотропных веществ.

Рассмотрение прогнозируемых молекулярных механизмов ноотропного действия показывает, что для

исследуемых препаратов вероятно наличие действия на несколько мишеней (табл. 2).

В то же время “профиль” каждого из рассмотренных нами соединений индивидуален, что отражает особенности их механизмов ноотропного действия. В частности, наиболее сильные по сравнению с осталь-

ными препаратами различия наблюдаются для моноприла, для которого не прогнозируется взаимодействие с ацетилхолиновыми рецепторами, но прогнозируется взаимодействие с глутаматными рецепторами, и для каптоприла, для которого прогнозируется ингибирование X-Про дипептидазы.

Для сравнения в табл. 2 приведены результаты прогноза ноотропной активности и соответствующих механизмов действия для представителей 2 других классов антигипертензивных препаратов — амлодипина и гидрохлоротиазида. Ни для одного из этих 2 веществ ноотропное действие не прогнозируется. Также для амлодипина и гидрохлоротиазида не прогнозируется большинство механизмов, связанных с возможностью антигипертензивного действия, за исключением возможного взаимодействия гидрохлоротиазида с глутаматными рецепторами.

На основе результатов прогноза нами были отобраны для экспериментального тестирования ноотропной активности 3 препарата — периндоприл ($P_a = 60,9\%$), квинаприл ($P_a = 65,1\%$) и моноприл ($P_a = 30,9\%$). Ниже приведены полученные экспериментальные данные.

Данные по ноотропной активности исследованных антигипертензивных препаратов. Введение мышам ноотропных препаратов пираретама и меклофеноксата вызывает статистически значимое улучшение показателей патрулирования лабиринта (табл. 3 и 4), что соответствует ранее опубликованным данным [18, 22]. При этом пираретам в дозе 300 мг/кг также ослабляет спонтанную стереотипию и изменял асимметрию поворотов при переходе из тупика в тупик лабиринта (табл. 3).

Периндоприл в дозе 1 мг/кг также вызывает статистически значимое улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта (табл. 5). В этой же дозе он также изменяет показатели двигательной асимметрии и по этим двум показателям его эффект сходен с эффектом пираретама в дозе 300 мг/кг. Кроме того, периндоприл в дозах 1, 4 и 8 мг/кг вызывает укорочение времени пребывания в центре лабиринта при переходе из тупика в тупик, и по этому показателю он напоминает действие тимолептических средств.

Квинаприл в дозе 10 мг/кг вызывает статистически значимое улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта и уменьшал число стереотипных визитов (табл. 6).

Моноприл в дозе 10 мг/кг также вызывает статистически значимое улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта (табл. 7).

Указанные эффекты периндоприла, квинаприла и моноприла сходны с соответствующими эффектами пираретама в дозе 300 мг/кг и меклофеноксата в дозе 120 мг/кг. Кривая зависимости этих эффектов периндоприла, квинаприла и моноприла от дозы имела типичную для ноотропов колоколообразную форму.

Популяционные исследования дают противоречивые результаты в отношении связи уровня активности АПФ с развитием расстройств мышления [23, 24]. В

тех же случаях, когда лечение пациентов с сердечной недостаточностью с помощью средних и высоких доз ингибиторов АПФ сопровождалось улучшением их когнитивных функций, это вряд ли можно считать результатом непосредственного ноотропного эффекта ингибиторов АПФ, поскольку аналогичный эффект отсутствовал у субъектов, не имевших симптомов сердечной недостаточности [25]. Против наличия связи между антигипертензивным и ноотропным действием ингибиторов АПФ свидетельствуют и результаты настоящего исследования, поскольку ноотропный эффект имел место лишь при применении относительно малых доз периндоприла, квинаприла и моноприла и исчезал при дальнейшем увеличении дозы.

Таким образом, можно заключить, что выявление ноотропных свойств у широко применяемых в медицинской практике антигипертензивных препаратов открывает возможности для их новых клинических применений с учетом соответствующих индивидуальных особенностей пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chemical & Engineering News*, **83**(25), 132 (2005).
2. C. G. Wermuth, *Med. Chem. Res.*, No. 10, 431 – 439 (2001).
3. C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.*, **47**(6), 1303 – 1314 (2004).
4. В. В. Пороиков, Д. А. Филимонов, А. В. Степанчикова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(9), 20 – 23 (1996).
5. В. В. Пороиков, *Химия в России*, № 2, 8 – 12 (1999).
6. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Comput. Aid. Molec. Des.*, **16**(11), 819 – 824 (2002).
7. V. Poroikov, D. Akimov, E. Shabelnikova, et al., *SAR & QSAR Environ. Res.*, **12**(4), 327 – 344 (2001).
8. D. Filimonov, V. Poroikov, Yu. Borodina, et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**(4), 666 – 670 (1999).
9. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, et al., *J. Chem. Inform. Comput. Sci.*, **40**(6), 1349 – 1355 (2000).
10. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, in: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*, A. Varnek, A. Tropsha (eds.), RSC Publishing, Cambridge (UK) (2008), pp. 182 – 216.
11. <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
12. A. Sady, A. Lagunin, D. Filimonov, et al., *SAR & QSAR Environ. Res.*, **14**(5 – 6), 339 – 347 (2003).
13. А. В. Садым, А. А. Лагунин, Д. А. Филимонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(10), 21 – 26 (2002).
14. C. Di Giorgio, F. Delmas, E. Ollivier, et al., *Exp. Parasitol.*, **106**(3 – 4), 67 – 74 (2004).
15. R. K. Goel, V. Kumar, M. P. Mahajan, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **15**(8), 2145 – 2148 (2005).
16. A. Geronikaki, J. Dearden, D. Filimonov, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(11), 2870 – 2876 (2004).
17. A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, et al., *SAR & QSAR Environ. Res.*, **19**(1 – 2), 27 – 38 (2008).
18. Р. М. Салимов, *Ж. высш. нервн. деят.*, **38**(3), 569 – 571 (1988).
19. R. M. Salimov, W. J. McBride, J. D. Sinclair, et al., *Addict. Biol.*, **1**(3), 273 – 280 (1996).
20. N. V. Markina, R. M. Salimov, I. I. Poletaeva, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **28**(3), 583 – 589 (2004).
21. R. M. Salimov, *Alcohol*, **17**(2), 157 – 162 (1999).
22. R. Salimov, N. Salimova, L. Shvets, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **52**(3), 637 – 640 (1995).
23. P. M. Visscher, M. Tynan, M. C. Whiteman, et al., *Neurosci. Lett.*, **347**(3), 175 – 178, (2003).
24. A. G. Yip, C. Brayne, D. Easton, et al., *J. Med. Genet.*, **39**(9), 403 – 406 (2002).

25. G. Zuccala, G. Onder, E. Marzetti, et al., *Eur. Heart J.*, **26**(3), 226 – 233 (2005).

Поступила 04.04.11

NOOTROPIC ACTION OF SOME ANTIHYPERTENSIVE DRUGS: COMPUTATIONAL PREDICTION AND EXPERIMENTAL TESTING

Kryzhanovsky S. A., Salimov R. M.

Institute of Pharmacology of Rus. Acad. Med. Sci., Bldg.8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315

Lagunin A. A., Filimonov D. A., Glorizova T. A., Poroikov V. V.

Institute of Biomedical Chemistry of Rus. Acad. Med. Sci., Bldg. 10, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121

On the basis of computational prediction of biological activity spectra using computer program PASS several antihypertensive drugs belonging to the group of ACE inhibitors have been selected for testing of nootropic activity. Experiments were conducted on mice by the test

of spontaneous orientation (patrolling behavior) in the cross-maze. It was found that perindopril in dose of 1 mg/kg, and quinapril and monopril in doses of 10 mg/kg improved the patrolling behavior in the maze. This effect is similar to the effects of standard nootropic drugs piracetam and meclofenoxate (in doses of 300 and 120 mg/kg, respectively). The observed nootropic effect of some ACE inhibitors are likely to be unrelated to their antihypertensive effect, since the nootropic action took place only at relatively low doses of perindopril, quinapril and monopril and was not observed with further increase in dose. Identification of nootropic action of the commonly used in clinical practice antihypertensive drugs lead to new clinical applications with regard to the relevant individual peculiarities of patients.

Key words: drug repurposing, computer-aided prediction, PASS, antihypertensive drugs, nootropic action