

2. Synthetic isoxazole as antiplatelet agent / M. Gutiérrez, et al // Platelets. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 234-238.

3. Ингибиторы агрегации тромбоцитов на основе производных 3-арил-2-изоказолин-5-карбоновой кислоты / Н.Н. Ковганко и др. // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2024: сб. материалов республиканской научно-практической конференции, г. Гродно, 24 мая 2024 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2024. – С. 185-188.

ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДОВ НА ПОВЕДЕНИЕ «CLIMBING» ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ICR В «FORCED SWIM TEST»

***Кравченко Е.В.¹, Ольгомец Л.М.¹, Саванец О.Н.¹, Бизунок Н.А.²,
Дубовик Б.В.², Зильберман Р.Д.¹***

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;*

²*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Тест FST (Forced Swim Test), первоначально разработанный Porsolt et al., доказал свою высокую эффективность для оценки эффектов большинства антидепрессантов, которые доступны в настоящее время. Основная проблема с традиционным FST связана с ненадежным обнаружением антидепрессантного эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). В связи с этим в последние годы введены некоторые изменения в протокол теста, которые позволили расчленить поведение, направленное на выход из стрессовой ситуации в FST, на две различные категории, а именно: 1) клаймбинг («climbing») с вертикальным движением передних лап; 2) плавание («swimming») с горизонтальными движениями лап по всей камере для проведения теста.

С помощью фармакологических и патологоанатомических исследований установлено, что активные формы поведения находятся преимущественно под контролем различных нейромедиаторных систем. В частности, катехоламинергические антидепрессанты избирательно повышают поведение «climbing», тогда как серотонинергические агенты избирательно повышают поведение «swimming» [2]. Например, было показано, что антидепрессантные свойства агонистов ГАМК-Б рецепторов преимущественно опосредуются через серотонинергическую систему, поскольку они увеличивают долю поведения «swimming», и что такое поведение ослабляется последующим центральным истощением 5-НТ.

Одним из подходов к поиску средств фармакотерапии депрессии является изучение соединений, имеющих сходную структуру с активными фрагментами пептидов–регуляторов ЦНС из группы гипофизарных гормонов. Опубликованы данные о влиянии дипептида Pro-Leu (фрагмент окситоцина - ОТ) на поведение

«swimming» в тесте FST [1]. Вместе с тем, эффекты в отношении «climbing» для дипептидов Pro-Leu и B-111 (ретро-аналог фрагмента OT) не описаны.

Цель: оценка влияния дипептидов Pro-Leu и B-111 (внутрибрюшинно - в/б) в условиях «острой» стрессирующей ситуации (принудительное плавание) на поведение аутбредных мышей ICR.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены в Институте биоорганической химии НАН Беларуси на аутбредных мышах – самцах ICR. В исследованиях использовали соединение B-111 и Pro-Leu – аутбредных половозрелых, самцах. В исследованиях использовали соединение B-111 и Pro-Leu – (P1130), сер. номер BCCB0437, «Sigma Aldrich», США.

Модель, предложенная Porsolt et al. (1977, 1978), используется в фармакологии на протяжении нескольких десятилетий; тест имеет высокую специфичность (Crawley J.N., 2007) и установленную предсказательную валидность [2] для депрессии, вызванной стрессом.

Эксперименты проводили с использованием установки «Kinder Scientific Company LLC Forced Swim Systems, Motor Monitor» (США). Животных помещали в прозрачный цилиндр, наполненный водой (25 °C). После неудачных попыток выбраться из воды животные принимают характерную неподвижную позу, что расценивается как проявление «отчаяния». Регистрировали активные попытки грызунов выбраться из воды на протяжении первых 6 мин после погружения в воду. Под влиянием антидепрессантов, независимо от механизма их действия, усиливается активное поведение животных (Андреева Н.И., 2000). В ходе эксперимента регистрировали длительность (в секундах) периодов активного плавания в варианте «climbing»; число и долю в популяции особей с поведением «climbing».

До введения образцов и начала тестирования проводили оценку зоосоциального статуса особи: регистрировали число зоосоциальных контактов (обнюхивание, аллогруминг, атаки, определяемые визуально согласно этологическому атласу) в условиях территориального конфликта, спровоцированного подсадкой «интродера» (мышь линии C57Bl/6) в «домашнюю клетку» к десяти аутбредным мышам ICR – «резидентам». Оценивали влияние дипептидов на поведение в FST мышей неранжированной популяции и особей с высокой зоосоциальной активностью (3 и более контактов).

Дипептиды B-111 и Pro-Leu вводили мышам внутрибрюшинно (в/б) в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг за 20-45 мин до помещения животных в цилиндр с водой.

Результаты и обсуждение. В условиях проведенных нами экспериментов активное плавание в варианте «climbing» в контрольной и основных группах было отмечено в первую минуту эксперимента. Введение B-111 в дозе 0,5 мг/кг (но не 0,1 мг/кг) способствовало статистически значимому возрастанию числа особей в популяции с поведением «climbing». Доля особей с активным плаванием в указанном варианте возрастала в 3 раза ($p < 0,05$) после введения B-111. Продолжительность «climbing» у мышей неранжированной популяции, получавших B-111, увеличивалась в 4,4 раза ($p < 0,05$).

Чувствительность мышей с активным фенотипом зоосоциального реагирования к В-111 (0,5 мг/кг) в FST несущественно превышала таковую особей неранжированной популяции. У «социально активных» животных после назначения В-111 (0,5 мг/кг) доля в популяции особей с поведением «climbing» повышалась в 3,6 раз, а продолжительность «climbing» – в 6,25 раз ($p < 0,05$). Применение В-111 в дозе 0,1 мг/кг и Pro-Leu в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг существенно не влияли на поведение «climbing» мышей ICR (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние однократного внутрибрюшинного введения дипептидов на активное плавание («climbing») мышей-самцов ICR в FST

Группа/доза (мг/кг)/число животных	Продолжительность, с	Доля особей с поведением «climbing», %	Число особей с поведением «climbing»
мыши ICR неранжированной популяции			
Контроль, n=20	0,5±0,2	20,0	4/20
Pro-Leu 0,1; n=10	0,6±0,3	30,0	3/10
Pro-Leu 0,5; n=10	0,8±0,4	30,0	3/10
В-111 0,1; n=10	1,4±0,8	40,0	4/10
В-111 0,5; n=10	2,2±0,9*	60,0	6/10 [@]
мыши ICR с высокой зоосоциальной активностью			
Контроль, n=17	0,4±0,2	17,6	3/17
Pro-Leu 0,1; n=10	0,6±0,3	30,0	3/10
Pro-Leu 0,5; n=9	0,9±0,5	33,3	3/9
В-111 0,1; n=9	1,6±0,9	44,4	4/9
В-111 0,5; n=8	2,5±1,1*	62,5	5/8

Примечание: различия с контролем статистически значимы, $p < 0,05$: * - критерий Манна-Уитни; [@] - точный критерий Фишера

Выводы. Введение В-111 (0,5 мг/кг, в/б) способствует повышению продолжительности активного плавания в варианте «climbing» и увеличению доли особей в популяции, у которых отмечена указанная категория активного плавания. Полученные данные позволяют предположить сходство потенциального механизма действия В-111 с катехоламинергическими антидепрессантами, которые избирательно усиливают «climbing».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко, Е.В. Влияние пролинсодержащих дипептидов на поведение лабораторных мышей в Forced Swim Test / Е.В. Кравченко [и др.] // Актуальные вопросы фармакологии и фармакотерапии : сборник материалов научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения профессора Михаила Васильевича Кораблёва, 24 января 2023 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. С. Б. Вольф. – Электрон. текст. дан. (объем Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2023. – С. 82-85.

2. Hao Y., Ge H., Sun M. [et al.] Selecting an Appropriate Animal Model of Depression // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – V. 20. – P. 4827.

3. Rahman, H. Mechanisms of oral ciprofloxacin-induced depressive-like behavior and the potential benefit of lactulose: A correlation analysis / H. Rahman, K. Anggadiredja, L. Sasongko // Toxicology Reports. - 2025. - Vol. 14. - 101920.

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА И СУКЦИНАТА IN VITRO НА ДЫХАНИЕ ГОМОГЕНАТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ХРОНИЧЕСКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Лелевич А.В., Янковская Е.И.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Длительное поступление этанола в организм приводит к формированию физической зависимости [5]. До половины людей с длительным употреблением алкоголя испытывают состояние его отмены, когда потребление значительно снижается или прекращается. В наиболее тяжелой форме оно может быть опасным для жизни [6]. Предполагается, что основе проявления клинических признаков алкогольного абстинентного синдрома лежат нарушения метаболических процессов в митохондриях [4]. Показано, что краткие эпизоды умеренной гипоксии и реоксигенизации у экспериментальных животных в течение нескольких дней или недель уменьшают потребление алкоголя и признаки абстиненции [1]. Процессы, происходящие в клетках головного мозга при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и абстиненции требуют дальнейшего изучения. Невыясненным остается вопрос, как непосредственно влияет этанол на тканевое дыхание у алкоголизированных крыс.

Цель исследования – оценить скорость потребления кислорода гомогенатами коры больших полушарий и мозжечка головного мозга крыс в условиях хронической алкоголизации, отмены этанола, а также влияние на нее этанола и сукцината in vitro.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были выполнены на 28 белых беспородных крысах-самцах. Эксперименты проведены в соответствии с принципами экспериментальной биоэтики.

ХАИ моделировали методом неполной водной депривации [2]. Опытная группа крыс в течение 8 месяцев потребляла 15% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. Животных содержали на сухом корме. Контрольная группа содержалась в аналогичных условиях и потребляла воду. Алкогольный абстинентный синдром моделировали у хронически алкоголизированных крыс путем замены раствора этанола на воду на периоды времени, равные 1-м и 3-м суткам. Животные были разделены на следующие группы: 1-я – контроль (n=7), 2-я – ХАИ (n=7), 3-я – одни сутки отмены этанола (n=7), 4-я – трое суток отмены этанола (n=7).

После декапитации на холоде выделяли кору больших полушарий и мозжечок, готовили гомогенаты. Определяли скорость потребления кислорода (СПК) гомогенатами мозга крыс. Методику осуществляли в полярографической закрытой термостатируемой ячейке, объемом 1,25 мл с помощью электрода