

Стрессовое воздействие с использованием принудительного бега не приводило к значимым изменениям в уровнях основных популяций кишечной микробиоты, что делает эту модель перспективной для дальнейшего использования из-за отсутствия микробиологического фона.

Выводы. Ежедневное воздействие на животных краткосрочным током силой 0,4мА менее 8 секунд оказывало наименьшее воздействие на организм животных и характеризовалось минимальным ответом стресс системы, эти животными нормально росли и потребляли корм. Дополнительная физическая нагрузка не снижала стрессорного воздействия иммобилизации, животные меньше ели и теряли в весе. Регулярная беговая нагрузка приводила к достоверному увеличению активаторов стресс-системы - АКТГ и кортикостерона – при одновременном росте ингибиторов стресса - простагландина Е2 и катехоламинов. Что говорит о запуске защитных механизмов организма в ответ на истощающую физическую нагрузку, проводимую в последний день исследования [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ercan Z., Bulmus O., Kacar E., Serhatlioglu I., Zorlu G., Kelestimur H. Treadmill exercise improves behavioral and neurobiological alterations in restraint-stressed rats // J Mol Neurosci. – 2023. – V. 73, N 9-10. – P. 831-842. doi: 10.1007/s12031-023-02159-2
2. Luo Y., Vermeer M.H., de Gruijl F.R., Zoutman W.H., Sluijter M., van Hall T., Tensen C.P. In vivo modelling of cutaneous T-cell lymphoma: the role of SOCS1 // Front Oncol. – 2022. – V. 12. – P. 1031052. doi: 10.3389/fonc.2022.1031052
3. Mills M.J., Sarigul-Klijn N. Validation of an in vivo medical image-based young human lumbar spine finite element model // J Biomech Eng. – 2019. – V. 141, N 3. – P. 031003. doi: 10.1115/1.4042183

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТРИПЕПТИДА 745-В-40 У МЫШЕЙ ICR

**Сикита Д.В.¹, Кравченко Е.В.¹, Саванец О.Н.¹, Куваева З.И.²,
Каранкевич Е.Г.², Найденов В.Э.², Гуринович Е.В.²,
Зильберман Р.Д.¹**

¹ Институт биоорганической химии НАН Беларуси;

² Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Тревожные расстройства занимают лидирующее место среди психических патологий. По данным ВОЗ, в 2019 году ими страдали 301 млн человек, что составляет около 4% населения мира. Лишь 27,6% пациентов получают необходимую помощь, несмотря на существование когнитивно-поведенческой терапии и селективных ингибиторов обратного захвата

серотонина. Ключевыми ограничениями остаются стигматизация, дефицит ресурсов и ограниченная доступность терапии [1].

Нейробиологические механизмы тревожных расстройств связаны с дисфункцией лимбической системы, гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и дисбалансом нейропептидов (кортикотропин-рилизинг фактор, нейропептид Y, окситоцин и галанин) [5].

Особый интерес вызывает природный нейропептид – MIF-1 (меланостатин) и его структурные аналоги, проявляющие антидепрессивный эффект за счёт модуляции дофаминергической системы [3], антипаркинсонические свойства [4]. MIF-1 является антагонистом опиоидных рецепторов [6, 7]. Трипептид 745-B-40 является структурным аналогом меланостатина (MIF-1).

Цель исследования – оценка анксиолитического потенциала трипептида 745-B-40 в модели приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) у субмиссивных мышей.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проводились на 50 половозрелых аутбредных мышах-самцах ICR (38 особей в контрольной группе (КГ) и 12 – в основной группе (ОГ)), полученных в секторе биоиспытаний Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Проводили оценку влияния трипептида 745-B-40 (0,01 мг/кг, в/б, однократно), структурно родственного меланостатину, на ситуационную тревожность в тесте ПКЛ. Соединение 745-B-40 синтезировано в Институте физико-органической химии НАН Беларуси (Куваева З.И. и ее соавторы) и предоставлено для совместных научных исследований.

Метод оценки уровня тревожности в ПКЛ основывается на естественных поведенческих особенностях грызунов, а именно на предпочтении тёмных укрытий, избегании открытых пространств и страхе падения с высоты. Детальное описание методики, её валидация и анализ эффективности представлены в исследованиях (Gordon C.J., 1990; Merskey H., Bogduk N., 1994).

Использовали установку «Elevated Plus Maze» («Columbus Instrument», США), которая состоит из крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом 4-х рукавов: два противоположных, открытых (ОР), без стенок, и два закрытых (ЗР). Эксперименты продолжительностью 5 мин (с единичным интервалом регистрации продолжительностью 1 мин) проведены в осенний и зимний (сентябрь-февраль) периоды года в утренние часы (10.00-11.30 ч). Оценивали влияние трипептида на продолжительность пребывания в ОР и ЗР, и зонирование на основе удаленности в ОР и ЗР в течении всего эксперимента. Каждый рукав был разделен на три сектора в соответствии со степенью «опасности»: смежная с центральной зоной (0-10 см), срединная (10-20 см) и удаленная (20-30 см) зоны [2].

Результаты и обсуждения. В ходе эксперимента выявлены статистически значимые межгрупповые различия. В ОГ 58,3% особей (7 из 12 мышей) проводили в ОР лабиринта более 20 с, тогда как в КГ этот показатель составил 23,7% (9 из 38 мышей) ($p=0,036$, точный критерий Фишера; $p=0,052$,

Z-критерий) (рис. 1А). Средняя продолжительность пребывания в ОР ПКЛ составила в ОГ $43,0 \pm 21,3$ с и КГ $22,4 \pm 6,4$ с ($p=0,05$).

На пятой минуте теста 25% мышей ОГ (3 из 12) продемонстрировали выход в удалённые и срединные сектора ОР, в то время как в КГ подобное поведение отсутствовало ($p=0,014$) (рисунок 1Б).

Активное перемещение в удалённых и срединных секторах ОР свидетельствуют о снижении тревожности и росте исследовательского поведения.

Сосредоточение в удалённых секторах ЗР на фоне введения трипептида отражает классическое **избегающее поведение** - мыши стремятся максимально дистанцироваться от потенциально опасных открытых зон, даже внутри "безопасных" рукавов.

В завершающую минуту эксперимента 33,3% животных ОГ (4 из 12) активно исследовали смежные с центральной площадкой сектора ЗР. В КГ аналогичная активность зарегистрирована лишь у 4,16% особей ($p=0,034$) (рисунок 1В).

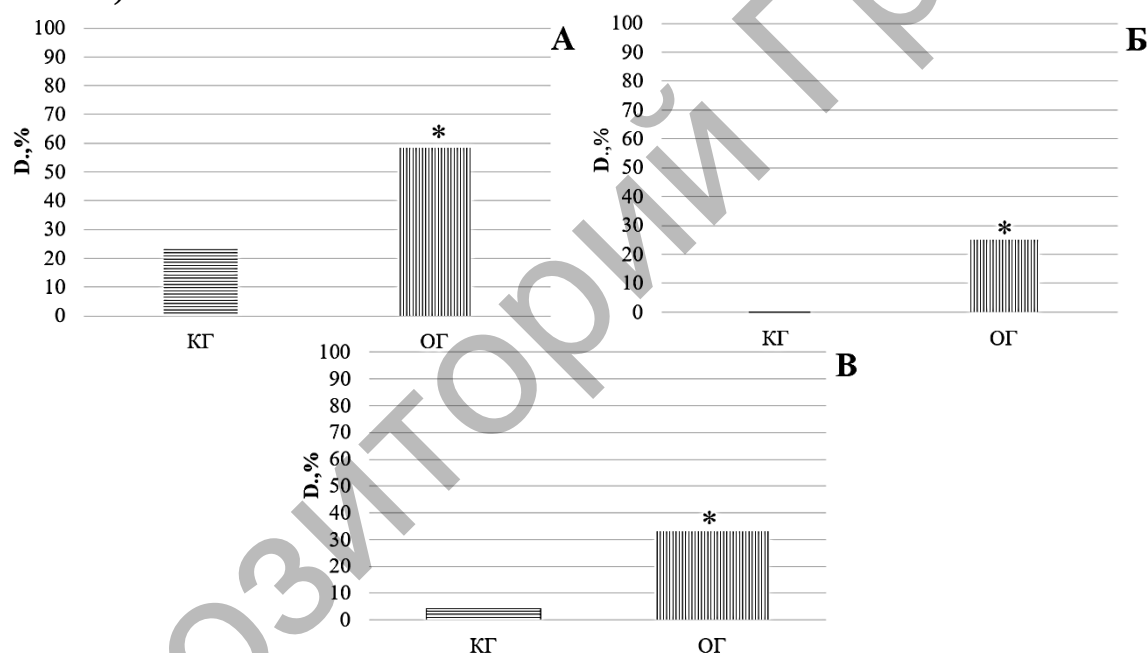


Рисунок 1 - Анксиолитические эффекты 745-В-40 в условиях ПКЛ у мышей ICR

А – доля особей в популяции (D, %), проводивших в открытых рукавах ПКЛ более 20 с

Б – доля особей в популяции, выходивших в срединный и удаленный сектора открытого рукава в пятую мин наблюдения

В – доля особей в популяции, выходивших в смежный с центральной площадкой сектора закрытого рукава в пятую мин наблюдения

(* – $p < 0,05$, точный критерий Фишера)

Выводы. Проведённое исследование выявило потенциальный анксиолитический эффект трипептида 745-В-40. Полученные данные свидетельствуют, что доля особей в популяции, которые характеризовались низким уровнем тревожности, проводили значительно больше времени в ОР по сравнению с КГ, что указывает на снижение страха перед высотой и открытым

пространством на фоне введения тестирующего вещества. Повышенная активность в опасных зонах (58,3% в ОГ в сравнении с 23,7% в КГ; $p < 0,05$) подтверждает анксиолитический эффект вещества.

Авторы выражают благодарность за содействие в проведении экспериментов Степановой Е.В., Макеевой Д.И., Пупко Л.М.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Тревожные расстройства [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – 2023. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>. – Дата обращения: 15.07.2023.
2. Biedermann, S.V. An elevated plus-maze in mixed reality for studying human anxiety-related behavior / S.V. Biedermann [et al.] // BMC Biology. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 125. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0463-6>.
3. Hara, C. Acute administration of MIF-1 or Tyr-MIF-1 inhibits haloperidol-induced catalepsy in rats / C. Hara, A.J. Kastin // Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. – 1986. – Vol. 24, № 6. – P. 1785–1787. DOI: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90521-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90521-6).
4. Katzenschlager, R. Antiparkinsonian activity of L-propyl-L-leucyl-glycinamide or melanocyte-inhibiting factor in MPTP-treated common marmosets / R. Katzenschlager [et al.] // Movement Disorders. – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 715–719. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.21256>.
5. Kormos, V. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans / V. Kormos, B. Gaszner // Neuropeptides. – 2013. – Vol. 47, № 6. – P. 401–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.014>.
6. Pan, W. From MIF-1 to endomorphin: The Tyr-MIF-1 family of peptides / W. Pan, A.J. Kastin // Peptides. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 2411–2434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.006>.
7. Reed, G.W. The Tyr-MIF-1 family of peptides / G.W. Reed, G.A. Olson, R.D. Olson // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 1994. – Vol. 18, № 4. – P. 519–525. DOI: [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)90005-1).

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА НА ЭКСТРАПОЛЯЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС WISTAR, ПОДВЕРГШИХСЯ 72-ЧАСОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ФАЗЫ СНА

Степанова Е.В., Бизунок Н.А., Кравченко Е.В., Саванец О.Н., Грибовская О.В., Бородина К.В., Сикита Д.В., Зильберман Р.Д.

*Белорусский государственный медицинский университет;
Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Согласно всемирной статистике, около 15% населения планеты страдают от различных видов нарушений сна, а около 9% пациентов