

Наилучшие результаты были достигнуты при совместном использовании мелатонина и тимохинона. Сочетание этих веществ в дозах 10:10 и 20:20 мг/кг приводило к проявлению синергического эффекта, что выражалось в увеличении продолжительности жизни до $43,3 \pm 4,3$ и $53,7 \pm 2,8$ минут соответственно.

Выводы. Выявлены перспективные бинарные синергичные антигипоксические комбинации на основе тимохинона с мелатонином, бемитилом и куркумином, требующие дополнительного изучения. Во всех исследованных комбинациях наблюдается значительное усиление действия компонентов, а в комбинациях тимохинона с бемитилом и мелатонином отмечается и увеличение эффективности комбинации.

Литература

1. Gaurav, T. Therapeutic and Phytochemical Properties of Thymoquinone Derived from *Nigella sativa* / T. Gaurav, G. Monisha // *Curr Drug Res Rev.* – 2024 – Vol. 16, iss. 2. – P. e145-156. – doi: 10.2174/2589977515666230811092410.
2. Рашкевич, О. С. Антигипоксический эффект комбинации бемитила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии / О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 345–352.
3. Антигипоксические свойства биметила, тимохинона, куркумина и их комбинаций / А. А. Хомич, А. Д. Степанкова, А. В. Волчек, О. С. Рашкевич // *Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сб. материалов науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка.* – Минск, 2024. – С. 2157-2159.

МОДИФИКАЦИЯ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС WISTAR НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕСТА ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ ТЕТРАПЕПТИДНЫМИ АНАЛОГАМИ ФРАГМЕНТА АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА

Саванец О. Н., Кравченко Е. В., Ольгомец Л. М., Бородина К. В.,
Грибовская О. В., Зильберман Р. Д.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Поведение рассматривается как динамичная и генетически детерминированная система, целью которой является достижение адаптации к стресс-факторам среды [1]. В этой связи особое значение приобретают адаптивные стратегии поведения, проявляемые в качестве особенных форм реагирования для сохранения жизни. Особое значение для интерпретации форм реагирования на витальный стресс имеет выявление

копинг-стратегий животных [2]. Понятие «копинг-стратегия» встречается при объективном анализе паттернов поведения животных в различных видах экспериментов с эмоциональной составляющей (тревога, депрессия). Тест принудительного плавания (ПП; Forced Swim Test, FST) позволяет дать оценку стратегии преодоления «острого» неизбежного стресса и обеспечивает понимание индивидуальной реакции нервной системы на стресс у животных. Обычно в ПП используют 15-минутный «пре-тест» и 5-минутный «тест». Нами было предпринято исследование депрессивноподобного поведения животных в условиях более продолжительного периода наблюдения (16 мин) в двух сопоставимых интервалах времени по 8 мин каждый.

Ранее нами был выявлен антидепрессивный эффект на фоне введения структурных аналогов С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ и N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, сопоставимый с таковым флуоксетина (Фл) [3]. Механизмы действия Фл (антидепрессант, принадлежащий к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) и фрагментов вазопрессина, которые, предположительно, оказывают влияние посредством воздействия на V_{1A} рецепторы, различны. Это предполагает формирование разных копинг-стратегий в условиях ПП.

Целью исследования было сопоставление модификации депрессивноподобного поведения крыс Wistar на разных этапах теста ПП стандартным антидепрессантом флуоксетином и тетрапептидами N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ и N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на половозрелых аутбредных крысах-самцах Wistar (n=89) с массой тела 250–350 г, полученных в секторе биоиспытаний Института биоорганической химии НАН Беларуси. Животные содержались в виварии с соблюдением требований Санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006.

Животные подвергались острому неизбежному стрессу в условиях ПП. Грызунов помещали двукратно на 16 мин в цилиндрический бассейн (диаметр сосуда – 30 см, высота – 66 см). Уровень воды в бассейне составлял 38 см, температура – 25°C [3]. Установка и условия эксперимента соответствовали модифицированному методу Порсолта [3]. При повторном погружении крысы в бассейн (этап «тест») регистрировали число эпизодов активного плавания (n) с гармониками менее 6 с, 6-18 с и более 18 с за 16 мин теста суммарно [4] – ритмы короткой, средней, длительной продолжительности (КР, СР, ДР соответственно). На этапе «тест» для оценки динамики различных паттернов поведения рассматривали эпизоды активного плавания за два равноценных интервала по 8 мин каждый.

Грызуны контрольной группы (далее – *I*) за 15-30 мин до начала этапа «тест» интраназально (и/н) получали растворитель – дистиллированную воду (ДВ). В качестве препарата сравнения использовали Фл (флуксен, капсулы 20 мг, далее – *II*), который применяли в те же сроки внутрибрюшинно (в/б) в дозе 20 мг/кг [3]. Грызунам основных групп назначали N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ (*III*) и N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (*IV*) и/н за 15-30 мин до помещения

в воду в дозах 0,1; 1,0 и 10,0 мкг/кг (далее – дозы 1, 2, 3 соответственно). Соединения **III** и **IV** синтезированы в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси. Эксперименты проводили в осенне-зимний период года (сентябрь-январь) с 13:00 до 15:30 ч.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Biostat 4.03. Статистическую значимость полученных результатов проводили с помощью критерия z. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Среди возможных форм поведения (активное и пассивное плавание, клаймбинг, иммобилизация) у животных группы **I** на долю активного плавания приходилось 7,4 % в 1 интервале и 6,7 % – во 2 интервале; статистически значимых различий в 1 и 2 интервалах наблюдения между КР, СР и ДР не было выявлено. По данным литературы, в повторном сеансе ПП у крыс увеличивались длительные эпизоды активных гребковых движений, что расценивалось как адаптивная реакция [4]. В связи с этим в поведении животных группы **I** отмечалось наличие адаптивного поведения, которое, однако, не являлось преобладающим.

Соединения **III** и **IV** оказывали коррекционное влияние на поведение крыс, в ПП, увеличивая долю активного плавания в сравнении с **I**, при назначении во всех использованных дозах. Применение Фл и **IV** (10,0 мкг/кг) приводило к усилению интенсивности активного плавания всех исследуемых гармоник в сравнении с **I** ($p < 0,05$). **IV** был сопоставим с Фл в дозах 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг в 1 интервале и превосходил Фл при введении в дозе 10,0 мкг/кг – во 2 интервале. Доля активного плавания преобладала у Фл (21,5 %) в первом 8-минутном интервале, сходный эффект наблюдался при введении N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в дозе 1,0 мкг/кг. Напротив, в высоких дозах (10,0 мкг/кг, и/н) животные групп **III** и **IV** групп меняли копинг-стратегию – их поведение активировалось во 2 интервале теста (табл. 1). Кроме того, в каждом из анализируемых интервалов были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по критерию *D*, % (табл. 1). В случае применения Фл статистически значимое снижение доли активности в диапазонах СР и ДР в интервале 2 в сравнении интервалом 1 отражало копинг-стратегию, направленную на экономию сил в условиях неопределенной продолжительности «острого» плавательного стресса. Напротив, в группе животных, получавших **IV** (10,0 мкг/кг), активность в интервале 2 превышала таковую в интервале 1, прирост достигался преимущественно за счет активности в диапазоне ДР.

Таблица 1. – Влияние тетрапептидов N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ (**III**), N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (**IV**) и флуоксетина (**II**) на долю активного плавания различных гармоник в структуре плавания крыс Wistar

Группа	Число жив-х	Доза	<i>D</i> , %/ интервал/ n							
			0-8 мин				9-16 мин			
			< 6 с	6-18 с	< 18 с	∑	< 6 с	6-18 с	< 18 с	∑
I	10	-	3,4	3,6	0,4	7,4	3,6	2,3	0,8	6,7
II	10	20,0 мг/кг	8,1 [#]	7,7 [#]	5,7 [#]	21,5	6,8 [#]	4,3 ^{#*}	3,1 ^{#*}	14,2

Группа	Число жив-х	Доза	<i>D, %/ интервал/ n</i>							
			0-8 мин				9-16 мин			
			< 6 с	6-18 с	< 18 с	Σ	< 6 с	6-18 с	< 18 с	Σ
III-1	10	0,1 мкг/кг	5,1	5,6	3,8 [#]	14,5	2,7*	4,1	2,2	9,0
III-2	10	1,0 мкг/кг	6,5 [#]	5,5	5,0 [#]	17	5,2	5,6 [#]	4,6 [#]	15,4
III-3	10	10,0 мкг/кг	4,6	4,2	3,1 [#]	11,9	4,7	4,2 [#]	6,3 ^{#*}	15,2
IV-1	10	0,1 мкг/кг	5,2	7,8 [#]	9,1 [#]	22,1	4,1	5,6 [#]	2,4 ^{#*}	12,1
IV-2	10	1,0 мкг/кг	5,2	8,5 [#]	6,5 [#]	20,2	4,9	2,2*	0 ^{#*}	7,1
IV-3	19	10,0 мкг/кг	6,8 [#]	5,9 [#]	4,8 [#]	17,5	6,0 [#]	6,0 [#]	7,7 ^{#*}	19,7

Примечание: *D* (%) – доля интервалов продолжительностью 5 с в первом (0-8 мин) и во втором (9-16 мин) интервалах тестирования; *n* – гармоника; различия статистически значимы, $p < 0,05$: * – в сравнении с интервалом 0-8 мин, # – в сравнении с контролем

Выводы. Применение N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в дозе 1,0 мкг/кг оказывало схожее с Фл влияние на характер перестройки активного плавания в FST у крыс Wistar. Введение N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в дозе 10,0 мкг/кг сопровождалось изменением копинг-стратегии в сравнении с Фл.

Литература

1. Устойчивые сочетания поведенческих актов у высокоэнтропийных и низкоэнтропийных крыс в процессе адаптации к условиям «открытого поля» / И. В. Червова, И. И. Шахматов, Л. Е. Обухова, Ю. А. Бондарчук // Интегративная физиология. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 94-103. – doi: 10.33910/2687-1270-2024-5-1-94-103.
2. Червова, И. В. Копинг-стратегии исследовательского поведения животных в ситуации обстановочной «неопределенности» и после воздействия витального стресса / И. В. Червова, И. И. Шахматов, Ю. А. Бондарчук // Биология и интегративная медицина. – 2025. – Т. 73, спец выпуск. – С. 94-104. – doi: 10.24412/cl-34438-2025-94-104.
3. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина, О. Н. Саванец, Е. С. Пустюльга [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357-370. – doi: 10.31857/S0132342322030058.
4. Хронофармакологические аспекты антистрессорного действия анксиолитических средств / К. Б. Ованесов, Э. В. Бейер, О. В. Каминская [и др.] // Экспериментальная нейробиология. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 40-47. – doi: 10.17816/phbn321620