

## ДЕЙСТВИЕ НЕСЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА МЕЛАНКОРТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ МТ-2 НА ПОДКРЕПЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА

Бороухина И.О., Бубнова П.Д., Тиссен И.Ю.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** меланокортиновая система, химический механизм аддикции, Меланотан-2.

**Резюме:** в данной статье представлены результаты фармакологического анализа участия меланотана-2 (МТ-2) в экспериментальной модели аддикции у крыс. Для достижения результата использовались лабораторные половозрелые крысы-самцы линии Вистар, методика форсированной алкоголизации и условной реакции предпочтения места (УРПМ). Мы выяснили, что 7 крыс из 10 проявили предпочтение к этанолу (1,5мл этанола на каждую крысу в день в течение 4 суток). Алкоголизованные крысы подвергались интраназальному введению МТ-II, в ходе которого у 5 крыс снизилось предпочтение к этанолу. У 2 Крыс выявилось подкрепляющее действие МТ- II как с этанолом, так и без. При повторном введении этанола, МТ-II не препятствует возобновлению реакции предпочтения места. Делая вывод, можно утверждать, что полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности меланокортиновой системы в химический механизм формирования аддикции.

**Resume:** this study presents the results of a pharmacological analysis of melanotan-2 (MT-2) involvement in an experimental model of addiction in rats. To achieve the result, we used sexually mature male Wistar rats, a procedure of forced alcoholization and a conditional place preference ( CPP) reaction. We found that 7 rats out of 10 showed a preference for ethanol (1.5 ml of ethanol intraperitoneally per day) for 4 days. Alcoholized rats were subjected to intranasal administration of MT-II, during which 5 rats showed a decreased preference for ethanol. In 2 rats, a reinforcing effect of MT-II with or without ethanol was detected. When ethanol was reintroduced, MT-II did not inhibit a reinstatement of the place preference reaction. Concluding that the results indicate the involvement of the melanocortin system in the chemical mechanism of addiction formation.

**Актуальность.** Рецепторная система меланокортинов имеет центральное значение для многих физиологических и патологических процессов. Меланокортины участвуют в меланогенезе, липолизе, потреблении пищи, термогенезе, сексуальном поведении, памяти и воспалительных реакциях [1]. Препараты меланокортинов могут быть использованы в качестве ЛС при сексуальной дисфункции [2], неврологических заболеваниях [3], для профилактики меланомы [4].

**Цель:** проведение фармакологического анализа участия меланотана-2 (МТ-2) в экспериментальной модели аддикции у крыс.

**Задачи:** 1. Выработка у животных условной реакции предпочтения места (УРПМ) этанола и оценка действия МТ-2 на реализацию и возобновление УРПМ после угашения.

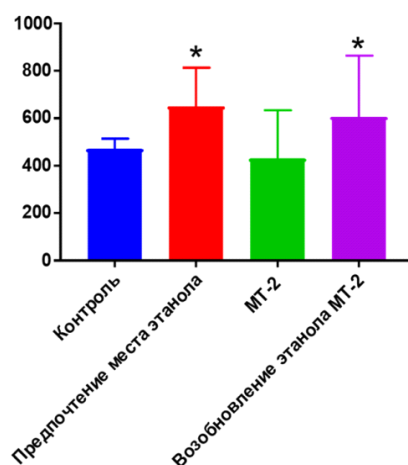
**Материал и методы.** Лабораторные половозрелые крысы-самцы линии Вистар массой 300г (n=20). 10 крыс-контрольная группа, 10 крыс в экспериментальной группе.

В качестве модели экспериментального состояния использовалась методика форсированной алкоголизации и условной реакции предпочтения места (УРПМ). Для выработки УРПМ этанола у крыс использовали двухкамерную установку с гладким и

сетчатым полами. Во время выработки УРПМ в течение 4 дней животных последовательно помещали в две камеры, разделенные между собой перегородкой на 30 минут с получасовым интервалом между посадками. В течение этого интервала крысы содержались в условиях вивария. Перед посадкой в первую камеру крысам внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (0,9%-ный раствор NaCl), перед посадкой во вторую камеру животным внутрибрюшинно вводили этанол в дозе 0,5 г/кг. Для исключения влияния текстуры пола на выработку УРПМ этанола животных разделяли на две подгруппы. Крысы первой подгруппы первоначально помещались в отсек с гладким полом, второй подгруппы – с сетчатым полом. Для оценки выработки УРПМ на этанол у животных на 5 день эксперимента измеряли нахождение в отсеках с различной текстурой пола в течение 15 минут в условиях беспрепятственного перемещения крыс в 2-камерной установке. В последующих экспериментах использовали животных, проводивших более 50% времени в отсеке, ассоциированном с введением этанола. Данные животные на 6-й день эксперимента получали интраназально агонист МТ-2 в дозе 20 мкг. Далее для наблюдения действия агониста аналогично регистрировали время нахождения в отсеках с различной текстурой пола в течение 15 минут в условиях беспрепятственного перемещения крыс в 2-камерной установке через дверцу в центральной стенке. Через неделю проводился тест угасания УРПМ на этанол.

Контрольной группе крыс инъекции этанолом не проводились и вместо агониста вводился физиологический раствор в дозе 20мкг/кг.

**Результаты и их обсуждение.** У 6 крыс из 10 выработалась УРПМ к этанолу (рисунок 1). Данные крысы пребывали в камерах, ассоциированных с алкоголем, до введения МТ-2 -  $76,1 \pm 16,5\%$  времени, а после интраназального введения агониста –  $46,2 \pm 12,3\%$  времени. В контрольной группе животные проводили в двух камерах по  $50 \pm 4\%$ . При повторном введении этанола через 7 дней после последнего подкрепления, крысы провели в камере, ассоциированной с алкоголем,  $63,5 \pm 29,1\%$  времени. Из этого следует, что МТ-2 не блокирует возобновление экспрессии УРПМ этанола.



**Рис. 1** - Влияние МТ-II на экспрессию и возобновление условной реакции предпочтения места этанола хронически алкоголизированных крыс. (идёт по отношению к контролю)

**Выводы:** 1. МТ-2 является неселективным агонистом меланокортиновых рецепторов, но обладает большим аффинитетом к МС1R, функции которых заключаются в участии в процессе пигментации; 2. В результате введение МТ-2 у крыс с выработанной УРПМ нарушает ее воспроизведение (экспрессию) но не снижает возобновление реакции предпочтения в ситуации напоминания введением этанола. 3. Полученные результаты свидетельствует о вовлеченности меланокортиновой системы в химический механизм формирования аддикции.

#### Литература

1. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2018. – № 1. РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ СЕМЕЙСТВА МЕЛАНКОРТИНОВ: БИОСИНТЕЗ, РЕЦЕПЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ/Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И. стр.99
2. Review. Bremelanotide: First Approval Sohita Dhillon<sup>1</sup> · Susan J. Keam<sup>1</sup> © Springer Nature Switzerland AG 2019
3. Effect of Melanotan-II on brain Fos immunoreactivity and oxytocin neuronal activity and secretion in rats Luis Paiva, Nancy Sabatier, Gareth Leng, Mike Ludwig Centre for Integrative Physiology, University of Edinburgh, Hugh Robson Building, George Square, Edinburgh EH8 9XD, UK/2017
4. Topical МТII Therapy Suppresses Melanoma Through PTEN Upregulation and Cyclooxygenase II Inhibition Jian-Ching Wu 1,2,3, Han-En Tsai 4 , Yi-Hsiang Hsiao 4 , Ji-Syuan Wu 4 , Chieh-Shan Wu 5,6,\* and Ming-Hong Tai 2,3,4,7,\*/ International Journal of Molecular Sciences