

Саванец О.Н., Ольгомец Л.М., Бородина К.В., Голубович В.П.

**АНТАГОНИСТ V_{1a}R SR 49059 УСТРАНЯЕТ
АНТИДЕПРЕССАНТОПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂
В ТЕСТЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ**

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Кравченко Е.В.

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

Актуальность. Ранее в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси с помощью компьютерного моделирования были выявлены высокоактивные пептидные аналоги С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина (АВП). По результатам докинга замена Cys в АВП₆₋₉ на аминокислотный остаток Trp позволила получить тетрапептид N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (В-5) с энергией связывания с рецептором V_{1a} (V_{1a}R) человека меньшей, чем у АВП₆₋₉, основного метаболита АВП. В-5 в условиях интраназального (и/н) введения крысам-самцам Wistar в дозе 1,0 мкг/кг в парадигме принудительного плавания (Forced Swim Test - FST) проявлял антидепрессантоподобное действие, сопоставимое с таковым референтного лекарственного средства «Флуоксетин». Актуально изучение фармакологического действия N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ *in vivo* в FST в условиях блокады V_{1a} рецепторов антагонистом V_{1a}R - SR 49059 (релковаптан).

Цель: провести исследования антидепрессантоподобного действия В-5 в отсутствие блокады V_{1a} рецепторов и на фоне введения антагониста V_{1a}R - SR 49059 (релковаптана) в тесте FST в экспериментах на половозрелых лабораторных мышах.

Материалы и методы. Эксперименты проведены с использованием 36 аутбредных мышей-самцов ICR. Для моделирования «поведения отчаяния» использовали парадигму «принудительное плавание» – Forced Swim Test (FST). Установка «Kinder Scientific Company LLC Forced Swim Systems, MotorMonitor» (фирма «Kinder Scientific Company LLC», США) и условия эксперимента соответствовали модифицированному методу Porsolt. Формировали 5 экспериментальных групп: 1 - контроль (введение и/н и в/б растворителя); 2 - В-5 в дозе 1,0 мкг/кг и/н + растворитель в/б; 3 - SR 49059 в дозе 1,0 мг/кг в/б + растворитель и/н, 4 - В-5 в дозе 1,0 мкг/кг и/н + SR 49059 в дозе 1,0 мг/кг в/б, 5 - «Флуоксетин» РФ, капсульная масса в пересчете на активное вещество в дозе 20,0 мг/кг в/б + растворитель и/н; число животных - 6-8 грызунов в группе. Взвесь «Флуоксетина» в дистиллированной воде (ДВ) и раствор SR 49059 (Sigma-Aldrich, США, S5701, с. 0000063989; чистота по HPLC – 100,0%) применяли однократно за 20-25 мин до FST; в качестве растворителя для SR 49059 использовали смесь 15% ДМСО, 2% TWEEN-80, 83% раствора NaCl 0.9%. Тетрапептид, растворенный в ДВ, вводили однократно, за 50-60 мин до FST.

Результаты и их обсуждение. В контроле продолжительность иммобилизации (Т_{имм.}) мышей ICR составила 68,3±8,4 сек, в случае применения В-5 и флуоксетина – 52,5±17,5 сек и 50,0±24,2 сек (на 23,1% и 26,8% ниже, чем в контроле) соответственно; назначение SR 49059 несущественно уменьшало Т_{имм.} – 57,7±16,3 сек. В случае совместного введения В-5 и SR 49059 антагонист V_{1a}R полностью устранял антидепрессантоподобный эффект тетрапептида - значения Т_{имм.} были равны 62,8±15,8 сек. Число животных с Т_{имм.} < 45 сек в контроле составило 0%, на фоне В-5 и флуоксетина - 62,5% и 62,5% соответственно (различия с контролем в обоих случаях статистически значимы, p<0,05), в случае введения SR 49059 по отдельности и совместно с В-5 – 50,0% и 37,5% (p>0,05 в сравнении с контролем).

Выводы: в тесте FST на мышах-самцах ICR В-5 (1,0 мкг/кг и/н) обладал статистически значимым антидепрессантоподобным действием, сопоставимым с таковым флуоксетина (20,0 мг/кг в/б). Антагонист V_{1a}R SR 49059 (1,0 мг/кг в/б) устранял эффект В-5, что указывает на взаимодействие тетрапептида с V_{1a}R.