

ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА PRO-GLY НА ОПЕРАНТНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ И ИНБРЕДНЫХ КРЫС

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

*¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проведены исследования влияния дипептида Pro-Gly (0,5 мг/кг, внутривбрюшинно) на динамику уровня тревожности (УТ) и способность к оперантному обучению и воспроизведению условного рефлекса (УР) у крыс-самцов Wistar и SHR. Дипептид не оказывал статистически значимого облегчающего действия на выработку условного рефлекса (УР) у крыс Wistar и SHR, однако существенно облегчал способность воспроизведения УР у спонтанно гипертензивных крыс, подвергшихся депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС).

Ключевые слова: Pro-Gly, оперантное обучение, ДПФС, крысы Wistar, крысы SHR.

Введение. Гипертензия является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которое отмечается у 31 % от общей численности населения в мире, 40 % — в Беларуси (URL: <https://minzdrav.gov.by>). По данным журнала Lancet, важным модифицируемым фактором риска когнитивных расстройств (КР) является артериальная гипертензия (АГ) (G. Livingston с соавт., 2020). Согласно клиническим рекомендациям «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (Минздрав РФ, 2020) с целью первичной профилактики КР у пациентов из группы риска рекомендуется терапия АГ — уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1. Уровень тревожности (УТ) тесно связан с когнитивными функциями (КФ) [1]. Патологически повышенный УТ сопровождается нарушениями концентрации внимания, трудностями с принятием решения, плохой переносимостью неопределенности, подавлением мыслитель-

ных процессов, тенденцией интерпретировать неоднозначные ситуации негативным образом [2]. Так называемая полезная тревожность, выполняя сигнализирующую и охранительную функции, способствует изменению характера поведения или включению механизмов психической адаптации, играет мотивационную роль, усиливая поведенческую активность, что позволяет мобилизовать все силы для достижения наилучшего результата и рассматривается как необходимый фактор для эффективного приспособления к действительности [1]. Напротив, отсутствие тревоги представляет собой явление, препятствующее нормальной адаптации [1].

Экспериментально доказано, что депривация парадоксальной фазы сна (ДПФС) оказывает отрицательное влияние на целый ряд физиологических нарушений (повышение АД, а также УТ, нарушение КФ, эндотелиальной функции у крыс среднего возраста, но не у молодых; снижение массы тела жи-

вотных) [3]. Таким образом, нарушения процессов сон–бодрствование усугубляют дисфункции, связанные с АГ.

Известно, что производные пролина с различными заместителями на N-конце, помимо антигипертензивной активности, характеризуются способностью облегчать КФ. При моделировании болезни Альцгеймера на мышцах было показано, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл ((S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-L-пролин) уменьшал активацию микроглии и повреждение нейронов, способствуя сохранению КФ у грызунов [4]. Эналаприл ((S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин) и лизиноприл ((S)-1-[N2-(1-карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин) (в меньшей степени) препятствовали нарушениям КФ у пациентов с повышенным АГ [5]. Высокой ингибирующей активностью в отношении АПФ характеризуются ди- и трипептиды, включающие остатки аминокислот пролина, глицина и лейцина (Gly-Pro и Pro-Leu; Gly-Leu-Pro, Leu-Gly-Pro, Leu-Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu-Gly) (Н.-Г. Вун, С.-К. Ким, 2002).

В последние годы чрезвычайно интенсивно изучаются нейротропные эффекты дипептида Pro-Gly и его производных (А. А. Колесникова, И. В. Толстенок, М. Ю. Флейшман, 2021). Семейство соответствующих олигопептидов объединяет широкий спектр представителей: глицин-пролин (PG), циклический глицин-пролин (сGP), N-ацетилированный пролин-глицин-пролин (PGP), циклический пролил-гидроксипролин и другие ди-, три- и тетрапептиды, содержащие пролин и глицин с дополнительным включением аргинина или лейцина в различных положениях; «Селанк» — гептапептид с последовательностью Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, созданный на основе пептида Тафтсин — Thr-Lys-Pro-Arg (фрагмент Fc-домена тяжелой цепи иммуноглобулина IgG) с добавлением трипептида Pro-Gly-Pro и «Семакс» — гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, представляющий собой последовательность АКТГ₄₋₇ с присоединением трипептида Pro-Gly-Pro (А. А. Колесникова, И. В. Толстенок, М. Ю. Флейшман, 2021), а также «Ноопепт» (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) (Р. У. Остров-

ская, Т. А. Гудашева, 2021), циклопролилглицин (ЦПГ) и его производные (А. А. Абдуллина, 2020).

В научной медицинской литературе приведены убедительные данные о невысокой мнемотропной эффективности аминокислоты глицин, на что указывало отсутствие статистически достоверного облегчающего влияния при выработке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) на фоне ДПФС по Жуве: так, в контроле (в отсутствие ДПФС) лабораторные грызуны избегали захода в «опасный» отсек установки для выработки УРПИ — латентный период (ЛП) перехода составлял $105,3 \pm 9,8$ с; на фоне ДПФС отмечалась амнезия — животные забывали о полученном электроболевым подкреплении, и ЛП составлял $47,4 \pm 8,2$ с, а в случае введения глицина коррекция была незначительной — ЛП был найден равным $69,5 \pm 10,6$ с ($p > 0,05$) (В. А. Виноградов, В. Э. Боровиков, 2012). При изучении влияния пролина на ассоциативные формы памяти (импринтинг у цыплят, условные рефлексы у грызунов) была обнаружена мощная амнезия (В. К. Луценко, 2007). В экспериментах с выработкой УРПИ у крыс цетиловый эфир пролина вызывал у животных глубокие нарушения мнестических функций (В. К. Луценко, 2007), что впоследствии позволило отнести указанное соединение к числу амнестических агентов, предназначенных для моделирования антероградной амнезии (Ш. Г. Африкян, 2015). В связи с этим использование смеси свободных аминокислот Pro и Gly мы посчитали нецелесообразным. В контексте соотнесения эффектов смеси аминокислот и дипептида немаловажным является тот факт, что ноопепт (замещенный Pro-Gly-дипептид), метаболизировался до эндогенных веществ (фенилуксусной кислоты и циклопролилглицина), но не отдельных аминокислот (Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, 2021). Этот факт хорошо согласуется с данными о том, что пептидазы щеточной каймы энтероцитов расщепляют значительную часть коротких пептидов лишь до ди- и трипептидов (G. Fricke, J. Drewe, 1996 — цит. по И. В. Понтелева, 2014); в тонком кишечнике имеются дипептидные транспортеры, обеспечивающие всасывание некоторых коротких пептидов со скоростью, превышающей скорость переноса тех аминокис-

кислот, из которых они состоят (И. В. Понтелеева, 2014).

Нами не выявлено данных о сопоставлении специфичности Pro-Gly либо его производных и более длинных пептидов природного происхождения, содержащих такие же сочетания аминокислотных остатков, с их молекулярными мишенями (рецепторами). Пептиды, обнаруживаемые в организме человека и животных, чрезвычайно редко содержат последовательность Pro-Gly или Gly-Pro. Нами обнаружено в научной медицинской литературе только одно такое соединение — ноцистатин Thr-Glu-Pro-Gly-Leu-Glu-Glu-Val-Gly-Glu-Ile-Glu-Gln-Lys-Gln-Leu-Gln, механизмы действия которого связывают с влиянием на дофаминергическую нейротрансмиттерную систему (Khan M., 2018). Напротив, «мишенью» действия Pro-Gly, с учетом его возможной биотрансформации в циклопролилглицин, являются NMDA- и ГАМК-рецепторы: двухнедельное введение в дозе 2 мг/кг/сутки снижало плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, а в дозе 1 мг/кг/сутки — увеличивало плотность ГАМК_A-рецепторов в коре головного мозга мышей BALB/c. Радиолигандный анализ влияния ЦПГ и двух его аналогов на ионотропные и метаботропные рецепторы ГАМК *ex vivo* показал, что ЦПГ увеличивает величину V_{max} для ГАМК_A-рецепторов на 36 %, тогда как его аналоги ГЗК-001 и ГЗК-002 воздействуют как на ГАМК_A- (-37 и -33 %, 1 мг/кг; -40 и -33 %, 2 мг/кг), так и на ГАМК_B-рецепторы (+46 и +25 %, 1 мг/кг; +27 и +71 %, 2 мг/кг) фронтальной коры мозга мышей (А. А. Абдуллина, 2020).

С учетом сказанного выше представляло интерес изучение потенциальной мнемотропной активности дипептида Pro-Gly в опытах на инбредных спонтанно гипертензивных крысах SHR, характеризующихся сниженной способностью к обучению (S. Konakanchi с соавт., 2023) и патологически низким УТ [6] на фоне ДПФС. В качестве условной «нормы» использовали аутбредных крыс Wistar. Спонтанно гипертензивные крысы SHR — наиболее широко используемая животная модель гипертензии (J. F. Reckelhoff, L. L. Yanes Cardozo, 2018). У грызунов линии SHR гипертензия отмечается, начиная с 6–7-недельного возраста, и

достигает стабильного уровня к 17–19-недельному возрасту (J. F. Reckelhoff, L. L. Yanes Cardozo, 2018). Изучению влияния Pro-Gly на КФ грызунов предшествовала оценка влияния на УТ.

Цель работы — изучение влияния дипептида Pro-Gly (0,5 мг/кг, внутривентриально — в/б) на динамику УТ в условиях высокой стрессогенности среды и его мнемотропных эффектов на процессы ассоциативного обучения крыс-самцов Wistar и SHR в парадигме оперантного обусловливания.

Задачи, которые ставились и решались в процессе исследования:

1) изучить влияние дипептида Pro-Gly на динамику УТ крыс Wistar и SHR в условиях высокой стрессогенности среды;

2) исследовать мнемотропное действие дипептида Pro-Gly на процессы выработки УР у крыс-самцов Wistar и SHR и на воспроизведение условно-рефлекторного навыка нажатия на педаль на фоне ДПФС.

Материалы и методы. Выработка оборотительного условного рефлекса (УР) нажатия на педаль в оперантных камерах проводилась с использованием 30 половозрелых крыс-самцов (16 — аутбредные Wistar, 14 — инбредные SHR) с массой тела 250–350 г.

Определение УТ лабораторных крыс. УТ определяли, помещая животных поодиночке в камеры многоканального актометра «Универсал 22-32» (Республика Беларусь) размерами 32×22×19 см с подстилкой, кормушкой, поилкой. Учитывали данные о частоте посещения крысами центрального квадрата (ЦК) актометра за 60 мин регистрации. Известно, что грызуны стремятся избегать открытых, потенциально опасных мест, выбирая в качестве предпочитаемых боковые и угловые зоны («тигмотаксис»). При каждом измерении выделяли особей с высоким УТ, проводящих в «опасном» центральном квадрате (ЦК) менее 1,0 % от общего времени нахождения в актометре (ВУТ); животных с низким УТ, проводящих там не менее 3,0 % соответствующего срока (НУТ); животных со средним УТ, выходящих в центр на 1,0–2,9 % от времени тестирования (СУТ). Определяли долю стресс-устойчивых животных в популяции (n , %), у которых «парадоксальным» образом резко снижался УТ (возрастала продолжительность пребывания в ЦК на 3,0 % и более на *этапе V* относительно

этапа I). Эксперименты проводили в утренние и дневные часы.

Оценку УТ на *этапе I* проводили до 1-го сеанса обучения (до введения исследуемых образцов) с целью анализа представленности особей с различными фенотипами поведения в группах сравнения. Повторное определение УТ (*этап V*) осуществляли через 20 мин после 5-го сеанса оперантной деятельности для мониторинга эмоциональной устойчивости особей сопоставляемых групп.

Нарушения цикла сон–бодрствование (этап III) индуцировали 24-часовой ДПФС по D. Jouvet и соавт. (1964): животных, прошедших 4 сеанса обучения, помещали на 24 ч в бассейн, наполненный водой, оснащенный площадками диаметром 6 см, на которых крысы могли свободно сидеть. Площадки выступали на 1,5–2 см над поверхностью воды. При наступлении сна мышцы животного расслаблялись, и крыса падала в воду.

Этапы II, IV предусматривали исследование влияния образцов на КФ крыс, оцениваемые по эффективности оперантной деятельности. На *этапе II* на протяжении 4 последовательных дней изучали обучение оперантной деятельности в отсутствие нарушений цикла «сон–бодрствование»; *этап IV* (воспроизведение) осуществляли непосредственно после депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС).

Оперантное поведение грызунов, сопряженное с выработкой условного рефлекса (УР) путем нажатия на рычаг оценивали в

режиме FR1 в оперантных камерах с двумя рычагами. Аверсивная стимуляция (безусловный стимул) обеспечивалась электрокожным раздражением конечностей через решетку электродного пола камеры каждые 60 с. В том случае если крыса манипулировала педалью во время действия безусловного стимула, электроболевая стимуляция немедленно прерывалась и продолжительность электрокожного воздействия у лабораторных грызунов, обучившихся манипулировать рычагами, сокращалась. Если крыса осуществляла манипуляцию любым из рычагов до подачи электрического тока, это отставляло удар током. Эффективность оперантной деятельности крыс определяли по критерию «число пропущенных ударов током». Сила тока в период обучения (1–4-е сеансы) составляла $3,6 \pm 0,2$ мА, а при воспроизведении навыка нажатия на педаль (5-й сеанс) — 0,4 мА.

Особям контрольных групп КГ-1 (крысы Wistar) и КГ-2 (крысы SHR) назначали растворитель (дистиллированная вода — ДВ, в/б), крысам основных групп ОГ-1 и ОГ-2 соответственно вводили дипептид Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б). В экспериментальные группы включали по 7–8 особей. При проведении серии 1 экспериментов оценивали влияние дипептида Pro-Gly на выработку и воспроизведение условно-рефлекторного навыка у нормотензивных крыс Wistar; в серии 2 — у спонтанно гипертензивных крыс SHR (таблица 1).

Таблица 1 — Формирование групп при проведении экспериментов на нормотензивных (крысы Wistar) и спонтанно гипертензивных (крысы SHR) лабораторных грызунах

Группа	Этап I	Этап II	Этап III	Этап IV	Этап V
	Оценка УТ	Обучение в оперантных камерах (1–4 сеансы)	ДПФС	Воспроизведение УР через 24 ч после ДПФС	Оценка УТ
Серия 1, <i>Wistar</i>					
КГ-1	8	8	8	8	8
ОГ-1	8	8	8	8	8
Серия 2, <i>SHR</i>					
КГ-2	7	7	7	7	7
ОГ-2	7	7	7	7	7

Примечание — Здесь и ниже: КГ-1и КГ-2 — дистиллированная вода (ДВ) в/б; ОГ-1 и ОГ-2 — Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) в сериях 1 и 2 соответственно; ДПФС — депривация парадоксальной фазы сна; УТ — уровень тревожности; УР — условный рефлекс нажатия на педаль.

Дипептид Pro-Gly (P0880, сер. номер VCBV9787, Sigma Aldrich, США) вводили в/б в дозе 0,5 мг/кг, в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела; растворитель назначали животным

контрольных групп КГ-1 и КГ-2 в том же объеме.

Растворитель и дипептид применяли шестикратно: четырехкратно — в дни обучения, за 30 мин до высадки в оперантные камеры (*этап II*); 5 введение — за 5–25 мин до ДПФС (*этап III*) и 6 инъекция — перед воспроизведением инструментального УР, за 30 мин до помещения в установку «The Lafayette Instrument Modular Test Chamber» (5-й сеанс, *этап VI*).

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Origin 6.1 (Origin Lab Corporation, США, 2000), Biostat 4.03 (Glantz S. A., 1998). Для сравнения независимых выборок при наличии двух групп

использовали критерий Манна – Уитни, критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Анализ качественных данных проводили с использованием точного критерия Фишера. Данные представляли в виде $X \pm Sx$.

Результаты и их обсуждение. Оценка УТ грызунов показала отсутствие статистически значимых исходных различий между группами сравнения на *этапе I* (таблица 2), что позволяло снизить вероятность получения некорректных результатов. Статистически значимых изменений доли лабораторных грызунов с разным УТ после 5 сеансов оперантной деятельности и ДПФС на фоне «подострого» введения растворителя и дипептида не было выявлено (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты типирования и изменения уровня тревожности (УТ) крыс Wistar и SHR (этапы I и V)

Показатель (исследуемый образец; доза; путь введения; число животных в группе)		Уровень тревожности* / n в субпопуляции — абс. (%)		
		УТ	Этап I	Этап V
Серия 1 Wistar	КГ-1 (ДВ); в/б; n = 8	ВУТ	4 (50,0)	4 (50,0)
		СУТ	0 (0,0)	2 (25,0)
		НУТ	4 (50,0)	2 (25,0)
	ОГ-1 (Pro-Gly; 0,5 мг/кг); в/б; n = 8	ВУТ	3 (37,5)	1 (12,5)
		СУТ	0 (0,0)	2 (25,0)
		НУТ	5 (62,5)	5 (62,5)
Серия 2 SHR	КГ-2 (ДВ); в/б; n = 7	ВУТ	4 (57,1)	2 (28,6)
		СУТ	2 (28,6)	1 (14,3)
		НУТ	1 (14,3)	4 (57,1)
	ОГ-2 (Pro-Gly; 0,5 мг/кг); в/б; n = 7	ВУТ	3 (42,9)	0 (0,0)
		СУТ	0 (0,0)	3 (42,9)
		НУТ	4 (57,1)	4 (57,1)

* УТ, определяли на основании данных о частоте посещения крысами центрального квадрата (ЦК) актометра за 60 мин актометрии: НУТ (низкий уровень тревожности) — >3,0 %; СУТ (средний уровень тревожности) — 1,0–2,9 %; ВУТ (высокий уровень тревожности) — <1,0 %.

Согласно данным, представленным на рисунке 1, после ДПФС (но не исходно) у крыс SHR реакция на стресс была нарушена — «защитная» функция повышения УТ в связи с «опасностью» в ЦК у крыс этой линии не проявлялась ($p < 0,05$) (M. V. Calzavara с соавт., 2004) [4].

В КГ-1 у крыс Wistar после перечисленных выше стрессирующих воздействий имело место возрастание доли в популяции крыс

СУТ, снижение — НУТ (см. таблицу 2). В КГ-2 у особей SHR, напротив, уменьшалась доля животных с ВУТ и СУТ за счет прироста доли грызунов с НУТ и возрастала доля особей n (%), у которых, несмотря на ДПФС и стресс, связанный с аверсивным подкреплением, резко (на 3,0 % и более) возрастала продолжительность нахождения в ЦК на *этапе V* в сравнении с *этапом I* (рисунок 1).

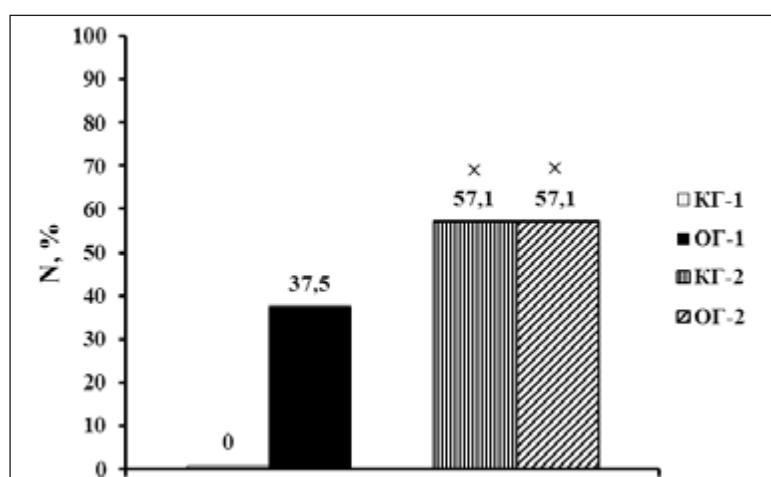


Рисунок 1 — Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на долю стресс-устойчивых животных в популяции (N, %) в группах сравнения: n, % — доля стресс-устойчивых животных, у которых возрастала продолжительность пребывания в ЦК на 3,0 % и более на этапе V относительно этапа I; * — различия статистически значимы, $p < 0,05$, в сравнении с КГ-1, точный критерий Фишера; здесь и ниже: КГ-1 и КГ-2 — дистиллированная вода (ДВ) в/б; ОГ-1 и ОГ-2 — Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) в сериях 1 и 2 соответственно

Назначение Pro-Gly способствовало «миграции» когорты ВУТ в СУТ у Wistar, с элиминацией подгруппы ВУТ у спонтанно гипертензивных крыс (см. таблицу 2). Эти результаты подкрепляются данными, указывающими на определенное анксиолитическое действие дипептида Pro-Gly, что согласуется с данными о снижении ситуационной тревожности грызунов в приподнятом крестообразном лабиринте после введения Pro-Gly (0,5 мг/кг) [7]. Pro-Gly снижал УТ ($p > 0,05$) у крыс Wistar (рисунок 1). У особой линии SHR анксиолитическое действие Pro-Gly не проявлялось, что является достоинством указанного дипептида: УТ у

крыс SHR был патологически низким, а Pro-Gly не усиливал отклонений от условной «нормы».

В экспериментах *этапа II* при сопоставлении способности к выработке инструментального оборонительного УР у крыс Wistar и SHR контрольных групп 1 и 2, соответственно, были выявлены отчетливые межлинейные различия. Число пропущенных ударов током в 3-й и 4-й сеансы обучения у спонтанно гипертензивных крыс было выше ($p > 0,05$), чем у нормотензивных; в 4-м сеансе крысы SHR (КГ-2) пропускали столько же ударов током, сколько Wistar (КГ-1) — во 2-м сеансе (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на динамику выработки УР у крыс

Группа, n	Число пропущенных ударов током				
	Этап II				Этап IV / Сеанс 5
	Сеанс 1	Сеанс 2	Сеанс 3	Сеанс 4	
Серия 1, Wistar					
КГ-1 (n = 8)	35,5 ± 1,6	33,0 ± 2,2	28,8 ± 2,4	29,9 ± 2,5	24,9 ± 1,4@*
ОГ-1 (n = 8)	33,3 ± 1,7	35,9 ± 1,6	35,9 ± 2,0	34,9 ± 1,7	29,5 ± 2,6*&
к уровню в КГ-1 (%)	93,8	108,8	124,7	116,7	118,5
Серия 2, SHR					
КГ-2 (n = 7)	35,4 ± 1,3	33,7 ± 2,0	31,0 ± 2,6	33,3 ± 2,2	29,6 ± 3,0
ОГ-2 (n = 7)	33,7 ± 2,3	31,3 ± 2,6	31,9 ± 3,0	28,1 ± 4,8	25,0 ± 4,4@
к уровню в КГ-2 (%)	95,2	92,9	102,9	84,4	84,5

Примечание — Различия статистически значимы, $p < 0,05$: @ — по сравнению с уровнем в сеанс 1, критерий Уилкоксона; * — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 2; & — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 4.

В целом с учетом выявленной нами повышенной частоты посещения ЦК особями SHR в сравнении с Wistar эти данные (см. таблицу 3) согласуются со сведениями о дезадаптации и когнитивной дисфункции при «патологическом» снижении УТ [2].

На этапе обучения дипептид Pro-Gly существенно не снижал число пропущенных ударов током ($p > 0,05$) у нормо- и гипертензивных крыс (см. таблицу 3, рисунок 2). Тот факт, что позитивного влияния дипептида на оперантное поведение крыс

Wistar на *этапе II* не было выявлено, может объясняться описанным в научной литературе отсутствием эффекта ноотропов в условиях «нормы» (В. Г. Скребицкий с соавт., 2008). Данные, приведенные в таблице 3 и на рисунке 2, продемонстрировали, что в отсутствие стрессирующих воздействий и нарушений режима сон–бодрствование у молодых спонтанно гипертензивных крыс SHR статистически значимых нарушений не было выявлено ($p > 0,05$ в сравнении с Wistar).

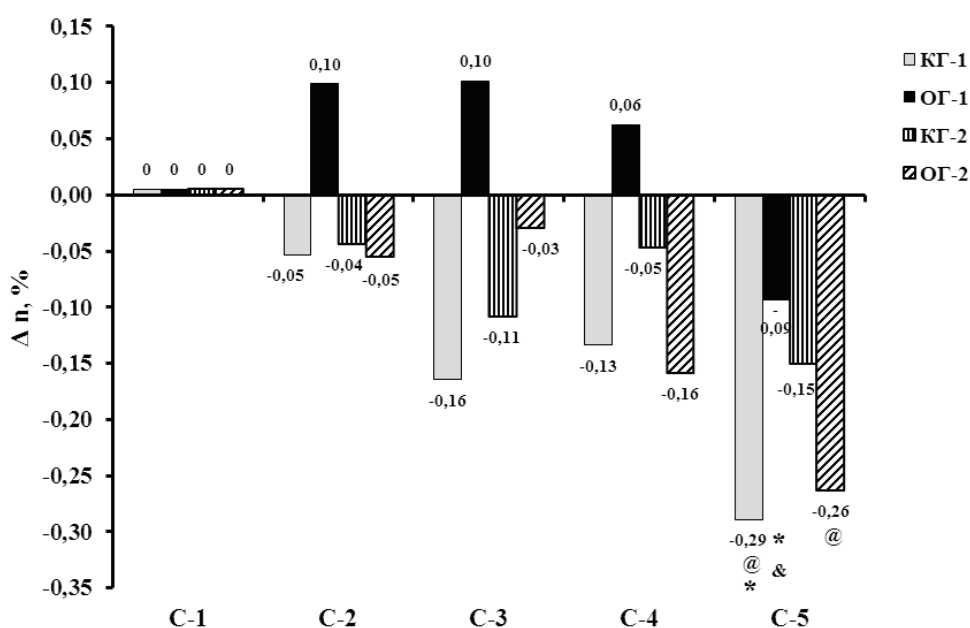


Рисунок 2 — Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на динамику снижения числа пропущенных ударов током у крыс Wistar и SHR: Δn , % — снижение числа ударов током относительно исходного уровня в 1 сеансе обучения: C-1 — C-5 — сеансы 1–5; различия статистически значимы, $p < 0,05$: @ — по сравнению с уровнем в сеанс 1, критерий Уилкоксона; * — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 2; & — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 4

Изучение корректорного действия дипептида Pro-Gly на оперантную деятельность лабораторных грызунов после ДПФС по D. Jouvet показало следующее: в КГ-1 и в ОГ-1, несмотря на нарушения сна, отмечено статистически значимое снижение числа пропущенных ударов током в 5-м сеансе обучения: в КГ-1 — в сравнении с 1-м и 2-м сеансами, в группе животных, получавших Pro-Gly — в сравнении со 2-м и 4-м сеансами обучения (см. таблицу 3, рисунок 2). Таким образом, у грызунов серии 1 (условная «норма») депривация сна продолжительностью сутки не нарушала

воспроизведение условно-рефлекторного навыка нажатия на педаль.

Сопоставление влияния ДПФС на поведение спонтанно гипертензивных и нормотензивных грызунов выявило слабую резистентность к лишению сна у особей SHR. В отличие от Wistar, у SHR не наблюдалось статистически значимого снижения числа пропущенных ударов током в 5-м сеансе в сравнении с 1-м и 2-м сеансами (см. таблицу 3, рисунок 2). Это может являться следствием генетически обусловленных нарушений КФ у крыс SHR (дефицит рабочей, кратковременной памяти и снижение внима-

ния в различных поведенческих задачах) (А. Meneses с соавт., 2011).

Pro-Gly оказывал существенное нормализующее влияние на КФ спонтанно гипертензивных крыс, улучшая способность к воспроизведению УР после ДПФС: отмечено статистически значимое снижение числа пропущенных ударов током в 5 сеансе в сравнении с 1 сеансом (как у нормотензивных Wistar в КГ-1) (см. таблицу 3, рисунок 2). В результате оценки возможного побочного действия Pro-Gly (0,5 мг/кг) при шестикратном внутривнутрибрюшинном введении крысам-самцам Wistar и SHR как накануне инъекций, так и после назначения дипептида не выявлено снижения двигательной активности, тремора, атаксии, релаксации, сна, нарушений реакции на тактильные раздражители, а также повышения агрессивности, вокализации, судорожных реакций и других побочных эффектов, присущих анксиолитикам.

Заключение. Проведены исследования влияния дипептида Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б)

на динамику УТ и на поведение в оперантной камере крыс-самцов Wistar и SHR (выработка УР и воспроизведение навыка нажатия на педаль на фоне 24-часовой ДПФС). УТ, оцененный по продолжительности пребывания в «опасном» ЦК актометра, исходно (в отсутствие стрессирующего воздействия) у крыс нормотензивных Wistar был сопоставим с УТ спонтанно гипертензивных SHR. УТ существенно ($p < 0,05$) снижался после серии аверсивных электрошоковых подкреплений и ДПФС у особей SHR, но не у Wistar, что можно трактовать как патологическую реакцию, отражающую нарушения процессов адаптации, связанных с наследственной АГ. Pro-Gly у нормотензивных крыс Wistar снижал ($p > 0,05$), а у SHR не влиял на УТ, оцененный после ДПФС.

Дипептид не оказывал статистически значимого облегчающего действия на выработку УР у крыс Wistar и SHR, однако существенно облегчал ($p < 0,05$) способность к воспроизведению УР у спонтанно гипертензивных крыс, подвергшихся ДПФС.

Список цитированных источников

1. Tallon, K. Memory in Generalized Anxiety Disorder: Effects of Verbal and Image-Based Worry and Relation to Cognitive and Emotional Processes / K. Tallon, N. Koerner, L. Y. Working // *J. of Experimental Psychopathology*. — 2016. — Vol. 7, № 1. — P. 72–94. DOI:10.5127/jep.045714.
2. Нехорошкова, А. Н. Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления / А. Н. Нехорошкова, А. В. Грибанов, Ю. С. Джос // *Экология человека*. — 2014. — № 6. — С. 47–54.
3. Jiang, J. REM sleep deprivation induces endothelial dysfunction and hypertension in middle-aged rats: Roles of the eNOS/NO/cGMP pathway and supplementation with L-arginine / J. Jiang // *J. PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, № 8. — P. 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0182746.
4. Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors / J. Nestor [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2018. — Vol. 215, № 10. — P. 2554–2566. — DOI: 10.1084/jem.20180776.
5. The Correlation between Two Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor's Concentrations and Cognition / A. Nagy [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. — 2022. — Vol. 19, № 21. — P. 1–8. DOI: 10.3390/ijerph192114375.
6. Low-Anxiety Rat Phenotypes Can Be Further Reduced through Genetic Intervention / G. F. de Medeiros [et al.] // *J. PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 12. — P. 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0083666.
7. Влияние пролил-глицина и лейцил-пролина гидрохлорида на уровень тревожности лабораторных мышей / Е. В. Кравченко [и др.] // *Новости медико-биологических наук*. — 2020. — Т. 20, № 3. — С. 84–90.



Effect of pro-gly dipeptide on operant activity of outbred and inbred rats

*Savanets O. N.¹, Kravchenko E. V.¹, Olgomets L. M.¹, Zilberman R. D.¹,
Bizunok N. A.², Dubovik B. V.²*

*¹ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus;*

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Effect of the dipeptide Pro-Gly (0.5 mg/kg, i.p.) on the dynamics of the level of anxiety and on the behavior in the operant chamber of male Wistar and SHR rats was studied. Pro-Gly in normotensive Wistar rats decreased ($p > 0.05$), while in SHR it did not affect the level of anxiety assessed after Rapid eye movement sleep (REM sleep) deprivation.

The dipeptide did not have a statistically significant facilitating effect on the production of the conditioned reflex in Wistar and SHR rats, but significantly facilitated ($p < 0.05$) the ability to reproduce the conditioned reflex in spontaneously hypertensive rats subjected to deprivation of paradoxical sleep phase.

Keywords: Pro-Gly, operant behavior, REM sleep deprivation, Wistar rats, SHR rats.

Поступила 10.07.2023