

УДК: 615.015.1:599.323.4

МОДИФИКАЦИЯ ДИПЕПТИДОМ PRO-LEU ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТА ОТ РЕЦЕПТОРОВ L-368,899

Кравченко Е. В.¹, Ольгомец Л. М.¹, Саванец О. Н.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 антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) на процессы габитуации мышей-самцов ICR. Осуществлен анализ модификации эффектов L-368,899 дипептидом Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) в условиях однократной и повторной групповой актометрии. Так, L-368,899 статистически значимо нарушал процессы долговременной памяти мышей, индуцировал дезорганизацию кратковременной памяти при повторной актометрии, а Pro-Leu препятствовал комплексным длительно сохраняющимся нарушениям мнемотропных функций, спровоцированных L-368,899. Введение Pro-Leu (без L-368,899) вызывало выраженное статистически значимое облегчение процессов внутрисессионной габитуации.

Ключевые слова: L-368,899, Pro-Leu, габитуация, рецепторы окситоцина, неассоциативное обучение.

Введение. Окситоцин (ОТ; Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂) — нейропептид, который играет не только гормональную роль, но и регулирует такие функции мозга, как узнавание чужих лиц и социальное взаимодействие (O. L. Lopatina и соавт., 2018, S. Yao и соавт., 2018 — цит. по S.-Ch. Wang) [1]. Полагают, что ОТ модулирует когнитивные функции (КФ) [1], оказывая влияние на рабочую память [1] и исполнительные функции [1] (планирование, принятие решений, прогнозирование последствий для потенциально возможного поведения, а также понимание и коррекция социального поведения). ОТ регулирует ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в центральной нервной системе [2].

ОТ *in vitro* снижал активность рецепторов глутамата N-метил-D-аспартатного (NMDA) типа, тем самым оказывая влияние на один из основных нейротрансмиттерных механизмов, модулирующих процессы обучения и памяти, а также регулировал социопро пространственную память [3]. Выявление коротких фрагментов ОТ или структурно родственных соединений, обладающих облегчающим влиянием на КФ, эффективных при системном применении и лишенных по-

бочных гормональных эффектов, является важной задачей психофармакологии. Актуальными являются исследования, посвященные поискам новых пептидов-миметиков ОТ, модулирующих процессы памяти.

Одной из форм неассоциативного обучения (имплицитная память) является габитуация (англ. *habituation*, привыкание) [4] — относительно устойчивое уменьшение реакции после непрерывной или (в большинстве случаев) многократной стимуляции, которая не сопровождается подкреплением (С. Н. Rankin и соавт., 2009; S. Schmid, 2014). Декремент поведенческого ответа при габитуации не включает сенсорную адаптацию / сенсорное утомление или снижение подвижности, связанное с физическим утомлением (С. Н. Rankin и соавт., 2009). Привыкание связано с поведенческой пластичностью и когнитивными процессами и рассматривается как ингибиторный механизм, принимающий участие в процессе избирательного внимания. Полагают, что привыкание позволяет животным отфильтровать малозначимые раздражители и выборочно сосредоточиться на важных раздражителях (С. Н. Rankin и соавт., 2009), т. е. габитуация позволяет организму посредством рефлексии отсеивать ненужную

информацию. По этой причине названная форма обучения является обязательным условием для реализации остальных форм обучения. Исходя из сказанного выше, для понимания механизмов более сложных форм обучения необходимо понимание основных блоков габитуации (С. Н. Rankin и соавт., 2009). Несмотря на то, что привыкание называют «простейшая форма обучения» и оно достаточно хорошо изучено в поведенческом плане, нейротрансмиттерные механизмы, лежащие в основе габитуации, нуждаются в дальнейших исследованиях.

К проявлениям габитуации относится угашение двигательной активности (ДА). Тест угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР) у мышей с использованием актометрии широко используется в качестве скринингового теста для изучения ноотропных средств. Использование теста габитуации в исследованиях олигопептидов, структурно родственных ОТ, является современным подходом к разработке эффективных и безопасных средств для лечения мнотропных нарушений.

В последние годы показана выраженная активность пролинсодержащих дипептидов (Pro-Leu и др.) в отношении габитуации, в том числе — в тесте угашения ИОР у мышей [5]. Pro-Leu отобран для изучения как низкомолекулярный дипептидный фрагмент ОТ.

Известно, что циклическая часть ОТ (образованная первыми шестью аминокислотными остатками) достигает глубокой части трансмембранного ядра рецептора ОТ, а «хвост» (-Pro-Leu-Gly-NH₂) взаимодействует с участками рецептора, представленными во внеклеточном пространстве [6].

L-368,899 ((2*S*)-2-амино-*N*-[(1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-диметил-1-[[[4-(2-метилфенил)-1-пиперазинил] сульфонил] метил] бицикло [2.2.1] гепт-2-ил]-4-(метилсульфонил) бутанамид)) — непептидный мощный антагонист ОТ-рецепторов (IC₅₀ = 8,9 нМ), который обладает высоким сродством к рецепторам ОТ, селективностью, хорошим проникновением через гемато-энцефалический барьер (что подтверждено исследованиями ПЭТ), стабилен в плазме крови и лишен частичной агонистической активности к ОТ-рецепторам. При введении L-368,899 грызунам в дозе 2,0 мг/кг его эффекты отмечались через

15 мин и сохранялись на протяжении 2–4 ч. L-368,899 предотвращал анксиолитические эффекты ОТ в тесте «открытое поле» и ослаблял зоосоциальные отношения грызунов [7]. Влияние L-368,899 на мнестические функции в тесте габитуации, а также его взаимодействие с Pro-Leu ранее не оценивались.

Цель работы — исследование модификации дипептидом Pro-Leu поведенческих эффектов селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899.

В соответствии с целью исследования в работе поставлены следующие задачи:

- 1) изучить влияние дипептида Pro-Leu на процессы внутри- и межсессионной габитуации;
- 2) исследовать фармакологическую активность антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 в отношении неассоциативного обучения;
- 3) дать оценку мнотропным эффектам L-368,899 при совместном введении с Pro-Leu.

Материалы и методы. В эксперименты включали аутбредных мышей-самцов ICR ($n = 96$) массой 14–24 г (на дату начала введения веществ). Показатели горизонтальной двигательной активности (ГДА) грызунов регистрировались автоматически в актометре Ugo Basile (Италия) на протяжении 45 мин при тестировании группами по 8 особей.

Угашение ИОР (*habituation* «негативное обучение») сводится не к приобретению новой информации, а к ослаблению существовавшей реакции. Активное обследование животным камеры актометра через 5–10 мин сменяется ослаблением первоначальной реакции на новую обстановку вследствие оценки ее как биологически незначимой. Изучали внутрисессионную («острую») габитуацию, развивающуюся в одном сеансе актометрии или межсессионную, наблюдаемую при повторном помещении животных в одну и ту же экспериментальную обстановку.

Процесс габитуации описывали с помощью уравнений линейной регрессии. Для построения прямой вида $y = a + bx$ использовали натуральные логарифмы значений ГДА за 45 мин. Угашение ДА считали достоверным, если снижение исследовательско-ориентировочной реакции описывалось статистически значимыми прямыми.

Коэффициент *a* уравнений линейной регрессии отражает теоретически рассчитанный исходный уровень подвижности (чем выше *a*, тем более интенсивна ДА в начале актометрии); коэффициент *b* характеризует выраженность габитуации (положительные значения *b* указывают на нарушения неассоциативного обучения, отрицательные — на угашение ИОР; чем ниже *b*, тем резче наклон прямой, описывающей процесс привыкания).

Оценивали влияние на неассоциативное обучение селективного антагониста рецепторов OT L-368,899 и модификацию его действия дипептидом Pro-Leu при внутрибрюшинном (в/б) введении указанных соединений.

Вначале изучали эффекты веществ на *внутрирессионную габитуацию* мышей-самцов ICR в условиях групповой актометрии (по 8 мышей в боксе одномоментно). Особям контрольной группы (КГ) (*n* = 24, 3 группы по 8 мышей) назначали дважды (за 15–50 мин и за 30–65 мин до эксперимента) растворитель (дистиллированная вода — ДВ); в те же сроки мышам основных групп (ОГ) вводили исследуемые соединения: ОГ-1 (*n* = 24, 3 группы по 8 особей) — ДВ и Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг; ОГ-2 (*n* = 24, 3 группы по 8 грызунов) — L-368,899 в дозе 1,0 мг/кг и ДВ; животным группы ОГ-3 (*n* = 24, 3 группы по 8 мышей) — L-368,899 в дозе 1,0 мг/кг и Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг. Накануне актометрии дважды (раз в сутки, с использованием того же пути введения) мышам КГ и ОГ-1 вводили ДВ, а животным ОГ-2 и ОГ-3 — Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг.

После группового тестирования животных высаживали в актометр (на 5 мин) по-

одиночке дважды с интервалом одни сутки между первой и последующей экспозициями — с целью поддержания уровня информированности об окружающей среде (таблица 1). На 4 сутки мышей помещали группой по 8 особей в камеру актометра с целью оценки межсессионной габитуации. Во 2–4-е сутки опыта (накануне высадки поодиночке и перед повторной высадкой группой) тестируемые образцы не вводили.

Эксперименты проводили в условиях искусственного освещения в утренние и дневные часы (9:00–15:00).

Использовали дипептид Pro-Leu (P1130-1G, сер. номер ВССВ0437, purity ≥98 %, Sigma Aldrich, США) и L-368,899 (H942958, сер. номер 12-ТАН-139-1, purity 95 %, Toronto Research Chemicals, Canada). Тестируемые соединения вводили животным групп ОГ-1 — ОГ-3 в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. Растворитель назначали животным КГ в том же объеме.

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Origin 6.1 (Origin Lab Corporation, США, 2000), Biostat 4.03 (S. A. Glantz, 1998). При определении уровня статистической значимости различий в вариационных рядах использован ранговый дисперсионный анализ Фридмана для зависимых выборок с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Даннета. Статистическую значимость прямых и статистическую достоверность различий коэффициентов уравнений линейной регрессии оценивали с использованием программного обеспечения Biostat 4.03. Данные представляли в виде $X \pm Sx$.

Таблица 1— Формирование групп и схема проведения экспериментов

Группа / образец / доза / <i>N</i>	Введение образцов двукратно (раз в сутки)	Сутки эксперимента/процедура/число высадок			
		1-е	2-е	3-и	4-е
		Групповая актометрия (45 мин), введение образцов / <i>n</i>	Высадка в камеры актометра поодиночке (5 мин), без введения образцов / <i>n</i>		Групповая актометрия (45 мин), без введения образцов / <i>n</i>
КГ-1 / ДВ+ДВ / <i>N</i> = 24	ДВ	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)	24 (<i>N</i> = 1)	24 (<i>N</i> = 1)	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)
ОГ-1 / Pro-Leu (0,5 мг/кг) +ДВ / (<i>N</i> = 24; <i>n</i> = 3)	ДВ	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)	24 (<i>N</i> = 1)	24 (<i>N</i> = 1)	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)

Окончание табл. 1

Группа / образец / доза / N	Введение образцов двукратно (раз в сутки)	Сутки эксперимента/процедура/число высадок			
		1-е	2-е	3-и	4-е
		Групповая актометрия (45 мин), введение образцов / n	Высадка в камеры актометра поодиночке (5 мин), без введения образцов / n		Групповая актометрия (45 мин), без введения образцов / n
ОГ-2 / L-368,899 (1,0 мг/кг)+ДВ ($N = 24$)	Pro-Leu	3 ($N = 8 + 8 + 8$)	24 ($N = 1$)	24 ($N = 1$)	3 ($N = 8 + 8 + 8$)
ОГ-3 / L-368,899 (1,0 мг/кг)+ Pro-Leu (0,5 мг/кг) ($N = 24$)	Pro-Leu	3 ($N = 8 + 8 + 8$)	24 ($N = 1$)	24 ($N = 1$)	3 ($N = 8 + 8 + 8$)

Примечания — 1. Здесь и ниже: растворитель (дистиллированная вода — ДВ) и исследуемые соединения вводили в/б. 2. N — число животных; n — число высадок.

Результаты и их обсуждение. *Внутрисессионная габитуация при первой высадке.* Оба соединения и их комбинация усиливали внутрисессионную габитуацию в первом сеансе, на что указывали статистически значимые прямые линейной регрессии и отрицательные значения b (при отсутствии статистически достоверного снижения локомоторной активности в КГ) (таблица 2). Несколько бо-

лее выраженное снижение коэффициента b в сравнении с контролем отмечалось в группе ОГ-1, нежели ОГ-2 и ОГ-3, однако статистически значимые межгрупповые различия в основных группах отсутствовали.

Выявлены статистически значимые межгрупповые различия между ОГ-1 и ОГ-3, а также между ОГ-2 и ОГ-3 — по коэффициенту a (в ОГ-3 — статистически значимо).

Таблица 2 — Модификация пролил-лейцином эффектов селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 на процессы внутри- и межсессионной габитуации у аутбредных мышей ICR в условиях однократной и повторной групповой актометрии

Группа / образец / доза / число животных, N / число групповых высадок, n	Коэффициенты уравнений линейной регрессии		R	P_1	$P_{2a}; P_{2b}$	$P_{3a}; P_{3b}$
	a	b				
Групповая высадка 1 (первые сутки)						
КГ-1, ДВ+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,35±0,05	-0,002±0,002	-0,17	>0,05	>0,05	>0,05
ОГ-1 Pro-Leu (0,5 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,35±0,07	-0,013±0,003	-0,60	<0,001	—	<0,001; >0,05
ОГ-2 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,31±0,06	-0,008±0,002	-0,49	<0,001	>0,05; >0,05	<0,001; >0,05
ОГ-3 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ Pro-Leu (0,5 мг/кг) ($N = 24; n = 3$)	5,58±0,05	-0,008±0,002	-0,57	<0,001	0,01; >0,05	—
Групповая высадка 2 (четвертые сутки)						
КГ-1, ДВ+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,19±0,06	-0,002±0,002	-0,16	>0,05	>0,05	>0,05
ОГ-1 Pro-Leu (0,5 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,13±0,06 ¹	-0,008±0,002	-0,48	<0,001	—	0,03 >0,05

Окончание табл. 1

Группа / образец /доза / число животных, N / число групповых высадок, n	Коэффициенты уравнений линейной регрессии		R	P_1	$P_{2a};$ P_{2b}	$P_{3a};$ P_{3b}
	a	b				
ОГ-2 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	$4,93 \pm 0,05^1$	$0,004 \pm 0,002^2$	0,29	0,05	0,01; <0,001	<0,001; <0,001
ОГ-3 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ Pro-Leu (0,5 мг/кг) ($N = 24; n = 3$)	$5,30 \pm 0,05^1$	$-0,008 \pm 0,002$	-0,55	<0,001	0,03; >0,05	—

Примечания — 1. Прямые, полученные методом линейной регрессии: $y = a + bx$; P_1 — уровень статистической значимости полученных прямых; P_2 — статистическая значимость различий при сравнении с ОГ-1; P_3 — то же с ОГ-3. 2. ¹ — различия коэффициента a при высадке 2 в сравнении с высадкой 1 статистически значимы, $p < 0,05$; ² — то же для коэффициента b . 3. Продолжительность каждого сеанса актометрии — 45 мин.

Статистически значимые межгрупповые различия между ОГ-1 и ОГ-3, а также между ОГ-2 и ОГ-3 имели место по коэффициенту a (в ОГ-3 — статистически значимо выше, чем в других основных группах, что может указывать на более активное обследование камеры актометра в первый, наиболее «опасный» пятиминутный интервал времени, и свидетельствует о целесообразности в дальнейших исследованиях изучить потенциальную анксиолитическую активность комбинации дипептида Pro-Leu и L-368,899. Необходимо отметить, что оба исследуемых соединения, вводимые по отдельности, не изменяли исходный уровень подвижности в сравнении с контролем (см. таблицу 2).

Схожие данные представлены на рисунке 1, *a*. В условиях однократной групповой актометрии выявлено слабое угашение ИОР в контроле (незначительное снижение ГДА к концу 1 сеанса актометрии относительно первого 5-минутного интервала). Имели место хорошо выраженные процессы габитуации в группе ОГ-1 (различия с исходным уровнем статистически значимы в период 10–15 мин и 30–35 мин), тенденция к усилению угашения ИОР в ОГ-2 ($p > 0,05$) и облегчение неассоциативного обучения в сравнении с КГ — в ОГ-3 (Pro-Leu блокировал эффекты L-368,899) (рисунок 1, *a*).

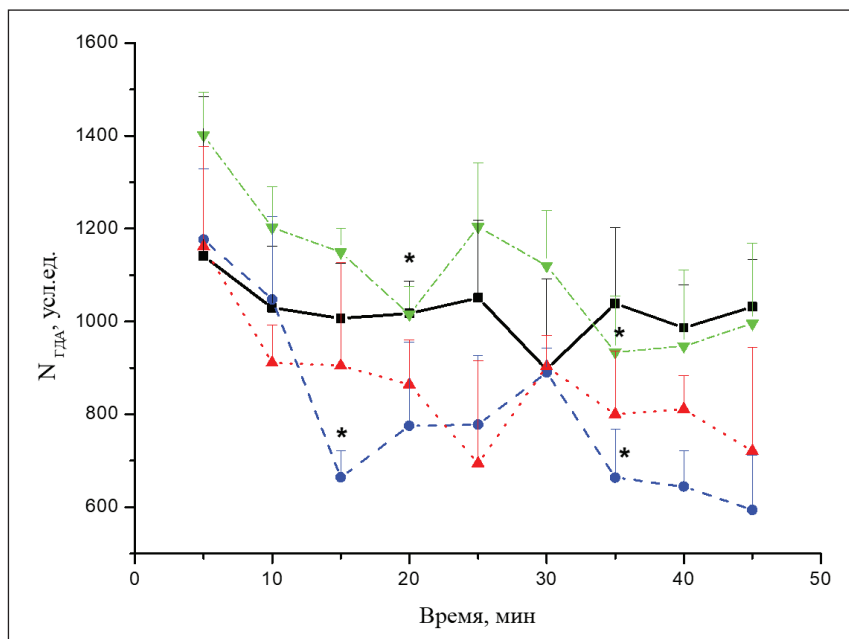
Габитуация при повторной высадке. Динамика подвижности мышей КГ во втором сеансе групповой актометрии была неустойчивой, что указывало на слабо выраженную сохранность следа долговременной памяти, однако, начиная с 30 мин, отмечено снижение ГДА (рисунок 1, *b*).

Нарушения процессов неассоциативного обучения во втором сеансе актометрии под действием L-368,899 представлены на рисунке 1, *b*: начиная с 15 мин регистрации и до конца актометрии у животных ОГ-3 нарастала локомоторная активность, в противоположность контролю.

Во втором сеансе групповой актометрии (без введения активных соединений и/или растворителя) в КГ было отмечено незначительное уменьшение ИОР, $b = -0,002$. Статистически значимые процессы угашения отмечались лишь в ОГ-1 и ОГ-3 ($b = -0,008$), а в ОГ-2, напротив, статистически достоверно ($p = 0,05$) нарастала локомоторная активность к концу исследования ($b = 0,004$) (см. таблицу 2). Это указывало на резко выраженные нарушения неассоциативного обучения у животных, которые накануне первой высадки в боксы актометра получали антагонист рецепторов ОТ. Учитывая, что проводилось ежесуточное «напоминание» (экспозиция в боксы на 5 мин) такие изменения можно расценивать не как ослабление угашения вследствие «естественного» забывания, а как амнестическое влияние L-368,899.

Статистически значимые различия габитуации в группах ОГ-1 и ОГ-3 с ОГ-2 были выявлены как по критерию a , так и по показателю b : совместное введение Pro-Leu с L-368,899 препятствовало снижению подвижности в первые минуты актометрии (коэффициент a был сопоставим с КГ) и ослабляло нарушения внутрисессионной габитуации (коэффициент b имел отрицательные значения) (см. таблицу 2).

а



б

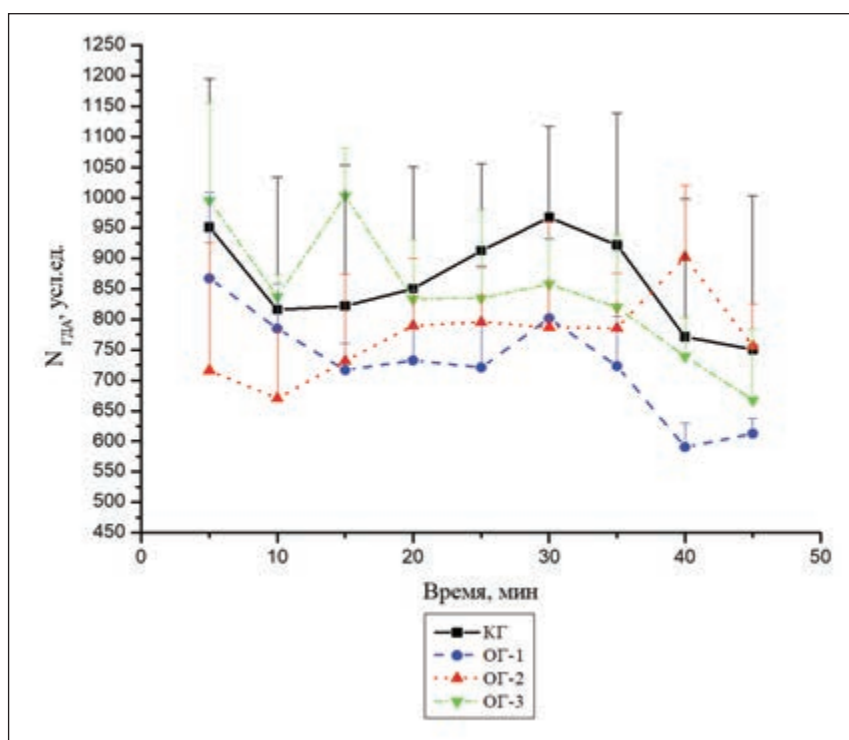


Рисунок 1 — Влияние пролил-лейцина (в/б) и антагониста окситоциновых рецепторов L-368,899 (в/б) на процессы внутри- и межсессионной габитуации у аутбредных мышей ICR в условиях однократной (а) и повторной (б) групповой актометрии ($N_{ГДА}$ — число движений в горизонтальной плоскости в камере актометра; КГ — дистиллированная вода (ДВ) + ДВ; ОГ-1 — Pro-Leu (0,5 мг/кг) + ДВ; ОГ-2 — L-368,899 (1,0 мг/кг) + ДВ и ОГ-3 — L-368,899 (1,0 мг/кг) + Pro-Leu (0,5 мг/кг); * — $p < 0,05$ с исходным уровнем в ОГ-1 и ОГ-3)

Таким образом, введение антагониста рецепторов окситоцина вызвало резко выраженные статистически значимые ($p < 0,05$) нарушения мнестических функций (см. та-

блицу 2, рисунок 1, а, б), а Pro-Leu способствовал статистически достоверной коррекции этих нарушений. Введение одного лишь Pro-Leu (без L-368,899) статистически значимо облегчало неассоциативное обучение (внутрирессионная габитуация в первом сеансе актометрии, $p < 0,05$) (см. рисунок 1, а).

Полученные данные указывают на возможное наличие у Pro-Leu пептидергических (окситоцинергических) механизмов действия.

Дальнейшее изучение психофармакологической активности Pro-Leu позволило бы прояснить его возможное влияние в качестве дипептида-миметика ОТ. Подобный подход описан в литературе: мнемотропным действием характеризуется ноопепт — аналог вазопрессина и пирацетама; анксиолитической активностью обладает ГБ-115 — дипеп-

тидный аналог холецистокинина-4; антидепрессивное влияние обнаружено у ГСБ-106 — дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора.

Заключение. Изучено влияние антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) на процессы неассоциативного обучения (габитуация) мышей-самцов ICR, проведен анализ модификации эффектов L-368,899 дипептидом Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) в условиях однократной и повторной групповой актометрии. L-368,899 статистически значимо нарушал мнемотропные процессы у мышей, а Pro-Leu препятствовал нарушениям мнемотропных функций, спровоцированных L-368,899. Введение Pro-Leu (без L-368,899) вызывало выраженное статистически значимое облегчение процессов внутрирессионной габитуации.

Список цитированных источников

1. Effects of oxytocin on fear memory and neuroinflammation in a rodent model of posttraumatic stress disorder / S.-Ch. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19, № 12. — P. 3848–3863.
2. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery / R. Tyzio [et al.] // *Science*. — 2006. — Vol. 314. — P. 1788–1792.
3. Ophir, A .G. Navigating monogamy: nonapeptide sensitivity in a memory neural circuit may shape social behavior and mating decisions / A .G. Ophir // *Front. Neurosci.* — 2017. — Vol. 11. — P. a397.
4. McDiarmid, T. A. Habituation is more than learning to ignore: multiple mechanisms serve to facilitate shifts in behavioral strategy / T. A. McDiarmid, A. J. Yu, C H. Rankin / *BioEssays*. — 2019. — Vol. 41, № 9. — P. e1900077.
5. Регуляция процессов неассоциативного обучения олигопептидами, структурно родственными окситоцину / Е. В. Кравченко [и др.] // *Новости мед. — биол. наук.* — 2020. — Т. 20, № 2. — С. 30–34.
6. Panaro, M. A Hypothalamic Neuropeptide Brain Protection: Focus on Oxytocin / M. A Panaro, T. Benameur, C. Porro // *J. of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9, № 5. — P. 1534.
7. Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats // Sh. K. M. V. King [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2019. — Vol. 44. — P. 295–305.

Modification of behavioral effects of ot-receptor antagonist I-368,899 with dipeptide pro-leu

Kravchenko E. V. ¹, Olgomets L. M. ¹, Savanets O. N. 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

Studies of the effect of the oxytocin receptor antagonist L-368,899 (1.0 mg/kg, i/p) on the processes of habituation of male mice ICR, and modification of the effects of L-368,899 with dipeptide Pro-Leu (0.5 mg/kg, i/p) under conditions of single and repeated group actimetry. L-368,899 statistically significantly disrupted the processes of long-term memory of ICR mice in



the habituation test, induced disorganization of short-term memory during repeated actimetry, and Pro-Leu prevented complex long-lasting violations of mnemotropic functions provoked by L-368,899. The injection of Pro-Leu (without L-368,899) caused a pronounced statistically significant relief of intra-session habituation.

Keywords: L-368,899, Pro-Leu, habituation, oxytocin receptors, non-associative learning.

Поступила 28.06.2023