

*А.А. Пилюцкая, О.Н. Саванец**

**ВЛИЯНИЕ PRO-GLY НА ОПЕРАНТНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
НОРМОТЕНЗИВНЫХ АУТБРЕДНЫХ КРЫС WISTAR**

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

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**Институт биоорганической химии Национальной академии наук
Беларуси, г. Минск*

*Н.А. Piliutskaya, O.N. Savanets**

**THE EFFECT OF THE PRO-GLY PEPTIDE ON THE OPERANT
ACTIVITY OF NORMOTENSIVE OUTBRED WISTAR RATS**

Tutor: PhD in biol. sciences, associate professor E.V. Kravchenko

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

**SSI "The Institute of Bioorganic Chemistry, The National Academy of Sciences
of Belarus", Minsk*

Резюме. Изучено влияние дипептида Pro-Gly на процесс выработки инструментального оборонительного навыка у нормотензивных аутбредных крыс Wistar. Установлено, что указанное соединение оказывало избирательное тормозящее влияние на адаптивную реакцию избегания в условиях оперантного обучения у грызунов с НУС, но не с ВУС, что указывает на наличие индивидуальной чувствительности к нему.

Ключевые слова: дипептид, крысы, Вистар.

Resume. The effect of the Pro-Gly peptide on the process of developing an instrumental defensive skill in normotensive outbred Wistar rats was studied. It was found that this compound had a selective inhibitory effect on the adaptive avoidance response in rats with a low level in the zoosocial hierarchy, not with a high level in the zoosocial hierarchy under conditions of operant learning, which indicates the presence of individual sensitivity to it.

Keywords: Dipeptide, rats, Wistar.

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу важнейших модифицируемых факторов риска когнитивных расстройств. В терапии АГ широко применяются пролинсодержащие соединения олигопептидной природы: каптоприл может рассматриваться как N-тиоалкильное производное дипептида Ala-Pro, тогда как эналаприлат, лизиноприл и кето-АПФ являются трипептидными аналогами Phe-Ala-Pro, Phe-Lys-Pro и Phe-Gly-Pro соответственно [1]. Установлено, что ди- и трипептидные производные пролина (*каптоприл* - (S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-L-пролин; *эналаприл* - (S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин), помимо антигипертензивной активности у пациентов с АГ, характеризуются наличием «ноотропных» свойств [2].

По последним данным, каптоприл эффективно улучшает когнитивные функции крыс при моделировании нейродегенеративных расстройств (болезнь Альцгеймера) [3, 4].

С учётом вышесказанного, представляло интерес изучение потенциальной мнотропной активности пролинсодержащего дипептида, ранее проявившего ноотропные свойства в опытах на инбредных спонтанно-гипертензивных крысах SHR (животная модель АГ) [5] в случае его применения у нормотензивных грызунов (аутбредных крыс Wistar).

Цель: изучение мнотропной активности Pro-Gly у нормотензивных грызунов (аутбредных крыс Wistar).

Задачи:

1. Оценить влияние дипептида Pro-Gly на оперантную деятельность крыс с низким уровнем в зоосоциальной иерархии;
2. Оценить влияние дипептида Pro-Gly на оперантную деятельность крыс с высоким уровнем в зоосоциальной иерархии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены с использованием 14 половозрелых крыс самцов Wistar. Первый этап включал фенотипирование животных – деление на особей с высоким (ВУС) и низким (НУС) уровнем в зоосоциальной иерархии. На втором этапе оценивали эффективность оперантной деятельности крыс на протяжении 4 последовательных дней при выработке условного рефлекса (УР) нажатия на рычаг. Аверсивная стимуляция обеспечивалась электрокожным раздражением конечностей через решетку электродного пола камеры. Если крыса не нажимала на педаль, то через каждые 1000 мс подавалось электрокожное раздражение. В том случае, если крыса манипулировала педалью во время действия безусловного стимула (избавления), электроболевая стимуляция немедленно прерывалась. Если крыса осуществляла манипуляцию любым из рычагов до подачи электрического тока (избегания), это отставляло удар током. В ходе 3 этапа индуцировали нарушения цикла «сон-бодрствование», применяя 24-часовую депривацию парадоксальной фазы сна (ДПФС), затем изучали способность животных к воспроизведению навыка нажатия на педаль (дважды): на фоне 24-часовой ДПФС, спустя 5-12 суток после 4 обучающего сеанса (этап 4), и повторно – через 21 сутки после 4 сеанса выработки инструментального оборонительного рефлекса (этап 5). Особям контрольной группы шестикратно назначали растворитель (ДВ), крысам основной группы – дипептид Pro-Gly 0,5 мг/кг внутривнутрибрюшинно (в/б).

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Statistica, Biostat 4.03 (Glantz S.A., 1998). Использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Данные представляли в виде $X \pm S_x$.

Результаты и их обсуждение. Pro-Gly не оказывал влияния на число избавлений у животных с НУС и ВУС. Этот факт подтверждал, что указанное пролинсодержащее соединение в выбранных нами экспериментальных условиях не проявляло активизирующего либо седативного действия, не вызывало нарушений координации движений, атаксии. Дипептид избирательно воздействовал на поведенческие реакции, направленные на предупреждение действия безусловного стимула.

Вместе с тем, на этапе 5 выявлены избирательные нарушения оперантного поведения под влиянием Pro-Gly по критерию «число избеганий» у крыс с НУС, зоосоциальный статус которых был оценен 0 баллами.

Влияние Pro-Gly на число избеганий у животных с НУС представлено на рисунке 1А, избавлений – на рисунке 1Б.

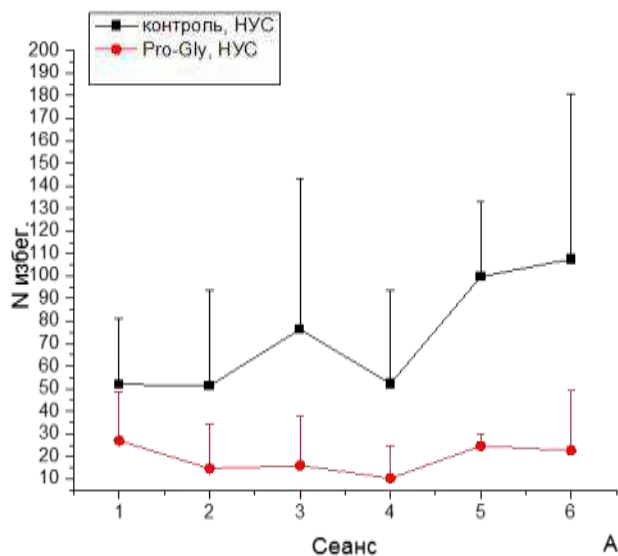


Рис. 1 А – Влияние Pro-Gly на число избеганий у животных с НУС

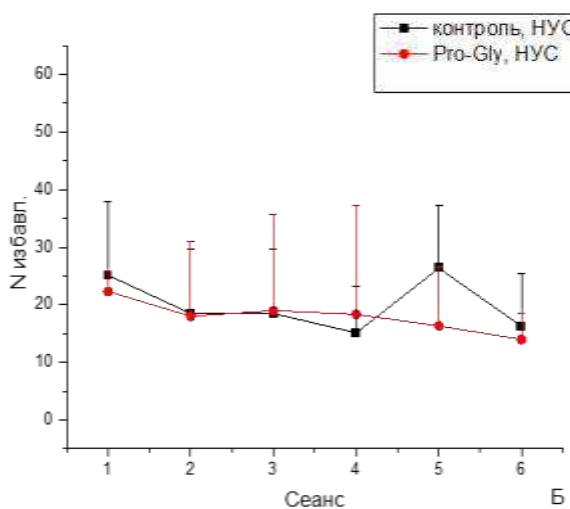


Рис. 1 Б – Влияние Pro-Gly на число избавлений у животных с НУС

Дипептид не оказывал негативного влияния на число избеганий у грызунов с ВУС: значения указанного показателя у крыс Wistar с ВУС превосходили уровень у особей с НУС в 2,1-5,2 раза, что, в целом, соответствовало уровню в контроле.

Ранее у соединения Pro-Gly были выявлены свойства анксиолитика в экспериментах на аутбредных мышах ICR; особенностью противотревожного действия дипептида явилось то, что статистически значимое снижение уровня ситуативной тревожности достигалось лишь у особей с низким зоосоциальным статусом [6]. Известно, что применение анксиолитиков (афобазол, буспирон), а также лекарственных средств, сочетающих ноотропное действие с анксиолитическим (пирацетам, ноопепт - при введении в дозах, вызывающих противотревожный эффект) сопровожда-

ется статистически достоверным снижением эффективности оперантной деятельности у крыс: вследствие уменьшения тревожности повышается переносимость электролевой стимуляции, а это, в свою очередь, ведет к торможению деятельности, направленной на избегание последующих электрических разрядов [7].

Таким образом, проведенные нами исследования расширяют сведения о спектре возможных побочных эффектов Pro-Gly в отношении ЦНС: установлено отсутствие седативного действия, грубых нарушений координации движений, атаксии, характерных для подавляющего большинства анксиолитиков. Снижение эффективности оперантной деятельности является ожидаемым для анксиолитиков и обусловлено редукцией мотивации к избеганию действия аверсивного стимула; преимуществом Pro-Gly по сравнению с другими лекарственными средствами соответствующего класса является то, что нарушения характерны только для особей с НУС, но не грызунов с ВУС.

Выводы:

1. Дипептид оказывал избирательное тормозящее влияние на адаптивную реакцию избегания в условиях оперантного обучения у грызунов с НУС;
2. Дипептид не оказывал влияния на адаптивную реакцию избегания у грызунов с ВУС;
3. Выявлено наличие индивидуальной чувствительности к дипептиду у грызунов в зависимости от уровня в зоосоциальной иерархии;
4. При последующем внедрении (в отдаленной перспективе) целесообразно рассматривать применение дипептида в качестве препарата рецептурного отпуска (во избежание приема лицами без АГ).

Литература

1. ACE revisited: a new target for structure-based drug design / K.R. Acharya [et al.] // *Nat Rev Drug Discov.* – 2003. – No 2(11). – P. 891-902.
2. Captopril and enalapril improve cognition and depressed mood in hypertensive patients / J. J. Braszko [et al.] // *J Basic Clin. Physiol. Pharmacology.* – 2003. – Vol. 14, No 4. – P. 323–343.
3. Captopril and Valsartan May Improve Cognitive Function Through Potentiation of the Brain Antioxidant Defense System and Attenuation of Oxidative/ Nitrosative Damage in STZ-Induced Dementia in Rat / Arjmand Abbassi Y[et al.] // *Adv Pharm Bull.* – 2016. – No 6(4). – P. 531-539.
4. Captopril is more effective than Perindopril against aluminium chloride induced amyloidogenesis and AD like pathology / Debashish Mohapatra [et al.] // *Heliyon* – 2022.
5. Reckelhoff, J. F. Models of hypertension in aging / J. F. Reckelhoff, L. L. Yanes Cardozo, M. L. Alarcon Fortepiani // *Conn's Handbook of Models for Human Aging (Second Edition).* – 2018. – P. 703–720.
6. 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.
7. Уянаев, А.А. Влияние ноопепта и афобазола на формирование невроза приобретенной беспомощности у крыс / А.А.Уянаев, В.П. Фисенко, Н.К. Хитров // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2003. – Т. 20, № 3. – С. 84–90.