

ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА PRO-GLY НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И ПРОЦЕССЫ ГАБИТУАЦИИ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У МЫШЕЙ ICR, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ НЕИЗБЕГАЕМОГО СТРЕССА

Пилюцкая А. А.^{1,2}, Кравченко Е. В.¹, Ольгомец Л. М.¹,
Бизунок Н. А.², Дубовик Б. В.²

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Нарушения когнитивных функций (внимание, память, способность к анализу ситуации и принятию решений, пространственная ориентация и др.) характеризуются разнообразием проявлений когнитивного дефицита и широкой распространенностью патологии, что диктует необходимость расширения арсенала веществ, предназначенных для коррекции указанных состояний [4]. «Ноопепт» (этиловый эфир N-фенилацетил-N-пролилглицина) обладает выраженным антиоксидантным действием, в частности, снижает гибель нейронов в условиях усиленного перекисного окисления, вызванного добавлением FeSO₄ и аскорбата натрия, а также – в условиях глюкозно-кислородной депривации [4]. Кроме того, «Ноопепту» присущи ноотропная и нейропротективная, анксиолитическая активность [4]. Антигипоксическим действием, сочетающимся с нейропротекторным и анксиолитическим эффектом, характеризуется циклопролилглицин [1]. Соединение Pro-Gly, структурно родственное указанным веществам, обладает сходным спектром фармакологической активности, в частности, усиливает процессы неассоциативного обучения (габитуации) [2] и снижает уровень тревожности [3] лабораторных грызунов. Стрессирующие воздействия сопровождаются увеличением суммарного количества свободных радикалов вследствие высокого потребления кислорода (интенсификация дыхания, процессов метаболизма) [7] и влекут за собой нарушения когнитивных функций [6]. Перспективным и актуальным является изучение возможных ноотропных свойств Pro-Gly на фоне стрессирующего воздействия [1,2].

Цель. Изучить влияние дипептида Pro-Gly на двигательную активность и процессы габитуации локомоторной активности у мышей ICR, подвергшихся воздействию неизбежного стресса.

Методы исследования. Методика «острого» угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР) направлена на оценку процесса неассоциативного обучения (габитуация или привыкание) и используется для скрининга ноотропных свойств соединений. Изучали влияние Pro-Gly на процессы габитуации у лабораторных грызунов, подвергшихся неизбежному стрессу в условиях парадигмы «принудительного плавания» (ПП). Эксперименты проведены на 30 аутбредных мышях-самцах ICR массой 20-25 г. Введение соединений осуществляли за 30 мин до сеанса ПП. Спустя

30-90 мин по окончании ПП животных поодиночке помещали в актометр «Универсал 22–32» (Республика Беларусь) с горизонтальными и вертикальными инфракрасными сенсорами. Особям контрольной группы (n=10) назначали растворитель внутрибрюшинно (в/б), а особям основных групп – Pro-Gly в/б в дозах 0,1 (n=10) или 0,5 мг/кг (n=10) за 60-120 минут до актометрии.

Оценивали внутрисессионную габитуацию («острую»), развивающуюся в одном сеансе актометрии. Для анализа полученных результатов вычисляли коэффициенты угашения ГДА ($K_{угаш.}$) у мышей по следующей формуле [6]:

$$K_{угаш.} = \frac{N_{ГДА n}}{N_{ГДА n} + N_{ГДА 1}}$$

где $N_{ГДА 1}$ – показатель локомоторной активности животных в начальном 10-минутном интервале регистрации (исходный уровень ГДА); $N_{ГДА n}$ – в заключительном 10-минутном интервале сеанса актометрии.

Чем меньше абсолютное значение коэффициента $K_{угаш.}$, тем сильнее выражен процесс габитуации.

Статистическую обработку цифровых показателей проводили методами с использованием программного обеспечения Biostat 4.03.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных за первые 5 минут исследования продемонстрировал отсутствие статистически значимого влияния Pro-Gly в обеих дозах на ГДА ($p > 0,05$) и статистически значимое снижение ВДА в случае применения дипептида в дозе 0,5 (но не 0,1) мг/кг ($p < 0,05$; см. рисунок), что может объясняться возможным анксиолитическим влиянием Pro-Gly и согласуется с ранее опубликованными данными [3]. Сходным образом воздействовал на поведение мышей анксиолитик хлордиазепоксид [5].

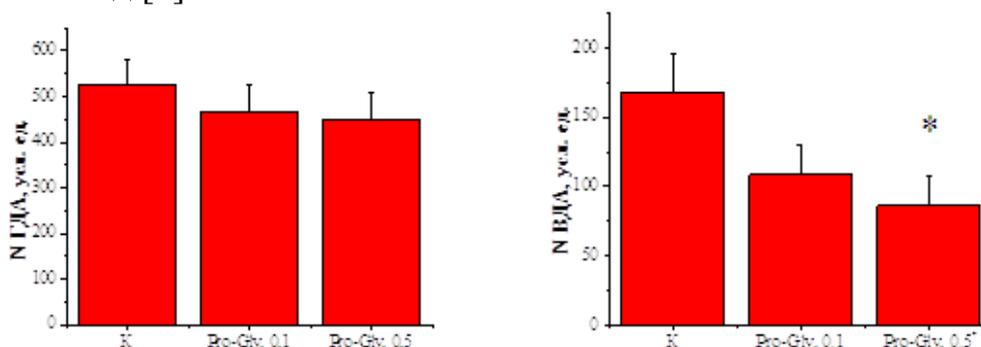


Рисунок 1. Влияние Pro-Gly на ГДА и ВДА аутобредных мышей ICR за первые 5 минут регистрации

* – Различия статистически значимы в сравнении с $N_{ВДА}$ в контроле ($p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна)

Угнетение исходного уровня ВДА лабораторных мышей ICR затрудняло интерпретацию результатов эксперимента, поскольку могло явиться причиной

смещения развивающегося во времени седативного эффекта и снижения ИОР вследствие процесса привыкания [4]. Вместе с тем статистически значимое снижение ГДА в конце 30-минутного (Pro-Gly, 0,1 мг/кг) и 60-минутного интервалов наблюдения (Pro-Gly, 0,5 мг/кг) при отсутствии такового в контроле указывало на существенное облегчение неассоциативного обучения на фоне введения дипептида (таблица).

Таблица – Влияние Pro-Gly на динамику горизонтальной двигательной активности аутбредных мышей ICR

Группа/доза (мг/кг)/число животных	Интервал регистрации, мин / N _{ГДА} , усл. ед.			K _{угаш} (интервалы 0-30; 31-60)
	0-10	21-30	51-60	
Контроль (n=10)	1009±112,1	741,8±74,89	525,3±112,2	0,42; 0,34
Pro-Gly, 0,1 n=10)	944,6±95,78	537±119*	625,9±122*	0,36; 0,40
Pro-Gly, 0,5 n=10)	868,4±78,4	713,2±82,85	268,1±76,92*	0,45; 0,24

Примечания: 1) N_{ГДА}, усл. ед. – число движений в горизонтальной плоскости за 10 мин наблюдения (первые 10 мин и последние 10 мин в каждом из двух последовательных 30-минутных интервалов); 2) * – Различия статистически значимы в сравнении с исходным уровнем, p<0.05, критерий Фридмана с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна, p<0.05

Выводы. Дипептид Pro-Gly в дозах 0,1 мг/кг и 0,5 мг/кг усиливает процессы габитуации локомоторной активности у мышей ICR, подвергшихся воздействию неизбежного стресса в парадигме ПП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова Г.А. и др. Сходство циклопролилглицина с пирацетамом по антигипоксическому и ней-ропротекторному эффектам // Эксперим. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 9. – С. 3–6.
2. Кравченко Е.В., Жебракова И.В., Насек В.М. и др. Регуляция процессов неассоциативного обучения олигопептидами, структурно родственными окситоцину // Новости мед.-биол. наук. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 30–34.
3. Кравченко Е.В., Жебракова И.В., Насек В.М. и др. Влияние пролил-глицина и лейцил-пролина гидрохлорида на уровень тревожности лабораторных мышей // Новости мед.-биол. наук. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 84–90.
4. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. и др. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат Ноопепт // Эксперимент. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65 – С. 66–72.
5. Bolivar V.J. Intrasession and intersession habituation in mice: from inbred strain variability to linkage analysis // Neurobiol. Learn. Mem. – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 206–214.
6. Morgado P., Cerqueira J. J. The Impact of Stress on Cognition and Motivation // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2018. – Vol. 12.
7. Srivastava KK, Kumar R. Stress, oxidative injury and disease. // Indian J Clin Biochem. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 3–10.
8. Thompson T., Grabowski-Boase L., Tarantino L. M. Prototypical anxiolytics do not reduce anxiety-like behavior in the open field in C57BL/6J mice // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2015. – № 133. – P. 7–17.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии

КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов
научно-практической конференции с международным участием

26-27 мая 2022 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Гродно
ГрГМУ
2022