

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРИПЕПТИДА 745-B-40 НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС WISTAR, ПОДВЕРГШИХСЯ ДПФС

*^{1,2}Степанова Е.В., ²Ольгомец Л.М., ^{1,2}Кравченко Е.В., ²Саванец О.Н.,
³Каранкевич Е.Г., ³Куваева З.И.*

*¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Республика Беларусь*

*²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск,
Республика Беларусь*

*³Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск,
Республика Беларусь*

Актуальность. Сон и бодрствование являются двумя основными физиологическими состояниями, присущими всем живым организмам — от простейших существ до высокоорганизованных млекопитающих с развитым головным мозгом. У всех животных сон характеризуется сходными поведенческими, нейрофизиологическими, молекулярными и биологическими признаками.

Кратковременная депривация сна, то есть частичное или полное лишение сна на ограниченный период, представляет собой актуальную проблему, затрагивающую все возрастные группы. Хотя острое недосыпание не приводит к тяжёлым физиологическим нарушениям, оно способно существенно снижать когнитивный и соматический статус. В эксперименте Y. Patrick и соавторов (2017) исследовалось влияние одной ночи полного лишения сна на когнитивные и физиологические показатели у студентов (средний возраст — 22 ± 4 года). Полученные данные показали достоверное увеличение времени реакции и систолического артериального давления после периода депривации сна. Таким образом, даже кратковременное лишение сна оказывает избирательное негативное воздействие на отдельные физиологические параметры, в частности на сердечно-сосудистую систему и уровень внимания, отражаемый замедленной реакцией.

С целью коррекции последствий отсутствия сна изучается множество лекарственных веществ. Значительный интерес представляет собой изучение спектра психотропной активности синтетических аналогов или фрагментов нейротропных эндопептидов. В ранних исследованиях на основе модифицированной молекулы эндорегуляторного пептида тафтсина (Thr-Lys-Pro-Arg) был синтезирован гептапептид “Селанк”, который обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе и психотропной, а также пролонгированным действием (Мясоедов Н.Ф., Козловская М.М.). Под руководством Найденова В.Э. в Институте физико-органической химии НАН

Беларуси синтезирован трипептид 745-B-40 является соединением, структурно родственным “Селанку” и нейропептиду MIF-1.

Цель. Экспериментальное изучение влияние 745-B-40 на агрессивное поведение крыс, подвергшихся ДПФС.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 48 половозрелых аутбредных крысах-самцах Wistar, массой 180-380 г. Крыс содержали в стандартных условиях вивария, по 4-5 особей в клетке. Корм и воду грызуны получали без ограничений. На время экспериментов животных переносили в лабораторное помещение с постоянной температурой 21-21,5°C. Опыты проводили в осенний и зимние периоды года.

Формировали 3 экспериментальные группы животных: 1) контрольная 1 (К-1; n=16) – вводили растворитель интраназально (и/н), 2) контрольная 2 (К-2; n=24) – растворитель интраназально +ДПФС, 3) опытная группа (ОГ; n=8) – 745-B-40 интраназально в дозе 10 мкг/кг. Растворитель и 745-B-40 вводили 5-кратно в утренние часы.

Депривацию парадоксальной фазы сна (ДПФС) проводили по методике Жуве (Jouvet). В течение 72 часов на площадки диаметром 6-6,5 см, выступающие на 2 см над уровнем воды ($t=25^{\circ}\text{C}$), высаживали экспериментальных животных. Во время бодрствования напряжение мускулатуры позволяет крысе удержаться на площадке, при наступлении парадоксальной фазы сна мышцы расслабляются и животное падает в воду – таким образом достигается избирательная ДПФС. На протяжении 72 часов крысы находились на площадках, извлекались с них только для введения исследуемых образцов и кормления. В эти моменты за животными следили и не позволяли им спать.

По истечении 72 часов крыс снимали с площадок установленных для моделирования ДПФС в 9:00 утра и осуществляли введения образцов. Вплоть до начала тестирования (12:30) препятствовали засыпанию грызунов, оценку показателей оборонительного поведения животного проводили в специализированной камере. Корпус камеры представляет собой вместительную конструкцию, предназначенную для размещения экспериментальных животных. Камера оснащена донной решёткой, через которую подаётся электрический разряд, служащий аверсивным стимулом. Тестирование поведения животных проводили следующим образом: в камеру на 3 мин помещались по две крысы, через металлическую решетку на полу подавали электрический разряд в течение 5 с через каждые 10 с. Проводили видеосъемку и поминутно регистрировали число атак с укусами, совершенными каждым животным. Оценивали значение показателя ΔN для каждой группы, где ΔN равно разнице между количеством атак в 3 (N_3) и 2 (N_2) мин наблюдения.

Результаты: Применение 745-B-40 в дозе 10 мкг/кг и/н препятствовал статистически значимому “истощению” в последнюю минуту “физиологической” оборонительной реакции крыс в тесте спровоцированной агрессии, наблюдавшуюся у особей, подвергшихся ДПФС.

В группе К-2 в 3 мин происходило статистически значимое снижение показателя ΔN ($p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса) в сравнении с К-1 ($0,3 \pm 0,3$ и $-1,2 \pm 0,3$ соответственно), что свидетельствует об астенических и дезадаптивных явлениях у животных вследствие отсутствия сна.

Применение трипептида 745-B-40 у особей ОГ способствовало коррекции нарушений, вызванных ДПФС. Достигнуто восстановление ΔN до условной “нормы” (значения ΔN в К-1 и ОГ составил $0,3 \pm 0,3$ и $0,3 \pm 0,8$ соответственно), различия между К-1 и ОГ отсутствовали. Учитывая “патологическое” снижение ΔN в К-2 в сравнении с К-1 и отсутствие негативной динамики в ОГ относительно “нормы”, можно с уверенностью утверждать о полной коррекции трипептидом 745-B-40 вышеперечисленных проявлений, вызванных депривацией сна.

Выводы: У аутбредных крыс-самцов Wistar применение трипептида 745-B-40 в дозе 10 мкг/кг и/н устраняло астенические и дезадаптивные явления, вызванные ДПФС, и приводило к повышению оборонительного поведения.