

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 615.015.1]:616.8–001.5
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-2-191-198>

Поступило в редакцию 18.02.2021
Received 18.02.2021

Е. В. Кравченко¹, Н. А. Бизунок², Б. В. Дубовик²

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь,*
²*Белорусский медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

РЕГУЛЯЦИЯ УЛЬТРАДИАННЫХ РИТМОВ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОЛИГОПЕПТИДАМИ, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННЫМИ ОКСИТОЦИНУ

(Представлено академиком И. Д. Волотовским)

Аннотация. Фармакологическая регуляция высокочастотных ритмов поведенческой активности (с периодом до 1/2 ч) представляет собой актуальное направление современной медицинской науки. Целью исследования явилась оценка влияния олигопептидов, структурно родственных окситоцину, на параметры ультрадианных ритмов горизонтальной двигательной активности (ГДА) аутбредных лабораторных мышей ICR. ГДА регистрировали автоматически в многоканальном актометре Ugo Basile, Италия (индивидуальное тестирование). Методом косинор-анализа определяли амплитуду ритма А, акрофазу и мезор. Олигопептиды, структурно родственные фрагментам окситоцина, а также мемантин в условиях системного (внутрибрюшинного) введения оказывали выраженное влияние на ультрадианные биоритмы ГДА мышей. Мемантин (10,0 мг/кг), Cyclo-(Leu-Gly) (0,025 мг/кг), Pro-Leu (0,5 мг/кг) и Leu-Gly (0,1 мг/кг) способствовали миграции вправо акрофазы статистически достоверных 24-минутных ритмов ГДА относительно контроля. Дальнейшее изучение пептидергических механизмов регуляции флюктуаций ультрадианных биоритмов может способствовать разработке теоретических основ хронобиологии, а также содействовать поиску средств коррекции соответствующих десинхронозов.

Ключевые слова: олигопептиды, мемантин, окситоцин, ультрадианные ритмы, мыши

Для цитирования. Кравченко, Е. В. Регуляция ультрадианных ритмов двигательной активности олигопептидами, структурно родственными окситоцину / Е. В. Кравченко, Н. А. Бизунок, Б. В. Дубовик // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 2. – С. 191–198. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-2-191-198>

Elena V. Kravchenko¹, Natalia A. Bizunok², Boris V. Dubovik²

¹*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*
²*Belarus State Medicinal University, Minsk, Republic of Belarus*

REGULATION OF HIGH-FREQUENCY RHYTHMS OF THE BEHAVIORAL ACTIVITY BY OLIGOPEPTIDES STRUCTURALLY RELATED TO OXYTOCIN

(Communicated by Academician Igor D. Volotovsky)

Abstract. The pharmacological regulation of high-frequency rhythms of the behavioral activity (with a period of up to 1/2 hour) is an actual direction of modern medical science. The aim of the study was to assess the influence of oligopeptides structurally related to oxytocin on the parameters of ultradian rhythms of locomotor activity (LA) in outbred ICR laboratory mice. LA was recorded automatically in a multichannel actometer (Ugo Basile, Italy) in the conditions of individual detection. Amplitude, acrophase, and mesor of biorhythms' were determined by the Cosinor analysis. Oligopeptides structurally related to oxytocin fragments, as well as memantine under systemic (intraperitoneal) administration, had a pronounced influence on the ultradian LA biorhythms of mice. Memantine (10.0 mg/kg), Cyclo-(Leu-Gly) (0.025 mg/kg), Pro-Leu (0.5 mg/kg), and Leu-Gly (0.1 mg/kg) triggered the migration to the right of the acrophase of statistically significant 24-minute LA rhythms versus control. A further study of the peptidergic mechanisms of regulation of fluctuations in ultradian biorhythms can contribute to the development of the theoretical foundations of chronobiology, as well as to the search for the means correcting the desynchronoses.

Keywords: oligopeptides, memantine, oxytocin, ultradian rhythms, mice

For citation. Kravchenko E. V., Bizunok N. A., Dubovik B. V. Regulation of high-frequency rhythms of the behavioral activity by oligopeptides structurally related to oxytocin. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 191–198 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-2-191-198>

Введение. Адаптация – сложный и многогранный процесс приспособления организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [1], в котором существенную роль играют биологические ритмы активности. Посредством биоритмов жизнедеятельность приурочивается к наиболее благоприятному периоду времени [2]. Наиболее изученными являются циркадианные биоритмы, обеспечивающие четкую смену процессов «сон/бодрствование». Наряду с этим, внимание исследователей привлекает изучение ультрадианных ритмов биологической активности. Так, в исследованиях последних лет продемонстрировано 3 пика снижения работоспособности игроков в гольф, повторяющихся через каждые 20; 6,5–9 и 4,6 минуты соответственно [3]. Фармакологическое управление высокочастотными ритмами активности (с периодом до 1/2 ч) представляет собой актуальное направление современной медицинской науки.

Исследования в области хронофармакологии предусматривают: а) оценку вмешательства лекарственных средств в структуру биоритмов с последующим их восстановлением либо поломкой; б) изучение зависимости лекарственного эффекта от ритмических флюктуаций биологических процессов в организме. Последнее обуславливает колебательный характер лечебного действия и токсичности веществ [4].

Э. Б. Арушанян и А. В. Попов полагают, что в действии противотревожных средств должен присутствовать ритмоорганизующий компонент в качестве составной части их специфической активности [5]. Так, в условиях моделирования перестройки циркадианной локомоции крыс, наблюдаемой при хроническом стрессе, вещества с анксиолитическими свойствами, относящиеся к разным фармакологическим группам, наряду со снижением тревожности, вызывали одинаковую перестройку колебательных процессов в организме [5]. «Эталонное» соединение с хронотропным влиянием – гормон эпифиза мелатонин – характеризуется анксиолитическим действием [4]. Полагают, что вероятной мишенью мелатонина в структурах мозга, выступающих в качестве ритмоорганизующих центров, является ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, вовлеченный в регуляцию уровня тревожности [5].

Вместе с тем накапливаются данные о существовании не-ГАМК-ергических нейрохимических механизмов регуляции биоритмов. Выявлены нарушения глутаматергической нейротрансмиссии при деменциях и сопровождающих их нарушениях биоритмов [6]. Блокатор N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов МК-801 индуцировал миграцию акрофазы циркадианных биоритмов у инбредных крыс SHR и WKY, вызывал «патологическую» дневную активность у особой линии SHR [7].

Пептидергическая регуляция колебательных процессов в организме заслуживает особого внимания. Хорошо известна ведущая роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процессах адаптации. Гипоталамо-гипофизарному комплексу принадлежит ключевая роль в осуществлении приспособительных реакций организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Роль окситоцина (гормона задней доли гипофиза), его фрагментов и структурно родственных соединений в регуляции биологических ритмов мало изучена. В рамках настоящего исследования планировалось определить, будут ли олигопептиды, структурно родственные окситоцину, содержащие либо не содержащие остаток пролина, вызывать перестройку ультрадианной локомоции мышей. Наличие выраженной хронотропной активности у соединений, которые не имеют структурного сходства между собой, при этом являются фрагментами окситоцина (или структурно родственными ему соединениями), можно было бы рассматривать как указание на регуляторное участие указанного гормона задней доли гипофиза в организации ультрадианных биоритмов.

Pro-Leu и Pro-Gly – соединения, структурно родственные окситоцину. Дипептид Pro-Leu (фрагмент окситоцина) с хронотропным и ноотропным действием, корректировал отклонения параметров циркадианных биоритмов, связанных с нарушением функционирования NMDA-рецепторов [7]. Pro-Gu проявлял выраженное анксиолитическое действие, снижая уровень тревожности лабораторных грызунов, а также оказывал облегчающий эффект в отношении процессов неассоциативного обучения [8]. Наличие у Pro-Gly, характеризующегося противотревожным эффектом, специфического влияния на ультрадианные ритмы локомоторной активности позволило бы подтвердить универсальность и специфичность положения Э. Б. Арушаняна, А. В. Попова [5] о ритмоорганизующей активности анксиолитиков.

В связи с вышесказанным, актуальна оценка влияния олигопептидов Pro-Leu, Pro-Gly, Leu-Gly и Cyclo-(Leu-Gly) на амплитудно-частотные характеристики короткопериодных (ультрадианных) колебаний горизонтальной двигательной активности (ГДА) лабораторных грызунов. Для выяснения возможной роли глутаматергических процессов в организации биоритмов ГДА в числе исследуемых образцов включен селективный блокатор NMDA-рецепторов – мемантин.

Цель работы – оценка влияния олигопептидов, структурно родственных окситоцину, на параметры ультрадианных ритмов локомоторной активности лабораторных мышей.

Материалы и методы исследования. Аутбредные мыши-самцы ICR ($n = 113$) в возрасте 2–3,5 месяца с массой тела 21–45 г были получены из питомника вивария Института биоорганической химии НАН Беларуси. Показатели ГДА мышей регистрировались автоматически в многоканальном актометре Ugo Basile, Италия (размеры боксов – $41 \times 44 \times 32$) [7] на протяжении 89–90 мин. Животных помещали в камеры актометра поодиночке в условиях искусственного освещения (лампы SL 36/26-735). Опыты проводили в июне–сентябре в период 09.00–14.00 ч.

Дизайн исследования предусматривал проведение двух независимых серий опытов, в каждой из которых сопоставляли активность пролин-содержащего дипептида с олигопептидом, не содержащим в структуре остатка пролина. В первой серии опытов изучали действие Leu-Gly, Cyclo-(Leu-Gly) и Pro-Leu. Особям контрольной группы (КГ) 1 (КГ-1, $n = 15$) назначали внутрибрюшинно (в/б) за 30–60 мин до эксперимента растворитель (дистиллированная вода), мышам основной группы (ОГ) 1 (ОГ-1, $n = 9$) и ОГ-2 ($n = 6$) – Leu-Gly (L9625, Sigma Aldrich, США) в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг; ОГ-3 ($n = 9$) и ОГ-4 ($n = 6$) – Cyclo-(Leu-Gly) (CDS007198, Sigma Aldrich, США) в дозах 0,025 и 0,25 мг/кг; ОГ-5 ($n = 6$) и ОГ-6 ($n = 6$) – Pro-Leu (P1130, Sigma Aldrich, США) в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг соответственно. Во второй серии экспериментов оценивали эффекты Pro-Gly, Cyclo-(Leu-Gly) и лекарственного средства мемантин. Особям контрольной группы КГ-2 ($n = 11$) назначали в/б за 30–50 мин до эксперимента дистиллированную воду, мышам основных групп ОГ-7 ($n = 7$) и ОГ-8 ($n = 7$) – Pro-Gly (P0880 Sigma Aldrich, США) в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг; ОГ-9 ($n = 7$) – Cyclo-(Leu-Gly) (CDS007198, Sigma Aldrich, США) в дозе 0,0025 мг/кг; ОГ-10 ($n = 9$) и ОГ-11 ($n = 10$) – препарат сравнения мемантин («Мемодекс», Олайнфарм АО, Латвия, серия 10319, годен до 03.2022) в дозах 2,5 и 10,0 мг/кг соответственно. В ОГ-12 ($n = 5$) включали мышей из первой и второй серии экспериментов, которым применяли Pro-Leu (Sigma Aldrich, США) в дозе 0,05 мг/кг.

При обработке полученных результатов сопоставляли хронограммы ГДА. Посредством компьютерной программы методом косинор-анализа определяли основные параметры ритмов: амплитуду ритма (A), акрофазу (время наступления максимума функции – ϕ) и мезор (h). Наличие или отсутствие статистически достоверных ритмов (6 мин, 12 мин, 24 мин) ($p < 0,05$) определялось графически: существование ритмов считали доказанным, если эллипс не перекрывал начало системы координат. Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Biostat, Cosinor 2.5 для Excel, CorelDRAW, Origin 6.0.

Ранее нами были показаны различия параметров ультрадианных биоритмов особей с различным фенотипом поведения [9]. Принимая во внимание тесную связь психоэмоционального статуса особи и индивидуальных адаптивно-приспособительных реакций к условиям внешней среды (включая формирование биологически целесообразных критических частот изменения активности) [9], определяли в каждой экспериментальной группе долю особей, характеризующихся определенной стратегией поведения в условиях зоосоциального стресса. Экспресс-оценку типологических особенностей мышей осуществляли до введения веществ или растворителя, используя методику социального обследования (контактирования) [7; 9]. Мыши-самцы аутбредные ICR (содержавшиеся группами по 10 особей) были вовлечены в территориальный конфликт, вызванный подсадкой инбредной мыши-самца C57Bl/6 в их «домашнюю» клетку. Животных делили на две группы: избегавшие зоосоциальных взаимодействий с «интродером» (низкий уровень контактирования – НУК) и активные (высокий уровень контактирования, ВУК). Особей ВУК, в свою очередь, делили на две подгруппы: А – 1–2 контакта или Б – ≥ 3 контактов.

Результаты и их обсуждение. Анализ представленности особей с различными фенотипами поведения не выявил статистически значимых межгрупповых различий. Большинство особей

в популяциях (42,9–100 %) относились к ВУК-Б (социально активные мыши с высоким числом зоосоциальных контактов); к категориям НУК и ВУК-А относилось меньшее число животных (0–42,9 и 0–44,4 % соответственно) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Доля особей с различной стратегией поведения в популяциях мышей ICR

Table 1. The proportion of animals with different behavioral strategies in the populations of ICR mice

Группа Group	Образец/доза/число животных Sample/dose/number of animals	Подгруппа (стратегия поведения) Subgroup (behavior strategy)		
		НУК	ВУК-А	ВУК-Б
<i>Серия 1</i>				
КГ-1	Контроль-1 ($n = 15$)	2 (13,3 %)	4 (26,7 %)	9 (60 %)
ОГ-1	Leu-Gly, 0,1 мг/кг ($n = 9$)	0 (0 %)	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)
ОГ-2	Leu-Gly, 0,5 мг/кг ($n = 6$)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (100 %)
ОГ-3	Cyclo-(Leu-Gly), 0,025 мг/кг ($n = 9$)	0 (0 %)	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)
ОГ-4	Cyclo-(Leu-Gly), 0,25 мг/кг ($n = 6$)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
ОГ-5	Pro-Leu, 0,1 мг/кг ($n = 6$)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (83,3 %)
ОГ-6	Pro-Leu, 0,5 мг/кг ($n = 6$)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
<i>Серия 2</i>				
КГ-2	Контроль-2 ($n = 11$)	1 (9,1 %)	4 (36,4 %)	6 (54,5 %)
ОГ-7	Pro-Gly, 0,1 мг/кг ($n = 7$)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	6 (85,7 %)
ОГ-8	Pro-Gly, 0,5 мг/кг ($n = 7$)	3 (42,9 %)	1 (14,3 %)	3 (42,9 %)
ОГ-9	Cyclo-(Leu-Gly), 0,0025 мг/кг ($n = 7$)	0 (0 %)	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)
ОГ-10	Мемантин, 2,5 мг/кг ($n = 9$)	3 (33,3 %)	2 (22,2 %)	4 (44,4 %)
ОГ-11	Мемантин, 10,0 мг/кг ($n = 10$)	1 (10 %)	3 (30 %)	6 (60 %)
<i>Серии 1, 2 (объединенные)</i>				
КГ	Контроль ($n = 26$)	3 (11,5 %)	7 (26,9 %)	16 (61,5 %)
ОГ-12	Pro-Leu, 0,05 мг/кг ($n = 5$)	1 (20 %)	1 (20 %)	3 (60 %)

П р и м е ч а н и я: НУК – особи, избежавшие «интродера»; ВУК – мыши, вступавшие в зоосоциальные контакты: ВУК-А – 1–2 контакта, ВУК-Б – 3 и более контактов.

N o t e s: НУК – individuals avoiding “intruder”; ВУК – mice in socially isolated contacts: ВУК-А – 1–2 contacts, ВУК-Б – 3 contacts and more.

В контроле (серии 1 и 2) статистически значимыми были 24-минутные ритмы локомоции; 6- и 12-минутные ритмы ГДА были достоверными только в КГ-1, что, вероятно, связано с индивидуальными различиями ответа мышей ICR на «стресс новизны» (табл. 2–4).

Патологические процессы характеризуются высокой периодичностью и ритмической динамикой функций. Так, слабый или умеренно выраженный стресс способствует формированию статистически значимых ритмов ГДА у крыс SHR [7], а слабый «инъекционный» стресс сопровождается повышением амплитуды ритма [5]. Наличие четко выраженных ультрадианных ритмов в контроле может быть связано с помещением мышей из знакомой «домашней» клетки в незнакомую «опасную» обстановку. «Стресс новизны» был агgravирован большими размерами экспериментальной камеры и индивидуальной актометрией. Высокие значения A и/или низкий уровень h значимых ритмов являлись маркерами высокого уровня тревожности у особей КГ-1 в сравнении с мышами КГ-2.

В серии 1 применение олигопептидов Leu-Gly (0,1 и 0,5 мг/кг), Cyclo-Leu-Gly (0,025 мг/кг) и Pro-Leu (0,1 и 0,5 мг/кг) способствовало элиминации статистически значимых 6-минутных ритмов ГДА ($p < 0,05$), отмечавшихся в КГ-1. 12-минутные ритмы были нивелированы после применения Leu-Gly (0,5 мг/кг), Cyclo-(Leu-Gly) (0,025 и 0,25 мг/кг) и Pro-Leu (0,1 и 0,5 мг/кг). 24-минутные ритмы ГДА утрачивали статистическую значимость на фоне введения Leu-Gly (0,5 мг/кг), Cyclo-(Leu-Gly) (0,25 мг/кг) и Pro-Leu (0,1 мг/кг). Следует подчеркнуть, что устранение ритмов всех исследованных частот достигалось введением Leu-Gly (0,5 мг/кг) и Pro-Leu (0,1 мг/кг).

В серии 2 6-минутные ритмы ГДА были незначимыми во всех группах; 12-минутные ритмы отсутствовали как в контроле, так и при введении Pro-Gly (0,1 и 0,5 мг/кг), Cyclo-(Leu-Gly)

Т а б л и ц а 2. Влияние олигопептидов, структурно родственных окситоцину, на параметры ультрадианных 6-минутных ритмов горизонтальной двигательной активности мышей ICR

T a b l e 2. Influence of oligopeptides structurally related to oxytocin fragments on parameters of 6-minute ultradian rhythms of locomotor activity of ICR mice

Группа Group	Образец/доза/число животных Sample/dose/number of animals	<i>h</i> , усл. ед.	<i>A</i> , усл. ед.	φ, мин	<i>p</i>
<i>Серия 1</i>					
КГ-1	Контроль-1 (<i>n</i> = 15)	35,9 ± 4,7	6,8	2,4	<i>p</i> < 0,05
ОГ-1	Leu-Gly, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 9)	37,7 ± 5,0	4,1	3,0	–
ОГ-2	Leu-Gly, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 6)	19,5 ± 5,0	5,3	2,7	–
ОГ-3	Cyclo-(Leu-Gly), 0,025 мг/кг (<i>n</i> = 9)	25,7 ± 6,1	3,6	3,0	–
ОГ-4	Cyclo-(Leu-Gly), 0,25 мг/кг (<i>n</i> = 6)	44,0 ± 4,9	8,1	1,9	<i>p</i> < 0,05
ОГ-5	Pro-Leu, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 6)	54,2 ± 11,4	7,6	2,1	–
ОГ-6	Pro-Leu, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 6)	33,9 ± 9,6	5,1	2,2	–
<i>Серия 2</i>					
КГ-2	Контроль-2 (<i>n</i> = 11)	52,0 ± 4,9	3,0	1,6	–
ОГ-7	Pro-Gly, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 7)	37,3 ± 5,9	6,9	2,8	–
ОГ-8	Pro-Gly, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 7)	44,7 ± 9,2	2,4	1,0	–
ОГ-9	Cyclo-(Leu-Gly), 0,0025 мг/кг (<i>n</i> = 7)	34,9 ± 6,3	4,1	1,9	–
ОГ-10	Мемантин, 2,5 мг/кг (<i>n</i> = 9)	35,6 ± 7,7	4,2	3,2	–
ОГ-11	Мемантин, 10,0 мг/кг (<i>n</i> = 10)	35,0 ± 6,4	2,3	1,7	–
<i>Серии 1, 2 (объединенные)</i>					
КГ	Контроль (<i>n</i> = 26)	42,9 ± 3,7	5,1	2,1	<i>p</i> < 0,05
ОГ-12	Pro-Leu, 0,05 мг/кг (<i>n</i> = 5)	42,4 ± 5,8	4,6	4,0	–

П р и м е ч а н и я: φ – акрофаза ритма; *A* – амплитуда ритма; *h* – мезор. То же в табл. 3, 4.

N o t e s: φ – rhythm acrophase; *A* – rhythm amplitude; *h* – mensor. The same as in Tables 3, 4.

Т а б л и ц а 3. Влияние олигопептидов, структурно родственных окситоцину, на параметры ультрадианных 12-минутных ритмов горизонтальной двигательной активности мышей ICR

T a b l e 3. Influence of oligopeptides structurally related to oxytocin fragments on parameters of 12-minute ultradian rhythms of locomotor activity of ICR mice

Группа Group	Образец/доза/число животных Sample/dose/number of animals	<i>h</i> , усл. ед.	<i>A</i> , усл. ед.	φ, мин	<i>p</i>
<i>Серия 1</i>					
КГ-1	Контроль-1 (<i>n</i> = 15)	35,3 ± 4,6	8,5	4,1	<i>p</i> < 0,05
ОГ-1	Leu-Gly, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 9)	38,2 ± 5,0	14,6	2,7	<i>p</i> < 0,05
ОГ-2	Leu-Gly, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 6)	19,6 ± 4,9	3,6	2,7	–
ОГ-3	Cyclo-(Leu-Gly), 0,025 мг/кг (<i>n</i> = 9)	25,9 ± 6,0	11,6	3,9	–
ОГ-4	Cyclo-(Leu-Gly), 0,25 мг/кг (<i>n</i> = 6)	44,0 ± 4,9	6,9	3,0	–
ОГ-5	Pro-Leu, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 6)	53,7 ± 11,5	14,3	5,1	–
ОГ-6	Pro-Leu, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 6)	34,0 ± 9,6	6,2	2,7	–
<i>Серия 2</i>					
КГ-2	Контроль-2 (<i>n</i> = 11)	52,0 ± 4,7	2,7	1,8	–
ОГ-7	Pro-Gly, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 7)	37,4 ± 5,8	4,9	4,5	–
ОГ-8	Pro-Gly, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 7)	44,7 ± 9,2	5,6	3,2	–
ОГ-9	Cyclo-(Leu-Gly), 0,0025 мг/кг (<i>n</i> = 7)	34,6 ± 6,2	11,5	4,7	–
ОГ-10	Мемантин, 2,5 мг/кг (<i>n</i> = 9)	35,6 ± 7,6	4,0	4,9	–
ОГ-11	Мемантин, 10,0 мг/кг (<i>n</i> = 10)	35,2 ± 6,4	14,7	3,4	<i>p</i> < 0,05
<i>Серии 1, 2 (объединенные)</i>					
КГ	Контроль (<i>n</i> = 26)	42,6 ± 3,6	5,2	3,7	<i>p</i> < 0,05
ОГ-12	Pro-Leu, 0,05 мг/кг (<i>n</i> = 5)	42,6 ± 4,8	6,7	4,5	–

Т а б л и ц а 4. Влияние олигопептидов, структурно родственных окситоцину, на параметры ультрадианных 24-минутных ритмов горизонтальной двигательной активности мышей ICR

T a b l e 4. Influence of oligopeptides structurally related to oxytocin fragments on parameters of 24-minute ultradian rhythms of locomotor activity of ICR mice

Группа Group	Образец/доза/число животных Sample/dose/number of animals	<i>h</i> , усл.ед.	<i>A</i> , усл.ед.	ϕ , мин	<i>p</i>
<i>Серия 1</i>					
КГ-1	Контроль-1 (<i>n</i> = 15)	37,0 ± 4,8	16,1	2,5	<i>p</i> < 0,05
ОГ-1	Leu-Gly, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 9)	38,1 ± 5,1	16,6	5,3	<i>p</i> < 0,05
ОГ-2	Leu-Gly, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 6)	19,7 ± 5,0	10,3	4,9	–
ОГ-3	Cyclo-(Leu-Gly), 0,025 мг/кг (<i>n</i> = 9)	26,2 ± 6,0	13,6	4,4	<i>p</i> < 0,05
ОГ-4	Cyclo-(Leu-Gly), 0,25 мг/кг (<i>n</i> = 6)	44,3 ± 4,9	17,7	4,0	–
ОГ-5	Pro-Leu, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 6)	54,6 ± 11,4	13,3	1,8	–
ОГ-6	Pro-Leu, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 6)	34,2 ± 9,7	15,6	4,1	<i>p</i> < 0,05
<i>Серия 2</i>					
КГ-2	Контроль-2 (<i>n</i> = 11)	52,4 ± 4,7	17,7	3,8	<i>p</i> < 0,05
ОГ-7	Pro-Gly, 0,1 мг/кг (<i>n</i> = 7)	37,7 ± 5,8	11,3	4,8	–
ОГ-8	Pro-Gly, 0,5 мг/кг (<i>n</i> = 7)	45,1 ± 9,3	18,1	4,5	–
ОГ-9	Cyclo-(Leu-Gly), 0,0025 мг/кг (<i>n</i> = 7)	35,3 ± 6,3	12,5	2,6	<i>p</i> < 0,05
ОГ-10	Мемантин, 2,5 мг/кг (<i>n</i> = 9)	35,9 ± 7,7	4,2	2,2	–
ОГ-11	Мемантин, 10,0 мг/кг (<i>n</i> = 10)	35,1 ± 6,4	7,5	4,9	<i>p</i> < 0,05
<i>Серии 1, 2 (объединенные)</i>					
КГ	Контроль (<i>n</i> = 26)	43,8 ± 3,7	17,1	3,0	<i>p</i> < 0,05
ОГ-12	Pro-Leu, 0,05 мг/кг (<i>n</i> = 5)	44,5 ± 5,7	13,1	2,3	<i>p</i> < 0,05

(0,0025 мг/кг) и мемантина (2,5 мг/кг), а 24-минутные ритмы нивелировались применением Pro-Gly и мемантина в тех же дозах. Pro-Leu (0,05 мг/кг) нивелировал 6- и 12-минутные ритмы ГДА (табл. 2–4). Отметим, что Pro-Gly (0,1 и 0,5 мг/кг) и мемантин (2,5 мг/кг) устраняли все значимые ритмы в серии 2 экспериментов. Устранение статистически значимых ритмов ГДА в описанных нами условиях слабого «стресса новизны» может расцениваться как антистрессорное действие исследованных образцов.

Для количественной оценки хронотропного влияния олигопептидов и мемантина были сопоставлены параметры только статистически достоверных ритмов. 6-минутные ритмы ГДА не претерпели существенных изменений под действием веществ. При оценке 12-минутных ритмов ГДА показано, что Leu-Gly (0,1 мг/кг) умеренно повышал *A* (в 1,7 раза) (табл. 3). 24-минутные ритмы локомоторной активности являлись наиболее устойчивыми к воздействию пептидов. Снижение *A* (указывающее на анксиолитическое действие образцов) отмечено после применения Cyclo-(Leu-Gly) (в дозах 0,0025 и 0,025 мг/кг – на 29,4 и 15,5 % соответственно) и Pro-Leu (в дозе 0,05 мг/кг – на 23,4 %). Мемантин (10,0 мг/кг) вызывал снижение *A* в 2,4 раза (табл. 4). Миграция акрофазы 24-минутных ритмов вправо отмечалась после применения как пролин-содержащего дипептида (Pro-Leu, 0,5 мг/кг), так и Leu-Gly (0,1 мг/кг), Cyclo-(Leu-Gly) (0,025 мг/кг), мемантина (10,0 мг/кг).

Полученные данные о хронотропном действии вышеперечисленных соединений указывают на перспективность дальнейшего их изучения в качестве потенциальных анксиолитиков.

Сравнительная оценка хронофармакологического действия дипептидов в отношении статистически достоверных (*p* < 0,05) ультрадианных ритмов (гармоника 24 мин) показала, что изученные соединения располагаются в порядке снижения эффективности следующим образом: мемантин, 10,0 мг/кг (резкое снижение амплитуды ритма, умеренное снижение мезора, миграция ϕ вправо) > Cyclo-(Leu-Gly), 0,025 мг/кг (умеренное снижение *A* и *h*, смещение ϕ вправо) > Cyclo-(Leu-Gly) 0,0025 мг/кг (умеренное снижение *A* и *h*) > Pro-Leu 0,05 мг/кг (умеренное снижение амплитуды ритма) и Leu-Gly 0,1 мг/кг (выраженный сдвиг ϕ вправо) > Pro-Leu 0,5 мг/кг (сдвиг акрофазы вправо). Мемантин индуцировал снижение амплитуды 24-минутных ритмов (эффективнее олигопептидов) и смещал акрофазу вправо (в сопоставимой степени с исследованными

нами активными соединениями олигопептидной природы). Снижение А и миграция акрофазы в сторону более длительных значений характерны для веществ с противотревожным действием.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными мировой научной литературы, посвященной изучению анксиолитических свойств мемантина. Глутамат играет важную роль в патофизиологии тревожных расстройств [10]. Мемантин, вводимый в дозе 5–20 мг/сут, эффективно снижал проявления тревоги у большинства из пациентов с тревожными расстройствами (ТР) (паническое расстройство, социофобия, генерализованное ТР – генерализованное ТР с неполным ответом на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) по сравнению с контролем; имеются сообщения об эффективности мемантина в педиатрической практике ТР (A. Rapp et al., 2013) [11]. Мемантин улучшал память и когнитивные функции у пациентов с ТР параллельно с редукцией самой тревоги (Н. Nandhra et al., 2013) [11]. В эксперименте на лабораторных мышах мемантин проявлял выраженное противотревожное действие; комбинация «мемантин + лоразепам» характеризовалась синергизмом анксиолитических эффектов [12].

Заключение. Олигопептиды, структурно родственные фрагментам окситоцина, в условиях системного (внутрибрюшинного) введения оказывали выраженное влияние на ультрадианные биоритмы ГДА лабораторных мышей ICR. Мемантин (10,0 мг/кг), Cyclo-(Leu-Gly) (0,025 мг/кг), Pro-Leu (0,5 мг/кг) и Leu-Gly (0,1 мг/кг) способствовали миграции вправо акрофазы статистически достоверных 24-минутных ритмов ГДА относительно контроля.

Дальнейшее изучение пептидергических механизмов регуляции флюктуаций ультрадианных биоритмов может способствовать разработке теоретических основ хронобиологии, а также содействовать поиску средств коррекции соответствующих десинхронозов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отдела фармакологии и фармации И. В. Жебраковой, Л. И. Никулиной за содействие в проведении экспериментальной части исследования.

Acknowledgements. The authors of the article are grateful to the staff of the Department of pharmacology and pharmacy I. V. Zhebrakova and L. I. Nikulina for their assistance in conducting of the experimental part of the study.

Список использованных источников

1. Наумов, С. С. Нейропсихотропные и хронотропные свойства естественных адаптогенов / С. С. Наумов. – М., 2012. – 22 с.
2. Полатайко, Ю. А. Хронофизиологические особенности адаптивных реакций организма при занятиях циклическими видами спорта / Ю. А. Полатайко. – М., 2005. – 38 с.
3. Корольков, А. Н. Ультрадианные ритмы результативности в гольфе / А. Н. Корольков // Вестн. спортивной науки. – 2014. – № 2. – С. 34–37.
4. Булгакова, А. С. Хронофармакологические аспекты действия анксиолитических средств / А. С. Булгакова. – М., 2012. – 21 с.
5. Арушанян, Э. Б. Тофизопам и мелатонин ослабляют перестройку ритма суточной подвижности крыс при инъекционном стрессе / Э. Б. Арушанян, А. В. Попов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. – Т. 69, № 2. – С. 14–17.
6. Боголепова, А. Н. Проблема нарушения циркадных ритмов и их медикаментозная коррекция при болезни Альцгеймера / А. Н. Боголепова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 13–16.
7. Кравченко, Е. В. Влияние изменений состояния нейромедиаторных и пептидергической систем мозга на циркадианные ритмы и поведение крыс / Е. В. Кравченко, Л. М. Ольгомец // Журн. высш. нерв. деят. – 2012. – Т. 62, № 4. – С. 453–464.
8. Влияние пролил-глицина и лейцил-пролина гидрохлорида на уровень тревожности лабораторных мышей / Е. В. Кравченко [и др.]. // Новости мед.-биол. наук. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 85–90.
9. Особенности биоритмологической организации двигательной активности мышей, характеризующихся разными типами зоосоциального поведения / С. Б. Хайтметова [и др.] // Белорусские лекарства. – Минск, 2019. – С. 186–189.
10. Sandeep, K. Role of different neurotransmitters in anxiety: a systemic review / K. Sandeep, S. Rajmeet // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 411–421.
11. Беккер, Р. А. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных) / Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 42–51.
12. Bagewadi, H. G. An experimental study to evaluate the effect of memantine in animal models of anxiety in swiss albino mice / H. G. Bagewadi, A. K. A. Khan, R. M. Shivaramgowda // J. Clin. Diagnostic Res. – 2015. – Vol. 9, N 8. – P. FF01–FF05. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/13233.6287>

References

1. Naumov S. S. *Neuropsychotropic and chronotropic features of natural adaptogens*. Moscow, 2012. 22 p. (in Russian).
2. Polatayko Yu. A. *Chronophysiological features of the adaptive reactions of the body when practicing cyclic sports*. Moscow, 2005. 38 p. (in Russian).

3. Korolkov A. N. Ultradian productivity rhythms in Golf. *Vestnik sportivnoy nauki = Sports Science Bulletin*, 2014, no. 2, pp. 34–37 (in Russian).
4. Bulgakova A. S. *Chronopharmacological aspects of the action of anxiolytics*. Moscow, 2012. 21 p. (in Russian).
5. Arushanian E. B., Popov A. V. Tofisopam and melatonin attenuate the reorganization of circadian locomotor rhythm in rats under injection-induced stress conditions. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2006, vol. 69, no. 2, pp. 14–17 (in Russian).
6. Bogolepova A. N. The problem of circadian rhythm disorders and their medical correction in Alzheimer's disease. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy*, 2009, vol. 11, no. 4, pp. 13–16 (in Russian).
7. Kravchenko E. V., Olgomec L. M. Influence of changes in the state of brain neurotransmitter and peptidergic systems on circadian rhythms and behavior of rats. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I. P. Pavlova = I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 2012, vol. 62, no. 4, pp. 453–464 (in Russian).
8. Kravchenko E. V., Zhebrakova I. V., Nasek V. M., Bizunok N. A., Dubovik B. V. Influence of prolyl-glycine and leucyl-proline hydrochloride on the level of anxiety in laboratory mice. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*, 2020, vol. 20, no. 3, pp. 85–90 (in Russian).
9. Hajtmetova S. B., Azimova L. B., Mamadrahimov A. A., SHerimbetov S. G., Yusupov U. K., Zhebrakova I. V., Kravchenko E. V. Features of biorhythmological organization of motor activity of mice characterized by different types of zoosocial behavior. *Belorusskie lekarstva [Belarusian medicines]*. Minsk, 2019, pp. 186–189 (in Russian).
10. Sandeep K., Rajmeet S. Role of different neurotransmitters in anxiety: a systemic review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2017, vol. 8, no. 2, pp. 411–421.
11. Bekker R. A., Bykov Yu. V. Memantine: opportunities and horizons of its use in psychiatry (review up to date). *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy*, 2016, vol. 18, no. 4, pp. 42–51 (in Russian).
12. Bagewadi H. G., Afzal K. A. K., Shivaramgowda R. M. An experimental study to evaluate the effect of memantine in animal models of anxiety in swiss albino mice. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015, vol. 9, no. 8, p. FF01–FF05. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/13233.6287>

Информация об авторах

Кравченко Елена Валериевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kravchenko@iboch.by.

Бизунок Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bizunokna@yandex.ru.

Дубовик Борис Валентинович – д-р мед. наук, профессор. Белорусский медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dubovik@bsmu.by.

Information about the authors

Kravchenko Elena V. – Ph. D. (Biology), Leading researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kravchenko@iboch.by.

Bizunok Natalia A. – D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bizunokna@yandex.ru.

Dubovik Boris V. – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dubovik@bsmu.by.