

Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе

В.Х. Мурталиева¹, А.Л. Ясенявская¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов²,
М.А. Самотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

В современной физиологии приоритетным направлением является изучение влияния на физиологические системы организма различных видов стресса, приводящих, как правило, к развитию депрессивных состояний. К основным методам оценки нейропротекторного действия, основного компонента защиты от стресса, относится изучение поведенческих реакций, отражающих двигательные, эмоциональные и когнитивные изменения. Перспективным является изучение лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов, к которым относится семакс (АКТГ₄₋₇PGP) – представитель новой синтетической пептидной инженерии, лишенный гормонального эффекта и полностью сохраняющий нейротропную активность адренокортикотропного гормона. Целью работы явилось экспериментальное изучение влияния семакса на поведение животных при воздействии экспериментальной депрессии, основанной на «социальном» стрессе. **Материал и методы.** Исследование проведено на 50 нелинейных крысах-самцах в возрасте 6 месяцев. Эффекты семакса изучали в условиях сенсорного контакта – модель экспериментальной депрессии, основанная на формировании у животных поведения агрессивного и субмиссивного характера, с применением многокомпонентной модели «Суок-тест» и теста Порсолта для оценки депрессивного поведения крыс. **Результаты и их обсуждение.** Межсамцовые конфронтации приводили к снижению времени пребывания в светлой половине теста, числа «исследовательских» заглядываний вниз, направленных движений головой; наблюдалось снижение числа посещенных сегментов в светлом отсеке у жертв и агрессоров. В целом изучение поведенческих реакций на животных в условиях Суок-теста и теста Порсолта на модели экспериментальной депрессии (сенсорный контакт) показало формирование у животных тревожно-депрессивного состояния, что подтверждалось снижением двигательной и исследовательской активности крыс. При проведении теста Порсолта получены результаты, свидетельствующие о формировании депрессивного состояния у животных, что подтверждалось увеличением общего периода иммобильности как у агрессоров, так и у жертв, нарастанием времени пассивного и уменьшением времени активного плавания. При комплексной оценке показателей поведения животных в Суок-тесте на фоне снижения уровня тревожности под воздействием семакса наблюдалось улучшение параметров исследовательского поведения крыс, в тесте Порсолта – показателей двигательной активности. **Заключение.** Исследование влияния семакса на поведенческие реакции животных в условиях сенсорного контакта свидетельствует о том, что данный препарат проявляет анксиолитическое и антидепрессивное действие, устраняя патологические изменения психоэмоционального статуса животных.

Ключевые слова: поведение, депрессия, «социальный» стресс, сенсорный контакт, Суок-тест, тест Порсолта, нейропептиды, семакс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Мурталиева В.Х., e-mail: murtalieva90@mail.ru

Для цитирования: Мурталиева В.Х., Ясенявская А.Л., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самотруева М.А. Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):39–49. doi: 10.18699/SSMJ20230304

Semax as a modulator of the psycho-emotional status of rats in an experimental model of depression based on stress

V.Kh. Murtalieva¹, A.L. Yasenyavskaya¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov²,
M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

² Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute"
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

In modern physiology, the priority direction is the study of the influence of various types of stress, leading, as a rule, to the development of depressive states, on the physiological systems of the body. The main methods for assessing the neuroprotective effect, which is the main component of defense against stress, include the study of behavioral reactions that reflect motor, emotional, and cognitive changes. The study of drugs based on regulatory peptides is promising. Semax (ACTH₄₋₇-PGP) is a representative of a new synthetic peptide engineering, practically devoid of a hormonal effect and completely preserving the neurotropic activity of adrenocorticotrophic hormone. The aim of the work was an experimental study of the effect of semax on the behavior of animals under the influence of experimental depression based on "social" stress. **Material and methods.** The study was carried out on 50 outbred male rats aged 6 months. Semax effects were studied under conditions of sensory contact - a model of experimental depression based on the formation of aggressive and submissive behavior in animals, using the multicomponent model the Suok test ("ropewalking") and the Porsolt test to assess the depressive behavior of rats. **Results and its discussion.** Intermale confrontations led to a decrease in the time spent in the light half of the test, the number of "exploratory" downward glances, directional head movements; a decrease in the number of visited segments in the light section in victims and aggressors. As a whole, the study of behavioral reactions in animals in the Suok test and the Porsolt test in the model of experimental depression (sensory contact) showed the formation of an anxious-depressive state in animals, which was confirmed by a decrease in the motor and exploratory activity of rats. The results were obtained during the Porsolt test, indicating the formation of a depressive state in animals, which was confirmed by an increase in the total period of immobility in both aggressors and victims, an increase in the time of passive swimming, and a decrease in the time of active swimming. With a comprehensive assessment of animal behavior indicators in the Suok test, against the background of a decrease in the level of anxiety under the influence of semax, an improvement in the parameters of exploratory behavior was observed, in the Porsolt test – of motor activity indicators. **Conclusions.** Investigation of semax effect on the behavioral reactions of animals under conditions of sensory contact indicates that this drug exhibits an anxiolytic and antidepressant effect, eliminating pathological changes in the psycho-emotional status of animals.

Key words: behavior, depression, "social" stress, sensory contact, Suok test, Porsolt test, neuropeptides, semax.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Murtalieva V. Kh., e-mail: murtalieva90@mail.ru

Citation: Murtalieva V.Kh., Yasenyavskaya A.L., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Semax as a modulator of the psycho-emotional status of rats in an experimental model of depression based on stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):39–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230304

Введение

В современной физиологии приоритетным направлением является изучение влияния на физиологические системы организма различных видов стресса, приводящих, как правило, к развитию депрессивных состояний. Известно, что основными факторами, провоцирующими депрессию у людей, являются социальные и психологические негативные воздействия. Стресс, в том числе со-

циального происхождения, возникает вследствие нарушения социальной адаптации и проявляется усилением тревожности, раздражительностью, агрессивным поведением и т.д. [1–4]. Доказано, что любой стресс приводит к развитию комплекса поведенческих и физиологических изменений, затрагивая центральные механизмы врожденных и приобретенных программ поведения, и, как следствие, к постепенному истощению адаптационных возможностей [5, 6]. В связи с этим

возникает необходимость изыскания и изучения средств профилактики и коррекции стрессогенных воздействий на организм.

Одним из необходимых этапов поиска эффективных путей борьбы со стрессом является разработка методов профилактики стрессогенных повреждений. На сегодняшний день перспективным является создание и изучение лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов, так как олигопептиды представляют собой готовую базу соединений, наиболее оптимальных для регуляции многих физиологических систем организма и, самое главное, практически лишенных побочных эффектов [7]. Функциональный профиль одного из активно исследуемых классов пептидных регуляторов, меланокортинов, охватывает богатый спектр физиологических активностей. Представители данной группы, а также их фрагменты оказывают влияние на поведение человека и животных, кроме того, улучшают обучение, воздействуя на восприятие окружающей обстановки. Созданный на основе адренокортикотропного гормона семакс (АКТГ₄₋₇-PGP) является представителем новой синтетической пептидной инженерии, практически лишенным гормонального эффекта и полностью сохраняющим нейротропную активность АКТГ [8, 9]. Данный препарат доказал свою высокую эффективность в сравнении с ноотропами, вазоактивными и нейрометаболическими препаратами при интенсивной терапии острого периода нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, острых и хронических алкогольных энцефалопатий, в терапии ранних стадий атрофических деменций [10]. Наличие стресспротекторного действия позволяет использовать его с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессогенным факторам. Семакс проявляет нейропротекторные свойства и способствует стабильности митохондрий в условиях стресса, вызванного нарушением регуляции потока ионов кальция [11, 12], угнетает синтез оксида азота, улучшает трофическое обеспечение головного мозга, эффективно защищает нервную систему от воздействий различной природы [13, 14]. В этой связи представляется важным оценить влияние семакса на характеристики поведения животных, отражающие двигательные и эмоциональные изменения в условиях стрессогенного воздействия, приводящего к развитию депрессивного состояния.

Целью работы явилось экспериментальное изучение влияния семакса на поведение животных при воздействии экспериментальной депрессии, основанной на «социальном» стрессе.

Материал и методы

Исследование проведено на 50 нелинейных крысах-самцах в возрасте 6 месяцев, полученных из экспериментально-биологической клиники Астраханского ГМУ Минздрава России. Все процедуры обращения с животными проводили в стандартных лабораторных условиях, придерживались гуманного отношения согласно положениям Хельсинкской декларации (1964–2013), локального этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 21.11.2016) и Приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Влияние семакса на поведение крыс изучали в условиях сенсорного контакта – в модели экспериментальной депрессии, основанной на формировании у животных поведения агрессивного и субмиссивного характера [15] и широко применяемой при изучении патофизиологических аспектов влияния опыта агрессии на поведенческие особенности животных. В процессе эксперимента синхронизированных по массе крыс попарно помещали в клетки, разделенные на два отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, обеспечивающими сенсорный контакт. Ежедневно перегородку снимали на 10 мин и наблюдали за социальными взаимодействиями, выявляя «победителей» (агрессоры) и «побежденных» (жертвы). У агрессивных животных регистрировали следующие параметры поведения: вертикальные и боковые стойки («угроза»), прямые атаки – укусы, преследования или агрессивный груминг, у субмиссивных – локомоции, обнюхивания, аутогруминг, движения на месте, вертикальные «защитные» стойки, фризинг (неподвижность) и др. Экспериментальную депрессию на основе сенсорного контакта/конфронтация моделировали в течение 20 дней. В каждой группе было по 10 особей с агрессивным и субмиссивным типами поведения. Были сформированы экспериментальные группы: интактные самцы; агрессоры и жертвы с экспериментальной депрессией; крысы, которые в течение 20 дней в условиях экспериментальной депрессии получали семакс в дозе 150 мкг/кг массы тела в сутки, вводимый интраназально с помощью механического одноканального дозатора [16].

Влияние нейропептида на поведенческие реакции животных в условиях депрессии изучали с применением многокомпонентной поведенческой модели «Суок-тест», позволяющей одновре-

менно оценивать различные параметры поведения животных в условиях новизны, в том числе формирование уровня тревожности, двигательной и исследовательской активности животных. Суок-тест представляет собой «гибрид» сразу нескольких традиционных поведенческих моделей и позволяет проводить регистрацию широкого диапазона поведенческих реакций. Установка для выполнения Суок-теста состоит из горизонтальной аллеи диаметром 6 см, разделенной на равные 10-сантиметровые секторы и зафиксированной на высоте 20–25 см с помощью торцевых стенок.

Тестируемое животное помещали в центр аллеи, окруженной слева и справа сегментами, формирующими условно «центральную» зону (20 см). Двигательную активность крыс исследовали в течение 5 минут, записывая на видеокамеру. По видеоматериалам регистрировали следующие параметры: латентный период выхода из центра; время, проведенное в темном и светлом отсеках установки; количество и продолжительность груминга; число «соскальзываний» задних лап. Дополнительными параметрами, характеризующими условно-рефлекторную и эмоциональную активность, послужили количество посещенных сегментов (горизонтальная активность), вертикальная активность, число остановок, количество исследовательских заглядываний вниз, число направленных движений головой, количество переходов через центр, дефекации [17].

Для оценки депрессивного поведения использовали тест Порсолта (тест принудительного плавания, поведенческого отчаяния) [18]. Установка представляет собой стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 2/3 заполненный водой ($t = 25 \pm 1^\circ\text{C}$). Тестируемое животное помещали в цилиндр и регистрировали время активного и пассивного плавания, латентный период до первого движения, латентное время до проявления первой иммобильности, продолжительность иммобильности. Время тестирования 5 минут. В тесте поведенческого отчаяния после активных попыток избавления из авersiveй ситуации у животных наступает стадия иммобилизации, которая отражает депрессивное состояние. Состояние иммобилизации оценивали визуально с определением ее длительности в течение 5 мин наблюдения.

На предварительном этапе статистического анализа данные оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Поскольку переменные были распределены нормально, данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), для оценки различий использовали соответственно

t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты, полученные при изучении с помощью Суок-теста психоэмоционального состояния животных, подверженных «социальному» стрессу, свидетельствуют о формировании у них выраженного депрессивно-подобного состояния, сопровождающегося угнетением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, а также повышением общего уровня тревожности. Межсамцовые конфронтации приводили к снижению времени пребывания в светлой половине теста на 30 % у агрессоров и более чем на 40 % у жертв по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Также у стрессированных животных отмечалось угнетение исследовательской активности в светлом отсеке теста, проявляющееся снижением числа «исследовательских» заглядываний вниз более чем на 40 % ($p < 0,01$) у животных с агрессивным поведением и на 70 % ($p < 0,001$) у животных с субмиссивным поведением; направленных движений головой более чем на 50 % ($p < 0,01$) и на 35 % ($p < 0,05$) соответственно. В отличие от интактных животных, у стрессированных крыс наблюдалось уменьшение числа посещенных сегментов в светлом отсеке в среднем на 40 % ($p < 0,01$) в обеих опытных группах, а также увеличение частоты соскальзываний задних лап более чем в 3 раза ($p < 0,001$) у агрессоров и на 30 % у жертв ($p > 0,05$) (таблица). Кроме того, в условиях хронического воздействия «социальных» конфронтаций увеличивался латентный период (ЛП) выхода из центра: у животных с агрессивным типом поведения – более чем на 60 % ($p < 0,01$), у животных с субмиссивным – более чем в 2 раза ($p < 0,001$).

В темном отсеке установки наблюдалось снижение количества посещенных сегментов (почти на 40 % ($p < 0,05$) у агрессоров и на 30 % ($p < 0,05$) у жертв), «заглядываний» вниз (на 45 и 30 % , $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) и направленных движений головой (на 40 %, $p < 0,01$, в обеих опытных группах). Стрессирование крыс способствовало статистически значимому усилению кратности актов кратковременного груминга у агрессоров и жертв ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), увеличению числа соскальзываний задних лап (на 45 %, $p < 0,05$, и более чем на 50 %, $p < 0,01$, соответственно), а также увеличению

Влияние семакса на поведение животных-агрессоров и -жертв в Суок-тесте в условиях экспериментальной депрессии

The effect of semax on the behavior of aggressor and prey animals in the Suok test under conditions of experimental depression

Поведенческий показатель	Агрессоры (n = 10)			Жертвы (n = 10)		
	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс+ семакс	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс+ семакс
Светлый отсек						
Время, проведенное в отсеке, с	97,7 ± 8,3	67,7 ± 6,5*	88,5 ± 7,5 [#]	97,7 ± 8,3	57,0 ± 6,5**	79,1 ± 6,9 [#]
Латентный период выхода из центра, с	10,1 ± 1,1	16,3 ± 1,4**	10,6 ± 1,1 ^{##}	10,1 ± 1,1	23,3 ± 2,6***	15,1 ± 1,2 [#]
Посещенные сегменты	13,1 ± 1,2	8,5 ± 0,9**	12,8 ± 1,1 ^{##}	13,1 ± 1,2	7,6 ± 0,9**	10,3 ± 1,0 [#]
Остановки в отсеке	2,7 ± 0,2	3,3 ± 0,4	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	3,8 ± 0,4*	2,6 ± 0,2 [#]
Исследовательские заглядывания вниз	7,0 ± 0,9	4,0 ± 0,5**	5,4 ± 0,4 [#]	7,0 ± 0,9	2,1 ± 0,2***	2,5 ± 0,4
Направленные движения головой	3,4 ± 0,4	1,6 ± 0,2**	2,4 ± 0,2 ^{##}	3,4 ± 0,4	2,2 ± 0,2*	2,9 ± 0,2 [#]
Переходы через центр	3,0 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	3,2 ± 0,2 ^{##}	3,0 ± 0,3	1,6 ± 0,2**	2,1 ± 0,2 [#]
Соскальзывания задних лап	0,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2***	0,8 ± 0,1 ^{##}	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,56 ± 0,1
Остановка на границе	0,57 ± 0,10	0,86 ± 0,10*	0,70 ± 0,10	0,57 ± 0,10	1,00 ± 0,10**	0,67 ± 0,10 [#]
Скорость	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,15 ± 0,01
Расстояние между остановками	4,9 ± 0,5	2,6 ± 0,3**	4,6 ± 0,4 ^{###}	4,9 ± 0,5	2,0 ± 0,2***	6,2 ± 0,7 ^{###}
Темный отсек						
Время, проведенное в отсеке, с	192,2 ± 12,3	216,0 ± 20,3	200,9 ± 17,4	192,2 ± 12,3	219,7 ± 12,6	205,8 ± 16,1
Посещенные сегменты	36,5 ± 3,9	23,0 ± 2,4*	32,1 ± 2,7 [#]	36,5 ± 3,9	26,2 ± 2,5*	33,7 ± 2,6 [#]
Остановки в отсеке	2,3 ± 0,3	4,7 ± 0,5***	3,2 ± 0,4 [#]	2,3 ± 0,3	3,0 ± 0,2*	2,0 ± 0,4 [#]
Исследовательские заглядывания вниз	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,2**	2,6 ± 0,2 ^{##}	3,1 ± 0,3	2,2 ± 0,2*	3,0 ± 0,3 [#]
Направленные движения головой	3,5 ± 0,3	2,2 ± 0,2**	3,3 ± 0,3 ^{##}	3,5 ± 0,3	2,0 ± 0,3**	2,6 ± 0,2
Соскальзывания задних лап	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2*	1,3 ± 0,2 [#]	1,1 ± 0,1	1,7 ± 0,2**	1,4 ± 0,1
Фекальные болюсы	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1**	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	0,7 ± 0,1 ^{##}
Кратковременный груминг	0,14 ± 0,02	0,28 ± 0,03**	0,11 ± 0,01 ^{###}	0,14 ± 0,02	0,38 ± 0,10*	0,20 ± 0,01

Скорость	0,19 ± 0,02	0,11 ± 0,01**	0,16 ± 0,01##	0,19 ± 0,02	0,12 ± 0,02*	0,14 ± 0,02
Расстояние между остановками	15,9 ± 1,6	4,9 ± 0,5***	9,4 ± 1,0###	15,9 ± 1,6	8,7 ± 0,9**	13,4 ± 1,2##
Скорость движения	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01*	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,09 ± 0,01*	0,09 ± 0,02

Примечание. Скорость определяли как число посещенных сегментов, деленное на время пребывания в отсеке, расстояние между остановками – как число посещенных сегментов, деленное на число остановок, скорость движения – как число сегментов, посещенных за 300 с. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социального» стресса (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

количества фекальных болюсов ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) (см. таблицу).

Результаты тестирования животных показали наличие анксиолитической активности у семакса, что подтверждалось увеличением двигательной и исследовательской активности в светлой и темной аллеях установки для выполнения Суоктес-та. Так, в светлой половине повысилось число посещенных сегментов (у агрессивных животных на 50 %, $p < 0,01$, у субмиссивных – на 35 %, $p < 0,05$), число переходов через центр (на 45 % и более чем на 30 %, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), направленных движений головой (на 50 % и более чем на 30 %, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) и исследовательских «заглядываний» вниз (на 35 и 20 %, $p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно). Также по сравнению с группой «социального» стресса увеличилось время, проведенное в аверсивном отсеке установки (на 30 %, $p < 0,05$, у животных-агрессоров и почти на 40 %, $p < 0,05$, у животных-жертв). Кроме того, введение семакса агрессивным и субмиссивным животным в условиях сенсорного контакта привело к уменьшению времени ЛП выхода из центра на 35 % ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) в обеих опытных группах, а также частоты соскальзывания задних лап на 50 и 30 % ($p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно).

При анализе показателей поведения животных в темной аллее установки на фоне применения препарата «семакс» выявлено увеличение количества посещенных сегментов (на 40 %, $p < 0,05$, у агрессивных крыс и почти на 30 %, $p < 0,05$, у субмиссивных), исследовательских «заглядываний» вниз (почти на 60 %, $p < 0,01$, и более чем на 30 %, $p < 0,01$ соответственно), направленных движений головой (на 50 и 30 %, $p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно), а также снижение количества соскальзываний задних лап (почти на 20 %, $p > 0,05$) в обеих опытных группах. Кроме того, под воздействием семакса отмечалось уменьшение числа актов груминга (на

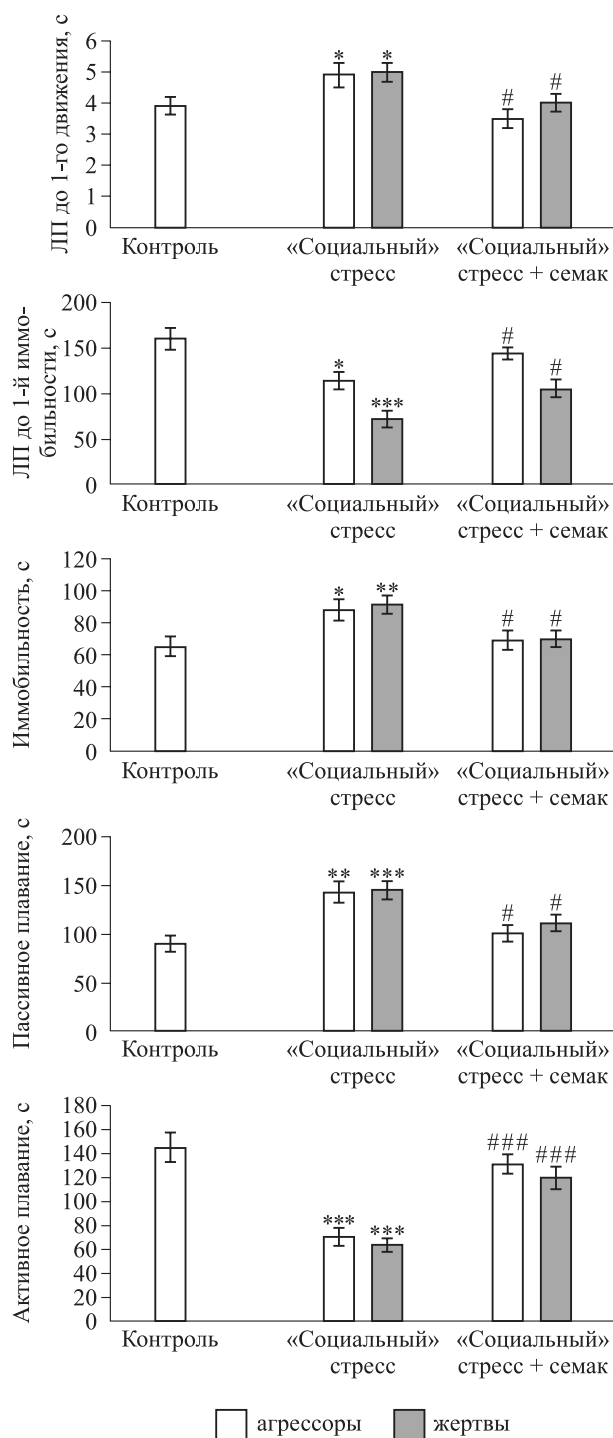
60 %, $p < 0,001$, у агрессоров и почти на 50 %, $p > 0,05$, у жертв), а также количество фекальных болюсов (на 35 % и более чем на 40 %, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) (см. таблицу).

Результаты, полученные в тесте Порсолта, свидетельствуют об увеличении ЛП до первого движения (почти на 30 %, $p < 0,05$) в обеих экспериментальных группах и иммобильности (на 35 %, $p < 0,05$, и на 40 %, $p < 0,001$, у агрессивных и субмиссивных животных соответственно) по сравнению с животными группы «контроль». В условиях стресса наблюдалось снижение ЛП до первой иммобильности (на 30 %, $p < 0,05$, у агрессоров и на 55 %, $p < 0,001$, у жертв). Время пассивного плавания статистически значимо увеличилось, тогда как время активного плавания, напротив, достоверно сократилось как у агрессоров, так и у жертв относительно контрольных показателей (рисунок).

Семакс в условиях социальных взаимодействий в тесте Порсолта привел к снижению ЛП до первого движения (у агрессивных животных почти на 30 %, $p < 0,05$, у субмиссивных на 20 %, $p < 0,05$), продолжительности иммобильности (на 25 %, $p < 0,05$, в обеих опытных группах) относительно группы «социального» стресса. На фоне введения семакса наблюдалось увеличение ЛП до первой иммобильности (у агрессивных животных почти на 30 %, $p < 0,05$, у субмиссивных на 45 %, $p < 0,05$). Кроме того, семакс способствовал снижению продолжительности пассивного плавания (на 25 %, $p < 0,05$) и увеличению активного (более чем на 80 %, $p < 0,001$) в обеих опытных группах (см. рисунок).

Обсуждение

Стресс является важным модулирующим фактором, обладающим нейротоксическим и повреждающим эффектом, который способен нарушать функционирование физиологических систем организма и вызывать опосредованные ими



Влияние семакса на поведение животных-жертв в тесте Порсолта в условиях экспериментальной депрессии. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социального» стресса (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

The effect of semax on animal behavior in the Porsolt test under conditions of experimental depression

когнитивные и аффективные нарушения [19, 20]. Исследование уровня тревожности в Суок-тесте характеризуется значительной степенью стрессогенного влияния на организм экспериментальных животных за счет продолжительных (на протяжении 20 сут) социальных взаимодействий. Предполагается, что даже однократное воздействие стресса может вызывать долгосрочные изменения в поведении крыс, что указывает на лежащие в основе изменения активности нейротрансмиттеров головного мозга [21]. Изучение поведенческих реакций животных в условиях Суок-теста на модели «социального» стресса показало формирование состояния повышенной тревожности, которое подтверждалось снижением их двигательной и исследовательской активности.

Одной из доклинических моделей, применяемых для оценки стратегий выживания, является тест Порсолта, использующийся в качестве основного поведенческого параметра в скрининговых тестах на антидепрессивную активность у грызунов. Индивидуальные различия копинг-стратегий (активных или пассивных) могут быть связаны с различной уязвимостью к депрессивным и анксиогенным состояниям, особенно в условиях стресса [22, 23]. Показано, что пассивное плавание (более длительное время неподвижности) в тесте Порсолта может отражать трудности адаптации к экологическим и социальным раздражителям [24]. Кроме того, лица, характеризующиеся неадаптивной реакцией на стресс, более склонны к развитию поведения, связанного с зависимостью от психоактивных веществ [25]. Это подтверждает гипотезу о том, что различия в поведенческих паттернах могут влиять на стрессорные стимулы, способствуя поведенческим или эмоциональным нарушениям, таким как тревожное или депрессивное поведение. Настоящие результаты согласуются с литературными данными о том, что стресс у восприимчивых людей может усиливать сенситизацию или подкрепление психоактивных веществ [26].

Оценка поведенческих показателей животных в Суок-тесте и тесте Порсолта под влиянием семакса показала, что препарат в значительной степени нормализует уровень тревожности и депрессивно-подобного поведения у крыс. Известно, что под воздействием разного рода стресс-факторов в головном мозге наблюдается усиление экспрессии ряда меланокортиновых рецепторов, в частности мРНК MC4R, в миндале и гипоталамусе [27], играющих, в свою очередь, важную роль в формировании реакций страха и тревоги [28]. Нейро- и психотропные эффекты семакса связаны с его воздействием на функциональную активность серотонинергической системы, спо-

собствующим ускорению обмена серотонина в головном мозге, что и определяет механизм действия указанного пептида [29]. Наличие стресс-протекторного действия семакса позволяет применять его с целью фармакологической регуляции для улучшения адаптации организма к различным стрессогенным стимулам, поскольку одним из важнейших механизмов действия данного нейропептида является его индукторная роль в процессе каскадного высвобождения ряда других пептидов и биологически активных веществ в ответ на изменения внутренней среды. Ранее показано влияние АКТГ-подобных пептидов на текучесть синаптических мембран, что приводит к изменению их рецепторных функций. Установлено, что нейропептиды способны регулировать процессы фосфорилирования белков, тормозить синтез нейротоксичных цитокинов и лигандов к NMDA-рецепторам, тем самым демонстрируя самостоятельный нейротрофический эффект [30]. С учетом того что они легко проникают через гематоэнцефалический барьер (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость.

Заключение

Изучение поведенческих реакций крыс в условиях Суок-теста и теста Порсолта на модели экспериментальной депрессии (сенсорный контакт/конфронтация) показало формирование у животных тревожно-депрессивного состояния, что подтверждалось снижением двигательной и исследовательской активности крыс. При комплексной оценке показателей поведения крыс в Суок-тесте и тесте Порсолта установлено, что под воздействием семакса наблюдается улучшение параметров исследовательского поведения и двигательной активности животных на фоне снижения уровня тревожности. Таким образом, исследования влияния семакса на поведенческие реакции животных в условиях сенсорного контакта свидетельствуют о том, что данный препарат проявляет анксиолитическое и антидепрессантное действие, устраняя патологические изменения психоэмоционального статуса животных.

Список литературы

1. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T.P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017;16:1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480
2. Першина К.В. Нейрофизиологические механизмы стресса и депрессивных состояний и методы борьбы с ними. *European Science.* 2019;(1):78–83.
3. Koolhaas J.M., Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol. Stress.* 2016;6:104–112. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
4. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. «Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов. *Астрах. мед. ж.* 2017;12(2):23–35.
5. Doeselaar L., Yang H., Bordes J., Brix L., Engelhardt C., Tang F., Schmidt M.V. Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects. *Stress.* 2021;24(2):168–180. doi: 10.1080/10253890.2020.1864319
6. Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2018;17(4):30–36.
7. Колесникова А.А., Толстенок И.В., Флейшман М.Ю. Биологические эффекты пролинсодержащих олигопептидов. *Дальневост. мед. ж.* 2021;(4):92–99. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-19
8. Королева С.В., Мясоедов Н.Ф. Семакс – универсальный препарат для терапии и исследований. *Изв. РАН. Сер. биол.* 2018;(6):669–682. doi: 10.1134/S000233291806005X
9. Хадарцева К.А., Беляева Е.А. Семакс – перспективы применения (краткое обзорное сообщение). *Клин. мед. и фармакол.* 2021;7(3):35–37. doi: 10.12737/2409-3750-2021-7-3-35-37
10. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2020;19(3):76–86. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
11. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. Изучение психотропных эффектов Семакса на различных моделях стресса. *Астрах. мед. ж.* 2017;12(1):72–81.
12. Сторожевых Т.П., Тухбатова Г.Р., Сенилова Ю.Е., Пинелис В.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса и его Pro-Gly-Pro фрагмента на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2007;143(5):538–541.
13. Шаронова И.Н., Буканова Ю.В., Мясоедов Н.Ф., Скребицкий В.Г. Модуляция ГАМК-и глицинактивируемых токов препаратом «Семакс» в изолированных нейронах мозга. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;164(11):564–569.
14. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л., Шерemet Н.Л., Андреева Л.А. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва. *Вестн. офтальмол.* 2000;116(1):15–18.
15. Kudryavtseva N.N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress. Behav.* 1991;17(5):285–291. doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P

16. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Зуева А.А., Макарова М.Н. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным. *Лаб. живот. для науч. исслед.* 2019;(2):9. doi: 10.29296/2618723X-2019-02-09
17. Саотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения. *Естеств. науки.* 2009;27(2):140–152.
18. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 1978;47(4):379–391. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
19. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and health: A review of psychobiological processes. *Annu. Rev. Psychol.* 2021;72:663–688. doi: 10.1146/annurev-psych-062520-122331
20. Lupien S.J., Juster R.P., Raymond C., Marin M.F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:91–105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001
21. Liu S., Wang Z., Li Y., Sun X., Ge F., Yang M., Wang X., Wang N., Wang J., Cui C. CRFR1 in the ventromedial caudate putamen modulates acute stress-enhanced expression of cocaine locomotor sensitization. *Neuropharmacology.* 2017;121:60–68. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.030
22. Wisłowska-Stanek A., Lehner M., Skórzewska A., Krząścik P., Płażnik A. Behavioral effects and CRF expression in brain structures of high- and low-anxiety rats after chronic restraint stress. *Behavioural Brain Research.* 2016;310:26–35. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.001
23. Wisłowska-Stanek A., Płażnik A., Kołosowska K., Skórzewska A., Turzyńska D., Liguz-Lęcznar M., Krząścik P., Gryz M., Szyndler J., Sobolewska A., Lehner M. Differences in the dopaminergic reward system in rats that passively and actively behave in the Porsolt test. *Behavioural Brain Research.* 2019;359:181–189. doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.027
24. Commons K.G., Cholanians A.B., Babb J.A., Ehlinger D.G. The rodent forced ACS Chem. *Neurosci.* 2017;8(5):955–960. doi: 10.1021/acschemneu.7b00042
25. McReynolds J.R., Doncheck E.M., Li Y., Vranjkovic O., Graf E.N., Ogasawara D., Cravatt B.F., Baker D.A., Liu Q.-S., Hillard C.J., Mantsch J.R. Stress promotes drug seeking through glucocorticoid-dependent endocannabinoid mobilization in the prelimbic cortex. *Biol. Psychiatry.* 2018;84(2):85–94. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.024
26. Lehner M., Gryz M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Skórzewska A., Płażnik A. The amphetamine-associated context exerts a stronger motivational effect in low-anxiety rats than in high-anxiety rats. *Behav. Brain Res.* 2017;330:97–107. doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.012
27. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система. *Успехи физиол. наук.* 2009;40(1):44–65.
28. Duval E.R., Javanbakht A., Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015;11:115–126. doi: 10.2147/TCRM.S48528
29. Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Человек и его здоровье.* 2018;(1):99–108. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15
30. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D 2-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2021;84(6):3–10. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10

References

1. Yarbeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T.P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017;16:1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480
2. Pershina K.V. Neurophysiological mechanisms of stress and depression and methods of dealing with them. *European Science.* 2019;(1):78–83. [In Russian].
3. Koolhaas J.M., Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol. Stress.* 2016;6:104–112. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
4. Ysenyavskaya A.L., Murtaliyeva V.Kh. Social stress as a model of evaluation of efficiency of new stress-protectors. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2017;12(2):23–35. [In Russian].
5. Doeselaar L., Yang H., Bordes J., Brix L., Engelhardt C., Tang F., Schmidt M.V. Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects. *Stress.* 2021;24(2):168–180. doi: 10.1080/10253890.2020.1864319
6. Kolesnikova L.R. Stress-induced changes in the life of the body. *Vestnik Smolenskoй gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2018;17(4):30–36. [In Russian].
7. Kolesnikova A.A., Tolstenok I.V., Fleishman M.Yu. Biological effects of proline-containing oligopeptides. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2021;(4):92–99. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-19
8. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Semax as a universal drug for therapy and research. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Science. Division of Biological Science.* 2018;(6):669–682. [In Russian]. doi: 10.1134/S000233291806005X

9. Khadartseva K.A., Belyaeva E.A. Semax – application prospects (brief overview message). *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya = Clinical Medicine and Pharmacology*. 2021;7(3):35–37. [In Russian]. doi: 10.12737/2409-3750-2021-7-3-35-37
10. Pozhilova E.V., Novikov V.E. Pharmacodynamics and clinical application of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. [In Russian]. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
11. Ysenyavskaya A.L., Murtalieva V.Kh. Study of the psychotropic effects of Semax on different models of stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2017;12(1):72–81. [In Russian].
12. Storozhevikh T.P., Tukhatova G.R., Senilova Y.E., Pinelis V.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007;143:601–604. doi: 10.1007/s10517-007-0192-x
13. Sharonova I.N., Bukanova Yu.V., Myasoedov N.F., Skrebitsky V.G. Modulation of GABA- and glycine-activated ionic currents with semax in isolated cerebral neurons. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164:612–616. doi: 10.1007/s10517-018-4043-8
14. Polunin G.S., Nurieva S.M., Bayandin D.L., Sheremet N.L., Andreeva L.A. Evaluation of therapeutic effect of new russian drug Semax in optic nerve disease. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2000;116(1):15–18. [In Russian].
15. Kudryavtseva N.N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress. Behav.* 1991;17(5):285–291. doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P
16. Katel'nikova A.E., Kryshen' K.L., Zueva A.A., Makarova M.N. Intranasal introduction to laboratory animals. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(2):9. [In Russian]. doi: 10.29296/2618723X-2019-02-09
17. Samotruieva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Experimental models of behavior. *Yestestvennyye nauki = Natural Sciences*. 2009; 27(2):140–152. [In Russian].
18. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 1978;47(4):379–391. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
19. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and health: A review of psychobiological processes. *Annu. Rev. Psychol.* 2021;72:663–688. doi: 10.1146/annurev-psych-062520-122331
20. Lupien S.J., Juster R.P., Raymond C., Marin M.F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:91–105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001
21. Liu S., Wang Z., Li Y., Sun X., Ge F., Yang M., Wang X., Wang N., Wang J., Cui C. CRFR1 in the ventromedial caudate putamen modulates acute stress-enhanced expression of cocaine locomotor sensitization. *Neuropharmacology*. 2017;121:60–68. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.030
22. Wisłowska-Stanek A., Lehner M., Skórzewska A., Krząścik P., Płażnik A. Behavioral effects and CRF expression in brain structures of high- and low-anxiety rats after chronic restraint stress. *Behavioural Brain Research*. 2016;310:26–35. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.001
23. Wisłowska-Stanek A., Płażnik A., Kołosowska K., Skórzewska A., Turzyńska D., Liguz-Lęcznar M., Krząścik P., Gryz M., Szyndler J., Sobolewska A., Lehner M. Differences in the dopaminergic reward system in rats that passively and actively behave in the Porsolt test. *Behavioural Brain Research*. 2019;359:181–189. doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.027
24. Commons K.G., Cholanians A.B., Babb J.A., Ehlinger D.G. The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. *ACS Chem. Neurosci.* 2017;8(5):955–960. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00042
25. McReynolds J.R., Doncheck E.M., Li Y., Vranjkovic O., Graf E.N., Ogasawara D., Cravatt B.F., Baker D.A., Liu Q.-S., Hillard C.J., Mantsch J.R. Stress promotes drug seeking through glucocorticoid-dependent endocannabinoid mobilization in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*. 2018;84(2):85–94. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.024
26. Lehner M., Gryz M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Skórzewska A., Płażnik A. The amphetamine-associated context exerts a stronger motivational effect in low-anxiety rats than in high-anxiety rats. *Behav. Brain Res.* 2017;330:97–107. doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.012
27. Levitskaya N.G., Kamenskii A.A. Melanocortin system. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*. 2009;40(1):44–65. [In Russian].
28. Duval E.R., Javanbakht A., Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015;11:115–126. doi: 10.2147/TCRM.S48528
29. Dodonova S.A., Belykh A.E., Bobyntsev I.I. Regulatory peptides of the melanocortin family: biosynthesis, reception, biological effects. *Chelovek i yego zdorov'ye = Man and his Health*. 2018;(1):99–108. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15
30. Kovalev G.I., Sukhorukova N.A., Kondrahin E.A., Vasil'eva E.V., Salimov R.M. Subchronic administration of Semax increases attention stability in CD-1 mice via modulation of D2-dopamine receptors in the prefrontal cortex. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(6):3–10. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10

Сведения об авторах:

Мурталиева Вероника Хамидуллаевна, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: murtalieva90@mail.ru

Ясеняевская Анна Леонидовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru

Андреева Людмила Александровна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Veronika Kh. Murtalieva, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: murtalieva90@mail.ru

Anna L. Yasyenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru

Lyudmila A. Andreeva, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Marina A. Samotruueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 30.11.2022

После доработки 26.03.2023

Принята к публикации 21.04.2023

Received 30.11.2022

Revision received 26.03.2023

Accepted 21.04.2023