

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко**
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

Медико-биологические проблемы

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

Reviews and problem articles

- A.V. Rozhko**
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

Medical-biological problems

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiiev**
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

В.А. Мельник Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников	67	V.A. Melnik Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren	
Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости	72	E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development	
О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова Противоопухолевая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i>	81	O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment	
В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс»	88	V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus»	
Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения	96	L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation	

Клиническая медицина

Clinical medicine

А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь	102	A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus	
С.В. Зыблева Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки	113	S.V. Zybleva Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation	
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка	122	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium	

М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы	130	M.V. Linkov, I.V. Veyalkin, D.K. Novik, N.N. Usova Epidemiological characteristics of multiple myeloma in the Republic of Belarus for 2010-2019	
Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста	135	E.A. Polyakova, D.V. Ostrousko, M.V. Stegantseva, I.E. Guryanova, Y.V. Tsimokhava, M.V. Belevtsev Evaluation of the content of circular DNA molecules T- and B-receptor (TREC / KREC) in newborns of different gestational ages	
И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области	143	I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, M.G. Rusalenko Metabolic risk components in young adults of Gomel region	
М.М. Шепетько, И.О. Стома Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями	151	M.M. Schepet'ko, I.O. Stoma Prolonged SARS-CoV-2 shedding at COVID-19 infection in patients with oncohematological diseases	
Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами	157	Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, O.P. Loginova Features of sensitivity to antimicrobial drugs of bacterial isolates obtained from wound swabs from patients with extensive and local wounds	
Обмен опытом		Experience exchange	
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси	168	Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus	
Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев)	175	E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)	

ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА PRO-GLY НА ЗООСОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ АУТБРЕДНЫХ И ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

¹ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь;

²УО «Белорусский медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Цель работы – изучение влияния Pro-Gly (дипептида, структурно близкого фрагменту окситоцина Pro-Leu) на зоосоциальное поведение лабораторных грызунов. Исследования проводили на половозрелых аутбредных мышах-самцах ICR, инбредных мышах-самцах C57Bl/6 и BALB/c. Определяли действие Pro-Gly на мышечную силу и уровень ситуационной тревожности аутбредных мышей ICR. Исследовали воздействие Pro-Gly на зоосоциальное поведение мышей ICR в трехкамерном аппарате для оценки социализации. Проводили оценку эффектов исследуемого дипептида в условиях модельной патологии, вызванной введением мышам C57Bl/6 и BALB/c неконкурентного блокатора N-метил-D-аспаргатных рецепторов глутамата – МК-801.

Pro-Gly статистически значимо повышало коммуникабельность лабораторных грызунов в условиях «нормы» (мыши аутбредные ICR и инбредные C57Bl/6). Мыши ICR, которым вводили Pro-Gly (0,5 мг/кг), проводили в камере с мышью на 40,4% больше времени, чем особи контрольной группы (398,5±42,7 с против 283,9±42,9 с соответственно) и отдавали предпочтение камере с мышью (398,5±42,7 с), нежели камере с Lego (89,9±38,3 с) – $p < 0,05$. Дипептид значимо повышал коммуникабельность мышей C57Bl/6: особи указанной линии на фоне введения Pro-Gly предпочитали большую часть времени проводить в камере с мышью (327,3±66,7 с), чем в камере с Lego (159,7±48,9 с; $p < 0,05$) или в центральной камере (113,0±25,9 с; $p < 0,05$).

Заключение – дипептид Pro-Gly был эффективен в отношении зоосоциального поведения при введении коротким курсом (5-7-кратно), в условиях внутрижелудочного применения, что выгодно отличает его от окситоцина (используется интраназально). Перспективны дальнейшие исследования Pro-Gly при нарушениях социальности.

Ключевые слова: Pro-Gly, МК-801, зоосоциальное поведение, мыши

Введение

Показатели социального функционирования и качества жизни все чаще используются в оценке тяжести психических заболеваний, их динамики, особенностей психопатологической симптоматики (с учетом типа доминирующего аффекта) и являются важной составляющей исследований эффективности психотропных средств [3]. Широкое использование животных моделей позволяет раскрыть механизмы, с помощью которых изменяется поведение при нейropsychиатрических заболеваниях человека (шизофрения, аутизм, синдром Уильяма и др.). Не менее важным аспектом является

поиск средств коррекции нарушений социализации и дезадаптации у психически здоровых людей; соответствующие нарушения могут быть индуцированы, в частности, неконтролируемым использованием гаджетов и мобильных телефонов, буллингем и др.

Окситоцин (ОТ) – один из нейропептидов, имеющих «регуляторную миссию», образующих глобальную систему регуляции функционирования организма. ОТ включает 9 аминокислотных остатков со следующей последовательностью: цистеин-тирозин-изолейцин-глутамин-аспарагин-цистеин-пролин-лейцин-глицинамид (CysTyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂); между двумя цистеиновыми группами имеется дисуль-

фидный мостик, что делает эту молекулу циклической. Она состоит из кольца, образованного первыми шестью аминокислотными остатками, и «хвоста», представленного Pro-Leu-Gly-NH₂ [4]. Описана зависимость между уровнем ОТ в крови и тканях организма, и социальным поведением человека [7] и животных [9]. ОТ способен обеспечить защиту от негативных последствий отчуждения, мотивируя социальную вовлеченность, и снижать агрессивность животных [5]. Прол-л-лейцил-глицинамид – трипептидный фрагмент молекулы ОТ и аллостерический модулятор дофамина – проявил терапевтическую эффективность в клинических исследованиях ряда психических расстройств, включая депрессии [13]. РАОРА (3(R)-[(2(S)-пирролидинилкарбонил)амино]-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид, пептидомиметик трипептида Pro-Leu-Gly-NH₂) препятствовал социальной самоизоляции крыс с индуцированными социально-поведенческими аномалиями [13]. При экспериментальном моделировании шизофрении, вызванной введением МК-801, РАОРА способствовал устранению нарушений социального функционирования, имитирующего негативные симптомы заболевания (Dyck et al., 2011) [11, 13]. С учетом вышесказанного, фармакологически активные фрагменты ОТ перспективны в плане разработки потенциальных лекарственных средств, предназначенных для коррекции нарушений социального поведения.

Нами исследован дипептид Pro-Gly, который может рассматриваться как модификация фрагмента ОТ Pro-Leu посредством замены остатка лейцина на другую аминокислоту (конформационно важную) – глицин.

Цель исследования: изучение влияния дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутистических и инбридных мышей-самцов.

Материал и методы исследования

В первой серии опытов оценивали специфичность психофармакологического действия Pro-Gly. Использовали Pro-Gly фирмы «Sigma Aldrich», США (P0880, серийный номер BCBV9787, содержание активного компонента $\geq 98\%$).

Поскольку миорелаксация и повышение уровня тревожности могут спровоцировать снижение активности животного при обследовании экспериментальной установки, определяли действие Pro-Gly на мышечную силу и уровень ситуационной тревожности аутистических мышей-самцов ICR.

В серии опытов 1-А оценивали возможное действие Pro-Gly на силу хвата мышцей (масса тела 20,3-36,1 г, возраст 2-3 месяца). Эксперименты проводили с использованием аппарата «Grip Strength Meter» фирмы «Columbus Instrument», США. Прибор состоял из металлического стержня диаметром 1 мм, реагирующего на приложенное животным усилие. Животных приподнимали и позволяли зацепиться передними лапками за укрепленный в горизонтальной плоскости металлический стержень; в момент отрыва животного от пластины регистрировали силу хвата (Н), выполняли по 3 пробы для каждой мыши. Особям контрольной группы (N=4) назначали растворитель (дистиллированную воду – ДВ) внутрижелудочно (в/ж), двукратно (последний раз – за 120-150 мин до эксперимента), мышам основной группы в том же режиме применяли Pro-Gly в дозе 0,5 мг/кг (N=7).

В серии опытов 1-Б проводили изучение возможного анксиолитического действия Pro-Gly с использованием приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ). В эксперименте использовали мышей в возрасте 3-4 месяца, масса тела которых составляла 25-35 г. Эксперименты продолжительностью 6 мин (с единичным интервалом регистрации продолжительностью 1 мин) проведены с использованием установки «Elevated plus maze» фирмы «Columbus Instrument» (США) в январе-феврале в период 09.00-14.00 ч. Оценивали динамику показателей: продолжительность пребывания в открытых рукавах, число заходов в открытые рукава, число незащищенных свешиваний с открытых рукавов; регистрировали латентное время выхода в открытый рукав лабиринта [1]. Особям контрольной группы (N=15) назначали дважды в/ж растворитель (ДВ),

мышам основной группы (N=14) двукратно применяли Pro-Gly в дозе 0,5 мг/кг с использованием того же пути введения. Последнее введение растворителя и дипептида осуществляли за 30-45 мин до высадки животного в ПКЛ.

Во второй серии опытов исследовали воздействие Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных половозрелых мышей-самцов. Эксперименты с использованием трехкамерного аппарата для оценки социализации позволяют исследовать коммуникабельность, социальную память и др. [2, 6, 12]. Установка представляла собой камеру (48 см × 22,5 см × 25 см), разделённую на три отсека. Размер центрального отсека – 15 см × 22,5 см × 25 см, каждого из боковых отсеков – 16,5 см × 22,5 см × 25 см. В боковых отсеках находились две цилиндрические камеры со стенками из проволоки. Исследование включало 2 этапа продолжительностью 10 мин каждый. На первом этапе тестируемое животное (мышь) помещали в центральный отсек для адаптации к установке, камеры в боковых отсеках были пустыми. Изменения числа переходов между камерами относительно контроля позволяло учесть возможные артефакты, связанные с влиянием тестируемого соединения на двигательную активность; на этом же этапе отбраковывали животных, которые предпочитали находиться в одной из камер аппарата и не совершали переход в другую камеру за 5 мин наблюдения. На втором этапе в одну из цилиндрических камер помещали «социальный объект» – незнакомое животное (мышь), а во вторую – незнакомый предмет (игрушка Lego) и регистрировали поведение тестируемого животного. Использовали следующие критерии при оценке уровня социализации (коммуникабельности): время, проведенное в камере с мышью; время, проведенное в камере с предметом (Lego); время, проведенное в центральной камере. В качестве социальных объектов были использованы животные, ранее не контактировавшие ни с исследуемой мышью, ни между собой [2]. Источник освещения –

лампа дневного света SL-36/26-735 на высоте 2,84 м от поверхности установки.

В серии опытов 2-А изучали влияние Pro-Gly на поведение аутбредных мышей ICR. Животным, у которых был определен «исходный» уровень ситуационной тревожности (см. выше, серия 1-Б), продолжили введение растворителя или Pro-Gly. Мышам контрольной группы (N=15) 7-кратно в/ж применяли растворитель (ДВ). Лабораторным грызунам основной группы (N=14) назначали 7-кратно в/ж Pro-Gly, 0,5 мг/кг. Последнее введение образцов осуществляли в день проведения эксперимента. Исследования проводили в феврале в утренние и дневные часы.

В серии опытов 2-Б проводили оценку эффектов исследуемого дипептида в условиях модельной патологии, вызванной введением МК-801 (дизоцилпин, неконкурентный блокатор N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов глутамата, используемый для моделирования ряда психических заболеваний – шизофрения, аутизм и др. [8, 10, 13]). Использовали субстанцию МК-801 фирмы «Sigma-Aldrich» (США) (M107, серийный номер 078K4606); соединение вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозе 0,3 мг/кг.

Эксперименты проводили на инбредных мышах BALB/c, характеризующихся повышенной базовой тревожностью и сниженной бензодиазепиновой рецепцией, а также – на животных линии C57Bl/6 без соответствующей патологии. Формировали 8 экспериментальных групп: в 4 группы включали инбредных мышей BALB/c (возраст – 2-3,5 месяца, масса тела – 23-34 г), в состав других 4 групп входили инбредные особи C57Bl/6 (возраст – 2-3,5 месяца, масса тела – 16-28 г). В каждую экспериментальную группу включали по 6 мышей. Мышам BALB/c контрольной группы (КГ) 5-кратно (1 раз в сут) осуществляли по 2 инъекции растворителя – вводили ДВ (в/ж, 5 сут) и ДВ (в/б, 5 сут). Мышам группы ОГ-1 осуществляли 5 инъекций ДВ (в/ж, 5 сут), 4 инъекции ДВ (в/б, 4 сут) и пятую инъекцию – МК-801 (однократно в день эксперимента). Грызунам, включенным в

группу ОГ-II, применяли Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/ж, 5 сут), ДВ (в/б, 4 сут) и МК-801 (однократно в день эксперимента). Животным группы ОГ-III назначали Pro-Gly, 0,5 мг/кг (в/ж, 5 сут) + ДВ (в/б, 5 сут). Последнее введение растворителя, дипептида и МК-801 осуществляли за 30-45 мин до высадки животного в аппарат. Исследования проводили в парадигме трехкамерного аппарата по вышеописанной методике в мае-июне в утренние и дневные часы. Мышам C57Bl/6 групп КГ, ОГ-I, ОГ-II и ОГ-III вводили растворитель или исследуемые соединения и проводили тестирование по той же схеме, что и BALB/c. У особей C57Bl/6 дополнительно регистрировали суммарную продолжительность хемокоммуникации, включавшую: а) обнюхивание мыши, находящейся в проволочной клетке (назо-назальные контакты, обнюхивание различных частей тела мыши за исключением аногенитальной области); б) ольфакторный контакт в отсутствие непосредственного взаимодействия между грызунами, определявшийся по характерной позе с поворотом головы (носа) в сторону «социального объекта», визуально отличимый от «пассивного» вдыхания воздуха.

Анализ данных проводили с использованием общепринятых статистических методов. Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Origin 6.1 (Origin Lab Corporation, США, 2000), Biostat 4.03 (Glantz S.A., 1998). Для сравнения двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. При наличии трех и более групп использовали критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса или Даннета. Для анализа качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Корреляционные связи между уровнем тревожности и показателями социальности определяли, используя коэффициент корреляции Пирсона. Данные представляли в виде $X \pm Sx$. Эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской

Декларацией о гуманном обращении с животными (1986 г).

Результаты исследования

Pro-Gly в эксперименте серии 1-А (тест Grip Strength) не вызывал уменьшения силы хвата (таблица 1). В опытах серии 1-Б применение Pro-Gly сопровождалось некоторым снижением уровня тревожности ($p > 0,05$) – таблица 1. В экспериментах серии 2-А и 2-Б (этап «Адаптация») дипептид не вызывал повышения или снижения числа переходов между камерами (таблицы 2 и 3). Таким образом, эффекты пролил-глицина в отношении социальности можно расценивать как высокоспецифичные.

В экспериментах серии 2-А с использованием трехкамерного аппарата установлено, что Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/ж) статистически значимо повышал коммуникативность особей ICR ($p < 0,05$). Грызуны основной группы (Pro-Gly, 0,5 мг/кг, в/ж) проводили в камере с мышью на 40,4% больше времени, чем особи контрольной группы ($398,5 \pm 42,7$ с против $283,9 \pm 42,9$ с соответственно). Значения показателей «продолжительность

Таблица 1 – Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/ж) на поведение мышей ICR в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Grip Strength»

Показатель	Группа	
	контрольная	основная
Grip Strength ($N_{\text{КГ}}/N_{\text{ОГ}} = 4/7$)		
Сила хвата, Н		
1 проба	1,20±0,15	1,23±0,07
2 проба	1,15±0,04	1,27±0,11
3 проба	1,16±0,06	1,19±0,13
Среднее	1,17±0,06	1,23±0,08
Приподнятый крестообразный лабиринт ($N_{\text{КГ}}/N_{\text{ОГ}} = 15/14$)		
Время в открытых рукавах, с	32,9±7,9	62,9±24,2
Число выходов в открытые рукава	3,1±0,7	3,4±0,8
Число свешиваний	0,3±0,3	1,6±0,6
ЛП выхода в открытые рукава, с	96,7±34,2	44,7±24,6

Примечание: $N_{\text{КГ}}/N_{\text{ОГ}}$ – число животных в контрольной и основной группах соответственно, здесь и далее.

Таблица 2 – Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/ж) на поведение мышей ICR в трёхкамерном социальном тесте

Показатель/ число животных	Группа	
	контрольная	основная
Этап I – «Адаптация» ($N_{\text{кг}}/N_{\text{ог}} = 15/14$)		
Суммарное число заходов в камеры аппарата за 5 мин	10,3±1,1	9,2±0,7
Этап II – «Коммуникабельность» ($N_{\text{кг}}/N_{\text{ог}} = 15/14$)		
Продолжительность пребывания в камере с мышью, с	283,9±42,9	398,5±42,7
Продолжительность пребывания в камере с Lego, с	184,7±45,9	89,9±38,3 [#]
Продолжительность пребывания в центральной камере, с	131,3±31,2 [#]	111,6±26,9 [#]
Доля животных в группе, проводших в камере с мышью 300 с и более, %	40,0 (6/15)	78,6 (11/14) ^x
Доля животных в группе, проводших в камере с Lego 300 с и более, %	33,3 (5/15)	7,1 (1/14)

Примечания: 1) Введение веществ в группах: контрольная группа – растворитель (дистиллированная вода), 7 сут; основная группа – Pro-Gly, 7 сут. 2) # – Различия статистически значимы в сравнении с показателем «время пребывания в камере с мышью», критерий Краскела-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Даннета. 3) Различия статистически значимы в сравнении с показателем «число животных, проводших в камере с Lego 300 с и более»: x – в основной группе, $p < 0,001$, точный критерий Фишера.

пребывания в камере с мышью» и «доля животных в группе, проводших в камере с мышью 300 с и более» статистически значимо превышали соответствующие показатели для Lego у мышей основной (но не контрольной) группы, $p < 0,05$ – таблица 2. Отсутствие статистически значимых корреляционных связей между уровнем тревожности в ПКЛ и показателями социальности животных подтвердило специфичность эффектов Pro-Gly.

В экспериментах серии 2-Б нарушения зоосоциального поведения при введении неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов имели место у мышей BALB/c, но не у мышей C57Bl/6. Введение МК-801 (0,3 мг/кг, в/б, однократно) статистически значимо дезорганизовывало коммуникативные реакции мышей BALB/c. Особи групп ОГ-I и ОГ-II существенно больше проводили времени в центральной камере в сравнении с контролем – таблица 3; соответственно, снижалась продолжительность контактирования мышей ОГ-I и ОГ-II с «социальным объектом». Pro-Gly не препятствовал нарушениям коммуникабельности у мышей BALB/c, вызванным введением МК-801, и не оказывал существенного влияния на зоосоциальное поведение мышей BALB/c в отсутствие введения «фармакологического зонда» (таблица 3).

Дипептид значимо повышал коммуникабельность мышей C57Bl/6: особи указанной линии на фоне введения Pro-Gly предпочитали большую часть времени проводить в камере с мышью, чем в камере с Lego ($p < 0,05$) или в центральной камере ($p < 0,05$). Суммарная продолжительность ольфакторного контакта в контроле составила $57,2 \pm 17,4$ с; введение Pro-Gly способствовало статистически значимому увеличению продолжительности хемокommunikации – до $87,3 \pm 18,5$ с (на 52,6%). Pro-Gly несколько ослаблял негативное влияние МК-801 в отношении коммуникабельности и ольфакторных поведенческих реакций: увеличивал продолжительность пребывания с мышью на 36,3% ($208,8 \pm 29,8$ с в ОГ-II в сравнении с $153,2 \pm 41,2$ с в ОГ-I, таблица 3) и повышал продолжительность хемокommunikации ($31,3 \pm 5,6$ с в ОГ-II в сравнении с $17,3 \pm 6,7$ с в ОГ-I).

Заключение

Введение Pro-Gly статистически значимо повышало коммуникабельность в условиях «нормы» (мыши аутбредные ICR и инбредные C57Bl/6). Дипептид был эффективен при введении коротким курсом (5-7-кратно), в условиях в/ж применения,

Таблица 3 – Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг) и МК-801 (0,3 мг/кг) на поведение мышей BALB/c и C57Bl/6 в трёхкамерном социальном тесте

Группа/ число животных	Этап I – «Адаптация», n	Этап II – «Коммуникабельность», время пребывания в камере		
		с мышью	с Lego	в центральной камере
BALB/c				
КГ, N=6	9,3±1,9	310,2±70,8	184,5±75,5	105,3±21,4
ОГ- I, N=6	8,2±1,0	187,5±32,6	171,7±28,7	240,8±38,5 ^{*x}
ОГ- II, N=6	9,3±2,6	154,8±40,9	162,3±51,6	282,8±22,4 ^{*x}
ОГ-III, N=6	8,8±2,3	249,5±69,2	224,2±85,5	126,3±33,4
C57Bl/6				
КГ, N=6	6,3±1,7	273,5±75,1	205,5±60,3	121,0±36,3
ОГ- I, N=6	9,3±3,0	153,2±41,2	232,0±58,0	214,8±45,1
ОГ- II, N=6	8,2±2,0	208,8±29,8	172,7±39,0	218,5±22,1
ОГ-III, N=6	6,3±1,2	327,3±66,7	159,7±48,9 ⁰	113,0±25,9 ⁰

Примечания: 1) N – число животных в экспериментальных группах; n – суммарное число заходов в камеры аппарата за 5 мин. 2) Введение веществ в группах сравнения: 1) КГ: ДВ (в/ж, 5 сут) + ДВ (в/б, 5 сут); 2) ОГ-I: ДВ (в/ж, 5 сут) + ДВ (в/б, 4 сут) + МК-801 (в/б, однократно в день эксперимента); 3) ОГ-II: Pro-Gly (в/ж, 5 сут) + ДВ (в/б, 4 сут) + МК-801 (в/б, однократно в день эксперимента); 4) ОГ-III: Pro-Gly (в/ж, 5 сут) + ДВ (в/б, 5 сут). 3) Различия статистически значимы: * – в сравнении с показателями в группе КГ, BALB/c, $p < 0,05$; x – в сравнении с показателями в группе ОГ-III, BALB/c, $p < 0,05$; 0 – в сравнении с показателем «время пребывания в камере с мышью» в группе ОГ-III, C57Bl/6, $p < 0,05$; критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса.

что выгодно отличает его от ОТ (используется интраназально). Pro-Gly не влиял на зоосоциальное поведение мышей BALB/c, характеризующихся повышенной базовой тревожностью и сниженной бензодиазепиновой рецепцией, и существенно не ослаблял повреждающее влияние на коммуникабельность блокатора NMDA рецепторов МК-801. Перспективны дальнейшие исследования Pro-Gly при нарушениях социальности.

Библиографический список

1. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств / Т.А. Воронина [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. – 2012. – Гл. 16. – С. 264-275.

2. Нотова, С.В. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор) / С.В. Нотова, Т.В. Казакова, О.В. Маршинская //

Животноводство и кормопроизводство. – 2018. – Т. 8, № 1. – С.106-115.

3. Степанов, И.Л. Нарушения социально-психического функционирования больных с тревожно-депрессивными и тревожно-фобическими расстройствами / И.Л. Степанов, О.А. Песоцкая // Психическое здоровье. – 2009. – Т. 7, № 12. – С. 33-37.

4. Циркин, В.И. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор) / В.И. Циркин, С.И. Трухина, А.Н. Трухин // Журн. мед.-биол. исследований. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 270-283.

5. Antiaggressive activity of central oxytocin in male rats / F. Calcagnoli [et al.] // Psychopharmacology. – 2013. – V. 229. – P. 639-651.

6. Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice / J.J. Nandler [et al.] // Genes, Brain and Behavior. – 2004. – V. 3. – P. 303-314.

7. Chu, C. Unextracted plasma oxytocin levels decrease following in-laboratory social exclusion in young adults with a suicide attempt history / C. Chu, E.A.D. Hammock,

T.E. Joiner // *J. Psychiatr. Res.* – 2020. – V. 121. – P.173-181.

8. Effects of MK-801 treatment across several pre-clinical analyses including a novel assessment of brain metabolic function utilizing PET and CT fused imaging in live rats / R. Daya [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2014. – V. 77. – P. 325-333.

9. Lim, M.M. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals / M.M. Lim, L.J. Young // *Horm. Behav.* – 2006. – V. 50. – P. 506-517.

10. NMDA antagonist MK801 recreates auditory electrophysiology disruption present in autism and other neurodevelopmental disorders / J.A. Saunders [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2012. – V.234. – P. 233-237.

11. PAOPA, a potent analogue of Pro-Leu-glycinamide and allosteric modulator of

the dopamine D2 receptor, prevents NMDA receptor antagonist (MK-801)-induced deficits in social interaction in the rat: Implications for the treatment of negative symptoms in schizophrenia / B. Dyck [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2011. – V. 125, No 1. – P. 88-92.

12. Tasks relevant to autism: phenotypes of ten inbred strains / Sh. S. Moy [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2007. – V. 176, No 1. – P. 4-20.

13. The dopamine allosteric agent, PAOPA, demonstrates therapeutic potential in the phencyclidine NMDA pre-clinical rat model of schizophrenia / R.P. Daya [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.*, – 2018. – V. 12. – A. 302 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299008/pdf/fnbeh-12-00302.pdf>. – Дата доступа: 15.01.2021.

**E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets,
I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**

EFFECT OF THE PRO-GLY DIPEPTIDE ON THE ZOOSOCIAL BEHAVIOR OF OUTBRED AND INBRED MICE

The aim of the work was to study the effect of Pro-Gly (a dipeptide structurally similar to the Pro-Leu oxytocin fragment) on the zoosocial behavior of laboratory rodents.

The studies were performed on adult outbred ICR male mice, inbred C57Bl/6 and BALB/c male mice. The effect of Pro-Gly on muscle strength and the level of situative anxiety in ICR mice was determined. The effect of Pro-Gly on zoosocial behavior of ICR mice was studied in a three-chamber apparatus for assessing the socialization. The effects of the studied dipeptide were evaluated in the conditions of model pathology caused by the administration of a non-competitive blocker of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors – MK-801 to C57Bl/6 and BALB/c mice.

Pro-Gly significantly increased sociability in rodents without behavioral disorders (outbred ICR and inbred C57Bl/6 mice). ICR mice after oral administration of Pro-Gly (0,5 mg / kg) spent 40,4% more time in the chamber with mouse than mice of the control group (398,5±42,7 s versus 283,9±42,9 s, respectively), and they preferred a camera with a mouse (398,5±42,7 s), rather than a camera with a Lego (89,9±38,3 s; $p<0,05$). The dipeptide significantly increased the sociability of C57Bl/6 mice: individuals of this strain preferred to spend most of their time in the chamber with a mouse (327,3±66,7 s) than in the chamber with a Lego (159,7±48,9 s; $p<0,05$) or in the central chamber (113,0±25,9 s; $p<0,05$).

Conclusion – dipeptide Pro-Gly is effective when administered in a short course (5-7-fold), with intragastric administration, which distinguishes it from OT (which is administered intranasally). Further studies of Pro-Gly in social disorder are promising.

Key words: *Pro-Gly, MK-801, zoosocial behavior, mice*

Поступила 03.03.21