

ISSN 1029-8940 (Print)
 ISSN 2524-230X (Online)
 УДК 615.015.1:599.323.4
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133>

Поступила в редакцию 20.03.2023
 Received 20.03.2023

Е. В. Кравченко¹, О. Н. Саванец¹, Л. М. Ольгомец¹, К. В. Бородина¹, **В. П. Голубович¹**,
 Р. Д. Зильберман¹, Н. А. Бизунок², Б. В. Дубовик²

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ НА ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАНТНОГО ОБУСЛОВЛИВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ АУТБРЕДНЫХ КРЫС

Аннотация. В экспериментах на крысах-самцах линии Wistar изучено влияние синтетических производных аргинин-вазопрессина (тетрапептидов N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ (**I**), 1,0 мг/кг, и/н), N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (**II**), 1,0 мг/кг, и/н) на динамику уровня тревожности (УТ) животных и их способность к воспроизведению оперантных реакций (ОР) на фоне 24-часовой депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС). N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ статистически значимо ($p < 0,05$) снижал УТ крыс, подвергшихся стрессу, увеличивая в популяции долю особей, которые проводили в центральном квадрате камеры актометра не менее 10 % от общей продолжительности актометрии. Статистически достоверное ($p < 0,05$) коррективное влияние на способность к воспроизведению у грызунов выработанной ОР нажатия на педаль (крысы линии Wistar неранжированной популяции и особи линии Wistar с низким УТ) после ДПФС оказывал олигопептид N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂. Таким образом, оба изученных соединения не вызывали когнитивных нарушений, а N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ улучшал мнестические функции на фоне ДПФС. Результаты оценки уровня общей двигательной активности свидетельствовали об отсутствии побочного седативного действия у соединений **I** (1,0 мг/кг) и **II** (1,0 мг/кг – в дозе, вызывающей анксиолитический эффект при введении **II**). Полученные данные указывают на анксиолитическое действие N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, позитивное мнемотропное влияние N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ и низкую вероятность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы на фоне их применения.

Ключевые слова: N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂, N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, крысы, депривация парадоксальной фазы сна, уровень тревожности

Для цитирования: Влияние пролинсодержащих олигопептидов на особенности оперантного обусловливания поведения аутбредных крыс / Е. В. Кравченко [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. біял. навук. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 120–133. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133>

**Elena V. Kravchenko¹, Oksana N. Savanets¹, Lyubov M. Olgomets¹, Kseniya V. Borodina¹,
 Vladimir P. Golubovich¹, Roman D. Zilberman¹, Natalia A. Bizunok², Boris V. Dubovik²**

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

EFFECT OF PROLINE-CONTAINING OLIGOPEPTIDES ON PECULIARITIES OF OPERANT CONDITIONING OF BEHAVIOR IN OUTBRED RATS

Abstract. In experiments on male Wistar rats, the effect of synthetic derivatives of arginine-vasopressin (tetrapeptides N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ (**I**) (1.0 µg/kg, i. n.), N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (**II**) (1.0 µg/kg, i. n.) on the dynamics of the level of anxiety (LA) and the ability to reproduce operant reactions (OR) against the background of 24-hour deprivation of the paradoxical phase of sleep (REM sleep deprivation) in rats. Statistically, N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ significantly ($p < 0.05$) reduced the LA of rats exposed to stress, increasing the proportion of individuals in the population that had spent time in the central square of the actometer chamber not less than 10 % of the total duration of actometry. The oligopeptide N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ had a statistically significant ($p < 0.05$) corrective effect on the ability to reproduce the developed OR of pressing the pedal in rodents (Wistar rats of an unranked population and Wistar individuals with low LA) subjected to REM sleep deprivation. Thus, both studied compounds did not cause cognitive impairment, and N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂ improved mnesic functions against the background of REM sleep deprivation. The results of assessing the level of general motor activity indicated the absence of side sedative effects in **I** (1.0 µg/kg) and **II** (1.0 µg/kg – at a dose that causes an anxiolytic effect when administered **II**). The data obtained indicate the anxiolytic effect of N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, the positive mnesic effect of N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂, and a low likelihood of developing side effects in relation to the central nervous system against the background their applications.

Keywords: N-Ас-DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂, N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, rats, REM sleep deprivation, level of anxiety

For citation: Kravchenko E. V., Savanets O. N., Olgomets L. M., Borodina K. V., Golubovich V. P., Zilberman R. D., Bizunok N. A., Dubovik B. V. Effect of proline-containing oligopeptides on peculiarities of operant conditioning of behavior in outbred rats. *Vestsi Natsyyanal'най akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2024, vol. 69, no. 2, pp. 120–133 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133>

Введение. Тревожные расстройства (ТР), основными признаками которых являются чрезмерный страх, тревога или избегание предполагаемых угроз, относятся к числу наиболее распространенных психических расстройств [1] и часто сочетаются с другими психическими расстройствами, особенно с депрессией [2]. По данным ВОЗ, во всем мире доля населения с тревожно-депрессивными расстройствами составляет 3,6 % (264 млн человек) [3], отмечена устойчивая тенденция к возрастанию их распространенности – в 2020 г. число лиц с ТР превысило уровень 2005 г. на 15 % [1]. В связи с широкой распространенностью ТР являются высокочастотными для общества психическими расстройствами [1].

К распространенным ТР относят тревожно-фобические расстройства (F40 по МКБ-10); генерализованное тревожное расстройство – ГТР (F41.1 по МКБ-10); смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2 по МКБ-10); другие смешанные тревожные расстройства (F41.3 по МКБ-10); другие уточненные тревожные расстройства (F41.8 по МКБ-10); обсессивно-компульсивное расстройство – ОКР (F42.9 по МКБ-10) и реакции на тяжелый стресс и расстройства адаптации (F43 по МКБ-10), включая посттравматическое стрессовое расстройство – ПТСР (F43.1 по МКБ-10) [4].

С целью фармакотерапии ТР применяют антидепрессанты с серотонин- и норадренергическими механизмами действия: анксиолитики группы СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) – венлафаксин, дулоксетин; трициклические антидепрессанты – кломипрамин, амитриптилин. Для более быстрого достижения эффекта в первые 2–3 недели рекомендуется сочетание антидепрессантов группы СИОЗС с анксиолитическими лекарственными средствами (ЛС) – производными бензодиазепаина (БД) с целью снижения уровня тревоги и интенсивности фобических переживаний: клоназепам, алпразолам, феназепам, мишенью которых являются специфические участки распознавания ГАМК_A-рецепторов [5]. Пациентам с недостаточным ответом на монотерапию рекомендуется назначать антипсихотические ЛС (хлорпротиксен, сульпирид, оланзапин, арипипразол, рисперидон, кветиапин) с целью снижения интенсивности сенестопатических ощущений, психовегетативных нарушений, ипохондрической фиксации, для которых характерно не только взаимодействие с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами – большинство антипсихотических препаратов обладает аффинитетом сразу к нескольким типам рецепторов, включая глутаматные, ацетилхолиновые, ГАМК, норадреналиновые и др. [6].

ЛС всех указанных классов характеризуются побочными эффектами, что существенно ограничивает их широкое применение. Наиболее предпочтительными в плане безопасности являются СИОЗС и СИОЗСН, вызывающие сексуальную дисфункцию, нервозность или беспокойство вследствие первоначального повышения уровня серотонина [1]. Трициклические антидепрессанты, несмотря на сопоставимую эффективность с СИОЗС, в настоящее время назначают реже из-за побочных эффектов, включая увеличение массы тела, седативное действие, задержку мочеиспускания, возникновение аритмии и высокие риски (вплоть до летального исхода) при передозировке [1]. Применение ингибиторов моноаминоксидазы не предусмотрено протоколами терапии ТР в Республике Беларусь и не одобрено FDA [1]. Использование БД при ТР имеет ряд ограничений, поскольку их длительный прием вызывает толерантность, зависимость, абстиненцию и когнитивные нарушения (КН) [5]; высока опасность передозировки; ЛС этой группы повышают у пожилых людей частоту падений, последствиями которых могут быть перелом шейки бедра и другие травмы [1]. Назначение антипсихотиков сопряжено с риском развития поздней дискинезии, экстрапирамидных симптомов, злокачественного нейролептического синдрома, увеличения массы тела и с возникновением метаболического синдрома [1].

Ввиду широкой распространенности ТР, а также в связи с недостаточной эффективностью и наличием побочных эффектов применяющихся ЛС актуален поиск новых средств терапии указанных расстройств, при этом к числу наиболее перспективных направлений поиска относят вещества с серотонинергическим механизмом действия, модуляторы системы глутамата, ГАМК-ергические препараты, нейропептиды, нейростероиды, а также соединения, влияющие на α - и β -адренергическую нейротрансмиссию, и природные ЛС [1].

Поиск соединений с *серотонинергическими* механизмами позволил обнаружить соединения с низкой частотой побочных эффектов: вилазодон (СИОЗС, обладающий частичными агонисти-

ческими свойствами в отношении 5-HT_{1A}-рецепторов, характеризуются сравнительно низкой способностью вызывать сексуальную дисфункцию) и вортиоксетин (антагонист 5-HT₃ и агонист 5-HT_{1A}-рецепторов), эффективность которого, по данным двух мета-анализов, подвергается сомнению [1]. Соединения группы азапиронов, структурно родственные буспиرونу (гепирон, азапирон, тандоспирон, ипсапирон или лесопитрон), находятся на различных стадиях клинических испытаний (КИ) при ГТР [1]. Изучение агонистов 5-HT_{1A}, не являющихся производными азапирона, показало, что перспективное соединение PRX-00023, несмотря на его хорошую переносимость, не отличалось от плацебо по показателю тревожности в конечной точке, а для других соединений указанного ряда (TGFK08AA и TGW00AA (FKW00GA)) КИ не завершены [1]. Ряд антагонистов рецепторов 5-HT₆, такие как AVN-101 и AVN-397, находятся на начальных стадиях изучения: AVN-397 обладал анксиолитическими свойствами в исследованиях на животных, а AVN-101 прошел фазу I КИ [1]. Агомелатин, агонист рецепторов мелатонина-1/мелатонина-2 и антагонист 5-HT_{2C}-рецепторов, хорошо переносился и был потенциально эффективен только в небольшого размера выборках КИ [1].

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором центральной нервной системы (ЦНС). К числу рецепторов глутамата относятся ионотропные рецепторы (N-метил-D-аспартат (NMDA)), α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (AMPA)/каи-натные и метаботропные рецепторы (mGluR) [1]. В нескольких доклинических исследованиях сообщалось об анксиолитических эффектах модуляторов mGluR (LY354740 и аллостерический модулятор mGluR2 – JNJ-40411813 (ADX-71149)), однако в КИ не выявлено их преимуществ [1]. Рилузол (тормозящий высвобождение глутамата) проявил анксиолитическое действие в КИ, однако выборка была невелика (18 пациентов); аналог рилузла, трорилузол (BHV-4157), прошел III фазу испытаний, и хотя КИ были завершены, результаты не были опубликованы (NCT03829241) [1]. Исследования модуляторов AMPA в экспериментах на животных, включая РЕРА, главным образом в моделях подавления страха в потенциально опасной ситуации, продемонстрировали анксиолитические эффекты, однако дальнейшего развития исследования не получили [1]. Мемантин, антагонист NMDA-рецепторов, одобренный для лечения деменции, в КИ вызывал слабо выраженное улучшение у пациентов с ГТР и ОКР [1].

Дальнейший поиск средств терапии ГТР среди *ГАМК-ергических соединений* показал, что эффективность AZD7325, модулятора ГАМК_A-α-2-3-рецептора и PF-06372865, позитивного аллостерического модулятора ГАМК_A-рецепторов, не превышала уровень плацебо, в то время как BNC-210 (IW-2143) препятствовал активации миндалевидного тела по сравнению с плацебо и был сопоставим с лоразепамом у пациентов с ГТР [1]. В разработке находится несколько препаратов, включая SAGE-217-позитивный аллостерический модулятор ГАМК, который проходит III фазу КИ (лечение послеродовой депрессии) с целью оценки его применимости для лечения ГТР [1].

Соединения группы *триптаминов* (псилоцин и псилоцибин), производные фенилэтиламина (амфетамин и метамфетамин), а также каннабиноиды (предположительно влияющие на 5-HT_{1A}-рецепторы) обладают наркотическим потенциалом и не рассматриваются как клинически значимые противотревожные препараты. *Октопамин* (моногидроксильный аналог норадреналина), относящийся к моноаминам (как и серотонин, дофамин, норадреналин), мог бы рассматриваться как основа для разработки фармакологических средств терапии тревоги и депрессии, однако его эффективность ставится под сомнение, а кроме того, возможны побочные эффекты, включая повышенную агрессию и импульсивность [7]. *Нейростероиды* (нейроактивные стероиды – мифепристон (RU486) и РН94В, ингибитор прогестерона) модулируют возбудимость нейронов, взаимодействуя с ГАМК_A, NMDA и глутаматными рецепторами [1]. Мифепристон способен улучшить память, исполнительные функции и снизить тревожность лишь у испытуемых с более высоким исходным уровнем кортизола (но не с низким или нормальным его исходным уровнем), что указывает на необходимость дополнительной диагностики до начала терапии. Нейростероидный аэрозоль РН94В, вводимый интраназально (и/н), превосходил плацебо по критерию «снижение средних пиковых уровней симптомов социальной тревожности» [1].

Нейропептиды (окситоцин (ОТ), субстанция Р, нейропептид Y (NPY), аргинин-вазопрессин (АВП) и холецистокинин (ССК)) играют важную роль в модуляции страха и тревожности.

Результаты по ОТ неоднозначны: введение указанного нейрпептида (и/н) в двойном слепом плацебо-контролируемом КИ при однократном сеансе психотерапии арахнофобии ослабляло реакцию на лечение по сравнению с плацебо, однако имеются данные о положительном влиянии ОТ на тревожность в зависимости от контекста и частоты применения [1]. Исследования ОТ при социальном тревожном расстройстве (СТР) продемонстрировало увеличение миндалевидно-префронтальной активности и усиление просоциального поведения [1]. Данные о проведении в последние 5 лет КИ в активной фазе субстанции P, нейрпептида Y, антагонистов ССК отсутствуют [1]. В рандомизированном двойном слепом исследовании антагониста кортикотропин-релизинг-гормона (CRF-1) пексацерфонта (BMS-562086) при сравнении с эсциталопрамом и плацебо для лечения ГТР не выявлено различий с плацебо [1]. Известны антагонисты CRF-1 веруцерфонт (GSK561679) и эмицерфонт (GW876008), изучавшиеся при СТР (NCT00555139), а также соединение GW876008, прошедшее II фазу КИ у пациентов с ГТР [1], однако более успешными оказались результаты КИ пексацерфонта и веруцерфонта при нарушениях, связанных с употреблением алкоголя [1]. Изменение содержания орексина (гипокретина) – нейрпептида, участвующего в регуляции возбуждения, аппетита и бодрствования и реагировании на стресс, – обнаруживается при депрессии и тревоге [1]. Поскольку концентрация орексина повышена в спинномозговой жидкости (СМЖ) лиц с паническим расстройством, было высказано предположение о его анксиогенном действии, что инициировало интерес к физиологической роли рецепторов орексина-1 и орексина-2, а также антагонистов обоих подтипов рецепторов орексина для лечения ТР [1]. Суворексант, антагонист рецепторов орексина-1 и орексина-2, одобрен FDA для лечения первичной бессонницы и находится на этапе КИ (NCT02593682). В целом нейрпептиды являются многообещающим развивающимся направлением поиска средств терапии ТР [1].

Вазопрессин. Гормон задней доли гипофиза АВП наряду с периферическими (антидиуретическим и вазоконстрикторным) проявляет центральные эффекты, участвуя в модуляции реакций на стресс и в регуляции эмоций [8]. АВП способствует возникновению реакции избегания и развитию тревожноподобного поведения в стрессовой ситуации [9]. Выявлена связь ТР с повышенным уровнем АВП в плазме крови у пациентов с ПТСР, а также в СМЖ и плазме крови пациентов с ОКР. По некоторым данным, АВП принимает участие в патофизиологии индукции паники [10]. АВП реализует свои эффекты путем активации трех типов рецепторов: V_{1a} , V_{1b} , V_2 [9]. В ЦНС выявлены только рецепторы подтипов V_{1a} и V_{1b} [11], при этом V_{1a} является наиболее распространенным подтипом [12].

В головном мозге преобладает рецептор вазопрессина подтипа 1a (V_{1a}), участвующий в регуляции эмоций (тревога, агрессия) и социального поведения (создание пар) [13]. При остром и хроническом стрессе АВП, активируя рецепторы V_{1a} , усиливает реакцию на стресс (являющийся фактором риска ТР [14]) и способствует повышению уровня тревожности (УТ) и формированию депрессивноподобных состояний у грызунов. Блокада рецепторов вазопрессина V_{1a} и V_{1b} , нокадаун генов, нокаутирующий эффект или полиморфизм генов могут вызывать поведение, похожее на тревогу и депрессию [12]. С учетом этого и других фактов внимание исследователей сосредоточено на фармакологии V_{1a} -рецепторов [1].

Особенно высокая экспрессия V_{1a} -рецепторов выявлена в лимбической системе (в ее функции входит регуляция мотиваций, эмоций, поведенческих реакций, организация кратковременной и долговременной памяти, в том числе пространственной), гипоталамусе (осуществляет контроль режимов сна и бодрствования, управление эмоциями и др.) и стволе головного мозга (участвует в восприятии информации, полученной извне) [13]. Установлена локализация V_{1a} -рецепторов в гиппокампе [10].

Полагают, что АВП посредством V_{1a} -рецепторов миндалины контролирует эмоционально-аффективные аспекты боли [12]. У человека описана возможная связь между однонуклеотидными полиморфизмами в гене V_{1a} -рецепторов и чувствительностью к боли [12]. Следует отметить, что электрофизиологические эффекты АВП в центральном ядре миндалины (CeA) были опосредованы V_{1a} -, но не V_{1b} -рецепторами [12]. Известно, что миндалевидное тело связано двусторонними связями с префронтальной корой (ПФК), участвуя в оценке рисков опасность/вознаграждение у животных [15], и с гипоталамусом, что играет немаловажную роль в регуляции стрессовых

реакций, агрессии [15, 16]. У крыс с высоким УТ по сравнению с низкотревожными животными выявлено повышение числа V_{1a} -рецепторов в латеральной перегородке и паравентрикулярном ядре (Gouzenes L., 1999, цит. по [17]). Переднее паравентрикулярное ядро отдает проекции в лимбические области (преимущественно в супрахиазматическое ядро (SCN), которое связано с циркадным ритмом, тогда как заднее паравентрикулярное ядро посылает проекции в расширенную миндалину, включая ядро ложа конечной полоски (bed nucleus of stria terminalis, BNST) и центральное ядро миндалины, которые вовлечены в процессы возникновения тревоги и страха [18]. Кроме того, V_{1a} -рецепторы расположены в супраоптическом ядре в области нейронов, синтезирующих АВП [17].

Модуляция как социального поведения, так и тревожности с помощью V_{1a} -рецепторов вызвала интерес к их потенциалу в качестве новой терапевтической мишени для лечения психических расстройств, связанных со стрессом и сопутствующими ему тревогой и нарушениями социального поведения [19]. Полагают, что фармакологическое ингибирование V_{1a} -рецепторов в условиях «острого» введения уменьшает УТ; генетическая делеция V_{1a} -рецепторов вызывала как анксиолитические эффекты, так и снижение социальной функции у мышей-самцов [19]. Продемонстрированы безопасность и анксиолитическое действие антагониста рецептора V_{1a} SRX246 в экспериментальной модели ТР (NCT02922166), однако КИ указанного антагониста V_{1a} -рецепторов не проведены [1]. Сравнение эффектов антагониста рецепторов вазопрессина V_{1b} SSR149415 в рандомизированном двойном слепом КИ с эсциталопрамом, пароксетином и плацебо показало, что SSR149415 не отличался от плацебо по показателям исходов при ГТР [1], что подчеркивает приоритет изучения антагонистов V_{1a} -рецепторов.

С учетом изложенного выше целесообразен поиск соединений с противотревожным действием, которые характеризовались бы пептидергическими (с акцентом на V_{1a} -рецепторы) механизмами действия, что позволило бы расширить перечень активных соединений, сузить спектр побочных эффектов и снизить их выраженность [20]. Структурно родственные фрагменту АВП₆₋₉ соединения с прогнозируемым сродством к V_{1a} -рецепторам могли бы проявить свойства модуляторов УТ и регулировать способность к выработке условных рефлексов при аверсивном (болевым) подкреплении. Согласно ряду исследований (Sermasi E., 1998; Tanabe S., 1999, цит. по [17]), АВП₄₋₉ связывается с рецепторами V_{1a} вазопрессина. С использованием методов компьютерного моделирования (жесткий докинг) ранее было показано, что энергии взаимодействия (E) тетрапептидов N-Ас-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (I) и N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (II) с рецептором V_{1a} сопоставимы или ниже, чем для АВП₆₋₉. Таким образом, эти синтетические аналоги, вероятно, способны связываться с указанным рецептором [17].

Ранее было показано, что аналоги С-концевого фрагмента молекулы АВП N-Ас-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (I, 1,0 мкг/кг) и N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (II, 0,1; 1,0 и 10,0 мкг/кг) в условиях и/или введения крысам-самцам линии Wistar характеризовались высоким сходством по антидепрессивноподобному действию с референтным антидепрессантом флуоксетином. При наличии анксиолитических свойств соединения I и II были бы весьма перспективными кандидатами для дальнейшего их изучения, учитывая их коморбидность депрессии и ТР.

Экспериментально подтверждено, что депривация парадоксальной фазы сна (ДПФС) вызывала повышение УТ и КН, о чем свидетельствовало снижение числа выходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта, уменьшение перемещений в центральной части «открытого поля», КН в тестах Y-лабиринта и водного лабиринта Морриса у мышей-самцов C57BL/6J [21]. Учитывая изложенное выше, целесообразно было в сравнительных экспериментах на фоне ДПФС («естественная» модель повышенного УТ) оценить противотревожное действие тетрапептидов с использованием общепринятого теста освоения центральной части ранее необследованной камеры [22]. Помимо изучения специфического анксиолитического влияния в задаче исследования входила сравнительная оценка спектра, частоты развития и выраженности побочных эффектов: влияния на двигательную активность (ДА, тест актометрии), наличия атаксии, нарушений моторики и КН (с использованием методики выработки оперантной реакции (ОР)). Процедура выработки ОР позволяет оценить весь спектр потенциальных нежелательных эффектов, поскольку требует координации движений, хорошей моторики и сохранных когни-

тивных функций (КФ). Учитывая, что побочные эффекты соединений отчетливо проявляются в условиях патологии, определяли действие сопоставляемых образцов в модели стресса и депривации сна.

Цель данного исследования – изучение влияния тетрапептидов N-Ас-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (**I**, 1,0 мкг/кг) и N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (**II**, 1,0 мкг/кг) на уровень тревожности крыс в модели депривации сна и оценка потенциальных побочных эффектов указанных соединений на мнестические функции и уровень двигательной активности.

Материалы и методы исследования. Экспериментальная работа осуществлялась на основе принципов биоэтики. В исследование были включены половозрелые крысы-самцы ($n = 22$) линии Wistar массой тела 250–350 г (по 6–8 особей в группе). В соответствии с требованиями Санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006 животные содержались в стандартных условиях вивария и имели свободный доступ к пище и воде. После доставки из сектора биоиспытаний крыс метили водостойким маркером.

Исследования проводили в пять этапов (рис. 1).

Определение уровня тревожности лабораторных крыс. УТ определяли, помещая животных поодиночке в камеры многоканального актометра «Универсал 22-32» (Республика Беларусь) размерами 32 × 22 × 19 см с подстилкой, кормушкой, поилкой. «Универсал 22-32» работает под управлением ПЭВМ с использованием пакета программ Mouse Statistic; разрешение сетки сканирования – 12 × 8; шаг сетки – 2,54 см, периодичность съема информации – 0,1 с. Частоту посещения крысами центрального квадрата (ЦК) актометра оценивали за 60 мин до регистрации [23]. Переходом в ЦК являлось условное пересечение линии границы зоны при входе в нее. Для устранения ложных срабатываний при постоянном нахождении объекта на границе использовали фильтр, который отсеивает все пересечения, происходящие чаще, чем через 0,5 с, и все перемещения, при которых модуль вектора перемещения был менее одной клетки. Известно, что грызуны стремятся избегать открытых, потенциально опасных мест, выбирая в качестве предпочитаемых боковые и угловые зоны («тигмотаксис») [21, 24]. Актометрию использовали в качестве простого и удобного метода, способного заменить тест «Открытое поле» (использующийся для оценки УТ по критерию «время, проведенное в центральной части установки, где животное гипотетически наиболее уязвимо») [22]. С целью оценки сопоставимости групп (во избежание систематической ошибки, связанной с различиями индивидуальной чувствительности) определяли

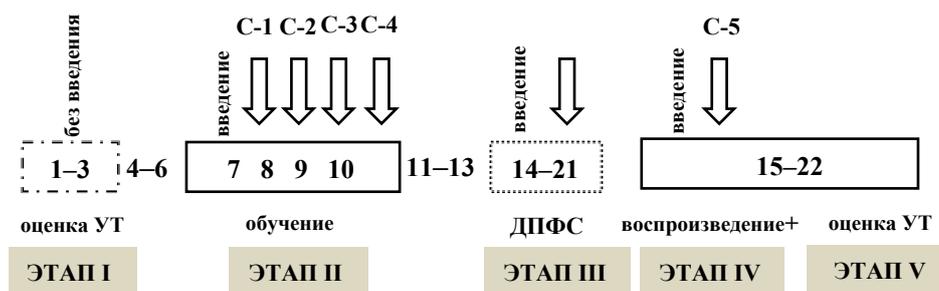


Рис. 1. Схема введения исследуемых образцов при оценке их влияния на уровень тревожности (УТ), общую двигательную активность (ОДА) и когнитивные функции (КФ) (в оперантных камерах) крыс-самцов линии Wistar: 1–22 – экспериментальные дни, дни оценки УТ и ОДА (1–3-е и 15–22-е сутки), дни выработки (7–10-е сутки) и воспроизведения оперантных реакций (ОР) на фоне депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС) (14–21-е сутки): четыре введения за 30 мин до выработки ОР; пятое введение – за 5–25 мин до ДПФС; шестая инъекция – за 30 мин до воспроизведения ОР и за 110 мин до оценки УТ; С-1–С-5 – сеансы 1–5 в оперантных камерах. Здесь и ниже: **I** – N-Ас-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (1,0 мкг/кг), **II** – N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (1,0 мкг/кг), и/н

Fig. 1. Scheme for introducing the studied samples when assessing their effect on the level of anxiety (LA), general physical activity (GPA), and (cognitive functions) CF of male Wistar rats (in operant chambers): 1–22 – experiment days, assessment days of LA and GPA (1–3 and 15–22 days) working days (7–10 days; four injections) and reproduction of operant reactions (OR) against the background of paradoxical sleep phase deprivation (REM sleep deprivation) (14–21 days): four injections – 30 minutes before of the OR; the fifth injection – 5–25 minutes before REM sleep deprivation; the sixth injection – 30 minutes before OR reproduction and 110 minutes before LA assessment; S-1–S-5 – sessions 1–5 in operant chambers. Here and below: **I** – N-Ас-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (1.0 µg/kg), **II** – N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (1.0 µg/kg), i. n.

число особей с низким УТ, проводящих в «опасном» ЦК не менее 3,0 % от общего времени нахождения в актометре (НУТ). Такой подход позволял исключить животных с исходно высоким УТ (проявление *state anxiety* – базовой тревожности). У особей с НУТ высокий УТ индуцирован стрессовым воздействием в использованной нами модели (*state anxiety* – ситуативная тревожность). Определяли следующие показатели: *D*, % – доля в популяции животных, которые проводили в ЦК ≥ 10 % от времени нахождения в камере актометра; *T*, % – продолжительность пребывания в ЦК в процентах от времени нахождения в камере актометра. Осуществляли регистрацию общей ДА (ОДА, усл. ед. – сумма движений в горизонтальной и вертикальной плоскостях). Эксперименты проводили в утренние и дневные часы (9.00–13.00). Результаты утренних и дневных измерений суммировали, что является допустимым при изучении поведения животных в оперантных камерах [25].

Оценку УТ на *этапе I* проводили до 1-го сеанса обучения (до введения исследуемых образцов), повторное определение УТ (*этап V*) – через 20 мин после 5-го сеанса изучения ОР в оперантных камерах для мониторинга эмоциональной устойчивости особей сопоставляемых групп.

Нарушения цикла «сон–бодрствование» (этап III) индуцировали 24-часовой ДПФС по D. Jouvet и соавт. (1964): животных, прошедших 4 сеанса обучения, помещали на 24 ч в наполненный водой бассейн, оснащенный площадками диаметром 6 см, на которых крысы могли свободно сидеть. Площадки выступали на 1,5–2 см над поверхностью воды. При наступлении сна мышцы животного расслаблялись и крыса падала в воду.

На *этапах II, IV* изучали поведение крыс в оперантных камерах (Морозов И. С., 2000, цит. по [23]). На *этапе II* (сеансы 1–4) 4 дня подряд изучали выработку ОР в отсутствие нарушений цикла «сон–бодрствование»; *этап IV* (сеанс 5, воспроизведение ОР) осуществляли непосредственно после ДПФС. Оперантное поведение грызунов, сопряженное с выработкой ОР нажатия на рычаг, оценивали в режиме FR1 в оперантных камерах с двумя рычагами. Эксперименты проводили с использованием аппаратного комплекса The Lafayette Instrument Modular Test Chamber, Animal Behaviour Environment Test System, Sound Attenuation Chamber (фирма The Lafayette Instrument, США) по ранее описанной методике [23]. Аверсивная стимуляция обеспечивалась электрокожным раздражением конечностей через решетку электродного пола камеры. Если крыса не нажимала на педаль, то через каждые 1000 мс подавалось электрокожное раздражение. В том случае, если крыса манипулировала педалью во время действия электрического тока, аверсивную стимуляцию немедленно прерывали и продолжительность электрокожного воздействия на лабораторных грызунов, обучившихся манипулировать рычагами, сокращали. Если крыса осуществляла манипуляцию любым из рычагов до подачи электрического тока, это отсрочивало удар током. Эффективность оперантного поведения определяли по критериям «число снижения ударов током относительно исходного уровня» и «снижение числа ударов током относительно исходного уровня» (в 1-м сеансе) – Δn , % [23]. Животным групп КГ, ОГ-1 и ОГ-2 предъявлялось 59 электроболевого сочетаний. Сила тока при проведении 1–4-го сеансов составляла $3,6 \pm 0,2$ мА, при проведении 5-го – 0,4 мА.

Особям контрольных групп назначали растворитель (дистиллированная вода – ДВ) и/н (КГ, $n = 6$), крысам основных групп (ОГ-1, ОГ-2 $n = 8$ в каждой группе) вводили тетрапептиды N-Ac-D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ (**I**, 1,0 мкг/кг, и/н) и N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (**II**, 1,0 мкг/кг, и/н). В условиях и/н применения АВП проникает в мозг непосредственно через проекции обонятельного и тройничного нервов [26] (с учетом этого и был выбран и/н путь введения его синтетических аналогов). Соединения **I** и **II** были синтезированы в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси [17]. Тетрапептиды и ДВ крысам группы КГ применяли в дозе 1 мкл/10 г массы тела, что не превышает допустимый объем [27]. ДВ и тетрапептиды применяли 6-кратно: 4-кратно в дни обучения, за 30 мин до высадки в оперантные камеры (*этап II*); пятое введение – за 5–25 мин до ДПФС (*этап III*) и шестую инъекцию – перед воспроизведением ОР, за 30 мин до помещения в установку The Lafayette Instrument Modular Test Chamber или за 110 мин до оценки УТ (*этап IV*) (рис. 1).

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Biostat 4.03 (Glantz S. A., 1998). Для сравнения независимых выборок использо-

вали критерий Крускала–Уоллиса, для сравнения зависимых выборок – ранговый критерий Фридмана и критерий Уилкоксона. Анализ качественных данных проводили с использованием критерия z. Данные представлены в виде $X \pm S_x$.

Результаты и их обсуждение. Известно, что при формировании групп грызунов существует вероятность неравномерного исходного распределения особей с характерными поведенческими паттернами (в частности, с тревожными реакциями) [28]. Оценка УТ грызунов показала отсутствие статистически значимых исходных различий между группами сравнения на *этапе I* (табл. 1; рис. 2, *a, b*), что позволяло снизить вероятность некорректной трактовки результатов. Каких-либо изменений доли лабораторных грызунов с НУТ в КГ после 5 сеансов в оперантных камерах и ДПФС не выявлено, а введение **II** повышало долю крыс Wistar с НУТ до максимально возможного уровня – 100 % (см. табл. 1). Статистически значимое анксиолитическое действие **II** подтверждается данными, приведенными на рис. 2, *a*. Тетрапептид **II** повышал ($p < 0,05$) относительно исходного уровня долю животных в популяции, которые проводили в ЦК ≥ 10 % от времени нахождения в камере актометра (D , %) (рис. 2, *a*).

Таблица 1. Результаты типирования и изменения УТ крыс линии Wistar (*этапы I и V*)

Table 1. Results of typing and changes in the anxiety level of Wistar rats (*stages I and V*)

Группа (доза, путь введения)	Число животных в группе	НУТ, n (%)	
		Этап I	Этап V
КГ-1 (ДВ, и/н)	6	5 (83,3)	5 (83,3)
ОГ-1 (I, 1,0 мкг/кг, и/н)	8	8 (100,0)	8 (100,0)
ОГ-2 (II, 1,0 мкг/кг, и/н)	8	6 (75,0)	8 (100,0)

Примечание. УТ определяли на основании данных о частоте посещения крысами центрального квадрата актометра за 60 мин актометрии: НУТ (низкий УТ) – $>3,0$ %.

В КГ продолжительность пребывания в ЦК в процентах от времени нахождения в камере актометра при повторном измерении возросла в 1,8 раза в сравнении с первоначальными результатами, в ОГ-1 – несколько снизилась (0,8 от исходного уровня), а в ОГ-2 повысилась в 2,5 раза, что указывало на более выраженное освоение крысами «опасной» зоны ЦК (рис. 2, *b*).

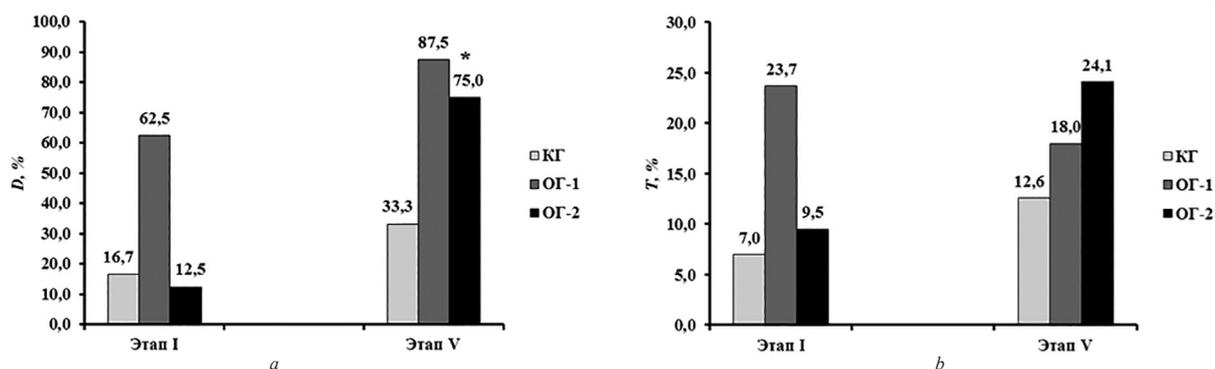


Рис. 2. Влияние **I** (1,0 мкг/кг, и/н), **II** (1,0 мкг/кг, и/н) на частоту посещения крысами центрального квадрата (ЦК) актометра за 60 мин актометрии на *этапе V* в сравнении с *этапом I* (*a* – доля животных в популяции, которые проводили в ЦК ≥ 10 % от времени нахождения в камере актометра (D , %), различия статистически значимы, $p < 0,05$ (* – в сравнении с ОГ-2 на *этапе I*, критерий z); *b* – продолжительность пребывания в ЦК от времени нахождения в камере актометра (T , %). Здесь и далее: КГ (ДВ, и/н, $n = 6$), ОГ-1 (**I**; 1,0 мкг/кг, и/н; $n = 8$); ОГ-2 (**II**; 1,0 мкг/кг, и/н; $n = 8$)

Fig. 2. Effect of **I** (1.0 µg/kg, i. n.), **II** (1.0 µg/kg, i. n) on the duration of stay in the central square (CS) of the actimeter for 60 minutes of actimetry in Wistar rats at research *stage V* compared to *stage I* (*a* – proportion of animals in the population that had spent ≥ 10 % of time in the actimeter chamber in the CS (D , %), differences are statistically significant, $p < 0.05$ (* – in comparison with EG-2 at *stage I*, z criterion); *b* – duration of stay in the central square of the time spent in the actimeter chamber (T , %). Here and further: CG (DW, i. n.; $n = 6$), EG-1 (**I**; 1.0 µg/kg, i. n.; $n = 8$); EG-2 (**II**; 1.0 µg/kg, i. n.; $n = 8$)

На следующих этапах оценивали возможные побочные эффекты **I** и **II** – седативный (по уровню ОДА) и негативный мнемотропный (по КН).

Оценка уровня ДА в ходе 60-минутной актометрии на *этапах I* и *V* не продемонстрировала существенных межгрупповых различий (рис. 3), что свидетельствовало об отсутствии негативного побочного седативного действия у **I** (1,0 мкг/кг) и **II** (1,0 мкг/кг – в дозе, вызывающей анксиолитический эффект при введении **II**).

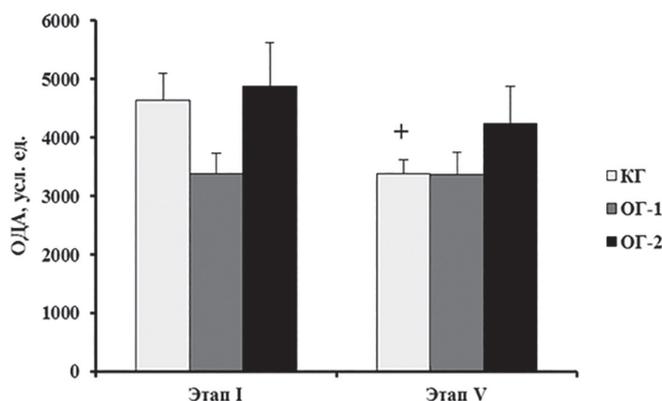


Рис. 3. Влияние **I** (1,0 мкг/кг, и/н), **II** (1,0 мкг/кг, и/н) на общую двигательную активность (ОДА) крыс линии Wistar в камере за 60 мин актометрии на *этапах I* и *V*; + – различия статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с *этапом I*, критерий Уилкоксона

Fig. 3. Effect of **I** (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i/n), **II** (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i/n) on the overall motor activity in Wistar rats in the chamber during 60 minutes of actimetry at *stages I* and *V*; + – the differences are statistically significant ($p < 0.05$) in comparison with *stage I*, the Wilcoxon criterion

При изучении влияния тетрапептидов на КФ принимали во внимание данные исходного УТ в группах (см. табл. 1), поскольку выявлена нелинейная связь УТ и способности к выработке ОР [23].

В период обучения (*этап II*, сеансы 1–4) **I** и **II** существенно не снижали число пропущенных ударов током и показатель Δn (%) как в сравнении с исходным уровнем, так и относительно уровня в КГ (табл. 2, рис. 4, а). В КГ крысы с НУТ обучались несколько хуже ($p > 0,05$), чем грызуны неранжированной популяции.

Тот факт, что позитивного влияния тетрапептидов и препарата сравнения на оперантное поведение крыс Wistar неранжированной популяции и особей с НУТ на *этапе II* не выявлено, можно объяснить описанным в литературе отсутствием эффекта ноотропов в условиях «нормы» (В. Г. Скребицкий, 2008, и др.). Нейропептиды в условиях экзогенного введения восстанавливают функцию только при ее нарушении (в частности, аргинин-вазопрессин у человека чаще проявляет мнемотропные свойства в условиях нарушенной памяти, чем в норме) [8].

Т а б л и ц а 2. Влияние тетрапептидов **I**, **II** на динамику выработки оперантных реакций у крыс

Table 2. Effect of tetrapeptides **I**, **II** on the dynamics of production of operant reactions in rats

Группа	Число пропущенных ударов током				
	Этап II				Этап IV, сеанс 5
	Сеанс 1	Сеанс 2	Сеанс 3	Сеанс 4	
КГ (ДВ, и/н; $n = 6$) к уровню в К-1 (%) / в сеансе 1 (%)	42,8 ± 1,4 100/100	43,0 ± 1,9 100/100,5	41,2 ± 2,2 100/96,3	34,7 ± 5,1 100/81,1	33,3 ± 4,6 ⁰ 100/77,8
ОГ-1 (I , 1,0 мкг/кг, и/н; $n = 8$) к уровню в К-1 (%) / в сеансе 1 (%)	47,0 ± 1,6 109,8/100	44,5 ± 2,1 103,5/94,7	41,9 ± 2,9 101,7/89,1	40,9 ± 5,1 117,9/87,0	32,6 ± 5,4 ^{x0+*} 97,9/69,4
ОГ-2 (II , 1,0 мкг/кг, и/н; $n = 8$) к уровню в К-1 (%) / в сеансе 1 (%)	48,5 ± 1,3 113,3/100	46,6 ± 2,3 108,4/96,1	47,4 ± 2,2 115,0/97,7	45,3 ± 2,7 130,5/93,4	33,9 ± 5,1 101,8/69,9

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с сеансами 1 (х, критерий Фризмана с последующей обработкой по критерию Ньюмена–Кейлса), 2 (0), 3 (+), 4 (*).

На *этане IV* (сеанс 5) после введения **I** и **II** динамика снижения числа пропущенных ударов током относительно исходного уровня Δn (сеанс 1) была более выраженной, чем в контроле, на 32 % (**I**) ($p < 0,05$), 31 % (**II**) и 22 % (КГ) (рис. 4, *a*). Учитывая отсутствие статистически значимых изменений в контроле, и то, что препарат **I** оказывал статистически достоверное облегчающее действие на воспроизведение ОР после 24-часовой ДПФС, указанные изменения расцениваются как позитивное мнемотропное действие **I**. В группе животных, которым вводили **I**, отмечено статистически значимое снижение числа полученных электроболевых подкреплений в сеансе 5 (непосредственно после ДПФС) по сравнению с уровнем не только в сеансе 1 ($p < 0,05$), но и в сеансах 2 ($p < 0,05$), 3 ($p < 0,05$), 4 ($p < 0,05$) (см. табл. 2, рис. 4, *a*), тогда как в КГ статистически достоверное уменьшение значений указанного критерия отмечалось лишь в сравнении с сеансом 2 ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 4, *a*). Это подтверждает улучшение КФ на фоне **I**. У крыс, получавших **II**, статистически значимого снижения числа пропущенных ударов током (табл. 2, рис. 4, *a*) на фоне нарушений цикла «сон–бодрствование» в сравнении с сеансами 1–4 не выявлено (рис. 4, *a*). **II** не влиял на динамику снижения Δn в сравнении с КГ, что указывало на отсутствие у него негативного побочного действия в отношении мнестических функций.

Известно, что не только патологическое повышение УТ [29], но и его снижение в сравнении с нормой [30] препятствовало успешному обучению. В опытах на крысах с НУТ повреждающее влияние ДПФС было еще более выраженным, чем у крыс КГ неранжированной популяции: у последних отмечались статистические значимые различия по меньшей мере с сеансом 2, тогда как у первых (КГ, НУТ) не было существенного улучшения в сеансе 5 в сравнении с сеансами 1–4. У грызунов КГ (НУТ) эффективность обучения была ниже, чем у крыс КГ неранжированной популяции в сеансе 5 или при воспроизведении ОР ($\Delta n = -0,14$ и $\Delta n = -0,22$ соответственно) (рис. 4, *b*).

Для объективного сопоставления эффектов соединений **I**, **II** с контролем были проанализировано их действие у грызунов с НУТ (рис. 4, *b*). В сеансе 5 (после ДПФС) введение **I** облегчало, а введение **II** не оказывало влияния на воспроизведение ОР крыс линии Wistar с НУТ в сравнении с сеансом 1 ($p < 0,05$) (рис. 4, *b*).

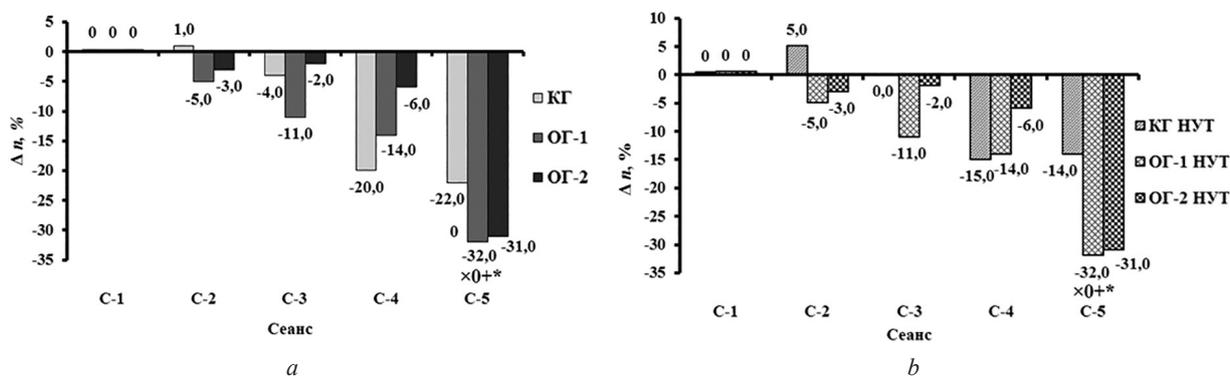


Рис. 4. Влияние **I** (1,0 мкг/кг, и/н), **II** (1,0 мкг/кг, и/н) на динамику снижения числа пропущенных ударов током у крыс линии Wistar неранжированной популяции (*a*) и особей с низким УТ (*b*); Δn , % – снижение числа ударов током относительно исходного уровня (в сеансе 1 обучения): С-1–С-5 – сеансы 1–5. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с сеансами 1 (×, критерий Фридмана с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена–Кейлса), 2 (0), 3 (+), 4 (*)

Fig. 4. Effect of **I** (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i. n.), **II** (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i. n.) on the dynamics of reduction in the number of missed electric shocks in Wistar rats of the unranked population (*a*) and in rats with a low level of anxiety (*b*); Δn , % – reduction in the number of electric shocks relative to the initial level on the first session of training: S-1–S-5 – sessions 1–5. Differences are statistically significant compared ($p < 0.05$) to the level in sessions 1 (×, the Friedman criterion with subsequent data processing by the method of aposteriori comparisons according to the Newman–Keiles criterion), 2 (0), 3 (+), 4 (*)

Тревога и страх – древнейшие эмоции, повышающие шансы организма на выживание, – регулируются теми же мозговыми структурами (гиппокамп и миндалина), что и способность запоминать новую информацию и оценивать формальную новизну действующих стимулов [31]. Экспрессия V_{1a} -рецепторов в гиппокампе предполагает их потенциальную роль в процессах обучения и запоминания [10]. Установлено, что рецепторы V_{1a} экспрессируются в зубчатой из-

вилине, а также в полях CA1–CA3 гиппокампа [11]. С этими данными хорошо согласуются сведения о том, что применение вазопрессина усиливает синаптическую передачу и индуцирует долговременную потенциацию (LTP) в области CA1 и зубчатой извилине [11]. При оценке способности к пространственному обучению показано, что мыши с нокаутом генов V_{1a} -рецепторов (но не мыши с нокаутом генов V_{1b} -рецепторов) демонстрировали ухудшение пространственной памяти по сравнению с мышами дикого типа в 8-рукавном радиальном лабиринте [11], что указывает на важную роль рецепторов V_{1a} в формировании рабочей памяти или в обеспечении пространственной памяти [11] и хорошо согласуется с полученными нами данными об улучшении обучаемости крыс на фоне введения соединения **I**.

В нашем исследовании показано, что соединение **I** облегчало, а соединение **II** не оказывало нарушающего влияния на воспроизведение ОР крысами Wistar (как особой неранжированной популяции, так и крыс с НУТ), а отсутствие КН на фоне **I** и **II** является их важным преимуществом в сравнении с известными анксиолитиками. Общеизвестным является факт нарушения БД мнестических функций. Изучение влияния анксиолитика буспилона (0,5; 1,0 и 5,0 мг/кг), селективного анксиолитика афобазола (1, 5 и 10 мг/кг) и ноотропов с анксиолитическими свойствами пирацетама (100, 300 и 500 мг/кг) и ноопепта (0,5; 1,0 и 5,0 мг/кг) на выработку ОР показало, что афобазол либо не влиял, либо снижал (до 5 мг/кг) двигательную и исследовательскую активность ($p < 0,05$); буспирон (5 мг/кг) снижал эффективность обучения ($p < 0,05$); пирацетам облегчал выработку ОР в дозе 100,0 мг/кг ($p < 0,05$) и затруднял в дозе 500 мг/кг ($p < 0,05$), в которой отмечен переход ноотропного действия пирацетама в анксиолитическую активность; ноопепт облегчал выработку ОР в дозе 0,1 мг/кг ($p < 0,05$), но не в дозе 0,5 мг/кг («анксиолитическая» доза ноопепта) [32].

Полагают, что у лиц без исходной патологии УТ тревожное состояние, вызванное электрошоком, снижает эффективность обработки информации или скорость ответной реакции [33]. В исследовании, в котором уровнем *state anxiety* испытуемых манипулировали с помощью угрозы непредсказуемого удара электрическим током (хорошо зарекомендовавший себя трансляционный метод индукции тревоги, имитирующий симптомы ТР), отмечены нарушения рабочей памяти [33]. Поскольку в наших экспериментах исходно значительную часть животных составляли особи с НУТ, можно предположить усиление у них тревоги вследствие стрессирующего аверсивного воздействия по типу *state anxiety* (ситуационная тревога) и нарушения рабочей памяти согласно [33]. Статистически значимое позитивное мнемотропное влияние **I** в этом случае может указывать на его потенциальную эффективность при повышении ситуационной тревожности (на фоне таких вызывающих беспокойство конкретных событий, как смена места жительства, проблемы в семье, увольнение с работы и т. д.), что способно серьезно повысить качество жизни лиц с ТР.

Полученные данные указывают на целесообразность дальнейших исследований анксиолитического действия **II** и изучение возможных мнемотропных эффектов **I**, который, по-видимому, характеризуется селективным облегчающим действием на КФ.

Заключение. В экспериментах на крысах-самцах линии Wistar изучено влияние синтетических производных аргинин-вазопрессина (тетрапептидов N-Ас-DСер-Pro-DArg-Gly-NH₂ (**I**, 1,0 мг/кг, и/н), N-Ас-Тгр-Pro-Arg-Gly-NH₂ (**II**, 1,0 мг/кг, и/н) на динамику УТ и способность к воспроизведению на фоне 24-часовой ДПФС ОР у крыс. N-Ас-Тгр-Pro-Arg-Gly-NH₂ статистически значимо ($p < 0,05$) снижал УТ крыс, подвергшихся стрессу, увеличивая в популяции долю особей, которые проводили в ЦК камеры актометра не менее 10 % от общей продолжительности актометрии. Статистически достоверное ($p < 0,05$) корректорное влияние на способность к воспроизведению выработанной ОР нажатия на педаль у грызунов (крысы линии Wistar неранжированной популяции и особи линии Wistar с низким УТ), подвергшихся ДПФС, оказывал олигопептид N-Ас-DСер-Pro-DArg-Gly-NH₂. Таким образом, оба изученных соединения не вызвали когнитивных нарушений, а N-Ас-DСер-Pro-DArg-Gly-NH₂ улучшал мнестические функции на фоне ДПФС. Результаты оценки уровня общей двигательной активности свидетельствовали об отсутствии побочного седативного действия у **I** (1,0 мг/кг) и **II** (1,0 мг/кг – в дозе, вызывающей анксиолитический эффект при введении **II**). Полученные данные указывают на анксиолитическое действие N-Ас-Тгр-Pro-Arg-Gly-NH₂, позитивное мнемотропное влияние N-Ас-DСер-Pro-DArg-Gly-NH₂ и низкую вероятность развития побочных эффектов в отношении центральной нервной системы на фоне их применения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options / A. Garakani [et al.] // *Front. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 595584. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
2. Anxiety disorders / B. W. Penninx [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, N 10277. – P. 914–927. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
3. Федин, А. И. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике / А. И. Федин // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32, № 2 (прил.). – С. 35–41.
4. Об утверждении клинических протоколов: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 нояб. 2022 г., № 108 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Минск, 2023. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339960p>. – Дата доступа: 25.10.2023.
5. Goldschen-Ohm, M. P. Benzodiazepine modulation of GABA_A Receptors: A mechanistic perspective / M. P. Goldschen-Ohm // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, N 12. – Art. 1784. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>
6. Фармакологические мишени и механизм действия антипсихотических средств в рамках нейрхимической теории патогенеза шизофрении / К. Ю. Калитин [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2021. – Т. 107, № 8. – С. 927–954.
7. Octopamine neuron dependent aggression requires dVGLUT from dual-transmitting neurons / L. M. Sherer [et al.] // *PLoS Genet*. – 2020. – Vol. 16, N 2. – P. e1008609. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008609>
8. Белокоскова, С. Г. Нейропептид вазопрессин и процессы памяти / С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 3–12.
9. Rigney, N. Modulation of social behavior by distinct vasopressin sources / N. Rigney, G. J. de Vries, A. Petrulis // *Front. Endocrinol.* – 2023. – N 14. – Art. 1127792. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1127792>
10. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions / N. Egashira [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 109, N 1. – P. 44–49. <https://doi.org/10.1254/jphs.08r14fm>
11. Arginine vasopressin ameliorates spatial learning impairments in chronic cerebral hypoperfusion via V_{1a} receptor and autophagy signaling partially / C. Yang [et al.] // *Trans. Psychiatry*. – 2017. – N 7. – P. e1174. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.121>
12. Cragg, B. Differential contributions of vasopressin V_{1A} and oxytocin receptors in the amygdala to pain-related behaviors in rats / B. Cragg, J. Guangchen, V. Neugebauer // *Mol. Pain*. – 2016. – Vol. 12. – Art. 1744806916676491. <https://doi.org/10.1177/1744806916676491>
13. Vasopressin 1A (V_{1A}) Receptor antagonists reduce anxiety in marmosets / T. Wallace [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 87, N 9, suppl. – P. S239. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.620>
14. Tye, K. M. Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models / K. M. Tye, K. Deisseroth // *Nature Rev. Neurosci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 251–266. <https://doi.org/10.1038/nrn3171>
15. Роль миндалевидного тела в социальном поведении [Электронный ресурс] // *Биомолекула*. – М., 2021. – Режим доступа: <https://biomolecula.ru/articles/rol-mindalevidnogo-tela-v-sotsialnom-povedenii>. – Дата доступа: 25.10.2023.
16. Amygdala and hypothalamus: Historical overview with focus on aggression / F. V. Gouveia [et al.] // *Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 85, N 1. – P. 11–30. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy635>
17. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина [и др.] // *Биорг. химия*. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357–370.
18. Barson, J. R. The paraventricular nucleus of the thalamus is an important node in the emotional processing network / J. R. Barson, N. R. Mack, W.-J. Gao // *Front. Behav. Neurosci.* – 2016. – Vol. 14. – Art. 598469. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.598469>
19. Inhibition of vasopressin V_{1a} receptors in the medioventral bed nucleus of the stria terminalis has sex- and context-specific anxiogenic effects / N. Duque-Wilckens [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 110, pt. A. – P. 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.018>
20. Фомин, А. В. Тревога и депрессия у пациентов в хирургическом стационаре / А. В. Фомин, А. А. Кирпиченко, Ф. А. Фомин // *Вестн. ВГМУ*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 139–145.
21. Treadmill exercise ameliorates chronic REM sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in C57BL/6 J mice / F. Tai [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2020. – Vol. 164. – P. 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.025>
22. Lezak, K. R. Behavioral methods to study anxiety in rodents / K. R. Lezak, G. Missig, W. A. Carlezon Jr // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2017. – Vol. 19, N 2. – P. 181–191. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon>
23. Кравченко, Е. В. Влияние уровня тревожности на эффективность оперантной деятельности крыс / Е. В. Кравченко, Н. М. Синкевич // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2008. – № 2. – С. 20–25.
24. Tuckerand, L. B. Measuring anxiety-like behaviors in rodent models of traumatic brain injury / L. B. Tucker, J. T. McCabe // *Front. Behav. Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – Art. 682935. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.682935>
25. Task-dependent differences in operant behaviors of rats with acute exposure to high ambient temperature: A potential role of hippocampal dopamine reuptake transporters / S.-F. Chen [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – Art. 15. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00015>
26. Yao, S. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action / S. Yao, K. M. Kendrick // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, N 2. – Art. 323. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020323>
27. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным / А. Е. Кательникова [и др.] // *Лабораторные животные для научных исследований*. – 2019. – № 2. – Ст. 9.
28. Individual differences in male rats in a behavioral test battery: a multivariate statistical approach / D. D. Feyissa [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2017. – Vol. 11. – Art. 26. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00026>
29. Moriya, J. Interactive effects trait and state anxiety on visual spatial working memory capacity / J. Moriya // *Psychologia*. – 2020. – Vol. 62, N 1. – P. 29–45. <https://doi.org/10.2117/psychoc.2020-B003>

30. Spontaneously hypertensive rats vs. Wistar Kyoto and Wistar rats: An assessment of anxiety, motor activity, memory performance, and seizure susceptibility / J. Tchekalarova [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2023. – Vol. 269. – Art. 114268. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114268>

31. Нехорошкова, А. Н. Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления / А. Н. Нехорошкова, А. В. Грибанов, Ю. С. Джос // *Экология человека.* – 2014. – № 6. – С. 47–54.

32. Уянаев, А. А. Влияние ноопепта и афобазола на формирование невроза приобретенной беспомощности у крыс / А. А. Уянаев, В. П. Фисенко, Н. К. Хитров // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2003. – Т. 136, № 8. – С. 187–189.

33. State anxiety reduces working memory capacity but does not impact filtering cost for neutral distracters / R. T. Ward // *Psychophysiology.* – 2020. – Vol. 57, N 10. – P. e13625. <https://doi.org/10.1111/psyp.13625>

References

1. Garakani A., Murrough J. W., Freire R. C., Thom R. P., Larkin K., Buono F. D., Iosifescu D. V. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, vol. 11, art. 595584. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.595584>

2. Penninx B. W., Pine D. S., Holmes E. A., Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10277, pp. 914–927. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)

3. Fedin A. I. Anxiety and depressive disorders in general practice. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2022, vol. 32, no. 2 (suppl.), pp. 35–41 (in Russian).

4. On approval of clinical protocols: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, November 8, 2022, No. 108. *National legal Internet portal of the Republic of Belarus*. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339960p> (accessed 25.10.2023) (in Russian).

5. Goldschen-Ohm M. P. Benzodiazepine modulation of GABA_A receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 12, art. 1784. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>

6. Kalitin K. Yu., Spasov A. A., Mukha O. Yu., Pridvorov G. V., Lipatov V. A. Pharmacological targets and the mechanism of action of antipsychotic agents in the framework of the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian Physiological Journal named after I. M. Sechenov], 2021, vol. 107, no. 8, pp. 927–954 (in Russian).

7. Sherer L. M., Catudio Garrett E., Morgan H. R., Brewer E. D., Sirrs L. A. [et al.]. Octopamine neuron dependent aggression requires dVGLUT from dual-transmitting neurons. *PLoS Genetics*, 2020, vol. 16, no. 2, p. e1008609. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008609>

8. Belokoskova S. G., Tsikunov S. G. Neuropeptide vasopressin and memory process. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy], vol. 12, no. 3, pp. 3–12 (in Russian).

9. Rigney N., de Vries G. J., Petrulis A. Modulation of social behavior by distinct vasopressin sources. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, no. 14, art. 1127792. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1127792>

10. Egashira N., Mishima K., Iwasaki K., Oishi R., Fujiwara M. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2009, vol. 109, no. 1, pp. 44–49. <https://doi.org/10.1254/jphs.08r14fm>

11. Yang C., Zhang X., Gao J., Wang M., Yang Z. Arginine vasopressin ameliorates spatial learning impairments in chronic cerebral hypoperfusion via V_{1a} receptor and autophagy signaling partially. *Translational Psychiatry*, 2017, no. 7, p. e1174. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.121>

12. Cragg B., Guangchen J., Neugebauer V. Differential contributions of vasopressin V_{1A} and oxytocin receptors in the amygdala to pain-related behaviors in rats. *Molecular Pain*, 2016, vol. 12, art. 1744806916676491. <https://doi.org/10.1177/1744806916676491>

13. Wallace T., Steinfeld T., Poffe A., Pavoni V., Gerrard Ph. A., Martin W. J. Vasopressin 1A (V_{1A}) receptor antagonists reduce anxiety in marmosets. *Biological Psychiatry*, 2020, vol. 87, no. 9, suppl., p. S239. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.620>

14. Tye K. M., Deisseroth K. Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, vol. 13, pp. 251–266. <https://doi.org/10.1038/nrn3171>

15. The role of the amygdala in social behavior. *Biomolecula*. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/rol-mindalevidnogo-tela-v-sotsialnom-povedenii> (accessed 25.10.2023) (in Russian).

16. Gouveia F. V., Hamani C., Fonoff E. T., Brentani H., Alho E. J. L., de Moraes R. M. C. B., de Souza A. L., Rigonatti S. P., Martinez R. C. R. Amygdala and hypothalamus: Historical overview with focus on aggression. *Neurosurgery*, 2019, vol. 85, no. 1, pp. 11–30. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy635>

17. Borodina K. V., Savanets O. N., Pustyl'ga E. S., Martinovich V. P., Kravchenko E. V., Ol'gomets L. M., Golubovich V. P. Synthesis and investigation of the antidepressant properties of novel analogs of arginine-vasopressin. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic chemistry], 2022, vol. 48, no. 3, pp. 357–370 (in Russian).

18. Barson J. R., Mack N. R., Gao W.-J. The paraventricular nucleus of the thalamus is an important node in the emotional processing network. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2016, vol. 14, art. 598469. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.598469>

19. Duque-Wilckens N., Steinman M. Q., Laredo S. A., Hao R., Perkeybile A. M., Bales K. L., Trainor B. C. Inhibition of vasopressin V_{1a} receptors in the medioventral bed nucleus of the stria terminalis has sex- and context-specific anxiogenic effects. *Neuropharmacology*, 2016, vol. 110, pt. A, pp. 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.018>

20. Fomin A. V., Kirpichenko A. A., Fomin F. A. Anxiety and depression in patients in a surgical hospital. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2014, vol. 13, no. 3, pp. 139–145 (in Russian).

21. Tai F., Wang C., Deng X., Li R., Guo Z., Quan H., Li S. Treadmill exercise ameliorates chronic REM sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in C57BL/6J mice. *Brain Research Bulletin*, 2020, vol. 164, pp. 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.025>
22. Lezak K. R., Missig G., Carlezon Jr W. A. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 181–191. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon>
23. Kravchenko E. V., Sinkevich N. M. Influence of anxiety level on efficiency of operant activity of rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2008, no. 2, pp. 20–25 (in Russian).
24. Tucker L. B., McCabe J. T. Measuring anxiety-like behaviors in rodent models of traumatic brain injury. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2021, vol. 15, art. 682935. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.682935>
25. Chen S.-F., Chuang C.-Y., Chao C.-C., Yang Y.-H., Chu C.-Y., Yao C.-Y., Su Y.-C., Huang Y.-H., Liao R.-M. Task-dependent differences in operant behaviors of rats with acute exposure to high ambient temperature: A potential role of hippocampal dopamine reuptake transporters. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2019, vol. 13, art. 15. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00015>
26. Yao S., Kendrick K. M. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action. *Pharmaceutics*, 2022, vol. 14, no. 2, art. 323. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020323>
27. Katel'nikova A. E., Kryshen' K. L., Zueva A. A., Makarova M. N. Intranasal introduction to laboratory. *Laboratornyye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy* [Laboratory animals for scientific research], 2019, no. 2, art. 9 (in Russian).
28. Feyissa D. D., Aher Y. D., Engidawork E., Höger H., Lubec G., Korz V. Individual differences in male rats in a behavioral test battery: A multivariate statistical approach. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017, vol. 11, art. 26. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00026>
29. Moriya J. Interactive effects trait and state anxiety on visual spatial working memory capacity. *Psychologia*, 2020, vol. 62, no. 1, pp. 29–45. <https://doi.org/10.2117/psysoc.2020-B003>
30. Tchekalarova J., Krushovlieva D., Ivanova P., Kortenska L. Spontaneously hypertensive rats vs. Wistar Kyoto and Wistar rats: An assessment of anxiety, motor activity, memory performance, and seizure susceptibility. *Physiology and Behavior*, 2023, vol. 269, art. 114268. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114268>
31. Nekhoroshkova A. N., Gribanov A. V., Dzhos Yu. S. Problem of anxiety as difficult psychophysiological phenomenon. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology], 2014, no. 6, pp. 47–54 (in Russian).
32. Uyanaev A. A., Fisenko V. P., Khitrov N. K. Influence of noopept and afobazole on the formation of acquired helplessness neurosis in rats. *Vyulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2003, vol. 136, no. 8, pp. 187–189 (in Russian).
33. Ward R. T., Lotfi S., Sallmann H., Lee H. J., Larson C. L. State anxiety reduces working memory capacity but does not impact filtering cost for neutral distracters. *Psychophysiology*, 2020, vol. 57, no. 10, p. e13625. <https://doi.org/10.1111/psyp.13625>

Информация об авторах

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

Саванец Оксана Николаевна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: savanets@iboch.by

Ольгомец Любовь Михайловна – ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olgomets@iboch.by

Бородина Ксения Владимировна – науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: borodina@iboch.by

Голубович Владимир Петрович – д-р биол. наук, профессор. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь).

Зильберман Роман Дмитриевич – заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labtox@iboch.by

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

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

Information about the authors

Elena V. Kravchenko – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, 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

Oksana N. Savanets – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: savanets@iboch.by

Lyubov M. Olgomets – Senior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olgomets@iboch.by

Kseniya V. Borodina – Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: borodina@iboch.by

Vladimir P. Golubovich – D. Sc. (Biol.), Professor. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus).

Roman D. Zilberman – Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labtox@iboch.by

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

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