ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТА НЕЙРОПЕПТИДА Y BMS 193885 НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ, ВНУТРИВИДОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭТАНОЛА У КРЫС

УДК 612.014.464:612.822.2
https://doi.org/10.7816/RCF182131-138

© ***А.Р. Москалев, М.Е. Абросимов, Э.А. Ветлугин, А.Г. Пшеничная, И.Ю. Тиссен, А.С. Иванков, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов***

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., и др. Фармакологический анализ действия антагониста нейропептида Y BMS 193885 на эмоциональное, внутривидовое поведение и подкрепляющие свойства этанола у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 131–138. https://doi.org/10.7816/RCF182131-138

Поступила: 16.04.2020 Одобрена: 18.05.2020 Принята: 19.06.2020

Цель. Полученные нами ранее данные о включении орексигенных пептидов (орексина и грелина) в организацию эмоционального и исследовательского поведения показали перспективы для рассмотрения антагонистов их рецепторов как корректоров эмоционально-мотивационной и когнитивной сфер. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь грелина и орексина с нейропептидом Y (NPY) в пищевом и эмоциональном поведении. Целью настоящей работы был анализ действия антагониста Y1R NPY BMS 193885 на эмоциональное и внутривидовое поведение, а также на подкрепляющие свойства этанола у крыс. **Методы.** В работе использовали тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест принудительного плавания Порсолта, «чужак – резидент», условную реакцию предпочтения места (УРПМ). **Результаты.** BMS 193885 1 мг/мл, 20 мкг интраназально не вызывал анксиогенного эффекта в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В тесте Порсолта также не наблюдалось повышения уровня депрессивности. Более того, наблюдалось достоверное снижение числа и времени нырков, как косвенного показателя снижения уровня депрессивности. В то же время, в тесте «интрудер – резидент» снижалось защитное поведение, как показатель снижения стрессогенности внутривидового взаимодействия в отсутствие актов агрессии. Более того, в тесте «открытое поле» увеличивалось движение на месте, как показатель подавленной страхом двигательной активности животного. BMS 193885 практически не влиял на экспрессию УРПМ этанола. **Выводы.** Ранее было показано, что антагонист BMS 193885 является мощным, селективным, проникающим в мозг антагонистом рецептора Y1, он снижает потребление пищи и массу тела на животных моделях ожирения как после острого, так и при хроническом введении. Полученные нами данные свидетельствуют, что снижение потребления пищи не связано с уровнем тревожности, депрессивности или с изменением внутривидового взаимодействия. Ранее было показано, что NPY снижает потребление алкоголя. Также наши данные подтвердили, что антагонист Y1R нейропептида Y BMS 193885 при этом не вызывает изменения УРПМ алкоголя.

◆ **Ключевые слова:** нейропептид Y; BMS 193885; орексигенные пептиды; эмоциональное поведение; внутривидовое поведение; условная реакция предпочтения места этанола.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE EFFECTS OF THE NEUROPEPTIDE Y ANTAGONIST BMS 193885 ON THE EMOTIONAL, INTRASPECIES BEHAVIOR AND REINFORCING PROPERTIES OF ETHANOL IN RATS

© *A.R. Moskalev, M.E. Abrosimov, E.A. Vetlugin, A.G. Pshenichnaya, I.Yu. Thyssen, A.S. Ivankov, E.R. Bychkov, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov*

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Moskalev AR, Abrosimov ME, Vetlugin EA, et al. Pharmacological analysis of the effects of the neuropeptide Y antagonist BMS 193885 on the emotional, intraspecies behavior and reinforcing properties of ethanol in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(2):131-138. https://doi.org/10.17816/RCF182131-138

Received: 16.04.2020 Revised: 18.05.2020 Accepted: 19.06.2020

Purpose. Our previously data on orexigenic peptides (orexin, ghrelin) showed antagonists of peptides receptors as correctors of the emotional-motivational and cognitive spheres. Currently, a close relationship between ghrelin and orexin with neuropetide Y has been shown in feeding and emotional behavior. **The aim** of this work was to analyze the effect of the NPY antagonist Y1R BMS 193885 on emotional and intraspecies behavior, as well as on the reinforcing properties of

ethanol in rats. **Methods.** We used the "open field" test, "elevated plus-maze", Porsolt's forced swimming test, "resident – intruder" test, conditional place preference (CPP). BMS 193885 1 mg/ml, 20 μl intranasally did not cause an anxiogenic effect in the "elevated plus-maze". **Results.** In the Porsolt's test, there was also no increase in the level of depression. Moreover, there was a significant decrease in the number and time of dives, as an indirect indicator of a decrease in the level of depression. At the same time, in the "resident – intruder" test were decreased protective behavior, as an indicator of a decrease in the stress of intraspecific interaction in the absence of aggression. Moreover, local movements were increased in the "open field" test as an indicator of the animal's activity impaired by fear. BMS 193885 had no effect on the expression of the CPP of ethanol. **Conclusion.** Thus, it was previously shown that the BMS 193885 is a powerful, selective, brain-penetrating Y1 receptor antagonist, it reduces food intake and body weight in animal models of obesity both after acute and chronic administration. Our data indicate that the decrease in food intake is not associated with the level of anxiety, depression, or with a change in intraspecific interaction. It has been previously shown that NPY reduces alcohol consumption. Our data indicate that the Y1R antagonist of the neuropeptide Y BMS 193885 does not cause a change in the CPP of alcohol.

◆ **Keywords:** neuropeptide Y; BMS 193885; emotional behavior; intraspecific behavior; conditional place preference of ethanol.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большой интерес исследователей привлекают орексигенные пептиды. Ранее нами были исследованы нейропептиды орексин и грелин [1, 5]. Были получены данные об участии орексиновых и грелиновых механизмов подкрепления в формировании зависимости от этанола [2, 4]. В частности, блокада рецепторов орексина и грелина устраняла или существенно уменьшала подкрепляющее действие алкоголя [6]. На основании этих данных был сделан вывод о перспективе создания противоалкогольных средств, блокирующих рецепторы орексина и грелина. Более того, были подтверждены положения о включении орексиновой и грелиновой систем в организацию эмоционального и исследовательского поведения, а антагонисты рецепторов орексина и грелина стали рассматриваться как корректоры эмоционально-мотивационной и когнитивной сфер [4, 6]. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь орексигенных пептидов грелина и орексина с нейропетидом Y в пищевом и эмоциональном поведении [15].

Нейропептид Y (NPY) относится к орексигенным пептидам гипоталамуса, он участвует в регуляции насыщения, эмоционального состояния, сосудистого тонуса и гастроинтестинальной секреции [3]. NPY был выделен в 1982 г. К. Татемото из экстрактов мозга свиньи и идентифицирован как пептид, состоящий из 36 аминокислот [13]. Пептид принадлежит к семейству панкреатических полипептидов, к которым относится сам панкреатический полипептид (PP), NPY и пептид YY (YY). Сходство последовательностей аминокислот в NPY у различных классов позвоночных позволяет его отнести к одному из самых высококонсервативных в эволюционном плане пептидам [8]. NPY вырабатывается из своего предшественника препронейропептида Y, содержащего 98 аминокислотных остатков. Рецепторы NPY сопряжены с G-белком, активируются близкородственными пептидами NPY, YY и PP и участвуют в регуляции аппетита, циркадианного ритма и чувства тревоги [12]. Существует пять типов рецепторов, обозначаемых как Y1, Y2, Y4, Y5, Y6, они кодируются разными генами и потенциально могут служить терапевтическими мишенями для лечения ожирения и других пищевых расстройств [11].

NPY обладает выраженным анксиолитическим, антидепрессантным и противосудорожным эффектами [10, 16]. Он вырабатывается в разных структурах мозга, включая гипоталамус, и выполняет ряд функций, включая увеличение потребления пищи и накопление энергии в виде жира, снижение тревоги и стресса, уменьшение восприятия боли, регуляцию циркадианного ритма, снижение потребления алкоголя, снижение артериального давления и контроль эпилептических припадков. Пептид также продуцируется нейронами симпатической нервной системы и служит локальным вазоконстриктором, а также вызывает накопление жировой ткани [2].

Использование антагонистов NPY для снижения потребления пищи может сопровождаться побочными явлениями, такими как увеличение уровней тревожности, депрессивности и повышение влечения к алкоголю. В связи с этим целью настоящей работы был анализ действия антагониста Y1R NPY BMS193885 на эмоциональное и внутривидовое поведение, а также на подкрепляющие свойства этанола у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. В работе были использованы 48 крыс-самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). В каждом опыте все животные были разделены на экспериментальные группы в зависимости от модели экспериментального состояния и условий конкретного опыта. Число животных в каждой группе составляло 7–10 особей, которых содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C.

Условная реакция предпочтения места. В качестве метода моделирования аддикции была использована методика условной реакции предпочтения места (УРПМ). Для выработки УРПМ, ассоциированной с введением этанола, у крыс использовали двухкамерную установку с гладким и решетчатым полами. Во время выработки УРПМ животных последовательно помещали в две камеры, разделенные между собой перегородкой, на 30 мин с интервалом между посадками 1 ч в течение 4 дней. В течение 1 ч между посадками крыс пересаживали в домашнюю клетку. Перед посадкой в первую камеру крысы получали внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора, перед посадкой во вторую камеру животным внутрибрюшинно вводили этанол в дозе 0,5 г/кг. Контрольной группе крыс перед посадкой во вторую камеру внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Для исключения влияния текстуры пола на выработку УРПМ этанола животных экспериментальной группы разделяли на две подгруппы. Крыс 1-й подгруппы первоначально помещали в отсек с решетчатым полом, 2-й подгруппы — с гладким полом, затем последовательность использования камер меняли местами. Для оценки выработки УРПМ этанола у крыс на 5-й день эксперимента регистрировали время нахождения в отсеках с разной текстурой пола в течение 15 мин в условиях беспрепятственного перемещения крыс в двухкамерной установке. Полученные данные представляли в процентах по времени пребывания в отсеке, ассоциированном с введением алкоголя, к общему времени исследования. В последующих экспериментах использовали животных, которые проводили более 60 % времени в отсеке, ассоциированном с алкоголем, у них считали выработанной УРПМ введения этанола. На 6-й день эксперимента крысы с УРПМ этанола получали интраназально антагонист рецепторов грелина BMS193885 либо аналогичную дозу физиологического раствора (контроль).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт». Поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов (50 × 10 см) и двух закрытых рукавов (50 × 10 см) с отрытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в отрытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Тест «Открытое поле». Свободную двигательную активность крыс исследовали в тесте «открытое поле», представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно расположены 16 отверстий (норок), диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля 100 лк. Продолжительность одного опыта 3 мин. На основании поведенческого атласа для грызунов выбирали ряд элементарных двигательных актов и поз, совокупность которых характеризует целостное поведение в «открытом поле». Исходя из требований регистрации и математической обработки, каждому отдельному элементарному акту присваивался определенный номер (код): 0 — «локомоция» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); 1 — «обнюхивание» (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях). Этот акт может осуществляться в позах «сидя», «стоя», которые трудно различимы без потери его основного биологического значения, поэтому при регистрации не разделяли в зависимости от позы, в которой он появлялся); 2 — «вертикальная стойка» (стойка на задних лапах в центре открытого поля); 3 — груминг (все разновидности этой реакции); 4 — «неподвижность» (покой, сидение, визуально определяемая неподвижность животного обычно в позе «сидя» с подогнутыми конечностями и сгорбленной спиной); 5 — «движение на месте» (изменение координат головы и корпуса в пределах условной окружности, центром которой являются задние конечности животного, координаты которых существенно не меняются. Достигается переступанием передних конечностей при опоре на задние); 6 — «заглядывание в норку» (норковый рефлекс); 7 — «стойка на стенку» (вертикальная стойка на задних лапах с упором передними на стенку вольера).

Тест принудительного плавания Порсолта. Тест вынужденного плавания основан на том, что у животного (крысы, мыши) при неизбегаемом плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивная реакция на стресс, депрессивность, то есть как поведение отчаяния. Крысу на 6 мин помещали в прозрачный цилиндр высотой 0,7 м, наполненный водой с температурой 25 °С. Предварительно за сутки до тестирования каждое животное опускали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинали проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной стрессорной ситуации, но затем оставляли эти попытки и зависали в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессивноподобного состояния. Основным показателем выраженности этого

состояния по данному тесту является длительность неподвижности, то есть сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения.

Тест «чужак – резидент». Подопытное животное («резидент», крысу массой 220–240 г) в течение 1 ч помещали в клетку размерами 20 × 36 × 20 см, после чего к нему подсаживали на 5 мин второе животное — «чужака». «Чужаками» являлись крысы-самцы массой 170–180 г, то есть заведомо меньших размеров, чем «резиденты», что создавало условия для зоосоциального доминирования последних. Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс.

Фармакологические вещества. Для анализа использовали конкурентный антагонист рецепторов Y1 (Y1R) нейропептида Y BMS193885 (Cat. No. 3242, Tocris, UK), разведенный в дистиллированной воде 1 мг/мл, который вводили интраназально в дозе 20 мкг (по 10 мкг/мкл в каждую ноздрю) за 15 мин до исследования поведения («открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «чужак – резидент», тест Порсолта). В качестве контроля использовали введение аналогичной дозы 0,9 % раствора хлорида натрия (физиологического раствора). В случае УРПМ инъекции веществ осуществляли после выработки УРПМ введения этанола, на 6-й день эксперимента.

Статистические методы анализа. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Sigma Stat 3.0, GraphPad Prism 6. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела – Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представляли в виде среднеарифметических значений и ошибки среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В тесте «открытое поле» после интраназального введения BMS193885 у крыс достоверно ($p < 0,05$) увеличилось время обследования территории вокруг себя (табл. 1). В отношении других паттернов поведения достоверных различий не наблюдали. Для точности исследования регистрировали как время наблюдаемого паттерна за опыт, так и количество актов за опыт. Дополнительно вычисляли число пересеченных квадратов и сумму всех актов за опыт.

При исследовании поведения животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после вве-

■ **Таблица 1. Поведение животных в тесте «открытое поле» после интраназального введения антагониста нейропептида Y BMS 193885 ($M \pm m$)**

Паттерн		Контрольные животные	Экспериментальные животные
Локомоция	*n*	18,6 ± 3,97	9,60 ± 3,04
	t	12,25 ± 2,88	7,83 ± 2,35
Обнюхивание	*n*	45,20 ± 3,67	49,20 ± 5,82
	t	100,03 ± 13,07	105,18 ± 9,22
Движение на месте	*n*	28,4 ± 4,62	37,80 ± 2,71
	t	15,55 ± 3,14	30,01 ± 4,15*
Груминг	*n*	2,59 ± 1,32	2,20 ± 1,11
	t	30,01 ± 15,31	8,45 ± 3,81
Вертикальные стойки	*n*	1,51 ± 0,77	1,47 ± 0,74
	t	1,40 ± 0,72	1,79 ± 0,91
Стойки с упором	*n*	3,00 ± 0,89	2,56 ± 1,30
	t	2,88 ± 0,74	3,36 ± 1,71
Исследование норок	*n*	3,60 ± 1,29	5,00 ± 0,45
	t	8,91 ± 4,06	8,79 ± 2,61
Фризинг	*n*	0	0
	t	0	0
Покой	*n*	1,80 ± 0,73	1,24 ± 0,63
	t	13,48 ± 6,74	22,37 ± 11,41
Сумма всех актов	*n*	103,80 ± 6,61	108,20 ± 11,98
Пересеченные квадраты		18,40 ± 2,38	11,80 ± 3,97
Количество болюсов		1,80 ± 0,20	1,47 ± 0,74

Примечание. *n* — число актов за опыт, *t* — время акта за опыт (с). * $p < 0,05$ к группе контроля.

■ **Таблица 2. Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после интраназального введения антагониста нейропептида Y BMS 193885 (*M* ± *m*)**

Время, с	Контрольные животные	Экспериментальные животные
Центр	5,82 ± 2,53	10,90 ± 5,56
Открытый рукав	14,77 ± 7,76	100,88 ± 51,47
Свешивание	0	0
Открытый рукав + свешивание	14,77 ± 7,76	100,88 ± 51,47
Закрытый рукав	274,38 ± 9,13	207,39 ± 48,20
Выглядывание	5,70 ± 2,91	29,84 ± 15,22
Закрытый рукав + выглядывание	278,8 ± 8,68	231,28 ± 50,63
Количество переходов из рукава в рукав	8,00 ± 2,28	8,20 ± 3,59

■ **Таблица 3. Поведение животных в тесте «чужак – резидент» после интраназального введения антагониста нейропептида Y BMS 193885 (*M* ± *m*)**

Поведение		Контрольные животные	Экспериментальные животные
Индивидуальное поведение	*n*	48,00 ± 6,04	56,80 ± 5,46
	p	0,767 ± 0,054	0,771 ± 0,027
Коммуникативное поведение	*n*	11,80 ± 4,49	16,80 ± 3,17
	p	0,176 ± 0,068	0,222 ± 0,029
Агрессивное поведение	*n*	0,39 ± 0,20	0
	p	0,007 ± 0,004	0
Защитное поведение	*n*	3,20 ± 1,28	0,48 ± 0,24
	p	0,054 ± 0,020	0,008 ± 0,004*
Сумма всех актов	*n*	63,20 ± 7,65	74,00 ± 7,22

Примечание. *n* — количество актов, *p* — вероятность. * $p < 0,05$ к группе контроля.

■ **Таблица 4. Поведение животных в тесте Порсолта после интраназального введения антагониста нейропептида Y BMS 193885 (*M* ± *m*)**

Паттерн		Контрольные животные	Экспериментальные животные
Активное плавание	*n*	33,00 ± 9,73	33,80 ± 9,87
	t	354,64 ± 67,38	393,76 ± 69,72
Пассивное плавание	*n*	11,40 ± 2,50	9,40 ± 2,42
	t	196,59 ± 82,45	171,83 ± 77,12
Иммобилизация	*n*	25,40 ± 9,78	30,60 ± 9,46
	t	43,04 ± 15,37	34,22 ± 16,95
Нырки	*n*	2,00 ± 0,32	0,39 ± 0,20*
	t	5,72 ± 1,44	0,41 ± 0,21*
Активное плавание + нырки	*n*	35,00 ± 9,96	34,00 ± 9,92
	t	360,36 ± 68,49	393,97 ± 69,80
Сумма всех актов	*n*	71,80 ± 18,36	74,00 ± 19,15

Примечание. *n* — количество актов, *t* — время акта. * $p < 0,01$ к группе контроля.

дения BMS193885 не наблюдали анксиогенного эффекта (табл. 2). Для дополнительной интегральной оценки поведения в приподнятом крестообразном лабиринте применяли показатели анксиолитического (открытый рукав + свешивание) и анксиогенного действия (закрытый рукав + выглядывание) препарата, которые достоверно не изменялись по сравнению с контрольной группой крыс.

В тесте внутривидового взаимодействия «чужак – резидент» у крыс, которым интраназально вводили BMS193885, достоверно ($p < 0,05$) снижалась вероятность появления паттернов, относящихся к защитному поведению (табл. 3). Ввиду скоротечности отдельных актов в данном тесте использовали показатель вероятности, численно равный отношению числа актов данного паттерна поведения к общему числу всех актов за опыт. Дополнительно в данном тесте также вычисляли показатель суммы всех актов, как интегральный показатель активности животного.

В тесте Порсолта достоверно ($p < 0,01$) снижалось число погружений (нырков) и их время у экспериментальных животных после введения BMS193885 по сравнению с интактным контролем (табл. 4).

Дополнительно в данном тесте использовали показатели «сумма всех актов» и «активное плавание + нырки» для оценки общей двигательной активности животного.

При исследовании действия BMS193885 в дозе 20 мкг/20 мкл на подкрепляющие свойства этанола было показано, что крысы экспериментальной группы проводили в камере, ассоциированной с введением этанола, 77,3 ± 11,5 % времени эксперимента, то есть достоверно больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (50 ± 4 %). Интраназальное введение антагониста BMS193885 практически не влияло на экспрессию УРПМ этанола: крысы экспериментальной группы проводили в ассоциированной с введением этанола камере 80,1 ± 15,0 %.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, после введения BMS193885 не наблюдали анксиогенного эффекта в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», оцениваемого по увеличению актов «закрытый рукав + выглядывания». В тесте Порсолта также не наблюдали повышения уровня депрессивности, оцениваемого по увеличению актов иммобилизации, активного плавания и числа нырков. Более того, фиксировалось достоверное снижение числа и времени нырков, то есть уменьшение хаотичных активных движений при страхе обстановочных раздражителей водного теста, как косвенный показатель снижения уровня депрессивности. В то же время в тесте «чужак – резидент» снижалось защитное поведение, как показатель снижения стрессогенности внутривидового взаимодействия в отсутвие актов агрессии. Кроме того, в «открытом поле» увеличивалось движение на месте, как показатель подавленной страхом двигательной активности животного и, таким образом, снижения стрессогенности обстановочных раздражителей открытого поля.

Полученные данные во многом согласуются с данными литературы. В частности, было показано, что BMS-193885 не оказывает существенного влияния на двигательную активность вплоть до увеличения дозы до 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении. После внутрижелудочкового и внутрибрюшинного введений BMS193885 не наблюдали и анксиогенного эффекта в приподнятом крестообразном лабиринте [7]. Поскольку BMS193885 является мощным, селективным, проникающим в мозг антагонистом рецептора Y1, который снижает потребление пищи и массу тела на животных моделях ожирения как после острого, так и хронического введения, это свидетельствует, что снижение потребления пищи не связано с тревожным поведением [7].

Как было показано в настоящем исследовании, интраназальное введение антагониста NPY BMS193885 в дозе 20 мкг интраназально практически не влияло на экспрессию УРПМ, ассоциированного с введением этанола. Ранее было показано, что введение NPY в центральное ядро миндалины снижает потребление алкоголя у хронически алкоголизированных крыс [14]. В литературе также описывается антиалкогольный эффект антагониста пресинаптических ауторецепторов (Y2R) NPY JNJ-31020028, вызывающего активацию NPY в головном мозге. Исследовали действие JNJ-31020028 на потребление алкоголя и вызванное стрессогенным воздействием возобновление его приема. Ни системное (0, 15, 30 и 40 мг/кг, подкожно), ни внутрижелудочковое (0, 0,3 и 1,0 нмоль/крысу) введение JNJ-31020028 не влияло на потребление и на вызванное стрессом возобновление приема алкоголя [9]. В то же время JNJ-31020028 (15 мг/кг, подкожно) трансформировал анксиогенный эффект, наблюдаемый в приподнятом крестообразном лабиринте после отмены алкоголя, на анксиолитический. Сделан вывод, что JNJ-31020028 действует на уровень тревожности, вызванный отменой алкоголя. Это позволяет предположить, что антагонисты рецептора Y2 NPY могут служить средствами для лечения негативных аффективных состояний после отмены алкоголя [9].

ВЫВОДЫ

1. Блокада Y1R нейропептида Y интраназальным введением BMS193885 не приводит к развитию анксиогении у крыс, напротив, при этом несколько снижается депрессивность и растормаживается защитное поведение. По-видимому, снижение этим антагонистом потребления пищи и массы тела животных не связано с изменением уровня тревожности и депрессивности.

2. В тесте условного предпочтения места, ассоциированного с введением этанола, интраназальное введение BMS193885 существенно не меняет условнорефлекторные (вторичные) подкрепляющие свойства этанола, что указывает на минимальное участие Y1R нейропептида Y в подкрепляющих эффектах самого нейропептида и требует дополнительного объяснения механизмов антиалкогольного действия BMS193885.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Ереско С.О., и др. Хроническая алкоголизация приводит к изменению уровня мРНК рецептора орексина первого типа (OX1R) в эмоциогенных структурах мозга крыс // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64. – № 5. – С. 451–454. [Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OX1R) in emotiogenic structures of the rat brain. *Biomed. khimiya*. 2018;64(5):451-454. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18097/PBMC20186405451.

2. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Блокада орексиновых рецепторов ядра ложа конечной полоски повышает уровень серотонина только в левом гипоталамусе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 33–36. [Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Blockade of orexin receptors in the bed nucleus of stria terminalis increases serotonin level only in the left hypothalamus. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;16(2):33-36. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/RCF16233-36.
3. Королева С.В., Ашмарин И.П. Нейропептид Y: многообразие и кажущаяся противоречивость функций. Анализ возможных опосредованных эффектов // Успехи физиологических наук. – 2000. – Т. 31. – № 1. – С. 42–46. [Koroleva SV, Ashmarin IP. Neuropeptide Y: variety and apparent inconsistency of functions. Analysis of possible indirect effects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2000;31(1):42-46. (In Russ.)]
4. Шабанов П.Д., Морозов В.И., Лебедев А.А. Влияние грелина и его антагониста [D-LYS3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизированных крыс // Вопросы наркологии. – 2017. – № 7. – С. 22–31. [Shabanov PD, Morozov VI, Lebedev AA. The effects of ghrelin and its antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 on the conditioned place preference in chronically alcoholized rats. *Voprosy narkologii*. 2017;(7):22-31. (In Russ.)]
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О. Подкрепляющие свойства психоактивных веществ модулируются системой пептидов орексина головного мозга // Наркология. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 27–33. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. The reinforcing properties of psychoactive drugs are modulated by the brain orexin peptides system. *Narcology.* 2016;15(4):27-33. (In Russ.)]
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Возможное взаимодействие рецепторов орексина и опиоидов в структурах расширенной миндалины при оценке подкрепляющих эффектов спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Вопросы наркологии. – 2017. – № 2–3. – С. 155–168. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Azarenko SV. A possible interaction of orexin and opioid receptors of the extended amygdala structures in the reinforcing effects of spontaneous and activated self-stimulation of the lateral hypothalamus. *Voprosy narkologii*. 2017;(2–3):155-168. (In Russ.)]
7. Antal-Zimanyi I, Bruce MA, Leboulluec KL, et al. Pharmacological characterization and appetite suppressive properties of BMS-193885, a novel and selective neuropeptide Y(1) receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 2008; 590(1-3):224-232. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.032.
8. Blomqvist A, Lundell M, Larhammar D. Strong evolutionary conservation of neuropeptide Y between mammals, chicken, goldfish and horned shark. *Ann NY Acid Sci.* 1990;611(1):378. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb48956.x.
9. Cippitelli A, Rezvani AH, Robinson JE, et al. The novel, selective, brain-penetrant neuropeptide Y Y2 receptor antagonist, JNJ-31020028, tested in animal models of alcohol consumption, relapse, and anxiety. *Alcohol.* 2011; 45(6):567-576. https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.09.003.
10. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides.* 2004;38(4):213-224. https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.05.002.
11. Lindner D, Stichel J, Beck-Sickinger AG. Molecular recognition of the NPY hormone family by their receptors. *Nutrition.* 2008;24(9):907-917. https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.06.025.
12. Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H, et al. XVI. International Union of Pharmacology recommendation for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):143-150.
13. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptides. *Nature.* 1982;269(5858): 659-660. https://doi.org/10.1038/296659a0.
14. Thorsell A, Slawecki CJ, Ehlers CL. Effects of neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor on ethanol intake in Wistar rats: interaction with chronic ethanol exposure. *Behav Brain Res.* 2005;161(1):133-140. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.01.016.
15. Wang C, Han X, Guo F, et al. Orexin-A signaling in the paraventricular nucleus modulates spontaneous firing of glucose-sensitive neurons and promotes food intake via the NPY pathway in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;505(1):162-167. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.091.
16. Xapelli S, Agasse F, Ferreira R, et al. Neuropeptide Y as an endogenous antiepileptic, neuroprotective and pro-neurogenic peptide. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006;1(3):315-324. https://doi.org/10.2174/157488906778773689.

◆ Информация об авторах

Александр Романович Москалев — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: dr.moskalev91@gmail.com.

Максим Евгеньевич Абросимов — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: abrosimovmaxim1990@mail.ru.

Эдуард Александрович Ветлугин — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: vetedd@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Aleksandre R. Moskalyev — Post-graduate Student, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.moskalev91@gmail.com.

Maxim E. Abrosimov — Post-graduate student, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: abrosimovmaxim1990@mail.ru.

Eduard A. Vetlugin — Post-graduate student, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetedd@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Анна Геннадиевна Пшеничная — старший инженер отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Илья Юрьевич Тиссен — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: ilja_tis@mail.ru.

Анатолий Сергеевич Иванков — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: ilja_tis@mail.ru.

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anna G. Pshenichnaya — Senior Engineer, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Ilya Yu. Tissen — PhD (Pharmacology), Senior Researcher, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ilja_tis@mail.ru.

Anatoliy S. Ivankov — Post-graduate Student, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ilja_tis@mail.ru.

Eugenii R. Bychkov — PhD (Pathophysiology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Andrei A. Lebedev — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.