DOI: https://doi.org/10.17816/RCF651368 EDN: MZAZWJ

Исследование роли меланоцитстимулирующего гормона в организации эмоционального и исследовательского поведения у крыс

С.С. Пюрвеев, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, А.Г. Пшеничная, М.Е. Абросимов, В.А. Лебедев, И.А. Балаганский, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эмоциональное состояние и исследовательское поведение животных — важные индикаторы их когнитивного и нейробиологического статуса.

Цель — изучение действия антагониста меланокортинстимулирующего гормона на эмоциональное и исследовательское поведение самцов крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 20 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 200–220 г. Использовали батарею поведенческих тестов: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «чужак – резидент», тест Порсолта. Выборка для каждой группы животных составляла по 10 крыс. Для анализа использовали антагонист рецепторов MC4R α-MSH ML-00253764, 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 в тестах. В качестве контроля использовали введение аналогичной дозы 0,9 % раствора хлорида натрия.

Результаты. Было показано, что интраназальное введение антагониста MC4R ML-00253764 вызывает снижение тревожности, увеличение исследовательской активности и проявляет антидепрессивное действие. В тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» отмечались повышение числа локомоций, исследовательских актов и времени пребывания в открытых рукавах, что указывает на активацию исследовательского поведения и анксиолитический эффект препарата. В тесте Порсолта наблюдалось снижение времени иммобилизации, свидетельствующее об антидепрессивном эффекте. В тесте «чужак – резидент» уменьшение актов агрессии и защитного поведения указывает на нормализацию социального поведения.

Заключение. Полученные результаты подчеркивают значимость меланокортиновой системы в регуляции эмоциональных и когнитивных функций, а также открывают перспективы применения антагонистов MC4R для терапии тревожных и депрессивных расстройств.

Ключевые слова: меланокортинстимулирующий гормон; ML-00253764; поведение; MC4R.

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Пшеничная А.Г., Абросимов М.Е., Лебедев В.А., Балаганский И.А., Шабанов П.Д. Исследование роли меланоцитстимулирующего гормона в организации эмоционального и исследовательского поведения у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23, № 1. С. 91–100. DOI: 10.17816/RCF651368 EDN: MZAZWJ

Рукопись получена: 01.02.2025 **Рукопись одобрена:** 11.03.2025 **Опубликована online:** 31.03.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/RCF651368 EDN: MZAZWJ

Analysis of Melanocyte-Stimulating Hormone Role in Regulation of Emotional and Exploratory Behavior in Rats

Sarng S. Pyurveev, Andrei A. Lebedev, Eugeny R. Bychkov, Anna G. Pshenichnaya, Maksim E. Abrosimov, Viktor A. Lebedev, Ivan A. Balagansky, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Animals' emotions and exploratory behavior are significant markers of its cognitive and neurobiological health.

AIM: To investigate the effect of a melanocortin-stimulating hormone antagonist on the emotional and exploratory behavior of male rats.

METHODS: A series of experiments included a group of 20 male Wistar rats, with a baseline weight of 200–220 grams. A behavioral test battery was used, including Open-Field test, Elevated Plus Maze test, Resident-Intruder test, and Porsolt Forced Swim test. The sample size was fixed at 10 animals per group. ML-00253764, a melanocortin receptor 4/α-melanocyte-stimulating hormone receptor antagonist, diluted in distilled water at 1 mg/mL was administered intranasally at 20 μg (10 μ/mL in each nostril) 15 minutes prior to the behavior testing. Additionally, 0.9% sodium chloride solution was administered in a similar dose to serve as a control.

RESULTS: Intranasal administration of the MC4R antagonist ML-00253764 has been demonstrated to reduce anxiety, enhance research activity, and produce antidepressant effects. In the Open-Field and Elevated Plus Maze tests, an increase in the number of locomotor responses, exploratory activities, and time in open arms was observed, suggesting the activation of exploratory behavior and the anxiolytic effect of the compound. In the Porsolt Forced Swim test, a decrease in immobilization time was documented, which is indicative of the antidepressant effect The Resident-Intruder test demonstrated a decrease in aggressive and defensive behaviors, thereby indicating a normalized social behavior.

CONCLUSION: The study findings highlight the significance of the melanocortin system in the regulation of emotional and cognitive functions, thereby offering novel insights into the potential therapeutic benefits of MC4R antagonists for the treatment of anxiety and depression.

Keywords: melanocortin-stimulating hormone; ML-00253764; behavior; MC4R.

To cite this article

Pyurveev SS, Lebedev AA, Bychkov ER, Pshenichnaya AG, Abrosimov ME, Lebedev VA, Balagansky IA, Shabanov PD. Analysis of Melanocyte-Stimulating Hormone Role in Regulation of Emotional and Exploratory Behavior in Rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2025;23(1):91–100. DOI: 10.17816/RCF651368 EDN: MZAZWJ

Received: 01.02.2025 **Accepted:** 11.03.2025 **Published online:** 31.03.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Эмоциональное состояние и исследовательское поведение животных — важные индикаторы их когнитивного и нейробиологического статуса. Пептиды, регулирующие аппетит, такие как анорексигенные (снижающие аппетит) и орексигенные (стимулирующие аппетит) соединения, играют центральную роль не только в управлении энергетическим балансом, но и в модуляции эмоциональных и когнитивных функций [1]. Данные нейропептиды широко представлены в центральной нервной системе, где они участвуют в модуляции функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дофаминергической системы вознаграждения и стресс-реактивности [2, 3]. Среди анорексигенных пептидов особое внимание привлекают проопиомеланокортин (ПОМК) и лептин, которые ассоциируются с регуляцией тревожности и депрессивных состояний. Орексигенные пептиды, такие как грелин и нейропептид Y (НП Y), напротив, оказывают влияние на мотивационное и исследовательское поведение [4, 5].

ПОМК — это крупный полипептид-предшественник, синтезируемый в гипофизе, из которого образуются несколько биологически активных метаболитов, участвующих в регуляции разнообразных физиологических функций, включая контроль над стрессом, энергетическим гомеостазом, пигментацией кожи и иммунными реакциями [6, 7].

Меланокортиновая система была открыта в 1961 г. при изучении регуляции пигментации кожи у человека. Ее основными регуляторами являются меланоцитстимулирующие гормоны (MSH) — группа полипептидов, продуктов протеолиза ПОМК [8]. Они участвуют в контроле функций эндокринной, сердечно-сосудистой и репродуктивной систем, а также в регуляции пищевого поведения, энергетического обмена и инсулиновой чувствительности [9]. Такое разнообразие функций связано с тканеспецифичным посттрансляционным расщеплением их предшественника ПОМК, которое приводит к генерации большого числа изоформ MSH — α-MSH, γ-MSH и β-MSH, содержащих последовательность His-Phe-Arg-Trp. Биологические эффекты MSH опосредуются через взаимодействие с меланокортиновыми рецепторами (MCR), которых известно пять типов — MC1R–MC5R [8, 10]. MC1R локализован главным образом в меланоцитах кожи, MC2R — в адипоцитах и надпочечниках, MC5R — в экзокринных железах и некоторых периферических тканях, в то время как экспрессия MC3R и MC4R происходит в основном в центральной нервной системе (ЦНС) [9, 10]. Такая локализация MC3R и MC4R указывает на их участие в контроле вегетативных и нейроэндокринных функций. Наибольшее количество MC3R и MC4R обнаружено в гипоталамических структурах.

По структуре MCR — это представители суперсемейства сопряженных с G-белками рецепторов (GPCR). Они состоят из вариабельных внеклеточных участков — трех внеклеточных петель (ВП1–ВП3) и N-концевого домена, из трех цитоплазматических петель и внутриклеточного C-концевого домена, а также из семи высоко консервативных гидрофобных трансмембранных участков, образующих трансмембранный канал. MC3R и MC4R по первичной структуре сходны между собой, демонстрируя 58% идентичности и 76% подобия аминокислотной последовательности [11, 12]. Несмотря на значительное сходство первичной структуры, регуляторных свойств и внутриклеточных сигнальных каскадов, MC3R и MC4R различаются по экспрессии в тканях и фармакологическим свойствам.

Основным лигандом для MC1-4R является α-MSH. MC4R с высоким сродством связывается с γ-MSH и с более низким сродством с α- и β-MSH. MC4R взаимодействует в основном с α-MSH, но также может активироваться, хотя и в меньшей степени, β-MSH и γ-MSH [13]. Различное сродство различных типов MCR к агонистам обусловлено особенностями конформации лигандсвязывающего сайта, локализованного в их трансмембранном канале, а также структурой их внеклеточных участков [14].

Уникальность меланокортиновой системы определяется тем, что ее активность может подавляться двумя эндогенными антагонистами — белком Агути и агути-подобным пептидом (АПП), обладающими различной селективностью по отношению к MCR [14].

Среди функций меланокортиновой системы наилучшим образом изучено ее участие в поддержании энергетического гомеостаза, контроле пищевого и полового поведения. Ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза и регуляции пищевого поведения играют локализованные в ЦНС MC3R и MC4R. Оба рецептора обладают конститутивной активностью, которая меняется в широких пределах при их связывании с различными лигандами. Наряду с этим, MC3R функционирует как ауторецептор, регулируя активность MC4R-зависимых каскадов по механизму отрицательной обратной связи [13]. Классический сигнальный путь MC3R и MCR сопряжен с G_s-белками и ведет к активации аденилатциклазы, увеличению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и последующей активации протеинкиназы A [14]. Связывание агонистов с MC3R и MC4R может активировать каскад митогенактивируемых протеинкиназ через посредство стимуляции фосфатидилинозитол-3-киназы, которая сопряжена с ERK1/2-киназами [15, 16]. Активированные гормоном MC3R и MC4R могут стимулировать активность фосфолипазы C [14]. Таким образом, MCR вовлечены во взаимодействие с различными сигнальными путями и эффекторами.

Известно, что снижение уровня лептина напрямую влияет на уровень экспрессии генов, кодирующих ПОМК и АПП в гипоталамусе, что влечет за собой снижение концентрации агонистов MC3R и MC4R, а также вызывает повышение уровня эндогенного АПП [11]. Введение лептина, напротив, вызывает увеличение экспрессии мРНК ПОМК и активацию MC4R. Важно, что у мышей с ожирением

отмечали резистентность к лептину и ослабление эффектов лептина на функциональное состояние меланокортиновой системы [17].

Таким образом, снижение функциональной активности и нарушение регуляции MC3R- и MC4R-путей в мозге вызывают нарушения пищевого поведения, энергетического обмена, снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, что в конечном итоге приводит к патологическому ожирению, метаболическому синдрому и сахарному диабету 2-го типа [17].

Цель исследования — изучение действия антагониста меланокортинстимулирующего гормона на эмоциональное и исследовательское поведение самцов крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации и техническими стандартами Евразийского Экономического Союза по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р53434–2009, ГОСТ Р51000.4–2011). Общий дизайн исследования, протоколы каждого экспериментального наблюдения, выбор фармакологических субстанций и индивидуальные карты наблюдения за лабораторным животным, метод эвтаназии одобрены локальным этическим комитетом СПбГПМУ.

Опыты выполнены на 20 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 200–220 г. Животных содержали группами по 5 особей в отдельных клетках при искусственном 12-часовом освещении и температуре 22±2°C. Все животные получали воду, при свободном доступе к сухой стандартизованной пище. Для достижения поставленной цели использовали батарею поведенческих тестов: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «чужак – резидент», тест Порсолта. Выборка для каждой группы животных составляла по 10 крыс.

Поведенческие тесты

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 «приподнятый крестообразный лабиринт». Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте 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 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°C. 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», крыса 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 антагонист рецепторов MC_4R α-MSH ML-00253764 (Tocris, Великобритания), 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.

Статистические методы анализа

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Statistica v.10. Для сравнения контрольной и экспериментальной групп применяли *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представляли в виде среднеарифметических значений и ошибки среднего (M±SEM).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тесте «открытое поле» интраназальное введение ML-00253764 приводило к изменению поведенческих паттернов: наблюдается выраженная тенденция на увеличение локомоций с 18,6±3,97 актов у контрольной группы до 27,80±6,97 актов после введения ML-00253764, что указывает на повышение двигательной активности. После интраназального введения у крыс достоверно наблюдалось увеличение числа актов с 45,20±3,67 до 61,00±3,35 ($p < 0,01$), что свидетельствует об усилении исследовательского поведения (табл. 1). Сумма всех актов после интраназального введения ML-00253764 возросла с 103,80±6,61 до 145,80±7,39 ($p < 0,01$), подчеркивая общую активацию исследовательской деятельности (табл. 2).

Таким образом, введение ML-00253764 усиливает исследовательскую и двигательную активность крыс, а также снижает тревожность. Это свидетельствует о потенциале антагониста MSH как модулятора исследовательского поведения.

В приподнятом крестообразном лабиринте интраназальное введение ML-00253764 приводило к достоверному снижению времени, проведенному животными в закрытых рукавах: с 274,38±9,13 с у контрольной группы до 224,18±13,42 с у крыс у экспериментальной группы ($p < 0,01$). Достоверно также увеличилось количество выглядываний: с 5,70±2,91 у контрольной группы до 29,64±8,67 у крыс у экспериментальной группы ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, антагонист MSH снижает тревожность и увеличивает исследовательское поведение у крыс, что проявляется в снижении времени, проведенного в закрытых рукавах, и повышении частоты выглядываний. Это подтверждает его анксиолитический эффект.

В тесте «чужак – резидент» у животных, которым интраназально вводили ML-00253764, снижалось количество актов, относящихся к защитному поведению (0 против 3,20±1,28 в контроле, $p < 0,05$) (табл. 4).

В тесте Порсолта у экспериментальных животных после введения ML-00253764 по сравнению с интактным контролем достоверно ($p < 0,05$) снизилось время иммобилизации: с 43,04±15,37 с у контрольной группы до 7,63±6,21 с на фоне введения ML-00253764. Достоверно также уменьшилось общее количество актов — с 71,80±18,36 у контрольной группы до 23,60±11,08 у экспериментальной ($p < 0,05$) (табл. 5). Таким образом, на фоне введения ML-00253764 наблюдается выраженный антидепрессивный эффект, связанный со снижением времени иммобилизации.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности природных меланокортинов
Table 1. Amino acid sequences of natural melanocortins

Пептид	Последовательность аминокислот
ACTH	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asn-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe
α-MSH	Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH_2
β-MSH	H-Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp-OH
γ1-MSH	H-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-NH2
γ2-MSH	H-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-OH
γ3-MSH	H-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-Arg-Arg-Asn-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ala-Gly-Gln-OH

Таблица 2. Поведение животных в тесте «открытое поле» после интраназального введения ML-00253764, *M*±SEM

Table 2. Animals' behavior in the Open-Field test after the intranasal administration of ML-00253764, *M*±SEM

Паттерн		Контрольные животные	Экспериментальные животные
Локомоция	*n*	18,6±3,97	27,80±6,97
	t	12,25±2,88	23,92±6,69
Обнюхивание	*n*	45,20±3,67	61,00±3,35**
	t	100,03±13,07	91,88±5,73
Движение на месте	*n*	28,4±4,62	36,60±4,99
	t	15,55±3,14	28,65±6,13
Груминг	*n*	2,59±1,32	5,00±2,07
	t	30,01±15,31	13,16±6,71
Вертикальные стойки	*n*	1,51±0,77	2,20±1,02
	t	1,40±0,72	1,96±0,96
Стойки с упором	*n*	3,00±0,89	6,00±1,07
	t	2,88±0,74	8,10±4,06
Исследование норок	*n*	3,60±1,29	7,00±1,52
	t	8,91±4,06	9,90±2,09
Фризинг	*n*	0	0
	t	0	0
Покой	*n*	1,80±0,73	0,39±0,20
	t	13,48±6,74	4,86±2,48
Сумма всех актов		103,80±6,61	145,80±7,39**
Пересеченные квадраты	*n*	18,40±2,38	33,60±8,96
Количество болюсов		1,80±0,20	1,40±0,24

Примечание. *n* — число актов за опыт; *t* — время акта за опыт, с. ***p* <0,01 к группе контроля.
Note. *n*, number of actions per experiment; *t*, time of the action per experiment, s. ***p* <0.01 for the control group.

Таблица 3. Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после интраназального введения антагониста меланокортинстимулирующего гормона ML-00253764, *M*±SEM

Table 3. Animals' behavior in the Elevated Plus Maze test after the intranasal administration of the melanocortin-stimulating hormone antagonist ML-00253764, *M*±SEM

Время нахождения в рукавах лабиринта, с	Контрольные животные	Экспериментальные животные
Центр	5,82±2,53	14,80±6,45
Открытый рукав	14,77±7,76	31,40±8,46
Свешивание	0	0
Открытый рукав + свешивание	14,77±7,76	31,40±8,46
Закрытый рукав	274,38±9,13	224,18±13,42**
Выглядывание	5,70±2,91	29,64±8,67*
Закрытый рукав + выглядывание	278,8±8,68	253,82±11,53
Число переходов из рукава в рукав, *n*	8,00±2,28	13,00±3,11

Примечание. **p* <0,05; ***p* <0,01 к группе контроля.
Note. **p* <0.05; ***p* <0.01 for the control group.

Таблица 4. Поведение животных в тесте «чужак – резидент» после интраназального введения антагониста меланокортинстимулирующего гормона ML-00253764, *M*±SEM

Table 4. Animals' behavior in the Resident-Intruder test after the intranasal administration of the melanocortin-stimulating hormone antagonist ML-00253764, *M*±SEM

Поведение		Контрольные животные	Экспериментальные животные
Индивидуальное поведение	*n*	48,00±6,04	45,80±6,88
	p	0,767±0,05	0,881±0,05
Коммуникативное поведение	*n*	11,80±4,49	6,00±2,41
	p	0,176±0,06	0,120±0,05
Агрессивное поведение	*n*	0,39±0,20	0
	p	0,007±0,01	0
Защитное поведение	*n*	3,20±1,28	0*
	p	0,054±0,02	0*
Сумма всех актов	*n*	63,20±7,65	51,80±6,49

Примечание. *n* — количество актов; *p* — вероятность; **p* <0,05 к группе контроля.
Note. *n*, number of actions per experiment; *p*, probability; **p* <0.05 for the control group.

Таблица 5. Поведение животных в тесте Порсолта после интраназального введения ML-00253764, *M*±SEM

Table 5. Animal's behavior in the Porsolt Forced Swim test after the intranasal administration of ML-00253764, *M*±SEM

Паттерн		Контрольные животные	Экспериментальные животные
Активное плавание	*n*	33,00±9,73	10,20±4,16
	t	354,64±67,38	310,66±71,89
Пассивное плавание	*n*	11,40±2,50	7,00±2,23
	t	196,59±82,45	272,87±75,36
Иммобилизация	*n*	25,40±9,78	7,63±3,89
	t	43,04±15,37	7,63±6,21*
Нырки	*n*	2,00±0,32	1,90±0,96
	t	5,72±1,44	16,07±8,19
Активное плавание + нырки	*n*	35,00±9,96	12,00±5,06
	t	360,36±68,49	320,40±73,50
Сумма всех актов	*n*	71,80±18,36	23,60±11,08*

Примечание. *n* — количество актов; *t* — время состояния, с; **p* <0,05 к группе контроля.
Note. *n*, number of actions; *t*, time of the status, s; **p* <0.05 for the control group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подчеркивают значимость меланокортинстимулирующего гормона и его антагониста в регуляции эмоционального и исследовательского поведения у крыс. Данные, полученные в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «чужак — резидент» и тесте Порсолта, свидетельствуют, что введение антагониста MSH оказывает выраженное влияние на поведенческие параметры, что позволяет рассматривать меланокортиновую систему как перспективную мишень для регуляции эмоциональных состояний.

В тесте «открытое поле» было зафиксировано значительное увеличение исследовательской активности у животных, получавших антагонист MSH, о чем свидетельствовало увеличение числа локомоций, вертикальных стоек и количества обнюхиваний. Подобные изменения могут быть связаны с антагонистическим воздействием на MCR, в частности MC3R и MC4R, которые, как известно, участвуют в регуляции стресс-реактивности и когнитивных функций. Данные исследования подтверждают, что меланокортиновая система, через регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и взаимодействие с дофаминергическими путями, модулирует исследовательское поведение, снижая тревожность и увеличивая мотивацию к изучению новой среды. Показано, что превентивная блокада MC4R с помощью антагониста HS014, введенного интраназально, модулирует транскриптомные изменения в мозге крыс, вызванные однократным пролонгированным стрессом. Наблюдалось ускорение (в течение 30 мин) ингибированию стресс-реализующих систем, а также ослабление или предотвращение

аномальной экспрессии генов, ассоциированных с посттравматическим стрессовым расстройством, через 7 дней после однократного пролонгированного стресса. Эти результаты предполагают потенциальную нейропротекторную роль антагонистов MC4R в отношении ассоциированных с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) нарушений транскрипции [18, 19].

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» выявил значительное снижение уровня тревожности у крыс, получавших антагонист MSH, что проявлялось в увеличении времени, проведенного в открытых рукавах, и частоты выглядываний. Эти данные свидетельствуют о выраженном анксиолитическом эффекте препарата. Активация меланокортиновых рецепторов, таких как MC4R, может усиливать стресс-реактивность, тогда как их блокада антагонистом способствует снижению тревожности. Это объясняется ослаблением активации гипоталамических путей, связанных с выделением кортикостероидов. В исследовании S. Sarkar и соавт. [20] изучалось влияние α-MSH на фосфорилирование CREB (cAMP response element-binding protein) в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, продуцирующих тиреотропин-рилизинг-гормон (TRH) и кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH). Результаты показали, что внутримозговое введение α-MSH увеличивает фосфорилирование CREB в этих нейронах, что указывает на возможную роль α-MSH в регуляции функций TRH и CRH через активацию CREB [19]. Показано, что внутриструктурное введение агониста MC4R в медиальную миндалину вызывала анксиогенный эффект, о чем свидетельствовало уменьшение количества выходов в открытые рукава и времени, проведенного в открытых руках в приподнятом крестообразном лабиринте. Напротив, инъекция SHU9110 в медиальную миндалину блокировала анксиогенный эффект, вызванный иммобилизационным стрессом [20]. В тесте «чужак – резидент» введение антагониста MSH привело к снижению числа актов защитного поведения и полному отсутствию агрессивных реакций. Это указывает на нормализующее воздействие препарата на социальное поведение, что также может быть связано с уменьшением тревожности [21]. Ранее было показано, что меланокортиновая система участвует в регуляции социальных взаимодействий, влияя на миндалевидное тело и гипоталамус. Антагонисты MC4R способны снижать стрессовые реакции на социальные стимулы, что согласуется с нашими наблюдениями [22, 23].

В тесте Порсолта экспериментальная группа животных продемонстрировала значительное снижение времени иммобилизации и общего числа актов, что свидетельствует о выраженном антидепрессивном эффекте. Эти результаты могут быть связаны с активацией дофаминергической и серотонинергической систем, что было подтверждено ранее в исследованиях на моделях депрессивного поведения [24, 25]. Антагонисты MC4R оказывают модулирующее воздействие на нейромедиаторные пути, регулирующие настроение, что делает меланокортиновую систему перспективной мишенью для терапии депрессии [26, 27].

Полученные в ходе исследования результаты подчеркивают важную роль меланокортиновой системы в регуляции эмоциональных и когнитивных функций. Антагонист MSH может рассматриваться как потенциальный кандидат для разработки новых фармакологических подходов к терапии тревожных и депрессивных расстройств, а также для коррекции социальных и когнитивных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует, что меланокортиновая система оказывает влияние на эмоциональное и исследовательское поведение, регулируя тревожность, депрессивность и исследовательскую активность. Антагонисты МСГ могут быть использованы в качестве инструментов для модуляции этих процессов, что открывает новые перспективы в разработке психотропных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.С. Пюрвеев, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков — написание статьи, анализ данных, проведение опытов; А.Г. Пшеничная, М.Е. Абросимов, В.А. Лебедев, И.А. Балаганский — проведение опытов; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 17/05 от 14.10.2022).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFO

Author contributions. S.S. Pyurveev, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov: writing the article, analyzing the data, conducting the experiments; A.G. Pshenichnaya, M.E. Abrosimov, V.A. Lebedev, I.A. Balagansky: conducting the experiments; P.D. Shabanov: development of the general concept. The authors approved the version for publication, and also agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the local ethics committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 17/05 dated 14.10.2022).

Funding sources. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation to the Institute of Experimental Medicine FGWG-2025-0020 "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders in order to create new pharmacologically active substances acting on CNS receptors."

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests over the past three years related to third parties (commercial and non-commercial), whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. When creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement. All data obtained in this study are available in the article.

Generative artificial intelligence. No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. The review involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lebedev AA, Moskalev AR, Abrosimov ME, et al. Effect of neuropeptide Y antagonist BMS193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):189–202. doi: 10.17816/RCF192189-202 EDN: OWSTEO

2. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. doi: 10.17816/RCF562841 EDN: SLBOTQ

3. Vetlugin EA, Bychkov ER, Abrosimov ME, et al. Anxiolytic and antidepressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(1):25–34. doi: 10.17816/PED13125-34 EDN: ZETGTI

4. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413. doi: 10.1134/s1234567823040316 EDN: WUGJEH

5. Pyurveev SS, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(2):97–106. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.448 EDN: QRRFAV

6. Shabanov PD, Lebedev AA, Kornilov VA. Psychopharmacological profile of nootropic like peptides. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2009;9(1–2):2517–2523. EDN: NELGZP

7. Shabanov PD, Lebedev AA, Rusanovskii VV. Behavioral effects of corticoliberin and its analogues administered into brain ventriculi. *Medical Academic Journal.* 2005;5(3):59–67. EDN: VLHVOZ

8. Mountjoy KG, Pro-Opiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-derived peptides, melanocortin receptors and obesity: how understanding of this system has changed over the last decade. *J Neuroendocrinol*. 2015;27:406–418. doi: 10.1111/jne.12285

9. Zhang J, Li X, Zhou Y. et al. The interaction of MC3R and MC4R with MRAP2, ACTH, α-MSH and AgRP in chickens. *J Endocrinol.* 2017;234:155–174. doi: 10.1530/JOE-17-0131

10. Mountjoy KG. Distribution and function of melanocortin receptors within the brain. *Adv Exp Med* Biol. 2010;681:29–48. doi: 10.1007/978-1-4419-6354-3_3

11. Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(3):468–474. doi: 10.1152/ajpendo.00434.2002 EDN: GKGSDV

12. Madonna ME, Schurdak J, Yang YK, et al. Agouti-related protein segments outside of the receptor binding core are required for enhanced short-and long-term feeding stimulation. *ACS Chem Biol.* 2012;7(2):395–402. doi: 10.1021/cb2003412

13. Renquist BJ, Lippert RN, Sebag JA, et al. Physiological roles of the melanocortin MC3 receptor. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(1):13–20. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.025

14. Ng TF, Dawit K, Taylor AW. Melanocortin receptor agonists suppress experimental autoimmune uveitis. *Exp Eye Res*. 2022;218:108986. doi: 10.1016/j.exer.2022.108986 EDN: GHYAQH

15. Pandit R, Omrani A, Luijendijk MC, et al. Melanocortin 3 receptor signaling in midbrain dopamine neurons increases the motivation for food reward. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(9):2241–2251. doi: 10.1038/npp.2016.19

16. Bouret SG. Developmental programming of hypothalamic melanocortin circuits. *Exp Mol Med.* 2022;54(4):403–413. doi: 10.1038/s12276-021-00625-8 EDN: JEJCHI

17. Kleinau G, Heyder NA, Tao YX, et al. Structural complexity and plasticity of signaling regulation at the melanocortin-4 receptor. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5728. doi: 10.3390/ijms21165728 EDN: CJTQXH
18. Micioni Di Bonaventura E, Botticelli L, Tomassoni D, et al. The melanocortin system behind the dysfunctional eating behaviors. *Nutrients*. 2020;12(11):3502. doi: 10.3390/nu12113502 EDN: WQKCAH
19. Serova LI, Laukova M, Alaluf LG, et al. Blockage of melanocortin-4 receptors by intranasal HS014 attenuates single prolonged stress-triggered changes in several brain regions. *J Neurochem.* 2014;131(6):825–835. doi: 10.1111/jnc.12847
20. Sarkar S, Légrádi G, Lechan RM. Intracerebroventricular administration of alpha-melanocyte stimulating hormone increases phosphorylation of CREB in TRH- and CRH-producing neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res*. 2002;945(1):50–59. doi: 10.1016/s0006-8993(02)02619-7 EDN: AYBCNT
21. Liu J, Garza JC, Li W, et al. Melanocortin-4 receptor in the medial amygdala regulates emotional stress-induced anxiety-like behaviour, anorexia and corticosterone secretion. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(1):105–120. doi: 10.1017/S146114571100174X
22. Park S, Daily JW, Zhang X, et al. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in genome epidemiology study. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:38. doi: 10.1186/s12986-016-0096-8 EDN: PKOJZO
23. Copperi F, Kim JD, Diano S. Melanocortin signaling connecting systemic metabolism with mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2022;91(10):879–887. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.026 EDN: IXWUVQ
24. Chaffin AT, Fang Y, Larson KR, et al. Sex-dependent effects of MC4R genotype on HPA axis tone: implications for stress-associated cardiometabolic disease. *Stress*. 2019;22(5):571–580. doi: 10.1080/10253890.2019.1610742 EDN: DCYGST
25. Kawashima N, Chaki S, Okuyama S. Electrophysiological effects of melanocortin receptor ligands on neuronal activities of monoaminergic neurons in rats. *Neurosci Lett.* 2003;353(2):119–122. doi: 10.1016/j.neulet.2003.09.024
26. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(10):1316–1328 doi: 10.31857/S0869813922100107 EDN: HVMITZ
27. Markov DD, Dolotov OV, Grivennikov IA. The melanocortin system: a promising target for the development of new antidepressant drugs. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6664. doi: 10.3390/ijms24076664 EDN: TYBDZU

ОБ АВТОРАХ

***Сарнг Саналович Пюрвеев,** канд. мед. наук; адрес: Россия, 199022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-0297-0425; SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Анна Геннадьевна Пшеничная; eLibrary SPIN: 1324-9710; e-mail: pscanna@mail.ru

Максим Евгеньевич Абросимов; e-mail: abrosimov.m.e.@mail.ru

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Иван Андреевич Балаганский; ORCID: 0009-0002-1752-0785; e-mail: balaganskiiivan@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Sarng S. Pyurveev,** MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 199022, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biology), Professor; ORCID: 0000-0003-0297-0425; SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Eugeny R. Bychkov, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Anna G. Pshenichnaya; eLibrary SPIN: 1324-9710; e-mail: pscanna@mail.ru

Maksim E. Abrosimov; e-mail: abrosimov.m.e.@mail.ru

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci. (Biology); eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Ivan A. Balagansky; ORCID: 0009-0002-1752-0785; e-mail: balaganskiiivan@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author