

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13125-34>

Научная статья

АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ И АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ SNAP 94847, АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА 1-ГО ТИПА МЕЛАНИН-КОНЦЕНТРИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

© Э.А. Ветлугин¹, Е.Р. Бычков¹, М.Е. Абросимов¹, А.Р. Москалев¹, А.Г. Пшеничная¹, С.С. Пюрвеев^{1,2}, В.А. Лебедев^{1,3}, А.А. Лебедев¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е., Москалев А.Р., Пшеничная А.Г., Пюрвеев С.С., Лебедев В.А., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 1. – С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13125-34>

Актуальность. Меланин-концентрирующий гормон (MCH) – нейропептид, который участвует в регуляции пищевого поведения, энергетического баланса, настроения, цикла сон/бодрствование.

Цель исследования – изучить действие селективного антагониста рецептора меланин-концентрирующего гормона 1-го типа (MCHR1) SNAP 94847 на исследовательское и эмоциональное поведение у крыс.

Материалы и методы. В работе использовано 38 крыс-самцов линии Вистар. Селективный антагонист MCHR1 SNAP 94847 вводили интраназально. Поведение животных оценивали в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание по Порсолту», «чужак – резидент».

Результаты. После введения SNAP 94847 в тесте «открытое поле» у крыс регистрировали увеличение числа обнюхиваний, времени локомоций и числа пересеченных квадратов, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» – снижение времени нахождения животных в закрытых рукавах лабиринта. В тесте Порсолта у экспериментальных животных снижалось время иммобилизации и увеличивалось время пассивного плавания.

Заключение. В тестах на животных было выявлено антидепрессивное и противотревожное действие селективного антагониста MCHR1 SNAP 94847.

Ключевые слова: рецептор меланин-концентрирующего гормона 1-го типа; анксиолитик; антидепрессант.

Поступила: 15.12.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 25.02.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13125-34>

Research Article

ANXIOLYTIC AND ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF MELANIN-CONCENTRATING HORMONE 1 RECEPTOR ANTAGONIST SNAP 94847

© Eduard A. Vetlugin¹, Eugenio R. Bychkov¹, Maxim E. Abrosimov¹, Alexandr R. Moskalyev¹, Anna G. Pshenichnaya¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Victor A. Lebedev^{1,3}, Andrei A. Lebedev¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vetlugin EA, Bychkov ER, Abrosimov ME, Moskalyev AR, Pshenichnaya AG, Pyurveev SS, Lebedev VA, Lebedev AA, Shabanov PD. Anxiolytic and antidepressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(1):25-34. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13125-34>

Background: Melatonin Concentrating Hormone (MCH) is a neuropeptide involved in the regulation of eating behavior, energy balance, mood, and the sleep/wake cycle.

Aim: To study the effect of SNAP 94847, a selective melanin-concentrating hormone receptor type 1 (MCHR1) antagonist, on exploratory and emotional behavior in rats.

Materials and methods: 38 male Wistar rats were used in the work. The selective MCHR1 antagonist SNAP 94847 was administered intranasally. The behavior of the animals was assessed in the tests: open field, elevated plus maze, Porsolt forced swimming, resident-intruder.

Results: After intranasal administration SNAP 94847 there were an increase in the number of sniffs, the time of locomotion, and the number of squares crossed in open field test. In elevated plus maze test, after the administration of SNAP 94847, a decrease in the time spent by the animals in the closed arms of the maze was observed. In Porsolt forced swim test, the immobilization time decreased and the passive swimming time increased in experimental group.

Conclusion: In animal tests, the antidepressant and anxiolytic effects of the selective MCHR1 antagonist SNAP 94847 have been shown.

Keywords: melanin-concentrating hormone receptor type 1; anxiolytic; antidepressant.

Received: 15.12.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 25.02.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланин-концентрирующий гормон (Melatonin Concentrating Hormone, MCH) — циклический нейрорепептид, состоящий из 19 аминокислот, синтезируется преимущественно в нейронах латерального гипоталамуса и *zona incerta* [20]. Небольшое количество MCH-содержащих нейронов обнаружено так же в обонятельном бугорке и ретикулярной формации моста. Введение MCH в желудочки мозга вызывает дозозависимое увеличение потребления пищи у грызунов [18]. Вместе с тем, мыши с нокаутом гена *MCH* обнаруживают ускоренный обмен веществ, сильное похудение по типу *anorexia nervosa* и снижение потребления пищи [21]. Экспрессия гена *MCH* в гипоталамусе линий мышей, страдающих ожирением, значительно повышена [18].

Основной эффект MCH заключается в торможении нейронов, которое опосредовано связыванием MCH с MCH-рецепторами 1-го и 2-го типов (MCHR1 и MCHR2), сопряженными с подтипами Gs, Gi и Gq сигнальных белков [20]. MCH снижает амплитуду вызванных глутаматом возбуждающих токов, угнетает токи через потенциал-зависимые кальциевые каналы [9]. Кроме того, 85 % MCH-ергических клеток гипоталамуса являются ГАМК-ергическими [19]. Первоначально MCH был описан как гормон гипофиза лосося, вызывающий агрегацию меланиновых гранул в меланофорах и необходимый для изменения цвета живого организма при мимикрии [14]. Дальнейшее изучение функций MCH в ЦНС показало его значение в регуляции сна, эмоций, питания и энергетического гомеостаза.

В отличие от орексиновых нейронов латерального гипоталамуса MCH-ергические клетки имеют более низкую спонтанную активность. Эти нейроны посылают проекции в обширные области ЦНС: кору больших полушарий, миндалину, таламус, мамиллярные ядра, преоптическую область гипоталамуса, вентральную область покрышки, околосредоводное серое вещество, голубое пятно, латеродорсальное и интерпедункулярное ядра покрышки, дорсальное ядро шва [5]. Нейроны, содержащие MCH, угнетаются под влиянием норадреналина, так как экспрессируют тормозные α_2 -адренорецепторы. Активность MCH-нейронов снижают также серотонин, дофамин, ацетилхолин [12, 22]. Активность MCH-нейронов усиливают модуляторы, вызывающие дремоту и сон, такие как каннабиноиды, через CB1-рецепторы [17]. Хотя MCH ранее исследовали преимущественно в отношении потребления пищи, распределение иммунореактивности MCHR1 и сайтов связывания [3 H]

SNAP 94847 в таких областях, как миндалины, прилежащее ядро, ядра шва и голубое пятно [13], позволяют предположить возможную роль MCH в регуляции настроения и тревожности.

Цель исследования — изучение действия селективного антагониста меланин-концентрирующего гормона 1-го типа SNAP 94847 на исследовательское и эмоциональное поведение у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы 38 крыс-самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). В каждом опыте все животные были разделены на экспериментальные группы в зависимости от модели экспериментального состояния и условий конкретного опыта. Каждая группа состояла из 7–10 особей. Животных 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.

В работе был использован селективный антагонист MCHR1 SNAP 94847 (Cat. No. 3347, Tocris, UK), разведенный в дистиллированной воде 1 мг/мл, вводили раствор интраназально в дозе 20 мкг (по 10 мкл в каждую ноздрю) за 15 мин до исследования поведения.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Поведение крыс в тесте исследовали в установке, которая состояла из двух открытых и двух закрытых рукавов размерами 50 × 10 см с открытым 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 открытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте открытого поля, 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 равнялась 100 лк. Продолжительность одного опыта составляла 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 присваивали 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» и «стоя», которые трудно различимы без потери его основного биологического значения, поэтому при регистрации не разделялся 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 основан на наблюдении, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессии, то есть как поведение отчаяния. Животных помещали в прозрачный цилиндр высотой 0,7 м, наполненный водой при температуре 25 °С, на 5 мин. 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 авersiveй 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. Основной показатель

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

Тест «чужак – резидент». Подопытное животное — «резидент» — в течение часа находилось в клетке размерами 20 × 36 × 20 см, после чего к нему подсаживали на 5 мин второе животное — «чужака». «Чужаками» служили 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.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 6.0. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскала – Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения SNAP 94847 в тесте «открытое поле» регистрировали число и время (длительность в секундах) ряда паттернов поведения эмоционального, исследовательского и двигательного поведения. Поведение у исследованных животных характеризовалось достоверным ($p \leq 0,05$) увеличением числа обнюхиваний, которое оценивали как проявление исследовательского поведения и снижение негативной эмоциональности «новизны» открытого поля (табл. 1). После введения SNAP 94847 в тесте «открытое поле» регистрировали также увеличение времени локомоций и числа пересеченных квадратов (траектория движения в открытом поле, $p \leq 0,05$) относительно контрольной группы животных, которые оценивают как увеличение локомоторного поведения.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» у животных после введения SNAP 94847 наблюдалось снижение времени нахождения животных в закрытых рукавах лабиринта ($p \leq 0,05$), что оценивается как снижение уровня тревожности и, соответственно, транквилизирующее (анксиолитическое) действие препарата. При этом увеличивалось время нахождения на центральной площадке лабиринта, время выглядываний из закрытых рукавов и число переходов из рукава в рукав, что

Таблица 1 / Table 1

Поведение животных в тесте «открытое поле» после интраназального введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 ($M \pm m$)
 Animal behavior in the open field test after intranasal administration of MCHR1 antagonist SNAP 94847 ($M \pm m$)

Паттерн / Pattern		Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group
Локомоция / Locomotion	<i>n</i>	18,60 ± 3,97	23,40 ± 4,62
	<i>t</i>	12,25 ± 2,18	18,05 ± 3,52*
Обнюхивание / Sniffing	<i>n</i>	45,20 ± 3,67	59,00 ± 4,59*
	<i>t</i>	100,03 ± 13,07	105,22 ± 5,58
Движение на месте / Movement in place	<i>n</i>	28,40 ± 4,62	33,20 ± 3,06
	<i>t</i>	15,55 ± 3,14	27,92 ± 5,60
Груминг / Grooming	<i>n</i>	2,59 ± 1,32	2,00 ± 0,89
	<i>t</i>	30,01 ± 15,31	7,47 ± 3,16
Вертикальные стойки / Vertical rearing	<i>n</i>	1,51 ± 0,77	1,71 ± 0,87
	<i>t</i>	1,40 ± 0,72	1,50 ± 0,77
Стойки с упором / Rearing on wall	<i>n</i>	3,00 ± 0,89	6,00 ± 1,87
	<i>t</i>	2,88 ± 0,74	7,71 ± 3,76
Исследование норок / Hole-exploration	<i>n</i>	3,60 ± 1,29	5,40 ± 1,44
	<i>t</i>	8,91 ± 4,06	6,12 ± 1,67
Покой / Rest	<i>n</i>	1,80 ± 0,73	1,52 ± 0,77
	<i>t</i>	13,48 ± 6,74	9,80 ± 5,00
Сумма всех актов / The sum of all acts		103,80 ± 6,61	131,60 ± 11,66
Пересеченные квадраты / Crossed squares	<i>n</i>	18,40 ± 2,38	30,80 ± 2,96*
Количество болюсов / Number of boluses		1,80 ± 0,20	1,80 ± 0,50

* $p \leq 0,05$ — Достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. *Примечание.* *n* — Количество актов; *t* — время акта, с.
 * $p \leq 0,05$ – Significantly different from control group. *Note.* *n* – Number of acts; *t* – act time, sec.

Таблица 2 / Table 2

Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после интраназального введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 ($M \pm m$)

Animal behavior in elevated plus maze test after intranasal administration of MCHR1 antagonist SNAP 94847 ($M \pm m$)

Паттерн / Pattern	Время, с / Time, sec	
	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group
Центр / Center	5,82 ± 2,53	15,47 ± 3,36*
Открытый рукав / Open arm	14,77 ± 7,76	1,69 ± 0,86
Закрытый рукав / Enclosed arm	274,38 ± 9,13	215,66 ± 24,58*
Выглядывание / Peeping out	5,70 ± 2,91	68,01 ± 20,52*
Закрытый рукав + выглядывание / Enclosed arm + peeping out	278,80 ± 8,68	283,67 ± 4,16
Переходы из рукава в рукав / Transitions from arm to arm	8,00 ± 2,28	16,80 ± 3,12*

* $p \leq 0,05$ — Достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. * $p \leq 0,05$ – Significantly different from control group.

также определяется как снижение уровня тревожности и, соответственно, транквилизирующее действие препарата (табл. 2).

В тесте «чужак – резидент» у животных, которым интраназально вводили антагонист мела-

нин-концентрирующего гормона SNAP 94847, достоверно снижались как время паттерна, так и число паттернов, относящихся к защитному поведению ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных (табл. 3). В то же время

Таблица 3 / Table 3

Поведение животных в тесте «чужак – резидент» после интраназального введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 ($M \pm m$)
 Animal behavior in resident-intruder test after intranasal administration of MCHR1 antagonist SNAP 94847 ($M \pm m$)

Паттерн / Pattern		Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group
Индивидуальное поведение / Individual behavior	<i>n</i>	48,00 ± 6,04	58,20 ± 8,84
	<i>p</i>	0,767 ± 0,054	0,817 ± 0,019
Коммуникативное поведение / Communicative behavior	<i>n</i>	11,80 ± 4,49	13,20 ± 2,82
	<i>p</i>	0,176 ± 0,068	0,182 ± 0,019
Агрессивное поведение / Aggressive behavior	<i>n</i>	0,39 ± 0,20	0,33 ± 0,13
	<i>p</i>	0,007 ± 0,004	0,005 ± 0,004
Защитное поведение / Defensive behavior	<i>n</i>	3,20 ± 1,28	0,12 ± 0,06*
	<i>p</i>	0,0543 ± 0,0201	0,0013 ± 0,0006*
Сумма всех актов / The sum of all acts	<i>n</i>	63,20 ± 7,65	71,40 ± 11,24

* $p \leq 0,05$ — Достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. *Примечание.* *n* — Количество актов; *p* — вероятность паттерна за опыт. * $p \leq 0.05$ – Significantly different from control group. *Note.* *n* – Number of acts; *p* – pattern probability per experience.

Таблица 4 / Table 4

Поведение животных в тесте Порсолта после интраназального введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 ($M \pm m$)
 Animal behavior in Porsolt forced swim test after intranasal administration of MCHR1 antagonist SNAP 94847 ($M \pm m$)

Паттерн / Pattern		Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group
Активное плавание / Active swimming	<i>n</i>	33,00 ± 9,73	10,60 ± 1,12*
	<i>t</i>	354,64 ± 67,38	126,94 ± 10,54**
Пассивное плавание / Passive swimming	<i>n</i>	11,40 ± 2,50	10,40 ± 1,75
	<i>t</i>	196,59 ± 82,45	462,96 ± 12,54**
Иммобилизация / Immobility	<i>n</i>	25,40 ± 9,78	0,78 ± 0,40*
	<i>t</i>	43,04 ± 15,37	1,39 ± 0,71*
Нырки / Diving	<i>n</i>	2,00 ± 0,32	4,00 ± 1,81
	<i>t</i>	5,72 ± 1,44	11,40 ± 5,81
Активное плавание + нырки / Active swimming + diving	<i>n</i>	35,00 ± 9,96	14,60 ± 2,73
	<i>t</i>	360,36 ± 68,49	136,34 ± 12,36**
Сумма всех актов / The sum of all acts	<i>n</i>	71,80 ± 18,36	25,40 ± 3,93*

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. *Примечание.* *n* — Количество актов; *t* — время акта, с. ** $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$ — significantly different from control group. *Note.* *n* – Number of acts; *t* – act time, sec.

индивидуальное, коммуникативное и агрессивное поведение достоверно не отличалось у животных после введения SNAP 94847 от контрольной группы животных.

В тесте Порсолта у экспериментальных животных после введения SNAP 94847 по сравнению с контрольной группой животных достоверно снижались время и число паттерна «иммобилизация», то есть полная обездвиженность ($p \leq 0,05$), что определяются как снижение уровня депрессивности и, соответственно, проявления антидепрессивного действия препарата (табл. 4). При этом увеличивалось

($p \leq 0,01$) время пассивного плавания, что также определяется как снижение уровня депрессивности и, соответственно, проявления антидепрессивного действия препарата. При этом снижалось ($p \leq 0,01$) время активного плавания, что также определяется как снижение уровня депрессивности и, соответственно, проявления антидепрессивного действия препарата (табл. 4). При этом снижалось ($p \leq 0,01$) время активного плавания + время нырков, что дополнительно так же определяется, как снижение уровня депрессивности и, соответственно, проявления антидепрессивного действия препарата (табл. 4).

Таким образом, после введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 у экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой наблюдается более низкий уровень депрессивности, что интерпретируется как антидепрессивное действие препарата. Это подтверждается ранее проведенными исследованиями. Как известно, используемые в клинике антидепрессанты уменьшают время неподвижности в тесте принудительного плавания Порсолта у грызунов [8]. После перорального введения крысам аналога SNAP 94847, который был синтезирован раньше, SNAP 7941 или селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина продолжительность неподвижности по сравнению с контрольными животными значительно снижалась [6]. Профиль применяемого в нашей работе SNAP 94847 в тесте принудительного плавания на крысах так же аналогичен профилю клинически используемых антидепрессантов, что указывает на то, что блокада MCHR1 может быть терапевтическим подходом в лечении при депрессивных расстройствах.

После введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 у экспериментальных животных по сравнению с интактным контролем наблюдается также более низкий уровень тревожности, что интерпретируется как транквилизирующее (анксиолитическое) действие препарата. Наши результаты согласуются с анксиогенными эффектами введения MCH в медиальную преоптическую область у крыс [16]. Наши данные также согласуются с исследованиями действия MCHR1 SNAP 7941 на поведение в тесте «чужак – резидент». Степень социального взаимодействия, демонстрируемого незнакомыми самцами крыс, когда их помещают вместе, зависит от уровня тревожности и может быть усилена анксиолитиками, такими как хлордиазепоксид. Введение SNAP 7941 как хлордиазепоксида значительно увеличивало время социального взаимодействия по сравнению с контрольной группой животных. Таким образом, профиль SNAP 7941 в тесте на социальное взаимодействие на крысах предполагает, что он может обладать такой же сильной и мощной анксиолитической активностью, как хлордиазепоксид [6]. В других работах показано, что детеныши морских свинок, отделенные от матерей, издадут звуки, интенсивность которых можно снизить анксиолитиками и антидепрессантами [10, 11]. Острое введение SNAP 7941 или буспирона значительно снижало число вокализаций детенышей морских свинок во время 5-минутного отлучения их от матерей [6]. Таким образом, действие SNAP 94847 в используемых нами тестах на крысах аналогично профилю клинически используемых

транквилизаторов, что указывает на то, что блокада рецепторов MCHR1 может быть терапевтическим методом лечения тревожных расстройств. Хотя роль MCH в психических расстройствах человека остается в значительной степени неизвестной, мы предполагаем возможность потенциального использования антагонистов MCHR1 при лечении пациентов с депрессией и/или тревогой.

В наших исследованиях у крыс не наблюдалось повышения социального взаимодействия. Это может быть связано с тем, что исходно крысы были неагрессивными, то есть не зафиксировано агрессивных актов как в контрольной группе, так и в экспериментальной. В то же время после введения SNAP 94847 повышалось защитное поведение, что говорит не только о транквилизирующем действии препарата. Более того, после введения SNAP 94847 наблюдалось умеренное повышение двигательной активности, что подтверждает предположение о действии препарата как не только транквилизирующем. Полученные данные во многом сходны с наблюдениями эффектов антагонистов орексина [1–3, 15]. Расположение MCH-нейронов анатомически перекрывается с орексиновыми нейронами в латеральном гипоталамусе. Между этими типами нейронов установлены взаимные синаптические контакты. С одной стороны, на MCH-нейронах имеются орексиновые рецепторы, стимуляция которых усиливает экспрессию мРНК MCH и возбуждает MCH-нейроны [7]. С другой стороны, MCH, действуя через MCH-рецепторы 1-го типа, угнетает активность орексиновых нейронов. Интересно, что орексиновые и MCH-нейроны по-разному отвечают на гомеостатические сигналы, такие как уровень глюкозы и действие медиаторов бодрствования [4]. Дальнейшие исследования сопряжения указанных орексигенных пептидов в ЦНС позволят выявить новые фармакологические профили веществ, влияющих на активность MCH-рецепторов 1-го типа.

ВЫВОДЫ

1. Введение антагониста MCHR1 SNAP 94847 приводит к снижению уровня депрессивности по сравнению с контрольной группой животных. Профиль SNAP 94847 в тесте принудительного плавания Порсолта аналогичен клинически используемым антидепрессантам, что указывает на возможность использования антагонистов MCHR1 в терапии депрессивных расстройств.

2. После введения антагониста MCHR1 SNAP 94847 наблюдается более низкий уровень тревожности по сравнению с контрольной группой животных. Действие SNAP 94847 в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» аналогично клинически

используемым транквилизаторам, что указывает на то, что блокада рецепторов MCHR1 может быть терапевтическим методом лечения тревожных расстройств.

3. Введение антагониста MCHR1 SNAP 94847 приводит к снижению защитного поведения и увеличению поведения локомоторного, что не типично для действия классических транквилизаторов. Хотя роль MCH в психических расстройствах человека остается в значительной степени неизвестной, целесообразно рассмотреть возможность использования антагонистов MCHR1 для лечения пациентов с депрессивными и тревожными состояниями, в структуре которых преобладает заторможенность и апатия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЭМ (№ 5/20 от 08.07.2020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., и др. 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. DOI: 10.17816/RCF16233-36
2. Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Орексины и подкрепляющие системы мозга // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 4. С. 5–18. DOI: 10.17816/RCF1745-18
3. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина A SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16, № 1. С. 34–42. DOI: 10.17816/RCF16134-42
4. Bayer L., Mairet-Coello G., Risold P.Y., et al. Orexin/hypocretin neurons: chemical phenotype and possible interactions with melanin-concentrating hormone neurons // *Regul Pept*. 2002. Vol. 104, No. 1–3. P. 33–39. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00320-2
5. Bittencourt J., Celis M.E. Anatomy, function and regulation of neuropeptide EI (NEI) // *Peptides*. 2008. Vol. 29, No. 8. P. 1441–1450. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.03.012
6. Borowsky B., Durkin M.M., Ogozalek K., et al. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist // *Nat Med*. 2002. Vol. 8, No. 8. P. 825–830. DOI: 10.1038/nm741
7. Chung S., Saito Y., Civelli O. MCH receptors/gene structure – *in vivo* expression // *Peptides*. 2009. Vol. 30, No. 11. P. 1985–1989. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.07.017
8. Dalvi A., Mayorga A.J. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice // *Psychopharmacology*. 2001. Vol. 155, No. 3. P. 315–322. DOI: 10.1007/s002130100694
9. Gao X.B., van den Pol A.N. Melanin concentrating hormone depresses synaptic activity of glutamate and GABA neurons from rat lateral hypothalamus // *J Physiol*. 2001. Vol. 533, No. 1. P. 237–252. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0237b.x
10. García-Fuster M.J., Parks G.S., Clinton S.M., et al. The melanin-concentrating hormone (MCH) system in an animal model of depression-like behavior // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012. Vol. 22, No. 8. P. 607–613. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.12.001
11. Groenink L., Verdouw P.M., Bakker B., et al. Pharmacological and methodological aspects of the separation-induced vocalization test in guinea pig pups; a systematic review and meta-analysis // *Eur J Pharmacol*. 2015. Vol. 753. P. 191–208. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.062
12. Guyon A., Conductier G., Rovere C., et al. Melanin-concentrating hormone producing neurons: activities and modulations // *Peptides*. 2009. Vol. 30, No. 11. P. 2031–2039. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.05.028
13. Hervieu G.J. The distribution of the mRNA and protein products of the melanin-concentrating hormone (MCH) receptor gene, *slc-1*, in the central nervous system of the rat // *Eur J Neurosci*. 2000. Vol. 12, No. 4. P. 1194–1216. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00008.x
14. Kawachi H., Kawazoe I., Tsubokawa M., et al. Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries // *Nature*. 1983. Vol. 305, No. 5932. P. 321–323. DOI: 10.1038/305321a0
15. Lebedev A.A., Bessolova Yu.N., Efimov N.S., et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats // *Research Results in Pharmacology*. 2020. Vol. 6, No. 1. P. 81–91. DOI: 10.3897/RRPHARMACOLOGY.6.52180
16. Monzón M.E., De Barioglio S.R. Response to novelty after i. c.v. injection of melanin-concentrating hormone (MCH) in rats // *Physiol Behav*. 1999. Vol. 67, No. 5. P. 813–817. DOI: 10.1016/s0031-9384(99)00117-1

17. Murillo-Rodriguez E. The role of the CB1 receptor in the regulation of sleep // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008. Vol. 32, No. 6. P. 1420–1427. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.008
18. Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S., et al. A role for melanin-concentrating hormone in central regulation of feeding behavior // *Nature*. 1996. Vol. 380, No. 6571. P. 243–247. DOI: 10.1038/380243a0
19. Rondini T.A., de Crudis Rodrigues B., de Oliveira A.P., et al. Melanin-concentrating hormone is expressed in the laterodorsal tegmental nucleus only in female rats // *Brain Res Bull*. 2007. Vol. 74, No. 1–3. P. 21–28. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.04.006
20. Saito Y., Nagasaki H. The melanin-concentrating hormone system and its physiological functions // *Results Probl Cell Differ*. 2008. Vol. 46. P. 159–179. DOI: 10.1007/400_2007_052
21. Shimada M., Tritos N.A., Lowell B.B., et al. Mice lacking melanin-concentrated hormone are hypophagic and lean // *Nature*. 1998. Vol. 396, No. 6712. P. 670–674. DOI: 10.1038/25341
22. van den Pol A., Acuna-Goycolea C., Clark K.R., et al. Physiological properties of hypothalamic MCH neurons identified with selective expression of reporter gene after recombinant virus infection // *Neuron*. 2004. Vol. 42, No. 4. P. 635–652. DOI: 10.1016/S0896-6273(04)00251-X
7. Chung S, Saito Y, Civelli O. MCH receptors/gene structure – *in vivo* expression. *Peptides*. 2009;30(11):1985–1989. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.07.017
8. Dalvi A, Mayorga AJ. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *Psychopharmacology*. 2001;155(3):315–322. DOI: 10.1007/s002130100694
9. Gao XB, van den Pol AN. Melanin concentrating hormone depresses synaptic activity of glutamate and GABA neurons from rat lateral hypothalamus. *J Physiol*. 2001;533(1):237–252. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0237b.x
10. García-Fuster MJ, Parks GS, Clinton SM, et al. The melanin-concentrating hormone (MCH) system in an animal model of depression-like behavior. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(8):607–613. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.12.001
11. Groenink L, Verdouw PM, Bakker B, et al. Pharmacological and methodological aspects of the separation-induced vocalization test in guinea pig pups; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2015;753:191–208. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.062
12. Guyon A, Conductier G, Rovere C, et al. Melanin-concentrating hormone producing neurons: activities and modulations. *Peptides*. 2009;30(11):2031–2039. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.05.028
13. Hervieu GJ. The distribution of the mRNA and protein products of the melanin-concentrating hormone (MCH) receptor gene, *slc-1*, in the central nervous system of the rat. *Eur J Neurosci*. 2000;12(4):1194–1216. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00008.x
14. Kawachi H, Kawazoe I, Tsubokawa M, et al. Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature*. 1983;305(5932):321–323. DOI: 10.1038/305321a0
15. Lebedev AA, Bessolova YuN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(1):81–91. DOI: 10.3897/RRPHARMACOLOGY.6.52180
16. Monzón ME, De Barioglio SR. Response to novelty after i. c.v. injection of melanin-concentrating hormone (MCH) in rats. *Physiol Behav*. 1999;67(5):813–817. DOI: 10.1016/s0031-9384(99)00117-1
17. Murillo-Rodriguez E. The role of the CB1 receptor in the regulation of sleep. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1420–1427. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.008
18. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in central regulation of feeding behavior. *Nature*. 1996;380(6571):243–247. DOI: 10.1038/380243a0

REFERENCES

1. Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, et al. 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.) DOI: 10.17816/RCF16233-36
2. Tissen IYu, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Orexins and the brain reinforcing systems. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):5–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1745-18
3. Tissen IYu, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of SB-408124, an orexin A OX1R receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):34–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16134-42
4. Bayer L, Mairet-Coello G, Risold PY, et al. Orexin/hypocretin neurons: chemical phenotype and possible interactions with melanin-concentrating hormone neurons. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):33–39. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00320-2
5. Bittencourt J, Celis ME. Anatomy, function and regulation of neuropeptide EI (NEI). *Peptides*. 2008;29(8):1441–1450. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.03.012
6. Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, et al. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med*. 2002;8(8):825–830. DOI: 10.1038/nm741

19. Rondini TA, de Crudis Rodrigues B, de Oliveira AP, et al. Melanin-concentrating hormone is expressed in the laterodorsal tegmental nucleus only in female rats. *Brain Res Bull.* 2007;74(1–3):21–28. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.04.006
20. Saito Y, Nagasaki H. The melanin-concentrating hormone system and its physiological functions. *Results Probl Cell Differ.* 2008;46:159–179. DOI: 10.1007/400_2007_052
21. Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, et al. Mice lacking melanin-concentrated hormone are hypophagic and lean. *Nature.* 1998;396(6712):670–674. DOI: 10.1038/25341
22. van den Pol A, Acuna-Goycolea C, Clark KR, et al. Physiological properties of hypothalamic MCH neurons identified with selective expression of reporter gene after recombinant virus infection. *Neuron.* 2004;42(4):635–652. DOI: 10.1016/S0896-6273(04)00251-X

◆ Информация об авторах

**Эдуард Александрович Ветлугин* – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vetedd@yandex.ru

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

Максим Евгеньевич Абросимов – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: abrosimovmaxim1990@mail.ru

Александр Романович Москалев – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.moskalev91@gmail.com

Анна Геннадиевна Пшеничная – старший инженер отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pscanna@mail.ru

Сарнг Саналович Пюрвеев – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.purveev@gmail.com.

Виктор Андреевич Лебедев – канд. биол. наук, науч. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru.

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

Петр Дмитриевич Шабанов – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Eduard A. Vetlugin* – Postgraduate Student (Pharmacology) of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetedd@yandex.ru

Eugenii R. Bychkov – MD, PhD, Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru

Maxim E. Abrosimov – Postgraduate Student (Pharmacology) of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: abrosimovmaxim1990@mail.ru

Alexandr R. Moskalyev – Postgraduate Student (Pharmacology) of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.moskalev91@gmail.com

Anna G. Pshenichnaya – Engineer of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pscanna@mail.ru

Sarng S. Pyurveev – Postgraduate Student (Pharmacology) of the Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor of the Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Victor A. Lebedev – MD, PhD, Researcher of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Andrei A. Lebedev – MD, PhD, Dr. Biol. Sci., Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Petr D. Shabanov – MD, PhD, Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru