

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.015.1: 599.323.45

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.54>

Е. В. Кравченко¹, О. Н. Саванец¹, Д. И. Макеева^{2,1}, Д. В. Сикита¹,
К. В. Бородина¹, О. В. Грибовская¹, Р. Д. Зильберман¹, Н. А. Бизунок²

ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАПЕПТИДА, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННОГО С-КОНЦЕВОМУ ФРАГМЕНТУ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА, НА МОДЕЛИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

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

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

Изучено корректорное влияние тетрапептида N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ на ориентировочно-исследовательскую активность мышей, нарушенную квинпиолом (животная модель обсессивно-компульсивного расстройства – ОКР).

Эксперименты проведены на аутбредных мышах ICR (n = 120). Особям группы I назначали две инъекции растворителя (Р; вода очищенная – интраназально (и/н) и внутривенно (в/в)); группы II – Р (и/н) и квинпиол (КВ) (0,5 мг/кг, в/в); группы III – В-5 (N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂) в дозе 1,0 мкг/кг, и/н и КВ (0,5 мг/кг, в/в); IV – В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) и Р (в/в). Проводили групповую актометрию продолжительностью 70 мин с использованием актометра «Ugo Basile», Италия. Выявлено снижение вертикальной двигательной активности (ВДА) в группе мышей, которым вводили КВ (группа II) в сравнении с контролем (в 5 и 6 мин эксперимента, p < 0,05), а также с уровнем ВДА мышей, которым применяли В-5 (в 1 мин – p < 0,05). Введение В-5 накануне назначения КВ препятствовало патологической гипоактивности в период наиболее выраженного стресса «новизны». В последний 5-минутный интервал ВДА грызунов, получавших КВ, статистически значимо возростала относительно среднего уровня ВДА за 70 мин; В-5 препятствовал соответствующим КВ-индуцированным нарушениям. Эффективность В-5 позволяет рассматривать его как перспективное фармакологическое вещество для терапии расстройств настроения.

Ключевые слова: *мышь, актометрия, N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, квинпиол.*

ВВЕДЕНИЕ

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), отличающееся наличием навязчивых идей и повторяющихся действий, направленных на уменьшение дистресса, относится к числу широко распространенных психических нарушений, ассоциированных с социальной дезадаптацией и существенным снижением качества жизни страдающих ими лиц [1, 2]. Распространенность ОКР среди взрослого населения составляет от 1,5 до 3% [2–4]. Оно является одной из 10 лидирующих причин нетрудоспособности, поскольку дебютирует в экономически активной группе от 18 до 29 лет и без лечения неуклонно прогрес-

сирует на протяжении жизни. Этиология ОКР не установлена, однако известно, что более чем в 90% случаев это состояние сочетается с другими психическими расстройствами, включая тревожные (ТР) – 75%, аффективные – 65%, расстройства «импульс-контроль» – 50%, зависимость от психоактивных веществ – 40%, инсомния – 40%, расстройства пищевого поведения – 17%, шизофрения и синдром Туретта – около 12% случаев диагностированного ОКР [2]. Изучение патогенеза ОКР позволило к настоящему времени установить, что важнейшим признаком этого состояния является несвойственная тревожному и другим расстройствам патологическая гиперактивация орбитофронтальной коры

и усиление ее функциональных связей с субталамическим ядром и скорлупой [2]. Эта отличительная особенность может стать одной из мишеней патогенетической терапии ОКР, разрабатываемой в настоящее время. Попытки применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для терапии ОКР привели к пониманию, что для достижения клинически значимого эффекта необходимо еще более длительное, чем при терапии депрессии, назначение высоких доз этих антидепрессантов [2], а это, как известно, ассоциировано с низкой приверженностью фармакотерапии. С другой стороны, устойчивая ремиссия достигается не у всех пациентов, и лечение резистентных форм ОКР остается практически неразработанным. Описаны попытки более или менее успешного применения с этой целью кломипрамина, мемантина, ламотриджина, топирамата, а также некоторых атипичных антипсихотических средств, физиотерапевтических методов (транскраниальная магнитная стимуляция) и нейрохирургических вмешательств [2]. Таким образом, актуальность разработки новых средств для лечения ОКР несомненна.

Одним из перспективных подходов к решению ряда сложных психоневрологических проблем считается применение нейропептидов или их модифицированных фрагментов. В частности, интенсивно изучается вовлеченность гормонов задней доли гипофиза в патогенез ОКР [5, 6], а также эффективность аналогов фрагментов этих гормонов и их антагонистов в экспериментальных моделях таких нарушений. Специалистам в области нейробиологии и психофармакологии известно, что наряду с антидиуретическим и сосудосуживающим эффектами аргинин-вазопрессин (АВП) участвует в регуляции ответа на стресс, модулирует болевую чувствительность, вовлечен в регуляцию социальной когниции – способности составлять представление об отношениях между членами сообщества и управлять поведением индивида в группе, включая стремление в ней находиться и поддержание необходимого уровня агрессии для достижения социальной адаптации [7]. Перечисленные эффекты объясняются, в частности, способностью АВП модулировать серотонинергическую и глутаматергическую нейротрансмиттерные системы [7]. Исследования в этом направлении показали, что

перспективными модуляторами настроения и поведения являются некоторые низкомолекулярные лиганды рецепторов АВП [7], включая релковаптан, баловаптан и другие соединения [7, 8]. Вместе с тем в доступной научной литературе нами не обнаружено исследований, посвященных изучению агонистов и антагонистов рецепторов АВП пептидной природы на экспериментальных моделях ОКР, хотя перспективность таких соединений подтверждается накопленным опытом по изучению тетрапептида N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, структурно родственного С-концевому фрагменту АВП – АВП₆₋₉ (Cys₆-Pro₇-Arg₈-Gly₉-NH₂), способного регулировать поведение, память, исследовательскую активность животных в различных моделях, воспроизводящих паттерны психических расстройств человека [9, 10].

Цель – установить действие тетрапептида N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в условиях, воспроизводящих паттерн ОКР человека у лабораторных грызунов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тетрапептид N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (далее соединение В-5) синтезирован в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси (К. В. Бородина, В. П. Мартинович, В. П. Голубович, О. В. Грибовская).

Эксперименты проведены на аутбредных мышцах ICR (n = 120).

Моделирование у лабораторных грызунов (мышей ICR) состояния, подобного ОКР человека, выполняли введением квинпиrolа (КВ) – агониста рецепторов дофамина D₂/D₃ [11–18] с последующим изучением ориентировочно-исследовательской активности субмиссивных особей в условиях групповой актометрии. Для отбора таких животных формировали 4 экспериментальные группы (I–IV). Экспериментатор осуществлял наблюдение на протяжении 15 мин за каждой из сформированных микроколоний, фиксируя метки особей и спонтанные агрессивные реакции (по меньшей мере одна атака с укусами). Агрессивных особей не включали в исследование, поскольку животные с соответствующим фенотипом провоцируют территориальные конфликты, что препятствует получению корректных результатов. После ранжирования в

каждую группу включали по 30 грызунов, не относящихся к числу высокоранговых особей в зоосоциальной иерархии (субмиссивных).

Дальнейшее групповое актометрическое исследование предполагало регистрацию вертикальной двигательной активности (вертикальные стойки, ВДА), которая является интегральной частью изучения («сканирования») окружающей обстановки и поведения, связанного с оценкой риска (Т. Греченко, 2013) и изменяется при условии предварительного введения КВ в связи с развитием последовательных дофаминзависимых нарушений (гипоактивность, осцилляции уровня подвижности, гиперактивность) [11]. Групповая актометрия использована в связи с наличием убедительных доказательств того, что социальные взаимодействия модулируют проявление компульсивного контроля в использованной модели ОКР [12]. ВДА регистрировали методом актометрии в утренние и дневные часы (10.00–13.20). ВДА измеряли на протяжении 70 мин с использованием многоканального актометра «Activity Cages» (производства «Ugo Basile», Италия). Мышей размещали группами по 10 грызунов в камерах размером 41 см × 44 см × 32 см в условиях необогащенной среды – без поилки, кормушки, подстилки. Исследование контрольных и опытных групп проводили одновременно. Данные о ВДА представляли в условных единицах (усл. ед.).

Особям группы I назначали две инъекции растворителя (Р; вода очищенная – интраназально (и/н) и внутривентриально (в/б)); группы II – Р (и/н) и КВ (0,5 мг/кг, в/б); группы III – В-5 (в дозе 1,0 мкг/кг, и/н) и КВ (0,5 мг/кг, в/б); IV – В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) и Р (в/б). Выбор дозы соединения В-5, равной 1,0 мкг/кг, был обусловлен ее высокой эффективностью в ранее выполненных исследованиях соединения В-5 (0,1 – 10 мкг/кг) [9, 10]. Растворы тестируемых образцов вводили в объеме 10,0 мл на кг массы тела (в/б) и 100 мкл на кг массы тела (и/н).

В первые и последние 5 мин актометрии определяли число интервалов (N) продолжительностью 1 мин, в которых уровень ВДА для каждой из экспериментальных групп превышал средние значения ВДА за период с первой по семидесятую мин ($ВДА_{\text{средн.}}$) для этой же группы.

Кроме того, определяли долю интервалов с повышенным (относительно $ВДА_{\text{средн.}}$) уровнем подвижности в период с 1 по 5 мин, когда превалирует активная ориентировочно-исследовательская реакция и нормой является превышение ВДА над $ВДА_{\text{средн.}}$. Соответствующие измерения проводили и в период с 66 по 70 мин, когда вследствие угашения ориентировочно-исследовательской реакции («привыкание»), развивающееся по причине оценки животными окружающей обстановки как биологически незначимой) отмечается снижение ВДА относительно $ВДА_{\text{средн.}}$.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения Biostat 4.03 (Glantz S.A., 1998). При определении уровня статистической значимости различий в вариационных рядах использованы методы непараметрической статистики: для сравнения 3 и более групп использован критерий Крускала–Уоллиса для независимых выборок и/или ранговый дисперсионный анализ Фридмана для зависимых выборок с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критериям Даннета или Данна. Анализ качественных признаков проведен с использованием точного критерия Фишера или критерия z. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимается равным 0,05. Данные представлены в виде $X \pm Sx$. Графический материал представлен с использованием программы Origin 6.1.

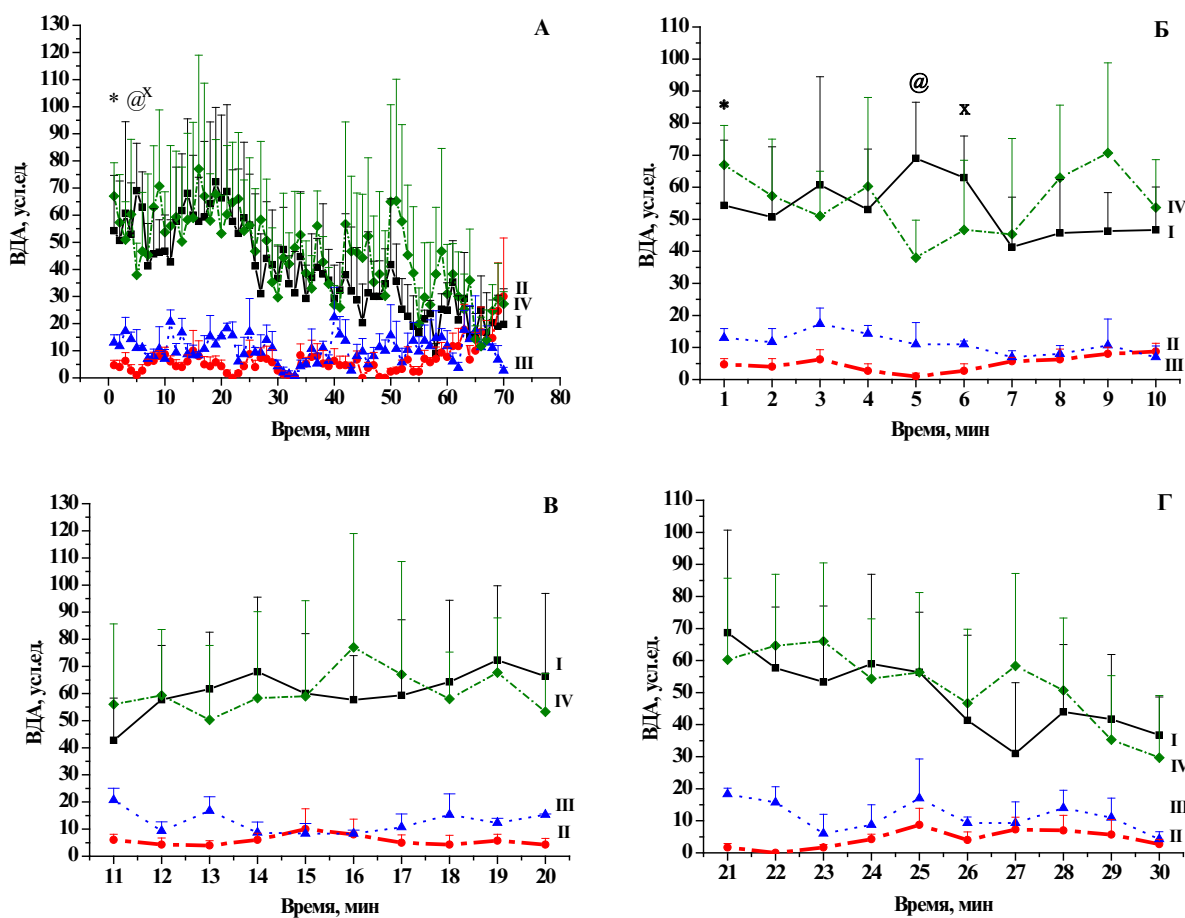
Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Республики Беларусь, принципам Базельской декларации и рекомендациям комиссии по биоэтике ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» (проведение данного исследования одобрено на заседании комиссии по биоэтике ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», протокол № 03-2022 от 23.12.2022, протокол № 01-2024 от 01.04.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях актометрии (непосредственно после введения В-5, КВ и/или Р) отмечены выраженные межгрупповые раз-

личия, достигавшие статистической значимости в первые минуты регистрации (см. результаты, представленные на первичной актограмме, рисунок 1). Различия уровня ВДА в группе мышей, которым вводили КВ (группа II), были статистически значимыми в сравнении с контролем (группа I; в 5 и 6 мин эксперимента), а также – с уровнем двигательной активности мышей, которым применяли В-5 (группа IV; в 1 мин) – $p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна. Указанные изменения свидетельствуют о «поломке» на фоне введения КВ

в критически важный период освоения ранее незнакомой территории, когда уровень ориентировочно-исследовательской активности является максимальным. Отсутствие статистически значимых различий между группами I и II в первые четыре мин объясняется некоторым снижением подвижности грызунов, получавших растворитель, в условиях стресса «новизны». Возрастание подвижности в контроле на 5 и 6 мин и одновременное снижение ВДА на фоне КВ (указывающее на дезадаптацию) способствовали возникновению существенных межгрупповых различий (рисунок 1).



Здесь и на рисунке 2: группы: —■— I, растворитель (Р) интраназально (и/н) и Р внутрибрюшинно (в/б); —●— II, Р (и/н) и квинпирол (К) в/б; —▲— III, В-5 (и/н) и КВ (в/б); —◆— IV, В-5 (и/н) и Р (в/б); введение В-5 и Р осуществляли и/н за 30 мин, в/б вводили КВ или Р за 5 мин до групповой актометрии. А – 1–10 мин, Б – 11–20 мин, В – 21–30 мин. Различия со значениями в группе II статистически значимы, $p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса с последующим анализом по критерию Данна: * – с IV, в 1 мин, @ – с I, в 5 мин, x – с I, в 6 мин.

Рисунок 1. – Влияние соединения В-5 (1,0 мг/кг) на уровень вертикальной двигательной активности субмиссивных мышей ICR после введения квинпирола (0,5 мг/кг) или растворителя в первые 30 минут групповой актометрии (период активного освоения пространства)

Возникновение существенных различий между группами II и IV уже в первую минуту регистрации явилось следствием активного исследования камеры актометра особями, получавшими В-5. Ранее нами было показано, что В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) после перенесенного стресса повышал ($p < 0,05$) относительно исходного уровня долю животных в популяции, которые проводили в «опасном» центральном квадрате камеры актометра не менее 10% от времени нахождения в аппарате, тогда как в контроле соответствующих изменений не было выявлено. Статистически значимое возрастание продолжительности пребывания в центральной части установки, где животное гипотетически наиболее уязвимо, указывало на анксиолитическое влияние тетрапептида [19]. Таким образом, высокий уровень активности в первую минуту у мышей, которым вводили В-5, может объясняться анксиолитическим влиянием соединения, препятствовавшим реакции «замирания» в наиболее стрессогенный период актометрии (рисунок 1).

Введение В-5 накануне назначения КВ препятствовало развитию патологической гипоактивности, что проявлялось отсутствием статистически значимых различий в группе III как с I (контроль), так и с IV (В-5) (рисунок 1).

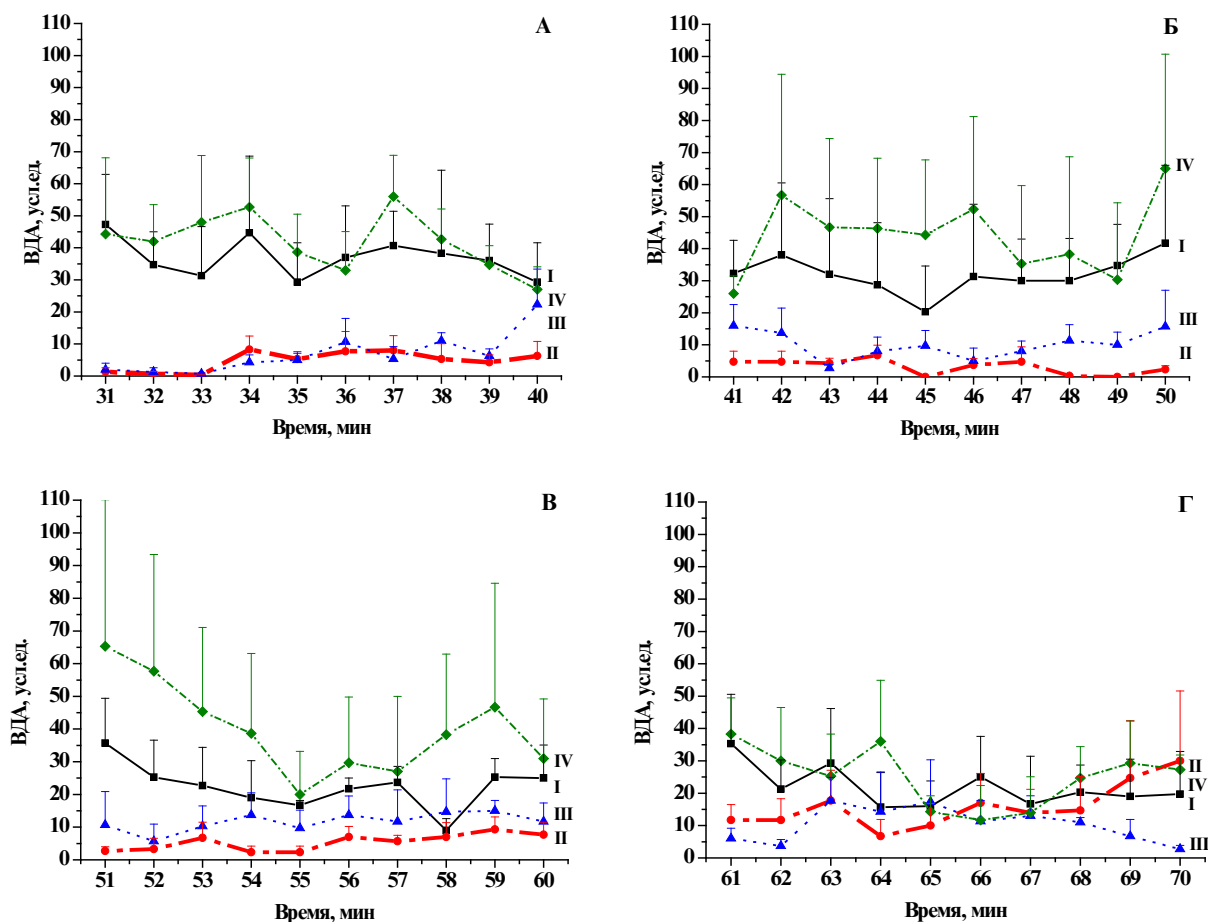
В период с 21 по 30 мин доля интервалов продолжительностью 1 мин с превышением ВДА в группе IV (В-5) над I (контроль) составляла 0,5 (50%), а в период с 51 по 60 мин она достигла 1,0 (100%), $p = 0,039$ (критерий z). Это указывало на возрастание исследовательско-ориентировочной активности в группе IV в сравнении с I в указанный период эксперимента, что можно объяснить более длительным сохранением уровня активного внимания при введении соединения В-5 (рисунок 1В, 2В). Таким образом, очевидно, что само по себе соединение В-5 не оказывало ни седативного, ни стимулирующего влияния на поведение грызунов, а изменения ВДА в отдельные периоды времени являлись «вторичными», связанными с антистрессорным влиянием и ускоренным привыканием к новой обстановке.

В случае введения соединения В-5 совместно с КВ (группа III) на протяжении 60 мин отмечено стабильное превалирование уровня ВДА в сравнении с группой

II (КВ) (рисунки 1 (А-Г) и 2 (А-В)): из 60 мин в течение 54 мин (90,0%) ВДА в группе III превышала тот же показатель в группе II. Этот эффект В-5 был специфическим (не являлся следствием стимулирующего влияния тетрапептида на двигательную активность, что очевидно, исходя из сопоставления данных в группах I и IV) и отражал уменьшение депримирующего действия КВ на фоне соединения В-5 (рисунки 1, 2).

В конце периода наблюдения соединение В-5 препятствовало развитию КВ-индуцированной гиперактивности: снижение ВДА в группе III относительно группы II отмечено в 7 интервалах (рисунков 2Г). Доля интервалов с «низким» уровнем подвижности в группе III относительно группы II за 60 мин составляла 0,1 (10,0%), за период с 61 по 70 мин – 0,7 (70,0%). Различия между долями в указанных выборках достоверны ($p < 0,001$, критерий z). Это позволяет утверждать, что соединение В-5 предотвращало поведенческие нарушения, индуцированные КВ, как на этапе гипоактивности, так и в период гиперактивности (рисунки 1, 2).

При сопоставлении уровня ВДА (суммарно за 5 мин) в первые и в последние 5 мин регистрации выявлено, что в первые 5 мин уровни ВДА в группах I–IV составили $287,7 \pm 104,2$ усл. ед. (100%; I); $18,7 \pm 10,2$ усл. ед. (6,5% от уровня I); $67,3 \pm 20,3$ усл. ед. (23,4% от уровня I); $273,7 \pm 71,5$ усл. ед. (95,1% от уровня I) соответственно. КВ статистически значимо редуцировал ($p < 0,05$, критерий Крускала–Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена–Кейлса), а соединение В-5 возвращало подвижность мышей к «норме» (статистически значимые различия с I отсутствовали). В последний пятиминутный интервал (66–70 мин) статистически значимых различий между поведением грызунов в группах I–IV не выявлено, суммарные значения ВДА найдены равными $100,7 \pm 59,3$; $100,3 \pm 64,6$; $44,7 \pm 12,1$; $107,0 \pm 48,5$ усл. ед. ($p > 0,05$). Отсутствие значимого снижения ВДА в группе II относительно I и IV групп объясняется двухфазным изменением подвижности грызунов после введения КВ (первоначальное подавление, сменяющееся активацией); в «промежуточный» период между 30 и 50 мин после применения КВ в связи с пере-



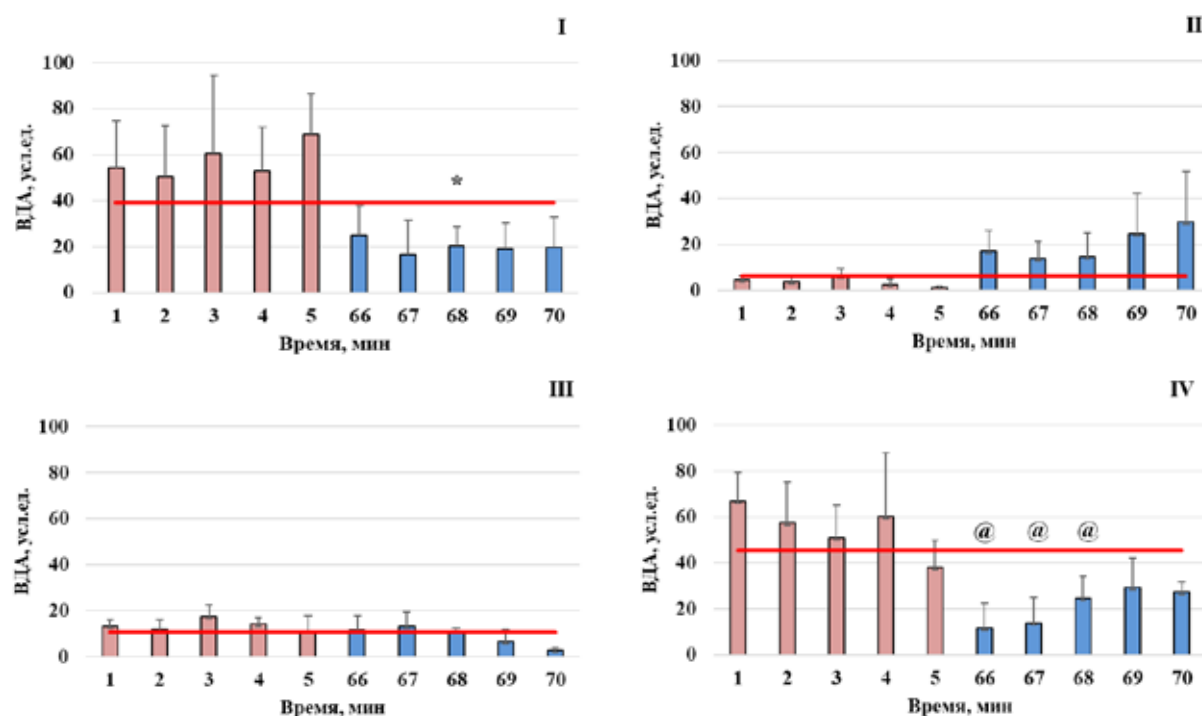
А – 31–40 мин, Б – 41–50 мин, В – 51–60 мин, Г – 61–70 мин
 Рисунок 2. – Влияние соединения В-5 (1,0 мкг/кг) на уровень вертикальной двигательной активности субмиссивных мышей ICR после введения квинпиrolа (0,5 мкг/кг) или растворителя в период с 31 по 70 минуты групповой актометрии (период выраженного угасания исследовательско-ориентировочной реакции)

ходом от первой ко второй фазе в течение короткого периода времени двигательная активность не последовательно увеличивалась или уменьшалась [11].

Полученные нами результаты согласуются с данными научной литературы [11]. В контроле (I) на завершающей стадии (68 мин) актометрии отмечено статистически значимое снижение подвижности в сравнении с 1 мин ($p < 0,05$, критерий Фридмана с последующим анализом по критерию Даннета), связанное с угасанием ориентировочно-исследовательской активности вследствие привыкания к окружающей среде (неассоциативное обучение); более выраженным этот эффект был при введении соединения В-5 (в 66–68 мин, $p < 0,05$) (рисунок 3). При этом в группе II (КВ) значения ВДА возрастали в конце сеанса актометрии (рисунок 3), что указывало на «поломку» процесса угаса-

ния ориентировочно-исследовательской активности. Увеличение уровня ВДА относительно среднего значения за 70 мин актометрии ($ВДА_{\text{средн}}$) было отмечено только у особей группы II, которым вводили КВ ($p < 0,05$) (рисунок 3). В группе III (КВ+В-5) не отмечено заметного повышения подвижности относительно исходных значений, что указывает на модулирующее действие соединения В-5 в отношении КВ-индуцированных нарушений (рисунок 3).

Кроме того, в группах I (Р) и IV (В-5+Р) в первые 5 мин регистрации имело место статистически значимое преобладание доли интервалов N с повышенным уровнем ВДА относительно $ВДА_{\text{средн}}$ в сравнении с последними 5 мин эксперимента ($p = 0,011$, критерий z). В группах I (Р) и II (КВ) статистически значимо различалась доля интервалов N продолжительностью



ВДА: ■ – период с 1 по 5 мин суммарно; ■ – то же в период с 66 по 70 мин суммарно; — – среднее значение ВДА за 70 мин актометрии ($VDA_{\text{средн.}}$ – здесь и ниже).

Различия с ВДА в 1-ю мин статистически значимы: * – в группе I, $p < 0,05$; @ – в группе IV, $p < 0,05$; критерий Фридмана с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Даннета.

Рисунок 3. – Влияние соединения В-5 (1,0 мкг/кг, и/н) на динамику ВДА субмиссивных мышей ICR в сравнении с контролем и/или квинпиолом (0,5 мг/кг, в/б) в первый и последний пятиминутный интервалы групповой актометрии

1 мин с повышенным уровнем подвижности относительно $VDA_{\text{средн.}}$ – как в начале (1–5 мин), так и в конце (66–70 мин) сеанса актометрии ($p = 0,011$, критерий z), что отражает влияние КВ на стратегию освоения пространства экспериментальной камеры. Отсутствие таких изменений у особей, которым КВ вводили на фоне соединения В-5 (группа III), указывало на то, что испытанный тетрапептид способен предотвращать модифицирующее действие агониста D2/D3 рецепторов на поведение животных в условиях «новизны», что может свидетельствовать о наличии дофаминергических (D2/D3) механизмов действия у соединения В-5.

Обсессивно-компульсивное поведение можно рассматривать как «нормальный» процесс прогнозирования потребностей и угроз, перешедший в крайность (M. Brüne, 2006). По мнению некоторых исследователей, классические нейроэтологические модели ОКР в значительной степени основаны на сходстве поведенческих стереотипов животных и навязчивых

ритуалов человека. Так, в условиях проведенного нами эксперимента, повышение подвижности мышей группы II (КВ) в заключительные минуты актометрии может объясняться повторными возвращениями к интересующим объектам и/или переходам из одной предпочитаемой зоны камеры (угловая зона) в более отдаленные локации с последующим возвращением на исходную позицию, что и является составляющими поведенческого паттерна ОКР человека, который выполняет «проверочные» действия с высокой частотой повторения.

Результаты настоящего исследования дополняют ранее полученные сведения о влиянии партнерских взаимодействий на элементы поведенческих паттернов грызунов при моделировании ОКР. Например, ранее показано [12], что присутствие крысы-«партнера» влияет на эффективность контроля поведения грызуна, которому вводили КВ. В частности, интенсивность компульсивного поведения ослабевала в присутствии партнера, по-

лучавшего растворитель, и усиливалась в присутствии партнера, получавшего KB [12]. В настоящем исследовании впервые экспериментально подтверждена эффективность тетрапептида В-5 в условиях моделирования ОКР у животных в группе с числом особей более двух. Это важное обстоятельство с позиций экстраполяции полученных данных на человека, поскольку лица, страдающие ОКР, как правило, осуществляют профессиональную деятельность в условиях вовлечения в многочисленные социальные контакты. У человека социальная дезадаптация статистически значимо коррелирует с тяжестью ОКР [12], что подтверждает важную роль социальной среды в развитии навязчивых состояний и компульсий.

Общепризнано, что существенную роль в обеспечении функциональной «гибкости» ЦНС для адаптации к изменяющейся среде играет дофаминергическая система [20]. Ускорение процесса неассоциативного обучения под влиянием соединения В-5 наряду с его способностью противодействовать дезорганизующим эффектам KB указывают на вероятные дофаминергические механизмы действия изученного триптофан-содержащего аналога С-концевого фрагмента АВП и позволяют рассматривать его как перспективное соединение в разработке ЛС для терапии ОКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

N-Ас-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ (1,0 мг/кг и/н) препятствовал вызванной KB дезорганизации ориентировочно-исследовательской активности мышей ICR в условиях групповой актометрии. Выявлено снижение ВДА в группе мышей, которым вводили KB (группа II) в сравнении с контролем (в 5 и 6 мин эксперимента, $p < 0,05$), а также с уровнем ВДА мышей, которым применяли соединение В-5 (в 1 мин – $p < 0,05$). Введение соединения В-5 совместно с KB препятствовало патологической гипоактивности в период наиболее выраженного стресса «новизны». В последний 5-минутный интервал ВДА грызунов, получавших KB, статистически значимо возростала относительно среднего уровня ВДА за 70 мин; соединение В-5 противодействовало соответствующим KB-индуцированным нарушениям. Совокупность полученных

данных позволяет рассматривать соединение В-5 как перспективное для разработки средств терапии расстройств настроения.

SUMMARY

E. V. Kravchenko, O. N. Savanets,
D. I. Makeeva, D. I. Sikita, K. V. Borodina,
O. V. Gribovskaya, R. D. Zilberman,
N. A. Bizunok

TETRAPEPTIDE EFFECT STRUCTURALLY RELATED TO THE C-TERMINAL FRAGMENT OF ARGININE VASOPRESSIN ON A MODEL OF OBSESSIVE- COMPULSIVE DISORDER

The corrective effect of tetrapeptide N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ on exploratory and orienting behaviour of mice disrupted by quinpirole (an animal model of obsessive-compulsive disorder - OCD) was studied.

The experiments were conducted on outbred ICR mice (n = 120). Specimen of group I were prescribed two injections of solvent (S; distilled water – intranasally (i.n.) and intraperitoneally (i.p.)); group II – S (i.n.) and quinpirole (0.5 mg / kg, i.p.); group III – В-5 (N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂) at a dose of 1.0 mcg / kg, i.n. and Q (0.5 mg / kg, i.p.); IV – V-5 (1.0 mcg / kg, i.n.) and S (i.p.). Group actimetry was performed for the session lasting for 70 minutes using an actimeter "Ugo Basile", Italy. A decrease in the vertical locomotor activity (VLA) was detected in the group of mice treated with Q (group II) compared with the control (in the 5th and 6th minutes of the experiment, $p < 0.05$), and also with the level of VLA in the mice treated with V-5 (in the 1st minute, $p < 0.05$). Injection of V-5 before administering Q prevented pathological hypoactivity during the period of the most pronounced stress of "novelty". In the last 5-minute interval the VLA level of rodents treated with Q increased statistically significantly related to the average VLA level over 70 minutes; V-5 prevented corresponding Q-induced disorders. The effectiveness of V-5 allows us to consider it as a promising pharmacological substance for the treatment of mood disorders.

Keywords: mice, actimetry, N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂, quinpirole.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phillips, K. A. Obsessive-Compulsive and

- Related Disorders / K. A. Phillips // Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR / American Psychiatric Association. – 5th ed. – Washington, DC : American Psychiatric Association Publishing. – 2022. – P. 264–272.
2. Диагностика и терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра в общей медицинской и неврологической практике / Д. С. Петелин, А. Н. Гамирова, О. Ю. Сорокина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 98–105. – DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-98-105.
3. Clinical predictors of quality of life in a large sample of adult obsessive-compulsive disorder outpatients / P. Velloso, C. Piccinato, Y. Ferrão [et al.] // Comprehensive psychiatry. – 2018. – Vol. 86. – P. 82–90. – DOI: 10.1016/j.compsych.2018.07.007.
4. Obsessive-compulsive disorder / D. J. Stein, D. L. Costa, C. Lochner [et al.] // Nature reviews. Disease primers. – 2019. – Vol. 5, N 1. – Art. 52. – DOI: 10.1038/s41572-019-0112-1.
5. Gender-related romantic attachment and serum oxytocin level difference in adult patients with obsessive compulsive disorder / H. H. Dessoki, M. N. Sadek, H. A. Abd Elrassol [et al.] // Middle East current psychiatry. – 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 1–11. – DOI: 10.1186/s43045-021-00159-9.
6. Soltan, M. R. Oxytocin and obsessive-compulsive disorder / M. R. Soltan // The Egyptian journal of psychiatry. – 2022. – Vol. 43, N 2. – P. 63–69. – DOI: 10.4103/ejpsy.ejpsy_28_21.
7. Hu, H. Arginine vasopressin in mood disorders: A potential biomarker of disease pathology and a target for pharmacologic intervention / H. Hu, C. A. Zarate Jr, J. Verbalis // Psychiatry and clinical neurosciences. – 2024. – Vol. 78, N 9. – P. 495–506. – DOI: 10.1111/pcn.13703.
8. Bowen, M. T. Oxytocin and vasopressin modulate the social response to threat: A preclinical study / M. T. Bowen, I. S. McGregor // The international journal of neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 17, N 10. – P. 1621–1633. – DOI: 10.1017/S1461145714000388.
9. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина, О. Н. Саванец, Е. С. Пустюльга [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357–370. – DOI: 10.31857/S0132342322030058.
10. Антагонист V1AR SR49059 устраняет антидепрессантоподобное действие N-Ас-Трp-Pro-Arg-Gly-NH₂ в тесте принудительного плавания / О. Н. Саванец, Л. М. Ольгомец, К. В. Бородина, В. П. Голубович // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2023 : сб. материалов докладов LXXXVII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Минск, 19–20 апр. 2023 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под. ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск : БГМУ, 2023. – С. 1332.
11. Changes of Locomotor Activity by Dopamine D2, D3 Agonist Quinpirole in Mice Using Home-cage Monitoring System / J. Park, E. Moon, H. J. Lim [et al.] // Clinical Psychopharmacology and neuroscience. – 2023. – Vol. 21, N 4. – P. 686–692. – DOI: 10.9758/cpn.22.1016.
12. Dofman, A. Social interaction modulates the intensity of compulsive checking in a rat model of obsessive-compulsive disorder (OCD) / A. Dorfman, H. Szechtman, D. Eilam // Behavioural brain research. – 2019. – Vol. 359. – P. 156–164. – DOI: 10.1016/j.bbr.2018.10.038.
13. Multistrain probiotic rescinds quinpirole-induced obsessive-compulsive disorder phenotypes by reshaping of microbiota gut-brain axis in rats / Sh. Ghuge, Z. Rahman, N. A. Bhale [et al.] // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. – 2023. – Vol. 232. – Art. 173652. – DOI: 10.1016/j.pbb.2023.173652. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37804865> (date of access: 12.05.2025).
14. Marked inbred mouse strain difference in the expression of quinpirole induced compulsive like behavior based on behavioral pattern analysis / R. de Haas, A. Seddik, H. Oppelaar [et al.] // European neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 657–663. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.003.
15. Animal models of obsessive-compulsive disorder: utility and limitations / P. Alonso, C. López-Solà, E. Real [et al.] // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2015. – Vol. 11. – P. 1939–1955. – DOI: 10.2147/NDT.S62785.
16. Validity of Quinpirole Sensitization Rat Model of OCD: Linking Evidence from Animal and Clinical Studies / A. Stuchlik, D. Radostová, H. Hatalova [et al.] // Frontiers in behavioral neuroscience. – 2016. – Vol. 10. – Art. 209. – DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00209. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5080285> (date of access: 16.05.2025).
17. Enhanced reward-facilitating effects of d-amphetamine in rats in the quinpirole model of obsessive-compulsive disorder / T. T. Schmidt, E. Rea, J. Shababi-Klein [et al.] // The International journal of neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 16, N 5. – P. 1083–1091. – DOI: 10.1017/S1461145712000983.
18. Behavior Changes in Quinpirole Obsessive-Compulsive Disorder Rats Treated with 6-Hydroxydopamine and the Corresponding Dopaminergic Compulsive Loop Mechanism / H. Zheng, R. He, Y. Ming [et al.] // Journal of integrative neuroscience. – 2025. – Vol. 24, N 1. – Art. 25840. – DOI: 10.31083/JIN25840. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39862015> (date of access: 19.05.2025).
19. Влияние пролинсодержащих олигопептидов на особенности оперантного обусловливания поведения аутбредных крыс / Е. В. Кравченко, О. Н. Саванец, Л. М. Ольгомец [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук

Беларусі. Серія біялогічних наук. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 120–133. – DOI: 10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133.

20. Effects of L-Dopa, SKF-38393, and quinpirole on exploratory, anxiety- and depressive-like behaviors in pubertal female and male mice / M. A. Moraes, L. B. Arabe, B. L. Resende, B. C. Codo, A. L. Reis, B. R. Souza // Behavioural brain research. – 2024. – Vol. 459. – Art. 114805. – DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114805. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096922> (date of access: 19.05.2025).

REFERENCES

1. Phillips KA. Obsessive-Compulsive and Related Disorders. In: American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR. 5th ed. Washington, USA : American Psychiatric Association Publishing; 2022. p. 264–72

2. Petelin DS, Gamirova AN, Sorokina OYu, Troshina DV, Semin SA, Boltueva MSh, i dr. Diagnostics and therapy of obsessive-compulsive spectrum disorders in general medical and neurological practice. *Nevrologiia, neiro-psikhiatriia, psikhosomatika.* 2023;15(2):98–105. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-98-105. (In Russ.)

3. Velloso P, Piccinato C, Ferrão Y, Perin EA, Cesar R, Fontenelle LF, et al. Clinical predictors of quality of life in a large sample of adult obsessive-compulsive disorder outpatients. *Compr Psychiatry.* 2018;86:82–90. doi: 10.1016/j.comppsych.2018.07.007

4. Stein DJ, Costa DL, Lochner C, Miguel EC, Reddy YC, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1, Art. 52). doi: 10.1038/s41572-019-0112-1

5. Dessoki HH, Sadek MN, Abd Elrassol HA, El-Sayed SG, Soltan MR. Gender-related romantic attachment and serum oxytocin level difference in adult patients with obsessive compulsive disorder. *Middle East Curr Psychiatry.* 2021;28(1):1–11. doi: 10.1186/s43045-021-00159-9

6. Soltan MR. Oxytocin and obsessive-compulsive disorder. *Egypt J Psychiatry.* 2022;43(2):63–9. doi: 10.4103/ejpsy.ejpsy_28_21

7. Hu H, Zarate Jr CA, Verbalis J. Arginine vasopressin in mood disorders: A potential biomarker of disease pathology and a target for pharmacologic intervention. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2024;78(9):495–506. doi: 10.1111/pcn.13703

8. Bowen MT, McGregor IS. Oxytocin and vasopressin modulate the social response to threat: A preclinical study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1621–33. doi: 10.1017/S1461145714000388

9. Borodina KV, Savanets ON, Pustiul'ga ES, Martinovich VP, Kravchenko EV, Ol'gomets LM, i dr. Synthesis and study of antidepressant properties of new arginine vasopressin analogues. *Bioorganicheskaia khimiia.* 2022;48(3):357–70. doi:

10.31857/S0132342322030058. (In Russ.)

10. Savanets ON, Ol'gomets LM, Borodina KV, Golubovich VP. V1AR Antagonist SR49059 Abolishes Antidepressant-Like Effects of N-Ac-Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ in Forced Swim Test. V: Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Rubnikovich SP, Filoniuk VA, redaktory. Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii-2023 : sb materialov dokladov LXXVII Mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh; 2023 Apr 19-20; Minsk. Minsk, RB: BGMU, 2023. s. 1332. (In Russ.)

11. Park J, Moon E, Lim HJ, Kim K, Hong YR, Lee JH. Changes of Locomotor Activity by Dopamine D₂, D₃ Agonist Quinpirole in Mice Using Home-cage Monitoring System. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023;21(4):686–92. doi: 10.9758/cpn.22.1016

12. Dofman A, Szechtman H, Eilam D. Social interaction modulates the intensity of compulsive checking in a rat model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Brain Res.* 2019;359:156–64. doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.038

13. Ghuge Sh, Rahman Z, Bhale NA, Dikundwar AG, Dandekar MP. Multistrain probiotic rescinds quinpirole-induced obsessive-compulsive disorder phenotypes by reshaping of microbiota gut-brain axis in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023;232(Art. 173652). DOI: 10.1016/j.pbb.2023.173652. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37804865> (date of access: 12.05.2025)

14. de Haas R, Seddik A, Oppelaar H, Westenberg HG, Kas MJ. Marked inbred mouse strain difference in the expression of quinpirole induced compulsive like behavior based on behavioral pattern analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(9):657–63. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.003

15. Alonso P, López-Solà C, Real E, Segalàs C, Menchón JM. Animal models of obsessive-compulsive disorder: utility and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1939–55. doi: 10.2147/NDT.S62785

16. Stuchlik A, Radostová D, Hatalova H, Vales K, Nekovarova T, Koprivova J. Validity of Quinpirole Sensitization Rat Model of OCD: Linking Evidence from Animal and Clinical Studies. *Front Behav Neurosci.* 2016;10(Art. 209). doi: 10.3389/fnbeh.2016.00209. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5080285> (date of access: 16.05.2025)

17. Schmidt TT, Rea E, Shababi-Klein J, Panagis G, Winter C. Enhanced reward-facilitating effects of d-amphetamine in rats in the quinpirole model of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(5):1083–91. doi: 10.1017/S1461145712000983

18. Zheng H, He R, Ming Y, He H, Wang W, Chen L, et al. Behavior Changes in Quinpirole Obsessive-Compulsive Disorder Rats Treated with 6-Hydroxydopamine and the Corresponding Dopaminergic Compulsive Loop Mecha-

nism. J Integr Neurosci. 2025;24(1, Art. 25840). doi: 10.31083/JIN25840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39862015> (date of access: 19.05.2025)

19. Kravchenko EV, Savanets ON, Ol'gomets LM, Borodina KV, Golubovich VP, Zil'berman RD, i dr. The influence of proline-containing oligopeptides on the features of operant conditioning of behavior in outbred rats. Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia biialagichnykh navuk. 2024;69(2):120–33. doi: 10.29235/1029-8940-2024-69-2-120-133. (In Russ.)

20. Moraes MA, Árabe LB, Resende BL, Codo BC, Reis AL, Souza BR. Effects of L-Dopa, SKF-38393, and quinpirole on exploratory, anxiety-

and depressive-like behaviors in pubertal female and male mice. Behav Brain Res. 2024;459(Art. 114805). doi: 10.1016/j.bbr.2023.114805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38096922> (date of access: 19.05.2025)

Адрес для корреспонденции:

220141, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2,
лаборатория токсикологии
Института биоорганической химии
НАН Беларуси
тел. раб. 8017-234-04-80,
e-mail: kravchenko@iboch.by,
Кравченко Е. В.

Поступила 10.06.2025 г.