СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ N-КОНЦЕВЫХ АНАЛОГОВ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА У КРЫС

© Додонова С.А.¹, Бобынцев И.И.¹, Белых А.Е.¹, Анфилова М.Г.¹,
Андреева Л.А.², Мясоедов Н.Ф.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН)

Россия, 123182, Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Цель исследования: изучение влияния АКТГ₆₋₉-PGR на уровень депрессивности у крыс в тесте принудительного плавания в сравнении с АКТГ₄₋₇-PGR.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 90 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 250-300 г. Животные были разделены на 9 групп (8 опытных и 1 контрольная) по 10 особей в каждой. В работе применяли физиологический раствор 0,9% натрия хлорида, пептиды АКТГ₆₋₉-PGR и АКТГ₄₋₇-PGR, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН. Пептиды вводили однократно внутрибрюшинно за 15 мин до начала тестирования: АКТГ₆₋₉-PGR в дозах 0,5; 5; 50; 150 и 450 мкг/кг, АКТГ₄₋₇-PGR в дозах 50; 150 и 450 мкг/кг. Депрессивное поведение крыс оценивали с использованием теста принудительного плавания без отягощения.

Результаты. Внутрибрюшинное введение АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 450 мкг/кг способствует уменьшению времени иммобилизации животных и пассивного плавания, а также увеличению длительности их активного плавания, что свидетельствует о наличии антидепрессивного действия пептида. При этом АКТГ₄₋₇-PGR во всех использованных дозах не оказывал существенного влияния на исследуемые показатели поведенческой активности, а его эффекты ограничивались лишь увеличением времени пассивного плавания.

Заключение. Таким образом, установлено, что АКТГ₆₋₉-PGR, в отличие от АКТГ₄₋₇-PGR, способен обладать антидепрессивным эффектом.

Ключевые слова: регуляторные пептиды; АКТГ; депрессия; принудительное плавание; крысы.

Додонова Светлана Александровна – ассистент кафедры патофизиологии, мл. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8491-3082. E-mail: dodonovaveta@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Белых Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Анфилова Марина Геннадьевна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-8499-1766. E-mail: anfilovamarina@yandex.ru

Андреева Людмила Александровна – канд. хим. наук, рук. сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, зав. отделом химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

В настоящее время одними из наиболее интенсивно изучаемых регуляторных пептидов являются меланокортины, к которым относятся меланоцитстимулирующие гормоны (α -, β -, γ -МСГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), а также их фрагменты и синтетические аналоги [2, 3, 13]. Данные пептиды обладают широким спектром биологической активности: улучшают регенерацию в нервно-мышечной системе, влияют на иммунную, нервную, сердечно-сосудистую системы, оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие и т.д. [3, 8, 13]. Для N-концевых фрагментов АКТГ также характерна плейотропность физиологических и фармакологических эффектов, которая проявляется в их влиянии на процессы формирования боли, памяти, внимания, тревожности, восстановления нервной ткани при гипоксическом повреждении [2, 13]. При этом N-концевые

фрагменты АКТГ лишены гормональной активности [2, 13].

Известно, что последовательность His-Phe-Arg-Trp, соответствующая фрагменту АКТГ₆₋₉, является активным центром молекулы АКТГ, необходимым для связывания со всеми видами меланокортиновых рецепторов [10, 11, 17]. Модификация данного фрагмента путем присоединения к С-концу последовательности трипептида Pro-Gly-Pro (АКТГ₆₋₉-PGR) с целью повышения устойчивости к действию карбокси-пептидаз также оказывает нейротропное действие [2]. Также показано, что структурно близкий ему синтетический фрагмент АКТГ₄₋₇-PGR (активная субстанция фармакологического препарата семакс) обладает ноотропной, анксиолитической, нейротрофической и анальгетической активностями [13]. При этом необходимо отметить, что многие компоненты меланокортино-

вой системы вовлечены в регуляцию эмоционального состояния и реакции организма на стрессогенные воздействия [3, 14].

Учитывая наличие широкого спектра нейротропных эффектов у меланокортинов, их фрагментов и синтетических аналогов, а также перспективы их дальнейшего фармакологического применения для коррекции различных патологических состояний, представляется целесообразным изучение влияния АКТГ₆₋₉-PGP на депрессивное поведение животных.

Целью данной работы являлось изучение влияния АКТГ₆₋₉-PGP на уровень депрессивности у крыс в тесте принудительного плавания в сравнении с АКТГ₄₋₇-PGP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 90 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 250-300 г (возраст 5-6 мес.), полученных из питомника лабораторных животных Филиала Института биоорганической химии РАН (г. Пущино). Животные содержались в клетках по 10 особей в стандартных условиях вивария (в качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки) и получали стандартный гранулированный корм и водопроводную очищенную воду в свободном доступе при 12-часовом световом режиме (12 часов – свет, 12 часов – темнота) и контролируемой температуре ($22 \pm 2^\circ\text{C}$). Исследования проводили в промежуток времени с 9 до 15 часов. С целью предотвращения стрессорной реакции на взятие в руки экспериментатора животных ежедневно подвергали процедуре хэндлинга.

Депрессивное поведение крыс оценивали с использованием теста принудительного плавания без отягощения.

Животные были разделены на групп 9 групп (8 опытных и 1 контрольная) по 10 особей в каждой. В работе применяли физиологический раствор 0,9% натрия хлорида, пептиды АКТГ₆₋₉-PGP и АКТГ₄₋₇-PGP, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН. Пептиды растворяли в физиологическом растворе и вводили однократно внутривентрально за 15 мин до начала тестирования. АКТГ₆₋₉-PGP применяли в дозах 0,5; 5; 50; 150 и 450 мкг/кг, АКТГ₄₋₇-PGP – в дозах 50; 150 и 450 мкг/кг (по схеме: 1 доза на 1 группу опытных крыс однократно). Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы.

Тест принудительного плавания. Крыс помещали в прозрачные пластиковые цилиндры диаметром 20 см при высоте 40 см (PanLab

Harvard Apparatus; Испания), заполненные водой температурой $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. Высота водяного столба в среднем составляла 30 см, чтобы лишить крыс возможности касаться хвостом дна цилиндра. В первый день эксперимента животных помещали в цилиндр на 15 минут. Данная сессия необходима для акклиматизации крыс к экспериментальной ситуации, а также для обеспечения стабильно высокой степени неподвижности на следующий день, во время проведения тестового сеанса. По окончании первого дня животных возвращали в домашнюю клетку, где проводили их обогрев и сушку. На следующий день крыс повторно помещали в цилиндры с водой. За 15 минут до этого животным вводили внутривентрально исследуемые пептиды. Главным оцениваемым показателем являлась общая длительность неподвижности, состоящая из суммы отдельных интервалов, которые животное проводило без целенаправленной двигательной активности. К неподвижным периодам относили также незначительные движения, которые строго необходимы для поддержания головы животного над водой [5]. Критерием антидепрессивной активности считали статистически значимое снижение продолжительности иммобилизации [5]. Дополнительно производили оценку времени активного плавания в виде «Борьбы/Лазания» (клайминг); времени пассивного плавания, наблюдаемого при движениях передних или задних конечностей животных по типу «гребли» [6, 18]. Регистрацию и анализ параметров осуществляли с помощью системы видеотрекинга «SMART Video Tracking System» (PanLab Harvard Apparatus, Испания).

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft, USA), программы «Stasticica 13.3» (StatSoft, USA) и программной среды вычислений R. Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, оценку равенства дисперсий – с помощью критерия Левене. Значимость полученных результатов оценивали с применением непараметрического однофакторного дисперсионного анализа с помощью критерия Краскела-Уоллиса, для выявления межгрупповых различий в качестве post-hoc анализа использовали критерий Манна-Уитни (U-test) с поправкой Бенджамини-Хохберга. В связи с неправильным распределением признаков полученные результаты выражали в виде медианы (Me), нижнего (25) и верхнего (75) перцентилей (Q1 и Q3). Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, введение пептида АКТГ₆₋₉-PGR оказывало дозозависимое влияние на показатели депрессивного поведения у животных. Так, в дозе 450 мкг/кг пептид вызывал статистически значимое по сравнению с контрольной группой изменение исследованных параметров поведения крыс.

В частности, наблюдалось выраженное снижение времени иммобилизации (в 4 раза, $p=0,02$), уменьшение времени пассивного плавания (на 41%, $p=0,01$), а также увеличение продолжительности активного плавания (на 5%, $p=0,04$). Направленность данных сдвигов свидетельствует о проявлении антидепрессивного действия пептида. Использование АКТГ₆₋₉-PGR в меньших дозах (от 0,5 мкг/кг до 150 мкг/кг) не оказывало значимого влияния на вышеуказанные показатели поведения животных.

Введение АКТГ₄₋₇-PGR в дозах 50 мкг/кг и 150 мкг/кг также не приводило к существенным изменениям поведенческих реакций животных. Однако при этом обращает внимание тот факт, что при введении АКТГ₄₋₇-PGR в дозе 450 мкг/кг наблюдаемые эффекты по своей направленности имели противоположный характер в сравнении с таковыми у АКТГ₆₋₉-PGR в аналогичной дозе: отмечено статистически значимое увеличение продолжительности пассивного плавания (на 44%, $p=0,02$) на фоне тенденции к увеличению общего количества иммобилизаций ($p=0,1$) и снижения времени активного плавания ($p=0,07$).

Полученные при изучении влияния АКТГ₆₋₉-PGR на выраженность депрессивных компонентов поведения крыс в тесте принудительного плавания результаты показали, что при однократном введении пептид дозозависимо изменяет депрессивное поведение животных. Так, снижение времени иммобилизации (параметр поведения, в большей степени отражающий уровень депрессивности животных [5]) свидетельствует о наличии антидепрессивного эффекта у АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 450 мкг/кг. Кроме того, использование пептида в данной дозе вызывало сокращение времени пассивного плавания и увеличение времени активного плавания.

В основе установленных изменений поведения животных могут находиться следующие механизмы. Известно, что депрессия является результатом подавления и искажения серотонинергической и катехоламинергической трансмиссии [14]. При этом структурой, обязательно вовлеченной в патогенез депрессивных расстройств, служит гиппокамп, который получает серотонинергическую иннервацию от ство-

ла мозга, а критические концентрации серотонина необходимы для регуляции настроения и когнитивной функции [15]. Также известно, что снижение времени иммобилизации и усиление активного плавания (клайминга) связано с увеличением активности норадренергической системы и серотонинергической нейротрансмиссии [14]. На основании вышеизложенных данных литературы можно предположить, что увеличение времени активного плавания после введения АКТГ₆₋₉-PGR может быть обусловлено воздействием пептида на норадренергическую и серотонинергическую системы. В пользу этого механизма могут также свидетельствовать данные о том, что N-концевые фрагменты АКТГ влияют на обмен катехоламинами и биогенными аминами [13]. В частности, пептиды вызывают значительное повышение содержания норадреналина в гипоталамусе крыс [14], оказывают модулирующее влияние на серотонинергическую систему мозга животных, что способствует ускорению оборота серотонина в мозге [13].

Также при анализе полученных результатов необходимо учитывать, что биологические эффекты меланокортинов осуществляются через различные типы меланокортиновых рецепторов (MCR) [3, 7, 8]. Поэтому реализация антидепрессивного эффекта АКТГ₆₋₉-PGR может осуществляться через активацию гиппокампа за счет взаимодействия пептида с MCR3, которые широко представлены в данной анатомической структуре [3].

Кроме того, следует отметить, что тест принудительного плавания может использоваться для оценки поведенческой адаптации к стрессорному воздействию, вызванному плаванием [16]. Таким образом, полученные в работе результаты могут отражать включение процесса адаптации организма животного к стрессорным условиям. Известно, что активная копинг-стратегия (совокупность поведенческих, когнитивных и эмоциональных действий, направленных на преодоление стресса) ассоциирована с увеличением подвижности животных в тесте принудительного плавания [12]. Таким образом, отмеченное нами увеличение продолжительности активного плавания может отражать усиление адаптации организма к стрессорным воздействиям после введения АКТГ₆₋₉-PGR.

Установленные в нашей работе эффекты АКТГ₄₋₇-PGR были менее выражены по сравнению с АКТГ₆₋₉-PGR и имели неоднозначный характер. Ранее другими авторами также описаны противоречивые влияния АКТГ₄₋₇-PGR на показатели депрессивного поведения животных после однократного введения пептида [2, 13, 14],

Показатели теста принудительного плавания после внутрибрюшинного введения
АКТГ₆₋₉-PGP и АКТГ₄₋₇-PGP (n=90, Me [Q1; Q3])
Forced swimming test indicators after intraperitoneal administration of ACTH₆₋₉-PGP and ACTH₄₋₇-PGP (n = 90, Me [Q1; Q3])

Показатель Index		Время иммобилизации, с Immobilization time, sec	Время активного плавания, с Time of active swimming, sec	Время пассивного плавания, с Time of passive swimming, sec
Доза Dose				
Контроль Control	n = 10	11.97 [4.87; 14.37]	266.9 [245.3; 270.57]	27.57 [19.17; 38.00]
АКТГ ₆₋₉ -PGP ACTH ₆₋₉ -PGP				
0,5 мкг/кг 0.5 µg/kg	n = 10	15.87 [4.25; 28.37]	251.85 [219.30; 268.7]	30.82 [24.42; 46.30]
5 мкг/кг 5 µg/kg	n = 10	7.90 [3.37; 14.27]	267.8 [227.0; 279.07]	27.00 [18.07; 51.57]
50 мкг/кг 50 µg/kg	n = 10	4.73 [0.0; 10.27]	287.57 [263.67; 295.20]	8.80 [4.33; 23.20]
150 мкг/кг 150 µg/kg	n = 10	10.09 [2.55; 66.9]	248.40 [192.22; 283.02]	22.18 [14.60; 41.04]
450 мкг/кг 450 µg/kg	n = 10	2.14 [0;0; 3.33]*	281.03 [275.53; 286.9]*	16.35 [7.80; 22.7]*
АКТГ ₄₋₇ -PGP ACTH ₄₋₇ -PGP				
50 мкг/кг 50 µg/kg	n = 10	15.92 [9.29; 52.92]	252.7 [201.02; 264.97]	33.07 [29.27; 44.70]
150 мкг/кг 150 µg/kg	n = 10	13.27 [1.17; 54.4]	243.88 [192.74; 276.92]	39.35 [18.80; 46.55]
450 мкг/кг 450 µg/kg	n = 10	25.60 [10.57; 67.79]	222.24 [183.72; 253.65]	39.57 [33.20; 50.22]*

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p≤0,05).

Note: * – statistically significant differences from the control group (p ≤ 0.05).

которые проявлялись как в увеличении времени активного плавания через 15 минут после однократного введения АКТГ₄₋₇-PGP [14], так и в отсутствие значимых изменений депрессивного поведения в аналогичных условиях эксперимента [15]. Полученные в ходе нашей работе данные об эффектах АКТГ₄₋₇-PGP также имеют достаточно неоднозначный характер. Так, в группах животных, получавших указанный пептид, статистически значимых изменений времени иммобилизации и активного плавания не наблюдалось, однако имело место увеличение продолжительности пассивного плавания. Одной из причин данных различий может являться способ введения пептида. В нашей работе использовалось внутрибрюшинное введение, тогда как в исследованиях других авторов – интраназальное. Известно, что способ введения определяет время доставки пептида, а также механизмы его распределения в тканях, пути метаболизма, уровень биодоступности, что в зна-

чительной мере влияет на конечную концентрацию пептида в структурах мозга [9, 19]. В частности, для АКТГ₄₋₇-PGP показана различная выраженность и направленность нейротропных эффектов в зависимости от способа введения [13]. Использование нами внутрибрюшинного введения было основано на возможности более точного дозирования, так как при интраназальном способе в результате рефлекторной активации акта глотания и чихания может происходить значительная потеря препарата [4]. Данное обстоятельство имеет особое значение при изучении биологических эффектов нейропептидов, которые часто имеют дозозависимый характер. При этом важно отметить, что концентрация АКТГ и его фрагментов определяет путь внутриклеточной передачи сигнала и обуславливает направленность и выраженность реализуемых эффектов [1].

Таким образом, сравнение поведенческих эффектов, возникающих при однократном вну-

трибрюшинном введении пептидов АКТГ₆₋₉-PGR и АКТГ₄₋₇-PGR, позволило установить существенные различия в направленности и выраженности их действия. АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 450 мкг/кг способствовал снижению времени иммобилизации, а также увеличению длительности активного плавания, что свидетельствует о наличии у пептида антидепрессивных эффектов, тогда как АКТГ₄₋₇-PGR в данной дозе увеличивал продолжительность пассивного плавания. Результаты проведенных исследований расширяют данные о биологических эффектах N-концевых аналогов АКТГ и могут служить теоретическим обоснованием для создания на их основе фармакологических препаратов с нейротропным спектром активности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все процедуры проводили в соответствии с Директивой ЕС о защите животных, используемых в научных целях – EU Directive 2010/63/EU, принятой 22 сентября 2010 г., «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г., и под контролем этического комитета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 27 октября 2015 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Додонова С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, выполнение эксперимента, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи статьи; Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи статьи; Белых А.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, подготовка рукописи статьи; Анфилова М.Г. – выполнение эксперимента; Андреева Л.А. – синтез пептидов; Мясоедов Н.Ф. – синтез пептидов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ашмарин И.П., Стукалова П.В., Ещенко Н.Д. *Биохимия мозга*. Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского государственного университета, 1999. 328 с. [Ashmarin I.P., Stukalova P.V., Eshchenko N.D. *Biochemistry of the brain*. St. Petersburg: Saint Petersburg state University Press, 1999. 328 p. (in Russ.)].
2. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Андреева Л.А., Каменский А.А. Мясоедов Н.Ф. Ноотропные и анксиолитические эффекты гептапептида АКТГ₆₋₉Pro-Gly-Pro. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2019;105(6):761-770 [Levitskaya N.G., Glazova N.Yu., Sebensova E.A., Manchenko D.M., Andreeva L.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F. Nootropic And Anxiolytic Effects Of Heptapeptide ACTH₆₋₉Pro-Gly-Pro. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(6):761-770 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0869813919060049.
3. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система. *Успехи физиол. наук*. 2009;40(1):44-65 [Levitskaya N.G., Kamensky A.A. Melanocortin System. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2009;40(1):44-65 (in Russ.)].
4. Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В., Рыбакова А.В., Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным. *Международный вестник ветеринарии*. 2013;3:72-78 [Makarenko I.E., Avdeeva O.I., Vanati G.V., Rybakova A.V., Khodko S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Possible ways of administration and standard drugs in laboratory animals. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2013;3:78-84 (in Russ.)].
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть I. Под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I. A.N. Mironov, editor. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (in Russ.)].
6. Castagne V., Moser P., Roux S., Porsolt R.D. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*. 2011;55:8.10A.1-8.10A.14. DOI: 10.1002/0471142301.ns0810as55.
7. Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci*. 2008;31(7):353-360. DOI: 10.1016/j.tins.2008.04.002.
8. Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M. Targeting melanocortin receptors as a novel strategy to control inflammation. *Pharmacol. Rev*. 2004;56(1):1-29. DOI: 10.1124/pr.56.1.1.
9. Chauhan M.B., Chauhan N.B. Brain Uptake of Neurotherapeutics after Intranasal versus Intraperitoneal Delivery in Mice. *J Neurol Neurosurg*. 2015;2(1):9.
10. Clark A.J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D. et al. ACTH Antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:101. DOI: 10.3389/fendo.2016.00101.
11. Doros R.M., Liang L., Davis P., Thomas A.L., Petko B. 60 YEARS OF POMC: Melanocortin receptors: evolution of ligand selectivity for melanocortin peptides. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(4):T119-T133. DOI: 10.1530/JME-15-0292.
12. Gilman T.L., Mitchell N.C., Daws L.C., Toney G.M. Neuroinflammation Contributes to High Salt Intake-Augmented Neuronal Activation and Active Coping Responses to Acute Stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(2):137-142. DOI: 10.1093/ijnp/pyy099.

13. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2018;45(6):589-600. DOI: 10.1134/S1062359018060055.
14. Levitskaya N.G., Vilenskii D.A., Sebentsova E.A., Andreeva L.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F. Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Biol. Bull.* 2010; 37(2):186-192.
15. Liu W., Ge T., Leng Y., Pan Z., Fan J., Yang W., et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast.* 2017;2017:6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
16. Molendijka M.L., de Kloet E.R. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;(65): 389-391. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.028.
17. Todorovic A., Lensing C.J., Holder J.R., Scott J.W., Sorensen N.B., Haskell-Luevano C. Discovery of melanocortin ligands via a double simultaneous substitution strategy based on the Ac-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂ template. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(11): 2753-2766. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00181.
18. Yankelevitch-Yahav R., Franko M., Huly A., Doron R. The Forced Swim Test as a Model of Depressive-like Behavior. *J Vis Exp.* 2015;97:e52587. DOI: 10.3791/52587.
19. Yia X., Manickam D.S., Brynskikh A., Kabanova A.V. Agile delivery of protein therapeutics to CNS. *Journal of Controlled Release.* 2014;190:637-663. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.017.

Поступила в редакцию 12.07.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Додонова С.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Анфилова М.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов адrenокортикотропного гормона у крыс. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):83–89. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/10.

COMPARATIVE STUDY OF ANTIDEPRESSIVE ACTIVITY OF N-TERMINAL ANALOGS OF ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE IN RATS

© Dodonova S.A.¹, Bobyntsev I.I.¹, Belykh A.E.¹, Anfilova M.G.¹,
Andreeva L.A.², Myasoedov N.F.²

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences (IMG RAS)

2, Academician I.V. Kurchatov sq., Moscow, 123182, Russian Federation

Objective. The aim was to study of the effect of ACTH₆₋₉-PGP on the level of depression in rats in the forced swimming test compared to ACTH₄₋₇-PGP.

Materials and methods. The experiments were performed on 90 mature Wistar male rats weighing 250-300 g. Animals were divided into 9 groups (8 experimental and 1 control) with 10 animals each. A physiological solution of 0.9% sodium chloride, ACTH₆₋₉-PGP and ACTH₄₋₇-PGP peptides synthesized in the Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, were used in the work. Peptides were administered once intraperitoneally 15 minutes before testing: ACTH₆₋₉-PGP at the doses of 0.5, 5, 50, 150 and 450 µg/kg, ACTH₄₋₇-PGP at the doses of 50, 150 and 450 µg/kg. The depressive behavior of rats was evaluated using a non-burdened forced swimming test.

Results. The intraperitoneal administration of ACTH₆₋₉-PGP at a dose of 450 µg/kg helps to reduce the time of animals' immobilization and passive swimming, as well as to increase the duration of their active swimming, which indicates the presence of the antidepressant effect of the peptide. At the same time, ACTH₄₋₇-PGP at all doses used did not significantly affect the studied indicators of behavioral activity, and its effects were limited only by an increase in the time of passive swimming.

Conclusion. Thus, it was found that ACTH₆₋₉-PGP, in contrast to ACTH₄₋₇-PGP, is able to have an antidepressant effect.

Keywords: regulatory peptides; ACTH; depression; forced swimming; rats.

Dodonova Svetlana A. – Assistant of Pathophysiology Department, Junior Researcher of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8491-3082. E-mail: dodonovasveta@mail.ru

Bobyntsev Igor' I. – DM, Professor, Head of Pathophysiology Department, Head of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Belykh Andrey E. – Associate Professor of Pathophysiology Department, Senior Researcher of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Anfilova Marina G. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8499-1766. E-mail: anfilovamarina@yandex.ru

Andreeva Lyudmila A. – PhD in Chemistry, Head of the Regulatory Peptides Sector of Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Myasoedov Nikolai F. – Doctor in Chemistry, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All procedures were carried out in accordance with the EU Directive on the protection of animals used for scientific purposes – EU Directive 2010/63/EU, adopted on September 22, 2010, "Rules of laboratory practice in the Russian Federation", approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 708n of 23.08.2010, and under the supervision

of the ethical committee of Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Protocol N 3 of October 27, 2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Dodonova S.A. – developing the study concept and design, the experiment conduction, data analysis and interpretation, the manuscript preparation; Bobyntsev I.I. – developing the study concept and design, the manuscript preparation; Belykh A.E. – developing the study concept and design, data analysis, the manuscript preparation; Anfilova M.G. – the experiment conduction, data analysis and interpretation; Andreeva L.A. – peptide synthesis; Myasoedov N.F. – peptide synthesis.

Received 12.07.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Anfilova M.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Comparative study of anti-depressive activity of N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone in rats. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):83–89. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/10.