

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ФЛУОКСЕТИНА НА ПАРАМЕТРЫ ТРЕВОЖНОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ У *DANIO RERIO*

Константинова К. С.¹, Ключникова У. Ю.¹, Романовский А. С.²,
Научный руководитель – канд. био. наук Ереско С. О.^{1,2}, докт. мед. наук, доцент
Айрапетов М. И.²

¹Университет ИТМО

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
kksenia2211@gmail.com

Работа выполнена в рамках темы государственного задания FGWG-2025–0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС»

Введение

Алкоголь – нейротоксин, угнетающий центральную нервную систему (ЦНС), который приводит к нарушению работы нейронов и убивает клетки мозга, при употреблении вызывает эйфорию, замедление реакций и координации. По данным Всемирной организации здравоохранения, 20% россиян старше 15 лет подвержены «эпизодическому тяжелому пьянству» – форме бытового пьянства, при которой спиртное употребляется нерегулярно (обычно по праздникам, выходным), используется как способ снятия стресса или социального взаимодействия в обществе и не вызывает физической зависимости. Однако при росте толерантности организма к этанолу (росте дозировки) алкоголизм может стать систематическим, а затем хроническим, что впоследствии приведёт к деградации когнитивных способностей, депрессии, потере памяти, нейропатиям и необратимым повреждениям коры головного мозга. В настоящее время второй по популярности (после крыс и мышь) моделью, используемой в биомедицинских исследованиях по психотропным веществам, в том числе этанолу, является вид пресноводной рыбы *Danio rerio*. Её главные преимущества – низкая себестоимость, высокая плодовитость, простое строение нервной системы и генетическое сходство с людьми. Цель данной работы – оценить влияние флуоксетина на параметры тревожности при моделировании многократных кратковременных алкоголизациях экспериментальной модели [1].

Основная часть

Исследование выполнено на половозрелых особях *Danio rerio*. Всего 98 рыб, по 14 в каждой группе. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с принципами гуманного обращения с лабораторными животными. В эксперимент были включены рыбы разного пола, но одинаковые по размеру (28 ± 7 мм) и со сходными изначальными показателями тревожности, оценёнными с помощью поведенческого теста.

Алкоголизация рыб (группы Б, Д, Е) производилась по следующему протоколу – на протяжении 14 дней рыб ежедневного помещали на 20 минут в 1%-ый раствор этанола. Группа А – контроль, ежедневно помещалась в чистую воду по аналогичной схеме. По окончании алкоголизации рыб помещали ежедневно на 1 час в 1 л. раствора флуоксетина (Прозак, Eli Lilly and Company, Франция): для группы Д – 0,2 мг/л, для группы Е – 0,4 мг/л. процедура лечения повторялась в течение 14 дней.

Для проведения тестирования был использован аквариум объемом 2 литра

следующих размеров: длина – 30 см, высота – 15 см, ширина – 10 см. Аквариум разделяется на 3 горизонтальные секции путем рисования линий на внешней стороне аквариума. Для оценки изменения параметров тревожности измеряется количество времени, проведенного рыбой в верхней (В), средней (С) и нижней (Н) секциях аквариума [2]. Каждая рыба из группы помещается в тестовый экспериментальный аквариум, её поведение записывается на видеокамеру в течение 60 с дважды: 1. через полминуты после помещения в аквариум (реакция на новизну); 2. через 10 мин после помещения в аквариум (привычное состояние). Тестирование проводили до алкоголизации, после алкоголизации/до начала процесса лечения препаратом, после лечения.

Через 14 дней алкоголизации время пребывания группы Б (1% этанол) во всех зонах на 1-ой минуте значимо не отличалось, однако на 10-ой минуте было увеличено на 20% время пребывания в зоне Н и уменьшено на 15% в зоне С. В группе Д (0,2 мг/л) было увеличено в зоне Н на 25 % в 1-ую минуту, однако на 10-ой минуте произошло уменьшение времени пребывания в зоне Н на 50% и увеличение пребывания в зоне В на 20% в сравнении с контролем. У группы Е (0,4 мг/л) время пребывания в зонах на 1-ой минуте значимо не отличалось с контролем, однако на 10-ой минуте было увеличение пребывания в зоне Н на 30%. Лечение группы Д (0,2 мг/л) флуоксетином через 14-ть дней не дало значимых результатов на 1-ой минуте и 10-ой минуте. Однако группа Е (0,4 мг/л) при лечении на протяжении 14 дней показало равномерное распределение во всех зонах на первой минуте и увеличение пребывания в зоне Н на 33% на 10-ой минуте в сравнении с контролем. Группа Д (0,2 мг/л) не показала значимых отличий с группой Б (1% этанол). Группа Е (0,4 мг/л) на 1 минуте пребывала в зоне В на 100% больше, в зоне С на 100% больше и в Н на 43% меньше, на 10-й минуте в зоне В 90% больше, в зоне С без значимых отличий, в зоне Н на 25% меньше чем группа Б (1% этанол).

Выводы

Полученные данные позволили оценить влияние этанола на показатель тревожности. Флуоксетин снизил показатель тревожности после проведенной алкоголизации, особенно это заметно при более высокой дозировке. В дальнейшем планируется более подробное изучение механизма возникновения нейровоспаления при воздействии этанола. Также планируется подробное изучение точек приложения флуоксетина на данный процесс.

Литература

1. Ambati J., Magagnoli J., Leung Z., et al. Identification of fluoxetine as a direct NLRP3 inhibitor to treat atrophic macular degeneration // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2021. Vol. 118, no 41. Article ID e2102975118. DOI: 10.1073/pnas.2102975118. PMID: 34607949. PMCID: PMC8522269.
2. Ереско С. О., Айрапетов М. И., Матвеева Н. А., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шабанов П. Д. Danio rerio как модельный объект в наркологических исследованиях // Наркология. 2020. № 4. С. 43–48.