

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ДОКСИЦИКЛИНА И МЕМАНТИНА НА РЕАКЦИЮ ИЗБЕГАНИЯ ОПАСНОСТИ У *DANIO RERIO* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ**

**Гринишина Я. Л.<sup>1</sup>, Пласкова В. А.<sup>1</sup>, Игнатова П. Д.<sup>2</sup>**

**Научный руководитель – канд. биол. наук Ереско С. О.<sup>1,2</sup>, докт. мед. наук, доцент Айрапетов М. И.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Университет ИТМО

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
viktorii.plaskova@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**

Доксициклин и мемантин все чаще изучаются в качестве нейропротекторов, способных смягчить повреждения мозга, вызванные воздействием алкоголя. Вид *Danio rerio* является in-vivo платформой, которая подходит для быстрого тестирования данных соединений. Рыбки *Danio rerio* обладают высоким генетическим и физиологическим сходством с людьми и активно используются для оценки действия лекарственных препаратов на ЦНС, в том числе с применением поведенческих тестов. Длительное прерывистое воздействие алкоголя на взрослых рыбок *Danio rerio* вызывает нарушения дофаминергической и ГАМКергической экспрессии генов, а также тревого-подобные поведенческие изменения. Эти изменения можно зафиксировать и количественно измерить при помощи теста «черно-белая камера», направленного на оценку реакции избегания опасности.

### **Основная часть**

В экспериментальной модели рыбы были разделены на пять групп: контрольная, алкогольная без лечения, алкогольная с последующей терапией мемантином (30 мкмоль) и две алкогольные группы с терапией доксициклином в дозировках 700 и 1400 мкг/л. Использовалась прерывистая модель алкоголизации: рыб помещали на 20 минут в аквариум объёмом 1 л с 1%-ым раствором этанола. Процедура повторялась ежедневно на протяжении 14 дней. Контрольная группа подвергалась аналогичному переносу, но в аквариум без этанола. На этапе лечения рыб по группам на 1 час помещали в растворы препаратов. Контрольная и алкогольная группы подвергались эффекту переноса в аквариум без препарата.

Для оценки нейрофармакологического эффекта проводили поведенческий тест на реакцию избегания опасности. В эксперименте использовался аквариум размером 30 см в длину, 15 см в высоту и 15 см в ширину, разделённый дверцей на две камеры: чёрную и белую. На чёрной стороне аквариума было установлено устройство, с помощью которого можно сбрасывать груз массой 45 г. За два дня до начала эксперимента рыбы дважды по 10 минут исследовали обе камеры аквариума. В экспериментальный день рыбу помещали в белую камеру с закрытой дверцей. Через 30 секунд дверца открывалась, и, таким образом, рыба получала доступ к чёрной камере. Как только рыба полностью заплывала в чёрную камеру, перед ней сбрасывался груз, что вызывало реакцию бегства — рыба возвращалась в белую камеру. Процедура повторялась дважды.

В результате эксперимента удалось установить: время, за которое рыба достигала чёрную сторону после открытия дверцы (BL), после алкоголизации снижалось во всех

группах от 14,45% до 61% относительно контроля. Время, за которое рыба возвращалась на чёрную сторону после первого сброса груза (Т1), не показало однозначных результатов, так как в двух группах оно увеличивалось относительно контроля, в двух уменьшалось. Время, за которое рыба возвращалась на чёрную сторону после первого сброса груза (Т2), снижалось относительно контроля на 16,27-38,38%. После лечения мемантином ВЛ уменьшилось на 16,25% от времени до лечения. Т1 увеличилось на 18,86%, Т2 уменьшилось на 25,64%. После лечения доксициклином в дозировке 700 мкг/л ВЛ уменьшилось на 66,23%, Т1 увеличилось на 46,15%, Т2 уменьшилось на 4%.

После лечения доксициклином в дозировке 1400 мкг/л ВЛ увеличилось на 43,07%, Т1 увеличилось на 12,04%, Т2 увеличилось на 173,58%.

### **Выводы**

Были получены результаты, указывающие на то, что алкоголизация вызывает преимущественно снижение тревожности рыб, за счет сокращения времени захода в темную зону (ВЛ) во всех опытных группах на 14–61%. Терапевтическое воздействие препаратов показало разнонаправленные эффекты: мемантин частично восстановил показатели тревожности за счет снижения ВЛ, однако увеличил время принятия решения (Т1), что может указывать на седативный эффект на фоне алкогольной интоксикации. Доксициклин в дозировке 700 мкг/л проявил хорошее противотревожное действие, но при этом значительно увеличил время принятия решения, что может говорить о нарушении когнитивных процессов и двигательной заторможенности. Терапия доксициклином в дозировке 1400 мкг/л парадоксально повлиял на поведение рыб: ВЛ, Т1 и Т2 возросли, что может свидетельствовать о значительном угнетении нервной системы. Таким образом, терапевтический эффект изученных соединений зависит от дозировки: в то время как мемантин и низкая доза доксициклина частично нормализуют отдельные поведенческие реакции, высокая доза доксициклина оказывает токсическое действие, нарушая краткосрочную память и локомоцию.

### **Литература**

1. Buján G., Serra H.A., Molina S.J., Guelman L. Prevention of Brain Damage Triggered by Alcohol Consumption during Adolescence: Focus on Oxidative Stress // *Current Pharmaceutical Design*. 2019. Vol. 25, no. 44. P. 4782-4790.
2. Bento A.P., Hersey A., Felix E., Landrum G., Gaulton A., Atkinson F., Bellis L., Veij M.D., Leach A. An open source chemical structure curation pipeline using RDKit // *Journal of Cheminformatics*. 2020. Vol. 12, no. 51.
3. Dean R., Radke N. H., Velupillai N., Franczak B., Hamilton T. Vision of conspecifics decreases the effectiveness of ethanol on zebrafish behaviour // *PeerJ*. 2021. Vol. 9. Article e10566.