

DANIO RERIO КАК МОДЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФЛУОКСЕТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Матвеева Р. А.¹, Лысаковский А. В.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»
aleksei26061979@icloud.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

В современных исследованиях алкоголь-ассоциированных расстройств всё большее внимание уделяется эпизодическому «binge drinking» паттерну, который в большей степени моделирует распространённые формы злоупотребления алкоголем в современном обществе. Чередование периодов опьянения и отмены алкоголя вызывает биохимические изменения в мозге, которые могут проявляться в нарушении двигательной активности. В этом контексте представляет интерес флуоксетин - селективный ингибитор обратного захвата серотонина, используемый как антидепрессант. Представляет интерес из-за потенциальных противонейровоспалительных и нейропротекторных эффектов. Однако влияние флуоксетина на динамику и выраженность двигательных нарушений в рамках именно эпизодической модели потребления алкоголя остаётся малоизученным, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Основная часть

Цель исследования заключалась в оценке способности флуоксетина модулировать двигательные нарушения, индуцированные эпизодическим потреблением алкоголя по типу «binge drinking», а также в определении наличия дозозависимого эффекта препарата.

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 течении 14-ти дней.

Двигательную активность рыб исследовали с помощью теста «Тест на двигательную активность», поведение регистрировали на видеокамеру в тестовом прямоугольном аквариуме, объемом 2 л., учитывали количество пересечений секций. Анализ проводили на 1-ой и 10-ой минутах каждого сеанса – до алкоголизации, после

процедуры алкоголизации, после лечения. Статистическую обработку выполняли в программе GraphPad Prism 10.2.

Было установлено, что воздействие этанола достоверно увеличивает локомоторную активность на 1-ой мин на 41% у группы Б (1% этанол), на 24 % у группы Д (0,2 мг/л) и на 29%, группы Е (0,4 мг/л) в сравнении с контрольной группой. На 10-й минуте также наблюдается увеличение на 20% у группы Б (1% этанол), на 39% у группы Д (0,2 мг/л) и на 39%, группы Е (0,4 мг/л) в сравнении с контрольной группой.

Лечение флуоксетином значимо не изменяет локомоторную активность на 1-й минуте в сравнении с группой Б (1% этанол), однако на 10-й минуте Д (0,2 мг/л) происходит уменьшение на 20% в сравнении с группой Б (1% этанол) и на 18% у Е (0,4 мг/л) в сравнении с группой Б. Следовательно, флуоксетин способен улучшить адаптацию рыб, это объясняет уменьшение локомоторной активности у обеих групп. При этом дозозависимого эффекта не было выявлено.

Выводы

Было установлено, что используемая модель алкоголизации в эксперименте вызывает двигательные нарушения. Использование потенциального препарата для коррекции нарушений, вызванных длительной эпизодической алкоголизацией, показало свою эффективность в нормализации локомоторной активности у рыб и в улучшении их адаптации. Имеются предположения, что наблюдаемые эффекты флуоксетина могут быть связаны с его способностью модулировать активность инфламмосом в клетках нервной ткани, тем самым оказывая нейропротекторный эффект и замедляя скорость развития патологических изменений. В дальнейшем планируется изучение точек приложения флуоксетина молекулярно-генетическими и биохимическими методами исследований.

Литература

1. Мыров В.О. Автоматизированный анализ изменений в локомоторном поведении у модельных организмов под воздействием психоактивных веществ / В. О. Мыров, Д. В. Божко, Г. К. Галумов [и др.] // Современные проблемы нейробиологии. - 2021. - Т. 1, № 5. - С. 214 - 215.
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.