

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ДОКСИЦИКЛИНА И МЕМАНТИНА НА ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ В ЛАБИРИНТЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Григорьева Е.А.^{1,2}, Никитин К.Э.^{1,2}, Игнатова П.Д.²

Научный руководитель – канд. биол. наук Ереско С. О.^{1,2}, д-р. мед. наук, доцент
Айрапетов М. И.²

¹Университет ИТМО

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

maria_smirnova1313@mail.ru

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

Введение

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее актуальных проблем современности, приводящей к стойким нарушениям когнитивных функций, в том числе процессов обучения, памяти и исследовательского поведения. Одним из ключевых механизмов является нейровосполительный процесс, который нарушает взаимодействие нервных цепей и ведёт к дисфункции и гибели клеток в головном мозге. В связи с этим перспективным направлением фармакологической коррекции алкоголь-индуцированных когнитивных расстройств представляется использование веществ с нейропротекторным потенциалом.

Основная часть

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов и предотвращает повреждение нейронов гиппокампа и коры, вызванное избыточным выбросом глутамата [3], а доксициклин помимо антибактериальных свойств способен проявлять нейропротекторные свойства: может снижать окислительный стресс за счёт ингибирования МПП-9 [1, 2], которые играют ключевую роль в повреждении нейронов, а также может подавлять избыточную активацию микроглии.

Для исследования были выбраны рыбы *Danio rerio*, которые были предварительно отобраны в эксперимент путём выявления двигательной активности. Рыбы были распределены на 5 групп: группа-контроль (А), группа –алкоголь (14 дней в 1%-ом растворе этанола на протяжении 20-ти мин. в день) (В), группа - отмены алкоголя + мемантин 30 мкмоль/л (D) и 2 группы - отмена алкоголя + доксициклин (700 мкг/л (С) и 1400 мкг/л (Е)). Коррекция фармакологическими препаратами после алкоголизации на протяжении 14-ти дней проводилась посредством перемещения группы рыб в отдельный аквариум на 1 час.

Для изучения влияния препаратов при экспериментальной алкоголизации использовалась установка, которая представляет из себя лабиринт с тремя коридорами (левый, правый, прямой), стартовый бокс, бокс «с наградой». Тест для анализа исследовательского поведения подразумевал подготовку рыб к съемке на протяжении 16 дней в специальной установке в течение 50 минут, после следовала съемка поведения и анализ передвижения рыб. Предварительно 5 рыб (не участвующих в эксперименте) помещали в центральный бокс в качестве «награды». Затем устанавливалась дверца на

выход из стартового бокса. Рыбка адаптировалась в течении 30 секунд. Затем дверца поднималась и производилась съемка на протяжении 10 минут.

После проведенного анализа данных, получились следующие результаты:

Пребывание в боксе с «наградой» у алкогольной группы уменьшилось относительно контрольной на 37%, при этом коррекция всеми препаратами приводила к увеличению данного показателя относительно алкогольной группы (на 29% мемантин, на 20% доксициклин 700 мкг/л, на 12% доксициклин 1400 мкг/л). Пребывание в стартовом боксе после алкоголизации увеличилось на 248%, все препараты приводили к уменьшению этого показателя относительно показателя алкогольной группы (на 15% мемантин, на 6% доксициклин 700 мкг/л, на 17% доксициклин 1400 мкг/л). Пребывание в левом (неправильном) секторе после алкоголизации увеличивалось относительно контроля на 76%, все препараты приводили к снижению этого показателя (на 5% мемантин, на 49% доксициклин 700 мкг/л - при этом показатель стал меньше, чем у контрольной группы, на 32% доксициклин 1400 мкг/л). Общее время пребывания в неправильных секторах увеличивалось после алкоголизации относительно контроля на 168%, все препараты приводили к уменьшению этого показателя (на 16% мемантин, на 27% доксициклин 700 мкг/л, на 13% доксициклин 1400 мкг/л).

Выводы

Длительная алкоголизация привела к выраженным нарушениям в поведении животных в тесте на память. Мемантин улучшал когнитивные процессы, что подтверждается увеличением времени, проведенного в боксе с «наградой», по сравнению с алкогольной группой, а также снижением времени в стартовом отсеке и неправильных секторах. Однако, мемантин показал наименьшую эффективность в коррекции пространственной памяти. Доксициклин в обеих дозировках способствовал восстановлению нарушенного поведения. Низкая доза наиболее эффективно корректировала нарушения пространственной памяти. Также эта дозировка лучше всего снижала общее время, проведенное во всех неправильных секторах. Высокая доза показала смешанные результаты: она максимально снижала время замирания в стартовом отсеке, но при этом высокая доза была менее эффективной по сравнению с низкой в коррекции пространственной памяти.

Литература

1. Токсикологическая химия : учебник / Т. Х. Вергейчик ; под ред. проф. Е. Н. Вергейчика. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 432 с.
2. In Vivo Study on Doxycycline Protective Mechanisms during Myocardial Ischemia Injury in Rats / Krzywonos-Zawadzka, A., Olejnik, A., Sawicki, G., Bil-Lula, I. // *Biomedicines*. – 2024. – V. 12(3). – P. 634. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030634>
3. Glutamate NMDA Receptor Antagonists with Relevance to Schizophrenia: A Review of Zebrafish Behavioral Studies / Benvenuti R, Gallas-Lopes M, Marcon M, Reschke CR, Herrmann AP, Piato A. // *Curr Neuropharmacol*. – 2022. — V. 20(3). – P. 494-509. doi: 10.2174/1570159X19666210215121428.