

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ДОКСИЦИКЛИНА НА ПАРАМЕТРЫ
СОЦИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
АЛКОГОЛИЗАЦИИ *Danio rerio***

Филимонова М. А.¹, Беззубенкова Д. А.¹, Игнатова П. Д.¹

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

¹Университет ИТМО

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

mariafilimonova2208@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

Алкогольная зависимость остается одной из ведущих медико-социальных проблем современности, она затрагивает миллионы людей во всем мире и приводит к нарушениям социального взаимодействия и эмоциональной нестабильности. Эпизодическое, прерывистое употребление этанола в высоких дозах («binge drinking») представляет собой одну из наиболее распространенных форм аддиктивного поведения. Воздействие алкоголя на организм в таком режиме может вызывать устойчивые нарушения не только локомоторной активности, но и социального поведения. Доксциклин – антибиотик тетрациклинового ряда. Помимо антимикробной активности, доксциклин проявляет плейотропные эффекты: антиоксидантное, противовоспалительное и нейропротекторное действие, ингибируя матриксные металлопротеиназы, синтез провоспалительных цитокинов, апоптоз нейронов. Однако его влияние на восстановление социальных поведенческих реакций на фоне прерывистой алкоголизации остаётся малоизученным. Цель настоящей работы – оценить способность доксциклина корректировать параметры социального взаимодействия у *Danio rerio* в модели длительной эпизодической алкоголизации.

Основная часть

Эксперимент проводился на взрослых особях *Danio rerio*. Процесс алкоголизации выполнен по следующей схеме - на протяжении 14 дней рыб помещали в аквариум с 1%-ым раствором этанола на 20 минут. Контрольная группа подвергалась эффекту переноса путем помещения в аквариум с чистой водой на 20 минут. Две группы рыб в дальнейшем получали лечение доксциклином в разных концентрациях (700 и 1400 мкг/л) на протяжении 14 дней. Для этого приготовленный препарат добавляли в аквариум с чистой водой и помещали туда рыб на 1 час. Контрольная группа подвергалась эффекту переноса в аквариум без препарата на 1 час.

Для оценки параметров социального взаимодействия использовался тест с зеркалом: рыб каждой группы по очереди помещали в прямоугольный аквариум, к задней стенке которого было помещено зеркало под углом 45 градусов. Измерялось время, проведенное рыбой в каждой из четырех вертикальных секций (S1, S2, S3, S4) на протяжении первой и десятой минуты теста. Левый сегмент (S1) подразумевает предпочтение близости к «противнику», тогда как нахождение в крайнем правом сегменте (S4) подразумевает избегание «противника». Данный тест проводился три раза в течение эксперимента: до воздействия алкоголя, сразу после его воздействия и после лечения рыб доксциклином.

При оценке времени нахождения в секторах до алкоголизации на 1-ой и на 10-ой минутах было выявлено предпочтение секторов S2 и S3 всеми группами рыб. После

алкоголизации группы, подвергшиеся воздействию этанола, больше времени проводили в секторе S1 на 10-ой минуте на 28 %, что указывает на снижение уровня тревожности и стремление рыб к вступлению в социальное взаимодействие. После терапии доксициклином в дозировке 700 мкг/л на 1-ой минуте не наблюдалось значимых изменений, однако на 10-ой минуте рыбы этой группы больше времени проводили в секторе S4 на 28,7% - проявлялся противоположный воздействию этанола эффект, что можно интерпретировать как усиление избегания и повышение тревожности. Терапия доксициклином в дозировке 1400 мкг/л на 1-ой минуте, аналогично меньшей дозировке, не показала значимых изменений в поведении рыб, а на 10-ой минуте рыбы этой группы больше времени проводили в секторе S1 (на 40,6%), эффект был сходен с действием алкоголя, но выражен значительно сильнее. Рыбы демонстрировали максимальное время пребывания в секторе S1, это указывает на то, что высокая доза доксициклина либо не блокирует, либо потенцирует эффект этанола, еще сильнее смещая предпочтения в сторону сближения с «противником» и подавления избегания.

Выводы

Анализ поведенческих реакций экспериментальных групп выявил разнонаправленное и дозозависимое влияние терапии доксициклином на социальное поведение у *Danio rerio*, которое было нарушено под воздействием этанола. Дальнейшие исследования в этой области откроют возможности для поиска новых подходов к коррекции последствий аддиктивного поведения.

Литература

1. Er A, Coskun D, Bahcivan E, Dik B. Effect of doxycycline and meloxicam on cytokines, brain-derived neurotrophic factor, matrix metalloproteinase-3, tissue inhibitor of metalloproteinase-3 and cyclooxygenase-2 in brain. *Iran J Basic Med Sci.* 2020 Oct;23(10):1328-1334. doi: 10.22038/ijbms.2020.45193.10527. PMID: 33149866; PMCID: PMC7585535.
2. Ogi A, Licitra R, Naef V, Marchese M, Fronte B, Gazzano A, Santorelli FM. Social Preference Tests in Zebrafish: A Systematic Review. *Front Vet Sci.* 2021 Jan 22;7:590057. doi: 10.3389/fvets.2020.590057. PMID: 33553276; PMCID: PMC7862119.
3. Fernandes Y, Gerlai R. Long-term behavioral changes in response to early developmental exposure to ethanol in zebrafish. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Apr;33(4):601-9. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00874.x. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19183139; PMCID: PMC2715552.
4. Facciol A and Gerlai R (2020) Zebrafish Shoaling, Its Behavioral and Neurobiological Mechanisms, and Its Alteration by Embryonic Alcohol Exposure: A Review. *Front. Behav. Neurosci.* 14:572175. doi: 10.3389/fnbeh.2020.572175
5. Landin, J., Hovey, D., Xu, B. *et al.* Oxytocin Receptors Regulate Social Preference in Zebrafish. *Sci Rep* 10, 5435 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61073-4>