

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА МЕТФОРМИНА НА ПАРАМЕТРЫ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У *Danio rerio* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Воронцов А. А.¹, Романовский А. С.², Григорьева Е. А.¹, Лысаковский А. В.¹
Научный руководитель – канд. био. наук Ереско С. О.^{1,2}, докт. мед. наук, доцент
Айрапетов М. И.²

¹Университет ИТМО

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
1404artemiy@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

Алкогольное воздействие на центральную нервную систему остаётся одной из ключевых проблем нейротоксикологии. Особое внимание в последние годы уделяется не столько хронической, сколько эпизодической модели потребления этанола - так называемому «binge drinking», характеризующемуся чередованием кратковременных интенсивных экспозиций и периодов воздержания. Такой режим способен вызывать устойчивые нейрофункциональные нарушения, в том числе двигательные расстройства. В поиске средств коррекции алкоголь-ассоциированных нарушений всё большее внимание привлекает метформин - препарат с известным метаболическим действием, для которого в последние годы показаны также нейропротекторные и противонейровоспалительные эффекты. Модельный организм *Danio rerio* благодаря высокой гомологии генома с человеком и воспроизводимости сложных поведенческих реакций является перспективной моделью для изучения как нейротоксических эффектов этанола, так и потенциальных фармакологических корректоров.

Цель настоящей работы - оценить влияние метформина в двух дозировках на параметры двигательной активности у *Danio rerio* в условиях прерывистой алкогольной интоксикации для создания на его основе терапевтического средства, направленного на лечение алкоголь-ассоциированных нарушений в работе головного мозга.

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 размером 28 ± 7 мм со сходными показателями двигательной активности, которые были оценены с помощью поведенческого теста.

Алкоголизация рыб (группы Б-Г) производилась по следующему протоколу – на протяжении 14 дней рыб ежедневно 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 метформина (Сиофор® 1000, Берлин - Фарма ЗАО, Россия): для группы В - 25 мг/л, для группы Г - 50 мг/л. процедура лечения повторялась в течении 14 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 10.2.

Было установлено, что воздействие этанола достоверно увеличивает локомоторную активность на 1-ой мин на 41% у группы Б (1% этанол), на 35 % у группы В (25 мг/л) и на 35%, группы Г в сравнении с контрольной группой. На 10-й минуте также наблюдается увеличение на 20% у группы Б (1% этанол), на 35 % у группы В (25 мг/л) и на 35%, группы Г в сравнении с контрольной группой.

Лечение метформином В (25 мг/л), способствовало нормализации показателя локомоторной активности: на 1-ой минуте уменьшение локомоторной активности составило 74%, на 10-й минуте на 65% относительно момента начала лечения метформином. Относительно группы Б (1% этанол), на 1 минуте уменьшение локомоторной активности составило 82%, на 11 минуте уменьшение на 57%. Следовательно, метформин в дозировке 25 мг/л способствует возвращению уровня локомоторной активности практически до уровня целевых показателей. При этом увеличение дозы у группы Г (50 мг/л) не привело к выраженному эффекту, так как не было значимых отличий.

Выводы

Кратковременная повторяющаяся алкоголизация достоверно увеличивает двигательную активность рыб. Полученные результаты позволяют сказать, что метформин способен влиять на параметры локомоторной активности при алкогольном воздействии. Это означает, что препарат потенциально перспективен для более детального изучения. В дальнейшем планируется расширение области знаний относительно нейровоспаления при алкоголизме, а также изучение точек приложения метформина на данный процесс, так как на данный момент этот вопрос недостаточно изучен.

Литература

1. 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.
2. Kalueff A.V., Stewart A.M., Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders // Trends in Pharmacological Sciences. 2014. Vol. 35, no. 2. P. 63–75.