

## **ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕВОЖНОСТИ У *Danio rerio* В УСЛОВИЯХ ОТМЕНЫ ПРЕРЫВИСТОЙ МОДЕЛИ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ**

**Смоленцева К. А.<sup>1</sup>, Баронов А. С.<sup>1</sup>, Романовский А. С.<sup>2</sup>**

**Научный руководитель – канд. биол. наук Ереско С. О.<sup>1,2</sup>, д-р мед. наук, доцент**

**Айрапетов М. И.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Университет ИТМО

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

carpawo@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**

Актуальна проблема влияния алкоголя на центральную нервную систему. Прерывистое воздействие этанола (binge drinking) вызывает нейрофункциональные нарушения, включая тревожность. *Danio rerio* - модель для изучения этих эффектов, благодаря генетической схожести с человеком и возможности регистрации поведения. Метформин, применяемый при диабете 2-го типа, обладает нейропротекторными (противовоспалительное, антиоксидантное) свойствами, что делает его перспективным для коррекции алкоголь-индуцированных нарушений. Однако влияние метформина на тревожность при прерывистой алкоголизации малоизучено.

Цель данной работы - изучить корригирующее действие метформина на нейрофункциональные нарушения, вызванные кратковременными экспозициями этанола. Результаты могут стать основой для изучения молекулярных механизмов и разработки фармакологической коррекции алкоголь-индуцированных расстройств.

### **Основная часть**

В работе половозрелые особи *Danio rerio* (n=12 на группу) были случайным образом распределены на 4 экспериментальные группы. Модель прерывистой алкоголизации реализована ежедневным (14 дней) помещением рыб на 20 минут в 1 л аквариум с 1%-ым раствором этанола, после чего их на 2–3 минуты перемещали в промежуточную ёмкость с чистой водой, а затем возвращали в основные условия содержания. Лечение метформином (Сиофор® “Berlin-Chemie AG”, Германия) проводили ежедневно (14 дней) путём помещения рыб соответствующих групп на 1 час в раствор препарата в концентрации 25 мг/л (группа В) или 50 мг/л (группа Г). Контрольная группа подвергалась аналогичным по длительности и частоте манипуляциям, но без воздействия исследуемых веществ. Тестирование тревожности проводилось в 2-литровом аквариуме (30x15x10 см), разделённом на 3 горизонтальные секции (верхняя В, средняя С, нижняя Н). Оценивалось время пребывания рыбы в каждой секции. Поведение каждой рыбы записывалось на видеокамеру в течение 60 с дважды: через 0.5 мин (реакция на новизну) и 10 мин (привычное состояние) после помещения в аквариум. Тестирование проводилось до алкоголизации, после алкоголизации (до начала лечения) и после лечения.

Через 14 дней алкоголизации время пребывания группы Б (1% этанол) во всех зонах на 1-ой минуте значимо не отличалось, однако на 10-ой минуте было увеличено на 20% время пребывания в зоне Н и уменьшено на 15% в зоне С. У экспериментальных групп В, Г в сравнении с контролем на 1-ой минуте не было значимых изменений, однако на 10-ой минуте, время пребывания группы В (25 мг/л) и Г (50 мг/л) в зоне Н было увеличено на 20%. Лечение метформином группы В (25 мг/л) и Г (50 мг/л) не дало значимых результатов в сравнении с группой Б (1% этанол) на 1-ой минуте, спустя 14 дней лечения. Но на 10-ой минуте произошло увеличение времени пребывания в зоне В группы В (25 мг/л) на 30%, группы Д (50 мг/л) также на 30% в сравнении с группой Б (1% этанол). Что может говорить, об уменьшении тревожности и улучшении адаптивных механизмов без дозозависимого эффекта.

### Выводы

В ходе проведенного исследования на *Danio rerio* было установлено, что хроническая алкоголизация вызывает специфические изменения в поведенческой активности, проявляющиеся преимущественно по мере адаптации к условиям теста. Отсутствие значимых различий во всех группах до привыкания к новым условиям может свидетельствовать о сохранении нормальной реакции на стресс. Таким образом, ни хроническая алкоголизация, ни последующая терапия не привели к угнетению базовых рефлексов особей в стрессовых условиях. В постадаптационный период эксперимента фиксировались признаки повышенной тревожности у особей, подвергшихся алкоголизации. Применение метформина в разных дозировках оказало анксиолитическое действие, отмечаются улучшение адаптивных механизмов и снижение уровня тревожности в условиях стресса. Примечательно, что наблюдаемый эффект метформина не имел дозозависимого эффекта в рамках выбранных концентраций. Таким образом, метформин может способствовать коррекции поведенческих нарушений, вызванных этанолом при условии сохранения типичного ответа на фактор новизны. Полученные данные позволили оценить влияние этанола на возникновение тревожности у рыб, а также фармакологически его скорректировать. Потенциально это может быть использовано для дальнейшего исследования влияния метформина на коррекцию поведенческих реакций при воздействии этанола, а также в перспективе оценить его действие на нейровоспаление. Также представляет интерес более подробно изучить точки приложения метформина на нейровоспаления для более конкретного понимания механизма действия.

### Литература

1. Айрапетов, М. И. Поведение *Danio rerio* изменяется вследствие подростковой алкоголизации / М. И. Айрапетов, С. О. Ереско, Е. Р. Бычков, А. А. Лебедев, П. Д. Шабанов // Пептиды, гормоны и нервная система: Материалы Международной научной конференции, посвященной 100-летию отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. – Санкт-Петербург : ФГБНУ «ИЭМ», 2023. – С. 12.
2. Bonea, M. The Modulatory Effect of Metformin on Ethanol-Induced Anxiety, Redox Imbalance, and Extracellular Matrix Levels in the Brains of Wistar Rats / M. Bonea, G. A. Filip, D. M. Tit, S. G. Bungau [et al.] // Journal of Molecular Neuroscience. – 2020. – Vol. 70, № 12. – P. 1943–1961. – DOI 10.1007/s12031-020-01593-w.