

**ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ СУТОК НА ГОРИЗОНТАЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» ПОСЛЕ
БЛОКАДЫ КИССЕПЕТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Журавлева Маргарита Андреевна, учебный мастер кафедры физиологии человека и животных Самарского национального исследовательского университета имени академика С. П. Королева,

Анцырев Ярослав Александрович, магистрант биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С. П. Королева,

Инюшкин Алексей Николаевич, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Самарского национального исследовательского университета имени академика С. П. Королева.

В экспериментах на лабораторных крысах изучали влияние интраназального введения специфического антагониста кисспептиновых рецепторов р-234 на горизонтальную активность в установке «Открытое поле». Установлено, что введение антагониста приводит к росту горизонтальной активности в центральной части «Открытого поля» и к ее снижению на периферии. Эффекты антагониста существенно зависят от времени его введения в суточном цикле: после введения вещества в ночные часы горизонтальная активность была значительно ниже, чем после его введения в дневное время.

Ключевые слова: кисспептин, р-234, крысы, «Открытое поле», локомоторная активность.

**EFFECTS OF TIMES OF DAY ON HORIZONTAL ACTIVITY OF RATS
IN OPEN FIELD TEST AFTER THE BLOCADE OF KISSPEPTIN
RECEPTORS**

Zhuravleva Margarita Andreevna, Technician of Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University,

Antsyrev Yaroslav Alexandrovich, undergraduate student of Biological Faculty, Samara National Research University,

Inyushkin Alexey Nikolaevich, Head of Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University.

In experiments on laboratory rats, the effects of intranasal administration of a specific antagonist of kisspeptine receptors, p-234 on the horizontal activity in the “Open field” test were studied. We found that the antagonist induces an increase in horizontal activity at the central part of the “Open field” and a decrease in that at the periphery. The effects of the antagonist depend significantly on the time of its administration in the daily cycle: the horizontal activity was significantly lower after the administration of the drug at night than at day.

Key words: kisspeptin, p-234, rats, “Open field”, locomotor activity.

Введение. Недавно открытый нейропептид кисспептин является эндогенным гипоталамическим регулятором фертильности и репродукции [1]. Эндокринная функция этого регулятора определяется его влиянием на активность нейронов, продуцирующих гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH), что является критическим для созревания и функционирования репродуктивной оси. Вместе с тем, в соответствии с принципом плейотропности, характерным для нейропептидов, кисспептин обладает широким спектром функциональной активности, частью которого являются поведенческие эффекты [2]. Поскольку система регуляции репродукции находится под контролем циркадианных биологических часов [3], активность кисспептина, в частности, его поведенческие эффекты могут существенно зависеть от времени суток. Для проверки этого предположения в настоящей работе, выполненной на самцах крыс, изучено влияние времени суток на горизонтальную локомоторную активность в стандартном тесте «Открытое

поле» после интраназального введения специфического антагониста кисспептиновых рецепторов р-234.

Материалы и методы исследования. Все экспериментальные протоколы были согласованы и одобрены комиссией по биологической этике Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева. В работе использовано 18 крыс-самцов Вистар, массой 240-270 г в начале исследования. Животных разделили на 3 группы по 6 особей в каждой. Животным первой группы интраназально билатерально вводили 10 мкл 0,1 мМ раствора р-234 в дневное время (ZT 2, 6 и 10); животным второй группы раствор вводили по аналогичному принципу, но в ночное время (ZT 14, 18 и 22). Животные третьей (контрольной) группы подвергались интраназальному введению дистиллированной воды по аналогичной методике. Введение вещества производили в соответствии с графиком в течение трёх последовательных суток (троекратно). Регистрацию поведенческих параметров проводили через 15 мин после интраназального введения антагониста кисспептина. Крыс помещали в установку «Открытое поле» и в течение 10 минут производили видеорегистрацию поведенческих параметров с использованием камеры Panasonic HC-x810. Регистрированы следующие параметры: общее количество пересеченных квадратов, количество пересечённых квадратов в центре, в центральных 2/3 поля и на периферии.

Полученные результаты подвергали статистической обработке. Для оценки различий исследуемых показателей между животными экспериментальных групп использовали t-тест или тест Манна-Уитни. Нормальность распределения данных в выборках проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка, однородность дисперсий – с помощью теста Левена. Данные, соответствующие нормальному распределению, выражали как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при вероятности ошибки $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Наблюдение за животными в тесте «Открытое поле» позволило выявить характерные особенности изменения горизонтальной локомоторной активности в тесте «Открытое поле» в зависимости от момента введения антагониста кисспептиновых рецепторов в суточном цикле. Прежде всего были выявлены различия в количестве

пересеченных квадратов между животными, подвергшимися введению антагониста, и животными контрольной группы. При этом наиболее значительные различия обнаруживались между группой животных, которым антагонист кисспептина вводился в ночное время, и контрольной группой: введение антагониста приводило к увеличению количества пересеченных квадратов в центре «Открытого поля» ($P = 0,027$) и в центральных 2/3 поля ($P = 0,001$). В противоположность этому, количество пересеченных квадратов на периферии оказалось ниже после введения антагониста по сравнению с контролем ($P = 0,007$), так что статистически значимых различий в общем количестве пересеченных квадратов между этими группами животных не выявлено.

При сравнении общего количества пересеченных квадратов у животных, протестированных в дневное и ночное время, установлено, что введение антагониста в ночное время приводит к снижению значения данного показателя ($P=0,001$). Количество пересеченных квадратов в центре и в центральных 2/3 открытого поля также оказалось меньшим в группе крыс, которым вводили антагонист в ночное время ($P<0,001$ в обоих случаях). Количество пересеченных квадратов на периферии также снижалось после введения р-234 в ночное время по сравнению с дневным введением вещества ($P=0,011$).

Таким образом, полученные результаты показывают, что блокада кисспептиновых рецепторов специфическим антагонистом р-234 оказывает существенное влияние на горизонтальную локомоторную активность лабораторных крыс в тесте «Открытое поле». Использование антагониста приводило к смещению локомоторной активности в центральные квадраты

поля, тогда как активность в периферических участках поля снижалась. Такие изменения горизонтальной активности свидетельствуют о снижении уровня тревожности и о повышении исследовательской активности под влиянием блокады кисспептиновых рецепторов. Также было установлено, что выраженность изменений горизонтальной локомоторной активности зависит от времени введения антагониста в суточном цикле: блокада кисспептиновых

рецепторов в ночное время значительно снижает активность по сравнению с дневным введением. Эти данные подтверждают предположение о том, что поведенческие эффекты блокады кисспептиновых рецепторов существенно зависят от влияния циркадианных биологических часов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-34-00542

ЛИТЕРАТУРА:

1. Nejad S.Z. The role of kisspeptin in female reproduction / S.Z. Nejad, F.R. Tehrani, A. Zadeh-Vakili / *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 15, № 3. – e44337.
2. Mills E.G.A. Kisspeptin and the control of emotions, mood and reproductive behaviour / E.G.A. Mills, W.S. Dhillon, A.N. Cominos / *J. Endocrinol.* – V. 239, № 1. – R1-R12.
3. Williams III W.P. Circadian control of neuroendocrine circuits regulating female reproductive function / W.P. Williams III, L.J. Kriegsfeld / *Front. Endocrinol.* – V. 3. – 60.