ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНА У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПОВЕДЕНИЯ В МОДЕЛИ ПТСР

© 2024 г. О. Г. Семенова*, А. В. Вьюшина*, А. В. Притворова*[@], С. Г. Пивина*, Н. Э. Ордян*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^{@E-mail:} Pritvorovaav@infran.ru

Поступила в редакцию 14.03.2023 г.

После доработки 04.07.2023 г.

Принята к публикации 06.07.2023 г.

У крыс с различными типологическими особенностями поведения в модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) исследовано влияние синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) на уровень кортикостерона в крови и массу надпочечников. По результатам тестирования поведения были сформированы 4 группы животных: активные низкотревожные (АНТ) и высокотревожные (АВТ), а также пассивные низкотревожные (ПНТ) и высокотревожные (ПВТ) крысы. Каждую из 4 групп крыс делили на 3 подгруппы, где подгруппа 1 – интактный контроль. Через 20 суток после первого стрессорного воздействия крысам из подгруппы 3 в течение 7 дней внутримышечно вводили даларгин, а крысам из подгруппы 2 – физиологический раствор. Установлено, что курс инъекций даларгина крысам в модели ПТСР оказывал положительное действие на исследованные показатели только у группы активных животных с высокой тревожностью.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, даларгин, кортикостерон, надпочечники, тревожность, активность, крысы

DOI: 10.31857/S1026347024020059, **EDN:** WCCUCY

Воздействие психологически травмирующих событий, таких как боевые действия, природные и техногенные катастрофы способствует значительному риску развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у человека. На сегодняшний день диагностические биомаркеры для ПТСР не определены, а наиболее часто исследуемый уровень кортизола как показатель не однозначен. В ряде исследований обнаружено снижение уровня кортизола у пациентов с ПТСР, в то время как в других исследованиях такие данные не подтверждаются, а в некоторых работах даже сообщается, что ПТСР связано с гиперкортизолемией. В целом, большинство исследований поддерживают гипотезу ослабления функционирования гипофиз–адреналовой системы (ГАС) при ПТСР (Schmidt *et al.*, 2013).

Остается малоисследованным вопрос о предрасположенности и интенсивности развития этого заболевания. Доступные в настоящее время фармакологические схемы лечения расстройств, связанных с психотравмирующими воздействиями, преимущественно включают антидепрессанты и анксиолитические препараты (Szkłarczyk *et al.*, 2015), которые часто неэффективны или плохо переносятся.

Дефицит опиоидов играет определенную роль в заболеваниях, связанных с нарушением эмоционального фона, в том числе депрессиях и ПТСР. В настоящее время предполагается, что стратегия лечения может заключаться в противодействии этому дефициту либо путем индукции, либо путем восполнения дефицита эндогенных лигандов. Из протестированных опиоидных соединений только агонисты δ -опиоидных рецепторов продемонстрировали четкий антидепрессивный профиль (Filliol *et al.*, 2000). Рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование агониста δ -опиоидных рецепторов AZD2327 при тревожной депрессии свидетельствовало о возможной эффективности соединений-агонистов δ -опиоидных рецепторов в качестве новых методов лечения депрессий (Richards *et al.*, 2016). В целом, анализ литературы показывает положительные результаты, связанные с использованием соединений на основе агонистов δ -опиоидных рецепторов в доклинических и клинических испытаниях, подтверждая необходимость продолжения изучения этих соединений при лечении психических расстройств (Browne, Lucki, 2019). Поскольку депрессия, по крайней мере в 50% случаев является коморбидным заболеванием в диагнозе ПТСР (Волошин,

2005), то агонисты опиоидных рецепторов могут представлять собой новую терапевтическую стратегию и при ПТСР.

Синтетический аналог лей-энкефалина фармакологический препарат “Даларгин” взаимодействует преимущественно с μ - и δ -опиоидными рецепторами, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает физической зависимости и, ограничивая проявление стресс-реакции, повышает выживаемость животных в экстремальных условиях (Лишманов и др., 2012).

В опубликованной ранее статье (Семенова и др., 2021) нами было выявлено разнонаправленное влияние даларгина на результаты поведенческих тестов у животных с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения в модели ПТСР. Предположение о значительной роли в этом феномене гипофиз–адреналовой системы послужило основанием для исследования в данной работе влияния даларгина на уровень кортикостерона у таких животных в модели ПТСР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на животных из питомника Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. В исследовании использовали крыс–самцов Вистар весом 250–280 г., в возрасте 2.5 мес., с соблюдением рекомендаций по этике работы с животными (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes). Протоколы опытов были утверждены Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Животные содержались в пластиковых клетках, по 4–6 штук, на стандартной диете при свободном доступе к воде и пище и 12-часовом режиме смены дня и ночи (свет включали в 8.00 и выключали в 20.00 часов). Взятие образцов крови проводили с 11:00 до 12:00 часов.

После недельного периода адаптации к условиям лаборатории по результатам тестирования в Т-образном лабиринте и приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) из взятых в эксперимент 140 крыс были сформированы группы активных ($n = 56$) и пассивных ($n = 36$) особей, различающиеся по уровню тревожности: активные низкотревожные (АНТ, $n = 27$); активные высокотревожные (АВТ, $n = 29$); пассивные низкотревожные (ПНТ, $n = 18$); пассивные высокотревожные (ПВТ, $n = 18$). Каждая группа (АНТ, АВТ, ПНТ, ПВТ) была разделена на три подгруппы: подгруппа 1 – контроль (крысы, не подвергавшиеся стрессорным и фармакологическим воздействиям), подгруппа 2 (активный контроль) – модель ПТСР + инъекции физиологического раствора и подгруппа 3 – модель ПТСР + инъекции даларгина.

Для формирования экспериментального аналога ПТСР использовали водно-иммерсионное воздействие (Семенова и др., 2021). Через 20 суток после первого воздействия крысам подгруппы 3 в течение недели один раз в день внутримышечно вводили раствор даларгина в дозе 0.1 мг/кг, а животным из подгруппы 2 – физиологический раствор в эквивалентном объеме. Следует отметить, что при системном введении в дозах до 1 мг/кг даларгин не проникает через гематоэнцефалический барьер (Лишманов и др., 2012) и взаимодействует с опиоидными рецепторами только на периферии. Спустя 2 суток после недельного курса инъекций все животные были протестированы в ПКЛ (данные не представлены), а спустя еще 2 суток крысы декапитировали, с последующим забором крови, одновременно у крыс извлекали и взвешивали надпочечники. Кровь центрифугировали (1000 г, 20 мин, 4°C) и далее сыворотку хранили при температуре -20°C до момента определения содержания в ней кортикостерона. Для определения количества кортикостерона был использован набор для ИФА ХЕМА-кортикостерон K210R, (Россия) и анализатор Thermo Scientific Multiskan FS (USA).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 (Stat Soft Inc.). Данные анализировали с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни после того как была проведена оценка нормальности распределения значений в выборках с помощью критерия Шапиро-Уилка. При сравнении между группами и подгруппами во всех случаях использовали поправку Бонферрони. Данные представлены в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха (IQR) между значениями 25 и 75 перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследований уровня кортикостерона в сыворотке крови у крыс представлены в табл. 1.

Сравнение групп АНТ, АВТ, ПНТ, ПВТ в подгруппе 1 (контроль) показало, что у пассивных крыс (ПНТ, ПВТ) содержание кортикостерона в крови достоверно выше ($p < 0.008$), чем у активных особей (АНТ, АВТ). При сравнении между группами АНТ и АВТ, а также ПНТ и ПВТ видно, что, как у активных, так и у пассивных групп крыс, различающихся по уровню тревожности, достоверных отличий в уровне кортикостерона не наблюдается.

У АНТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) содержание кортикостерона в крови увеличилось ($p < 0.017$) более, чем в 2.5 раза по сравнению с подгруппой 1 (контроль). Введение даларгина крысам в модели ПТСР (подгруппа 3) снизило ($p < 0.017$) содержание кортикостерона в крови крыс АНТ по сравнению с подгруппой 2 на 40%, при этом

Таблица 1. Содержание кортикостерона (нмоль/л) в сыворотке крови у крыс в экспериментальных группах

Группы крыс	Подгруппа 1 Me (IQR) (n)	Подгруппа 2 Me (IQR) (n)	Подгруппа 3 Me (IQR) (n)
активные низкотревожные	152.9 (139.8–195.3) (10)	401.2 (397.5–451.4) (9) *	233.7 (171.1–332.8) (8) **
активные высокотревожные	135.8 (132.4–148.5) (10)	296.2 (253.3–337.8) (9) *	219.7 (200.2–232.4) (10) **
пассивные низкотревожные	233.1 (191.2–245.3) (6) ◊ #	369.8 (356.4–372.5) (6) *	497.4 (485.3–524.1) (6) ***
пассивные высокотревожные	294.8 (267.4–327.4) (6) ◊ #	364.9 (348.6–410.5) (6) *	403.8 (330.6–493.1) (6) *

Примечание. ◊ – достоверные отличия от группы АНТ,

– достоверные отличия от группы АВТ,

* – достоверные отличия от подгруппы 1,

** – достоверные отличия от подгруппы 2 (критерий Манна-Уитни).

подгруппа 3 не отличалась от подгруппы 1 по уровню кортикостерона.

У АВТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) содержание кортикостерона в крови увеличилось ($p < 0.017$) в 2 раза по сравнению с подгруппой 1 (контроль). Введение далагина животным в модели ПТСР (подгруппа 3) снизило ($p < 0.017$) содержание кортикостерона в крови крыс по сравнению с подгруппой 2 на 30% и, одновременно, привело к отсутствию достоверных различий между подгруппой 3 и подгруппой 1 (контроль).

У ПНТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) содержание кортикостерона в крови увеличилось ($p < 0.017$) на 64% по сравнению с подгруппой 1. Введение крысам далагина в модели ПТСР (подгруппа 3) повысило ($p < 0.017$) содержание кортикостерона в крови крыс по сравнению с подгруппой 2 на 38%, а по сравнению с контролем (подгруппа 1) в 2 раза.

У ПВТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) содержание кортикостерона в крови увеличилось ($p < 0.017$) на 27%. У ПВТ крыс с введением далагина в модели ПТСР (подгруппа 3) не выявлено достоверных отличий в уровне содержания кортикостерона от подгруппы 2, и он остается достоверно более высоким по сравнению с контролем (подгруппа 1).

Результаты исследования относительной массы надпочечников, представлены в табл. 2.

Сравнение групп АНТ, АВТ, ПНТ, ПВТ в подгруппе 1 (контроль) показало, что у пассивных крыс (ПНТ, ПВТ) относительная масса надпочечников достоверно ниже ($p < 0.008$), чем у активных

особей (АНТ, АВТ). При сравнении отдельно групп АНТ и АВТ, а также ПНТ и ПВТ видно, что, как у активных, так и у пассивных групп крыс, различающихся по уровню тревожности достоверных отличий по показателю относительной массы надпочечников не выявлено.

У АНТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) показатель относительной массы надпочечников снизился ($p < 0.017$) по сравнению с подгруппой 1 (контроль). Введение далагина крысам в модели ПТСР (подгруппа 3) увеличило ($p < 0.017$) исследуемый показатель по сравнению с подгруппой 2, при этом подгруппа 3 не отличалась от подгруппы 1. У АВТ крыс не выявлено достоверных отличий по показателю относительной массы надпочечников между тремя исследуемыми подгруппами. У ПНТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) относительная масса надпочечников не изменилась по сравнению с подгруппой 1. Введение крысам далагина в модели ПТСР (подгруппа 3) увеличило относительную массу надпочечников по сравнению как с подгруппой 2, так и с контролем (подгруппа 1). У ПВТ крыс в модели ПТСР (подгруппа 2) относительная масса надпочечников увеличилась ($p < 0.017$). Введение далагина в модели ПТСР (подгруппа 3) не изменило этот показатель.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При стрессорном возбуждении ГАС секреция кортикостероидов усиливается, что позволяет организму быстро реагировать на стрессовые

Таблица 2. Относительная масса надпочечников (мг/на100 г веса крысы) у крыс в экспериментальных группах

Группы крыс	Подгруппа 1 Me (IQR) (n)	Подгруппа 2 Me (IQR) (n)	Подгруппа 3 Me (IQR) (n)
активные низкотревожные	22.1 (19.3–22.5) (10)	18.1 (16.7–18.7) (9) *	20.2 (19.0–22.1) (8)
активные высокотревожные	21.5 (21.0–22.6) (10)	22.3 (21.1–23.1) (9)	20.7 (19.6–22.6) (10)
пассивные низкотревожные	16.0 (14.8–16.4) (6) ◊ #	16.1 (14.7–16.9) (6)	17.6 (17.5–18.1) (6) * **
пассивные высокотревожные	15.8 (14.7–16.3) (6) ◊ #	19.7 (18.1–21.8) (6) *	18.2 (16.0–19.3) (6) *

Примечание. ◊ – достоверные отличия от группы АНТ,

– достоверные отличия от группы АВТ,

* – достоверные отличия от подгруппы 1,

** – достоверные отличия от подгруппы 2 (критерий Манна-Уитни).

события и возвращаться в нормальное состояние. После сильного или хронического стресса возможны серьезные нарушения гормональной функции ГАС, с последующим развитием постстрессорных психопатологий. Посттравматическое стрессовое расстройство определяется как непсихотическая отсроченная реакция на травматический стресс (боевые действия, техногенные и природные катастрофы), способный вызвать психические отклонения у любого человека (Тарабрина, 2007). Существует ряд работ, отмечающих индивидуальные различия в адаптивных механизмах стресс-реакций. Указывается о дефиците активности стресс-лимитирующих систем, в том числе опиоидергической (Хоженко, 2009).

Повышение активности опиоидной системы в стрессорных условиях подтверждается многочисленными исследованиями. При стрессе под воздействием кортиколиберина в гипофизе наряду с адренкортикотропным гормоном (АКТГ) высвобождаются эндорфины (Blum *et al.*, 2021). У животных, демонстрирующих стресс-устойчивость, было также обнаружено увеличение концентрации эндорфинов в крови и тканях (Лишманов и др., 2012).

Показано, что даларгин (аналог лей-энкефалина) препятствует развитию гипертрофии надпочечников у стрессированных крыс и предотвращает истощение депо глюкокортикоидов в надпочечниках. Кроме того, показано, что опиоидные пептиды снижают секрецию тех гормонов, уровень которых при стрессе повышен (АКТГ, вазопрессин, катехоламины, кортизол) (Лишманов и др., 2012).

У крыс группы АНТ, в модели ПТСР возрастает уровень кортикостерона в крови и снижается

относительная масса надпочечников. На основании представленных данных можно заключить, что идет адаптивная реакция к травматическому стрессу со стороны ГАС. Под воздействием препарата даларгин, на фоне снижения уровня кортикостерона, происходит повышение тревожности и интенсификация снижения локомоторно-исследовательской активности у крыс группы АНТ (Семенова и др., 2021), что свидетельствует о развитии ПТСР-подобного состояния. Можно предположить, что у этих крыс после моделирования ПТСР и применения курсового введения даларгина развился дисбаланс между центральными и периферическими механизмами адаптации. Кроме того, вероятной причиной повышения тревожности может являться увеличение уровня CRF, синтезируемого в ответ на сигналы о снижении концентрации кортикостерона в крови, (Шалапина, Шабанов, 2005; Brockway, Crowley, 2020).

У крыс группы АВТ в модели ПТСР наблюдается повышение уровня кортикостерона в крови и снижение этого показателя до уровня контроля под воздействием даларгина, при этом достоверных изменений относительной массы надпочечников ни в модели ПТСР (подгруппа 2) ни в модели ПТСР с инъекциями даларгина (подгруппа 3) не выявлено. Под воздействием даларгина уровень кортикостерона в крови возвращается к уровню контроля, кроме того, показатели поведения у данных крыс под влиянием даларгина также возвращаются к уровню контрольных значений (Семенова и др., 2021). В литературе анксиолитическое влияние агонистов δ -опиоидных рецепторов было показано в опытах на линейных

мышцах, демонстрирующих высокий уровень страха (Szklarczyk *et al.*, 2015). Возможно, у крыс АВТ из подгруппы 3 сохраняется нормальное функционирование отрицательной обратной связи. Как результат, не происходит нарушения взаимодействия центральных и периферических механизмов стрессорной адаптации, сохраняется регуляция продукции CRF и АКТГ, а уровень тревожности практически не отличается от контрольных значений.

У крыс группы ПНТ в модели ПТСР значительное повышение уровня тревожности (Семенова и др., 2021) на фоне увеличения концентрации циркулирующего кортикостерона, вероятно, связано с нарушением отрицательной обратной связи. При введении даларгина у крыс группы ПНТ уровень кортикостерона еще более возрастает. Усиленная выработка кортикостерона может быть причиной гипертрофии надпочечников, наблюдаемой у животных группы ПНТ (табл. 2). В целом, представляется картина с развитием дегенеративных процессов в надпочечниках и прогрессированием патологического состояния у ПНТ особей (Wilson *et al.*, 2013). Таким образом, инъекции даларгина у крыс группы ПНТ в модели ПТСР усугубляют дисбаланс в ГАС, что подтверждается изменениями поведенческой реакции, исследованных нами ранее.

В предыдущей работе при исследовании крыс группы ПВТ нам не удалось обнаружить достоверных изменений в показателях поведенческой реакции этих животных ни в модели ПТСР, ни после курса инъекций даларгина (Семенова и др., 2021). Результаты настоящего исследования показали, что в данной группе самый высокий уровень кортикостерона в контроле (подгруппа 1). В модели ПТСР у крыс группы ПВТ подгруппы 2 наблюдаются изменения, выраженные в повышении уровня кортикостерона. Уровень кортикостерона, так же, как и масса надпочечников, после введения даларгина в модели ПТСР не изменились по сравнению с подгруппой 2. Высокая тревожность и повышенный уровень кортикостерона, свойственные данной группе в интактном состоянии, могут быть связаны с гиперактивностью ГАС. Возможно, вследствие этого у крыс с данными индивидуально типологическими особенностями поведения реакция ГАС на стресс недостаточна, а взаимодействие ГАС со стресслимитирующими системами затруднено. Кроме того, Цейликман с соавт. (Tseilikman *et al.*, 2022), основываясь на выявленных в своих работах поведенческих, нейробиологических и эндокринных параметрах предполагают, что “высокотревожные крысы консервативны, тогда как крысы с низким уровнем тревожности являются реактивными респондентами по отношению к воздействию стресса, вызванного присутствием запаха хищника (кошки)”. Консервативность поведенческих и эндокринных реакций таких крыс авторы обосновывают, в том числе и специфическим метаболизмом этих животных.

Полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что подобные реактивные или консервативные реакции на стресс, кроме перечисленных (Tseilikman *et al.*, 2022) параметров, могут также быть результатом функционирования стресслимитирующих систем, в частности опиоидэргической, причем разница в индивидуально типологических особенностях может быть связана как с механизмами выброса эндогенных опиоидных пептидов, так и с механизмами рецепторного восприятия. Как видно из полученных результатов введение даларгина в течение 7 дней в момент максимального проявления признаков развития ПТСР-подобного состояния (Шаляпина и др., 2006) по-разному влияет на исследованные нами группы крыс – АНТ, АВТ, ПНТ и ПВТ (табл. 1, 2).

Следует отметить, что исследованные группы животных, отличающиеся по индивидуально-типологическим характеристикам, отличаются также и базальным уровнем кортикостерона. В ответ на развитие ПТСР-подобного состояния у всех групп отмечается увеличение уровня циркулирующего кортикостерона, тогда как после курса инъекций даларгина уровень кортикостерона изменялся по-разному (табл. 1). Также по-разному изменялась и масса надпочечников (табл. 2). Вероятно, в таком индивидуальном характере систем ГАС может заключаться одно из объяснений многовариантности реакций ГАС на стресс, которая представлена в разных исследованиях. Наиболее успешное действие даларгина демонстрируют крысы группы АВТ. У крыс групп ПНТ и ПВТ можно говорить скорее о негативном влиянии препарата даларгин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют предположить, что функциональное состояние опиоидной системы у животных с различными индивидуально типологическими особенностями во многом обуславливает их способность к адаптации. Представленные данные еще раз подтверждают необходимость дифференцированного подхода при терапии последствий посттравматических стрессовых расстройств. При этом возникает множество вопросов, требующих дальнейших более подробных исследований для успешного клинического подхода при лечении опиоидными пептидами, взаимодействующими с дельта-опиоидными рецепторами.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1023032400236–8–3.1.4.)

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты на животных проводились в соответствии с рекомендациями по этике работы с животными (Директива 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета о защите животных, используемых в научных целях). Протоколы экспериментов одобрены Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (протокол № 06/08 от 8 июня 2020 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Волошин В. М.* Посттравматическое стрессовое расстройство. М: Анахарсис, 2005. 200 с.
- Лишманов Ю. Б., Маслов Л. Н., Нарыжная Н. В., Пей Ж.-М., Колар Ф., Жанг И., Портниченко А. Г., Ванг Х.* Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиоидных пептидов // Вестник РАМН. 2012. № 6. С. 73–82.
- Семенова О. Г., Вьюшина А. В., Притворова А. В., Ракицкая В. В., Ордян Н. Э.* Влияние даларгина на изменение тревожности у крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения в модели ПТСР // Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. 2021. Т. 71. № 5. С. 680–689.
DOI:10.31857/S0044467721050099
- Тарабрина Н. В.* Практическое руководство по психологии посттравматического стресса. М.: Когито-Центр, 2007. ч. 1–2. 208 с.
- Хоженко Е. В.* Нейрональные механизмы формирования основных клинических синдромов при посттравматическом стрессовом расстройстве // Клинич. медицина. 2009. Т. 87. № 4. С. 4–9.
- Шаляпина В. Г., Вершинина Е. А., Ракицкая В. В., Рыжова Л. Ю., Семенова М. Г., Семенова О. Г.* Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вистар в водно-иммерсионной модели депрессии // Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. 2006. Т. 56. № 4. С. 543–547.
- Шаляпина В. Г., Шабанов П. Д.,* Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2005. 472 с.
- Blum K., Modestino E. J., Baron D., Brewer R., Thanos P., Elman I., Badgaiyan R. D., Downs B. W., Bagchi D., McLaughlin T., Bowirrat A., Roy A. K., Gold M. S.* Endorphinergic Enhancement Attenuation of Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) via Activation of Neuro-immunological Function in the Face of a Viral Pandemic // *CurrPsychopharmacol.* 2021. № 10. P. 86–97.
DOI: 10.2174/221155600999210104221215
- Brockway D. F., Crowley N. A.* Turning the tides on neuropsychiatric diseases: the role of peptides in the prefrontal cortex // *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 2020. № 14. P. 1–23.
DOI: 10.3389/fnbeh.2020.588400
- Browne C. A., Lucki I.* Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics // *Pharmacology & Therapeutics.* 2019. V. 201. P. 51–76.
DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.009
- Filliol D., Ghozland S., Chulba J., Martin M., Matthes H. W., Simonin F., Befort K., Gavériaux-Ruff C., Dierich A., LeMeur M., Valverde O., Maldonado R., Kieffer B. L.* Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses // *Nat.Genet.* 2000. V. 25. № 2. P. 195–200.
DOI: 10.1038/76061
- Richards E. M., Mathews D. C., Luckenbaugh D. A., Ionescu D. F., Machado-Vieira R., Niciu M. J., Duncan W. C., Nolan N. M., Franco-Chaves J. A., Hudzik T., Maciag C., Li Sh., Cross A., Smith M. A., Zarate C. A.* A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression // *Psychopharmacology (Berl).* 2016. V. 233. № 6. P. 1119–1130.
DOI: 10.1007/s00213-015-4195-4
- Schmidt U., Kaltwasser S. F., Wojtak C. T.* Biomarkers in Posttraumatic Stress Disorder: Overview and Implications for Future Research // *Disease Markers.* 2013. V. 35. № 1. P. 43–54.
DOI: 10.1155/2013/835876
- Szklarczyk K., Korostynski M., Cieslak P. E., Wawrzczak-Bargielaa A., Przewlocki R.* Opioid-dependent regulation of high and low fear responses in two inbred mouse strains // *Behavioural Brain Research.* 2015. № 292. P. 95–101.
DOI: 10.1016/j.bbr.2015.06.001
- Tseilikman V., Akulov A., Shevelev O., Khotkina A., Kontsevaya G., Moshkin M., Fedotova J., Pashkov A., Tseilikman O., Agletdinov E., Tseilikman D., Kondashevskaya M., Zavjalov E.* Paradoxical anxiety level reduction in animal chronic stress: a unique role of hippocampus neurobiology // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 91–51.
DOI: 10.3390/ijms23169151
- Wilson C. B., McLaughlin L. D., Nair A., Ebenezer Ph. J., Dange R., Francis J.* Inflammation and Oxidative Stress Are Elevated in the Brain, Blood, and Adrenal Glands during the Progression of Post-Traumatic Stress Disorder in a Predator Exposure Animal Model // *PLoS ONE.* 2013. V. 8. № 10.
DOI: 10.1371/journal.pone.0076146

The effect of dalargin on the level of corticosterone in rats with different individual typological features of behavior in the PTSD model

© 2024 O. G. Semenova, A. V. Vyushina, A. V. Pritvorova[#], S. G. Pivina, N. E. Ordyan

I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Makarova emb., 6, St. Petersburg, 199034 Russia

[#]E-mail: Pritvorovaav@infran.ru

The effect of the synthetic analogue of leu-enkephalin (dalargin) on the level of corticosterone in the blood and the mass of the adrenal glands in rats with various typological features of behavior in the model of post-traumatic stress disorder (PTSD) was studied. Groups were formed: active low-anxiety (ALA) and high-anxiety (AHA), as well as passive low-anxiety (PLA) and high-anxiety (PHA) rats. Each of the 4 groups of rats was divided into 3 subgroups, where subgroup 1 is an intact control. 20 days after the first stressful exposure, rats from subgroup 3 were injected intramuscularly with the dalargin for 7 days, and rats from subgroup 2 were injected with the saline solution. It was found that the course of injections of dalargin into rats in the PTSD model had a positive effect on the studied indicators only in the group of active highly-anxiety animals.

Keywords: post-traumatic stress disorder, dalargin, corticosterone, adrenal glands, anxiety, activity, rats