

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-229-232>



ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТАГОНИСТА TRPV1 РЕЦЕПТОРОВ В ТЕСТЕ «ТЁМНАЯ/СВЕТЛАЯ КАМЕРА» НА МЫШАХ ICR

А.Ю. Федотова^{1,2,*}, В.М. Павлов^{1,2}

¹ Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 6

² Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 3

TRPV1, являющийся ключевым медиатором передачи ноцицептивных сигналов, широко распространён в различных тканях и клетках, включая центральную нервную систему. Регуляторная активность TRPV1 оказывает воздействие на нервную десенсибилизацию, передачу болевых импульсов и нейротрансмиттерные системы. Использование полезного пептида APHC3 как селективного антагониста TRPV1 является методом исследования блокировки данного канала на уровне тревожности и представляет собой реакцию на стресс у мышей. Результаты исследования могут расширить наше понимание о влиянии TRPV1 на сдерживание эмоциональных состояний. Данное исследование имеет важное значение для осознанного воздействия TRPV1 на стресс у мышей ICR, а также может послужить исследованиям в области медицины и биомедицины.

Ключевые слова: TRPV1, APHC3, стресс, мыши ICR, *in vivo*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: данная работа финансировалась за счёт средств бюджета лаборатории биологических испытаний Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

Для цитирования: Федотова А.Ю., Павлов В.М. Изучение анксиолитических свойств антагониста TRPV1 рецепторов в тесте «Тёмная/светлая камера» на мышах ICR. *Биомедицина*. 2024;20(3E): 229–232. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-229-232>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 22.07.2024

Опубликована 01.11.2024

ANXIOLYTIC PROPERTIES OF THE TRPV1 RECEPTOR ANTAGONIST IN A DARK/LIGHT CHAMBER TEST ON ICR MICE

Anastasia Yu. Fedotova^{1,2,*}, Vladimir M. Pavlov^{1,2}

¹ Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 6

² Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

TRPV1, a key mediator of nociceptive signaling, is widely distributed in various tissues and cells, including the central nervous system. The regulatory activity of TRPV1 affects neural desensitization, pain transmission, and neurotransmitter systems. The use of the beneficial peptide APHC3 as a selective antagonist

of TRPV1 is a method for studying the blocking of this channel at the level of anxiety and is a response to stress in mice. The findings improve our understanding of the influence of TRPV1 on the moderation of emotional states. This study has important implications for understanding the effects of TRPV1 on stress states in ICR mice and may also contribute to medical and biomedical research.

Keywords: TRPV1, APHC3, stress, ICR mice, *in vivo*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: this work was funded from the budget of the Laboratory of Biological Tests of the Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Fedotova A.Yu., Pavlov V.M. Anxiolytic Properties of the TRPV1 Receptor Antagonist in a Dark/Light Chamber Test on ICR Mice. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):229–232. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-229-232>

Submitted 15.04.2024

Revised 22.07.2024

Published 01.11.2024

Введение

Рецептор TRPV1 (транзиентный потенциал ваниллоидного типа 1) принадлежит семейству трансмембранных ионных каналов и играет ключевую роль в передаче сигналов болевой чувствительности и температурных стимулов в организме [5]. TRPV1 является одним из основных рецепторов, ответственных за восприятие острой боли и ощущений, связанных с высокими температурами.

Он широко распространён в ЦНС, присутствует в ганглиях спинного мозга, в нейронах гиппокампа, гипоталамуса и других областей мозга. Также рецепторы встречаются в других тканях и органах организма [2]. Основными стимуляторами для активации TRPV1 являются капсаицин, а также различные тепловые стимулы и некоторые химические соединения. Активация TRPV1 приводит к открытию канала для ионов кальция (Ca^{2+}), что в свою очередь вызывает деполяризацию мембраны и генерацию акционных потенциалов в нервных клетках [7]. Это важно для передачи информации о болевых и температурных стимулах в ЦНС. Отмечается, что активация TRPV1 в различных участках мозга может оказывать анксиолитический эффект, снижая уровень тревожности и способствуя ощу-

щению расслабления. Например, активация TRPV1 в некоторых регионах головного мозга может снижать уровень тревожности и стимулировать ощущение расслабления [3].

Селективный антагонист TRPV1 канала — пептид APHC3 — был выбран нами в качестве исследуемого объекта. Этот пептид был выделен из морской анемоны *Heteractis crispa*. Научные исследования свидетельствуют о том, что данный пептид проявляет свою эффективность в снижении воспаления и облегчении боли при ревматоидном и остеоартрите, а также при острой и хронической боли [4, 9, 10]. Нейропротективная активность пептида APHC3 была показана в *in vitro* исследованиях. В проведённых ранее исследованиях *in vivo* было показано, что он обладает анальгетической, противовоспалительной и гипотермической активностью [8].

Материалы и методы

В исследовании был использован пептид APHC3, полученный путём гетерологичной экспрессии в *E. coli* [6].

Исследование проведено на базе лаборатории биологических испытаний Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. В основе дизайна исследования лежали

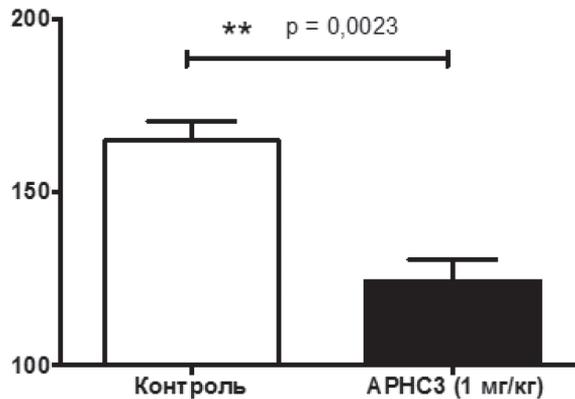


Рис. Результаты теста «Тёмная/светлая камера». Время нахождения в темной камере (сек). Результаты представлены как среднее значение \pm SD; ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля (непараметрический тест Манна — Уитни).

Fig. Results of the dark/light camera test. The time spent in a dark cell (sec). The results are presented as an average value \pm SD; ** — $p < 0.01$ compared with the control group (nonparametric Mann — Whitney test).

рекомендации «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [1]. Для проведения исследования было взято 16 самцов белых половозрелых мышей аутбредной линии ICR статуса SPF массой 20–30 г, возраст 7–8 недель (НПП Питомник лабораторных животных ФИБХ РАН, Московская обл.). Животные размещались по 4 особи в поликарбонатные клетки (тип 3, размеры 425×266×155 мм).

Все животные были разделены на две группы по 8 животных. Объем введения тестируемого препарата для всех животных составлял 2 мл/кг. Животным группы 1 вводили физ. р-р («Обновление», Россия), а животные группы 2 получали АРНС3 в дозе 1 мг/кг. Через 30 мин после введения препаратов проводился функциональный тест «Тёмная/светлая камера».

Методика использования тёмной/светлой камеры в установке «TSE Multiconditioning System» основана на естественной склонности грызунов избегать сильно освещённых областей. В данном эксперименте животных помещали в ярко освещённую часть двухкамерной установки и за 5 мин

фиксировали количество переходов между светлой и тёмной зонами, а также время, проведённое в каждой из них.

Результаты исследований

По результатам теста «Тёмная/светлая камера» у животных группы 1 было отмечено естественное стремление избегать областей с ярким освещением, проявляя предпочтение к пребыванию в условиях низкой освещённости. Животные же группы 2, получавшие пептид АРНС3 в дозе 1 мг/кг, наоборот, продемонстрировали снижение времени, проведённого в тёмной камере, на 25% по сравнению с контрольной группой.

Выводы

В ходе исследования было установлено, что пептид АРНС3, функционирующий как селективный ингибитор TRPV1 канала, обладает анксиолитическим эффектом при введении внутримышечно в дозе 1 мг/кг. Этот пептид оказывает снижающее воздействие на уровень тревожности у животных, что придаёт значимость продолжению исследований для определения оптимального диапазона его эффективных доз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К., 2012. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif I K. Publ., 2012. (In Russian)].
2. Aghazadeh T.M., Baraldi P.G., Baraldi S., Gessi S., Merighi S., Borea P.A. Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implications of TRPV1 receptor antagonists. *Med. Res. Rev.* 2017;37(4):936–983. DOI: 10.1002/med.21427
3. Aguiar D.C., Terzian A.L., Guimaraes F.S., Moreira F.A. Anxiolytic-like effects induced by blockade of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels in the medial prefrontal cortex of rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009;205(2):217–225. DOI: 10.1007/s00213-009-1532-5
4. Andreev Ya.A., Kozlov S.A., Korolkova Y.V., Dyachenko I.A., Bondarenko D.A., Skobtsov D.I., Murashev A.N., Kotova P.D., Rogachevskaja O.A., Kabanova N.V., Kolesnikov S.S., Grishin E.V. Polypeptide modulators of TRPV1 produce analgesia without hyperthermia. *Mar. Drugs*. 2013;11(12):5100–5115. DOI: 10.3390/md11125100
5. Bevan S., Quallo T., Andersson D.A. TRPV1. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014;222:207–245. DOI: 10.1007/978-3-642-54215-2_9
6. Esipov R.S., Makarov D.A., Stepanenko V.N., Kostromina M.A., Muravyova T.I., Andreev Ya.A., Dyachenko I.A., Kozlov S.A., Grishin E.V. Pilot production of the recombinant peptide toxin of *Heteractis crispata* as a potential analgesic by intein-mediated technology. *Protein Expr. Purif.* 2018;145:71–76. DOI: 10.1016/j.pep.2017.12.011
7. Katz B., Zaguri R., Edvardson S., Maayan C., Elpeleg O., Lev S., Davidson E., Peters M., Kfir-Erenfeld S., Berger E., Ghazalin S., Binshtok A.M., Minke B. Nociception and pain in humans lacking a functional TRPV1 channel. *J. Clin. Invest.* 2023;133(3):e153558. DOI: 10.1172/JCI153558
8. Kolesova Y.S., Stroylova Y.Y., Maleeva E.E., Moysenovich A.M., Pozdyshev D.V., Muronetz V.I., Andreev Ya.A. Modulation of TRPV1 and TRPA1 Channels function by sea anemones' peptides enhances the viability of SH-SY5Y cell model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(1):368. DOI: 10.3390/ijms25010368
9. Kozlov S.A., Andreev Ia.A., Murashev A.N., Skobtsov D.I., D'iachenko I.A., Grishin E.V. New polypeptide components from the *Heteractis crispata* sea anemone with analgesic activity. *Bioorg. Chem.* 2009;35(6):711–719. DOI: 10.1134/s1068162009060065
10. Logashina Yu.A., Palikova Y.A., Palikov V.A., Kazakov V.A., Smolskaya S.V., Dyachenko I.A., Tarasova N.V., Andreev Ya.A. Anti-inflammatory and analgesic effects of TRPV1 polypeptide modulator APHC3 in models of osteo- and rheumatoid arthritis. *Mar. Drugs*. 2021;19(1):39. DOI: 10.3390/md19010039

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Федотова Анастасия Юрьевна*, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»;
e-mail: anastasiafedotova18@gmail.com

Павлов Владимир Михайлович, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»;
e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com

Anastasia Yu. Fedotova*, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University;
e-mail: anastasiafedotova18@gmail.com

Vladimir M. Pavlov, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University;
e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author