

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА TRPV1-КАНАЛОВ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕЙ ICR НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

В.М. Павлов^{1,2,*}, А.Ю. Федотова^{1,2}, Я.А. Андреев³, И.А. Дьяченко^{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, пр-т Науки, 6

² Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, пр-т Науки, 3

³ ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Депрессивные и тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических расстройств в мире. Важнейшим фактором, приводящим к развитию психических расстройств, является хронический стресс. Известно, что каналы TRPV1 в центральной нервной системе участвуют в нейрональной пластичности и могут быть одним из звеньев развития тревожных и депрессивных состояний. В рамках исследования мы использовали селективный блокатор данного канала АРНСЗ, при введении которого наблюдалось уменьшение тревожности и страха у животных на модели острого стресса. Данное исследование выявило новые подходы воздействия на развитие психических расстройств при воздействии хронического стресса на организм.

Ключевые слова: TRPV1, АРНСЗ, хронический стресс, масса тела, мышцы ICR, *in vivo*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Павлов В.М., Федотова А.Ю., Андреев Я.А., Дьяченко И.А. Влияние ингибитора TRPV1-каналов на физиологические показатели мышей ICR на фоне хронического стресса. *Биомедицина*. 2025;21(4):138–142. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-138-142>

Поступила 03.04.2025

Принята после доработки 10.10.2025

Опубликована 10.12.2025

EFFECT OF TRPV1 CHANNEL INHIBITOR ON PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF ICR MICE UNDER CHRONIC STRESS

Vladimir M. Pavlov^{1,2,*}, Anastasia Yu. Fedotova^{1,2}, Yaroslav A. Andreev³, Igor A. Dyachenko^{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 (ROSBIOTECH)
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

³ *Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya Str., 16/10*

Depression and anxiety disorders are among the most common psychiatric problems worldwide. The most important factor leading to the development of psychiatric disorders is chronic stress. TRPV1 channels in the central nervous system are known to be involved in neuronal plasticity and may be one of the links in the development of anxiety and depressive states. In our study, we used a selective blocker of this channel – APHC3, whose administration resulted in a reduction of anxiety and fear in animals in a model of acute stress. We have identified possible pathways for the development of psychiatric disorders when the body is exposed to chronic stress.

Keywords: TRPV1, APHC3, chronic stress, body weight, 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 Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Pavlov V.M., Fedotova A.Yu., Andreev Ya.A., Dyachenko I.A. Effect of TRPV1 Channel Inhibitor on Physiological Parameters of ICR Mice under Chronic Stress. *Journal Biomed.* 2025;21(4): 138–142. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-138-142>

Submitted 03.04.2025

Revised 10.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

В настоящее время психические расстройства являются одним из самых распространенных патологических состояний, затрагивающих до 12% населения планеты. Самыми распространенными психическими расстройствами являются тревожное расстройство и депрессивное расстройство. Один из факторов, приводящих к развитию данных состояний, — хронический стресс [9]. Хронический стресс — это длительное состояние, которое, как известно, связано с неадаптивной реакцией, предполагающей вредное воздействие на механизмы организма. Недостаток понимания точных нейробиологических механизмов развития и течения данных заболеваний усложняет поиск новых эффективных лекарств [8].

В настоящее время имеются данные об участии TRPV1-каналов в формировании стресса. Так, при изучении ингибиторов данных каналов на моделях острого стресса было обнаружено снижение тревожного поведения у животных. TRPV1 (транзиентный потенциал ваниллоидного типа 1) — это каналы, принадлежащие к се-

мейству трансмембранных ионных каналов, реагирующих на различные физические и химические стимулы, включая высокую температуру, низкий pH, а также экзо- и эндогенные регуляторы активности [1]. Этот канал широко распространен в нервной системе, присутствует в ганглиях спинного мозга, в нейронах гиппокампа, гипоталамуса и других областей ЦНС [7].

Мы изучали влияние пептидного ингибитора TRPV1-каналов на физиологические параметры животных при воздействии на них хронического стресса. В качестве блокатора каналов животным вводился пептид APHC3, антагонист TRPV1-каналов. Ранее было показано, что введение этого пептида оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие на моделях острой и хронической боли, а также анксиолитическую активность на моделях острого стресса [3, 6, 10]. Изначально пептид APHC3 был выделен из морской анемоны *Heteractis crispa* [5], в исследованиях использовали его рекомбинантный аналог. Следует отметить, что в клеточной модели болезни Паркинсона *in vitro* у данного

пептида наблюдалась нейропротективная активность [6].

Материалы и методы

В исследованиях использован пептид АРНСЗ, который был получен путем гетерологической экспрессии в *E. coli* [4].

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 рекомендации Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2]. Для проведения исследования было взято 30 самцов белых половозрелых мышей аутбредной линии ICR, статуса SPF, массой 30–40 г, в возрасте 7–8 недель (НПП Питомник лабораторных животных ФИБХ РАН, Московская обл.), животные размещались по 1 особи в поликарбонатные клетки (Тип-II, 267×207×140 мм (ДхШхВ)).

Животных разделили на три группы по 10 животных. Животные группы 1 были интактной группой, животные группы 2 получали физ. р-р (0,9% NaCl, «Обновление», Россия), а животные группы 3 — АРНСЗ в дозе 0,01 мг/кг. Всем группам животных тестируемые препараты вводились интраназально в объеме 1 мл/кг за 30 мин до воздействия нового стрессора.

Животные подвергались воздействию различных малоинтенсивных стрессорных факторов в течение 4-х недель, кроме интактной. Сами стрессоры и их комбинация представляли из себя: лишение воды на 12 ч, лишение пищи на 12 ч, содержание в течение 24 ч на мокром подстиле, содержание в течение 24 ч без подстила, наклон клетки на 45° в течение 24 ч, изменение цикла день/ночь и содержание с крысиными экскрементами в течение 24 ч. Лишение воды и пищи проводили в период ночной активности животных (2000–800). Каждому стрессору животных подвергали ежедневно, повторение одного и того же фактора более одного раза

в течение 3 сут избегали для обеспечения неопределённости у животных.

В качестве физиологических тестов использовали оценку изменения массы тела, тест предпочтения фруктозы.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе GraphPad Prism 6.0 (“GraphPad Software”). Применяли параметрический тест one-way ANOVA с последующим критерием сравнения Tukey.

Результаты и их обсуждение

В результате исследований было обнаружено, что при воздействии стрессоров в данной комбинации у животных модельной группы на 14-й день наблюдаются достоверные отличия физиологических показателей относительно интактной группы (на ~7% по массе тела и ~36% по потреблению фруктозы). Это указывает на то, что к 14-му дню исследования у животных происходит значительное изменение физиологических показателей, которое может указывать на формирование депрессивно- и тревожно-подобных состояний, т.к. одним из явных показателей развития данных состояний является развитие ангедонии у животных, что проявляется в потере интереса к подслащенной воде и потреблению корма.

В то же время при интраназальном введении блокатора TRPV1-каналов к 14-му дню исследования не замечено достоверных отличий от интактной группы. Наблюдалась незначительная тенденция к уменьшению массы тела и потреблению фруктозы относительно интактной группы. Но уже к 21-му дню все показатели нормализуются и в среднем соизмеримы с интактной группой, имеются статистически достоверные отличия от модельной группы. К 28-му дню показатели находились на том же уровне, что у животных контрольной группы, а по потреблению фруктозы наблюдалось незначительное повышение показателя (на ~11%). При сравнении с модельной группой животные, получавшие

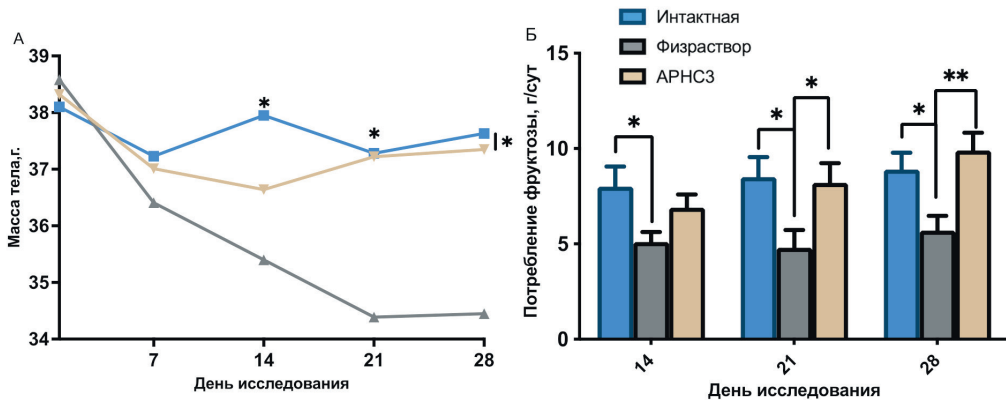


Рис. Влияние курсового введения лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* на показатели ПОЛ и АОС лабораторных животных при комбинированном отравлении карбендазимом и рентгеновским облучением.
Fig. Effects of a course administration of a lyophilisate of *Strongylocentrotus droebachiensis* gonads on the indices of lipid peroxidation and antioxidant activity in laboratory animals following combined poisoning with carbendazim and X-ray irradiation.

интраназально пептид APHC3, демонстрировали улучшения в показателях, которые могли бы указывать на депрессивно- и тревожно-подобное состояние у животных (рис.).

Выводы

Таким образом, TRPV1-каналы играют важную роль в развитии депрессивно- и тревожно-подобных состояний при воздействии хронического стресса на организм. Следовательно, помимо уже известной но-

цицептивной и воспалительной активности, данные каналы участвуют в формировании психических расстройств и могут быть использованы как одна из мишеней для купирования или профилактики данных состояний. При ингибировании TRPV1-канала с помощью пептидного ингибитора APHC3 у животных не наблюдаются физиологические изменения с формированием тяжелых симптомов психических расстройств при воздействии стрессовых факторов, в т.ч. и такого показательного, как ангедония.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гладких И.Н. и др. Ионный канал TRPV1: структурные особенности, модуляторы активности, терапевтический потенциал. *Успехи биологической химии*. 2021;61:107–154. [Gladkikh I.N., et al. Ionnyj kanal TRPV1: strukturnye osobennosti, modulyatory aktivnosti, terapevticheskij potencial [TRPV1 ion channel: structural features, activity modulators, therapeutic potential]. *Uspekhi biologicheskoy khimii* [Advances in biological Chemistry]. 2021;61:107–154. (In Russian)].
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова и др. М.: Гриф и К., 2012:213. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekars-tvennyh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Ed. by A.N. Mironov, et al. Moscow: Grif and K. Publ., 2012:213. (In Russian)].
3. Andreev Ya.A., et al. Polypeptide modulators of TRPV1 produce analgesia without hyperthermia. *Marine drugs*. 2013;11–12:5100–5115. DOI: 10.3390/md11125100.
4. Esipov R.S., et al. Pilot production of the recombinant peptide toxin of *Heteractis crista* as a potential analgesic by intein-mediated technology. *Protein expression and purification*. 2018;145:71–76. DOI: 10.1016/j.pep.2017.12.011.
5. Kozlov S.A., et al. New polypeptide components from the *Heteractis crista* sea anemone with analgesic activity. *Russian J. of Bioorganic Chemistry*. 2009;35:711–719. DOI: 10.1134/s1068162009060065.
6. Logashina Yu.A., et al. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of TRPV1 Polypeptide Modulator APHC3 in Models of Osteo- and Rheumatoid Art-

- hritis. *Marine drugs*. 2021;19(1):39. DOI: 10.3390/md19010039.
7. Martins D., et al. “Hotheaded”: the role OF TRPV1 in brain functions. *Neuropharmacology*. 2014;85:151–157. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.034.
8. McEwen B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*. 2017;1:2470547017692328. DOI: 10.1177/2470547017692328.
9. *Mental disorders*. World Health Organization, 2022.
10. Pavlov V.M., et al. The Study of TRPV1 Channels of the Central Nervous System and Their Effect on Anxiety in ICR Mice. *Dokl. Biochemistry and Biophysics*. 2024;518(1):372–375. DOI: 10.1134/S1607672924600325.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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 (РОСБИОТЕХ)»;
e-mail: v.m.pavlov29@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 (ROSBIOTECH);
e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com

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 (РОСБИОТЕХ)»;
e-mail: anastasiafedotova18@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 (ROSBIOTECH);
e-mail: anastasiafedotova18@gmail.com

Андреев Ярослав Алексеевич, ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН;
e-mail: aya@ibch.ru

Yaroslav A. Andreev, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: aya@ibch.ru

Дьяченко Игорь Александрович, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;
e-mail: dyachenko@bibch.ru

Igor A. Dyachenko, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH);
e-mail: dyachenko@bibch.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author