

ВЫВОДЫ

1. В работе были описаны физико–химические свойства тоников для лица, определены значения водородного показателя, поверхностного натяжения, проведено анкетирование, по результатам чего выявлены наиболее оптимальные тоники для ухода за кожей разного типа.

2. Ближе всего к физиологическому значению рН кожи оказался образец под №4 «Simple soothing facial toner», самое большое отличие от естественного водородного показателя кожи было у образца №7 «Venus Natural ALOE».

3. Тоники с низким значением поверхностного натяжения, не обладают липкостью, имеют более приятную консистенцию. Наибольшее поверхностное натяжение у образца №7 «Venus Natural ALOE», наименьшее у образца № 3 «Dolce milk deep breath» и образца №1 «Yummy skin care».

4. Образец №4 – «Simple soothing facial toner» содержит в своем составе экстракт ромашки, что положительно влияет на микроциркуляцию, уменьшает воспаление. В составе образца №2 «Loren cosmetic» увлажняющий тоник для лица с экстрактом алоэ вера, Россия - содержится экстракт алоэ вера, который уменьшает раздражение и успокаивает кожу.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Новая косметология. Косметические средства: ингредиенты, рецептуры, применение / Марголина А., Эрнандес // Косметика & Медицина – 2015 С. 580.
2. УГРЕВАЯ БОЛЕЗНЬ. УХОД ЗА КОЖЕЙ И ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ / К.И. Григорьев // Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва – 2016 № 8. С.8.
3. Косметология / С. И. Данилова // Новейший справочник. Эксмо - 2004 Т.2 С. 88-93.
4. Уход за жирной и проблемной кожей / Н. Ф. Яровая // ГОУ ДПО РМАПО, Москва – 2010 №5. С. 2.
5. Современные возможности поддержания рН кожи средствами дерматокосметического ухода / Н. В. Зильберберг., А. И. Полищук. // Дерматовенерология – 2022 Т. 25. № 5. С. 40-41.
6. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТЕКАЕМОСТИ НЕКОТОРЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ МАСЕЛ / Н. В. Саутина, Б. С. Мельников, Ю. Г. Галяметдинов // Вестник Казанского технического университета – 2014 Т.25 №7. С. 171.

Сведения об авторах

В. П. Савин* – студент фармацевтического факультета

А. З. Гареева* – студент фармацевтического факультета

Т. А. Афанасьева – старший преподаватель

Information about the authors

V. P. Savin* – Student of Pharmaceutical Faculty

A. Z. Gareeva* – Student of Pharmaceutical Faculty

T. A. Afanasyeva - Senior Lecturer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vladik.savin.2004@mail.ru

УДК: 57.084.1

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЗЕБРАДАНИО (DANIO RERIO) В ТЕСТЕ НОВЫМ АКВАРИУМОМ

Слободчикова Александра Сергеевна¹, Жданов Александр Васильевич^{1,2}, Хацко Сергей Леонидович^{1,3}, Дианов Дмитрий Владиславович⁴

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина»

²ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр УрО РАН» Екатеринбург, Россия

³ЮУрГУ «Южно-Уральский государственный университет» Челябинск, Россия

⁴УНИИФ-филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Синтетические глюкокортикоиды являются наиболее часто назначаемыми во всем мире противовоспалительными препаратами и иммунодепрессантами, лечение которыми сопровождается высокой частотой острых и хронических нейropsychиатрических побочных эффектов. Одним из таких препаратов является дексаметазон, влияние которого хорошо изучено на грызунах и людях. Тем не менее тестирование препарата на других модельных организмах может дать дополнительную информацию о его побочных эффектах, позволяет

сравнить их и улучшить понимание роли глюкокортикоидов в развитии нервно-психических расстройств. В качестве такого модельного организма могут подойти рыбы зебранию (*Danio rerio*), которые имеют большое физиологическое и генетическое сходство с человеком, а также используют кортизол как основной гормон в реакции стресса. **Цель исследования** – изучить влияние дексаметазона на поведенческую активность *Danio rerio* в тесте новым аквариумом. **Материал и методы.** Проведен эксперимент на 56 взрослых рыбах данио, которые случайным образом были разделены на 4 группы: контроль (n=12) и опытные группы с воздействием дексаметазона в концентрациях 1 мг/л (n=14), 10 мг/л (n=16) и 50 мг/л (n=14). Рыбы тестировались по методике нового аквариума в течение 5 минут после 20-мин экспозиции с веществом в 0.5 л стакане. Полученный видеоматериал далее обрабатывался в программе «Real Timer», где регистрировалась поведенческая активность рыб. Статистический анализ был проведен в программе Statistica 10.0 непараметрическим критерием Манна Уитни при сравнении с контролем и $p < 0,05$. **Результаты.** Тестирование рыб в новом аквариуме выявило значимое изменение поведения только в одном показателе, а именно уменьшение числа выходов наверх у опытной группы в концентрации 50 мг/л по сравнению с контролем. **Выводы.** Таким образом, дексаметазон при остром введении в высоких дозировках, как и у человека, влияет на поведение рыб и вызывает у них тревожность. В низких же концентрациях дексаметазон является безопасным в использовании препаратом и не вызывает побочных реакций со стороны поведения животных.

Ключевые слова: зебранию, дексаметазон, поведение, скрининг, нейротропное действие.

EFFET OF DEXAMETHASONE IN ADULT ZEBRAFISH IN NOVEL TANK TEST

Slobodchikova Alexandra Sergeevna¹, Zhdanov Alexander Vasilyevich^{1,2}, Khatsko Sergey Leonidovich^{1,3}, Dianov Dmitry Vladislavovich⁴

¹Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Eltsin

²Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences Yekaterinburg, Russia

³South Ural State University Chelyabinsk, Russia

⁴Ural research Institute of Phthisiopulmonology Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Synthetic glucocorticoids are the most commonly prescribed anti-inflammatory and immunosuppressive drugs worldwide and are associated with a high incidence of acute and chronic neuropsychiatric side effects. One of these drugs is dexamethasone, which effects have been well studied in rodents and humans. However, testing the drug on other model organisms may provide additional information about its side effects, compare them and improve understanding of the role of glucocorticoids in the development of neuropsychiatric disorders. Zebrafish (*Danio rerio*), which have great physiological and genetic similarities with humans, and also use cortisol as the main hormone in the stress response, can be used as such model organism. **The aim of the study** is to analyze the effect of dexamethasone on the behavioral activity of *Danio rerio* in novel tank test. **Material and methods.** A total of 56 short-fin zebrafish were used for this study. In our study we observed: control (n=12) and experimental groups 1 mg/L (n=14), 10 mg/L (n=16) and 50 mg/L (n=14) of dexamethasone. Every fish was put one by one in the novel tank test for 5 min following by their exposure in a 0.5-L beaker for 20 min. The video material was further processed in the «Real Timer» program, where the behavioral activity of the fish was recorded. Statistical analysis was carried out in the Statistica 10.0 program using the nonparametric Mann Whitney test when compared with control and $p < 0.05$. **Results.** Testing of fish in a new aquarium revealed significant changes in behavior in only one indicator, namely a decrease in the number of exits to the top in the experimental group at a concentration of 50 mg/L vs control. **Conclusion.** Thus, dexamethasone, in high dosages, as in humans, affects the behavior of fish and causes anxiety. At low concentrations, dexamethasone is a safe drug to use and does not cause adverse reactions in animal behavior.

Keywords: zebrafish, dexamethasone, behavior, screening, neurotropic effect.

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК) являются ключевыми регуляторными гормонами в организме человека, участвующие в гомеостазе и развитии, ввиду чего широко используются в клиническом лечении в качестве противовоспалительных, противошоковых и иммунодепрессивных средств. Благодаря своим противовоспалительным свойствам ГК стали наиболее часто назначаемыми препаратами при аутоиммунных, воспалительных и аллергических заболеваниях, лечении различных видов рака, в том числе лечении отеков у пациентов с опухолями головного мозга и так далее [1]. Тем не менее, лечение ГК почти всегда сопровождается серьезными побочными эффектами, включая нервно-психические симптомы и расстройства, такие как изменения настроения, депрессия, тревога, мания, делирий и даже

суицидальность, с разрушительными последствиями для качества жизни. Использование ГК даже в низких дозах может спровоцировать развитие тревожных расстройств [2]. Таким образом, полное понимание побочных эффектов и патогенетических механизмов длительного лечения и высоких доз имеет важное значение для определения надлежащего использования этих препаратов. Одним из подходов, который может расширить это понимание является проведение трансляционных исследований с использованием новых животных, например, таких как *Danio rerio*.

Danio rerio это рыба, около 3-5 см в длину, которая получила свое название из-за своих продольных пигментированных полос (напоминающих полоски зебры) по всему телу. Короткое время созревания, легкость размножения, хорошая регенерация, хорошая выраженность этапов развития, низкие затраты на обслуживание, высокая продуктивность, меньшие этических ограничения и т. д. делают рыбу данио идеальным инструментом для разработки лекарств, тестирования токсичности и высокопроизводительного скрининга молекул [3, 4].

Цель исследования – изучить влияние производного дексаметазона на поведенческую активность зебраданио в тесте новым аквариумом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был выполнен на 56 взрослых (возраст 3 месяца) короткоплавниковых рыбах данио дикого типа (соотношение самцов и самок ~50:50), которые были получены от коммерческого дистрибьютора (ООО «Комета», Пермь, Россия) и содержались в помещении для водных животных в Уральском федеральном Университете. Перед экспериментом животные адаптировались не менее 14 дней к лабораторным условиям и содержались в одном 40-литровом пластиковом аквариуме (высота 45 × 40 длина × 30 ширина, см). Аквариум был заполнен отфильтрованной системной водой с температурой 25 °С, рН = 6,8–7,2, уровнем аммиака < 0,9 мг/л и уровнем нитратов < 200 мг/л. Освещение (1000–1100 люкс) обеспечивалось потолочными люминесцентными лампами с 14/10-часовым циклом свет-темнота (включение: 8:00) в соответствии с принятыми стандартами содержания и тестирования рыб данио [5]. Все животные, использованные в этом эксперименте, были экспериментально наивными и получали еду (Tetra GMBH, Оснабрюк, Германия) два раза в день.

Исследуемый препарат дексаметазон («Дексаметазон», Акционерное общество «КРКА, фармацевтический завод», д.д., Ново Место, Словения), был получен из аптеки «Живика» в городе Екатеринбурге. В день эксперимента рыбы случайным образом были разделены на 4 группы: контроль (n=12) и опытные группы с воздействием дексаметазона в концентрациях 1 (n=14), 10 (n=16) и 50 мг/л (n=14). Каждая навеска исследуемых препаратов вводилась в экспозиционный аквариум емкостью 0.5 л, в который поочередно подсаживались особи зебраданио на 20 минут (после экспозиции 4 рыб, раствор с препаратом заменялся на новый). Рыбы далее помещались в тестовые аквариумы и снимались на видеокамеру в течение 5 минут (Рисунок 1). После каждой съёмки в тестовых аквариумах проводилась замены воды. Вода из экспозиционного аквариума с растворенным в ней препаратом также заменялась через каждые 4 рыбы.

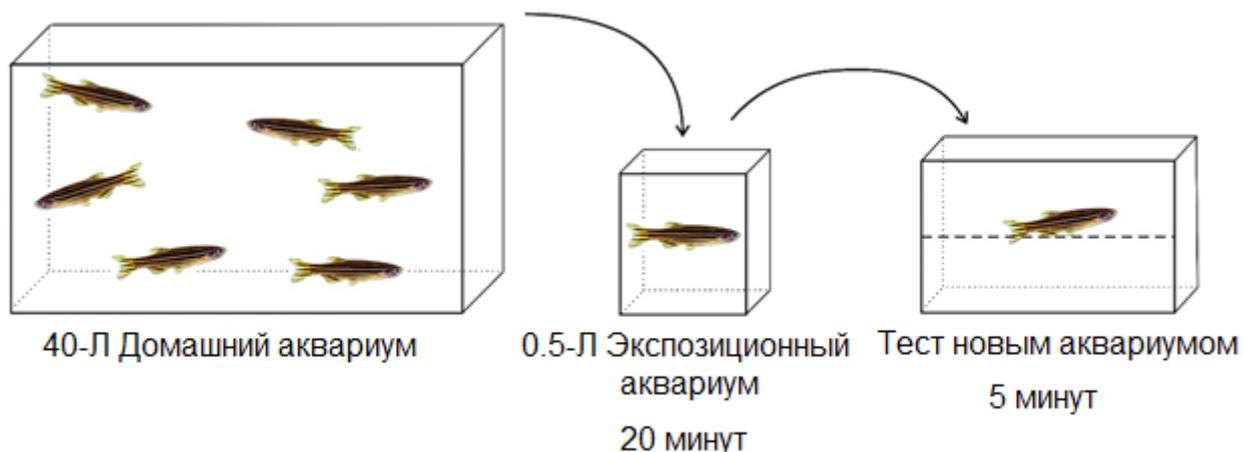


Рис.1 Схема дизайна эксперимента и модель нового аквариума для тестирования на зебряданио

Тест новым аквариумом является широко известной методикой оценки поведения рыб, активно применяющейся в скрининге различных физиологически активных веществ и имеющая прямую аналогию с тестом открытое поле у крыс. Аппарат представляет собой стеклянный аквариум (высота 15 x длина 20 x ширина 5, см), заполненный водой и разделенный горизонтальной маркерной линией снаружи на две равные зоны (Рисунок 1). Главной идеей теста является тенденция в выборе верхней или нижней половины аквариума, которые соответствуют верхней и нижней зонам реки в естественных условиях обитания рыб зебряданио. Верхняя половина аквариума для рыбы является опасной областью или зоной риска, где она может проявить свою исследовательскую активность, а нижняя соответственно более безопасной областью, где рыба не подвержена угрозе со стороны хищников и других внешних условий [6]. Данное поведение чувствительно к широкому спектру препаратов (флуоксетин, диазепам, буспирон, циталопрам, этанол и др.), воздействующие на опиоидные, дофаминовые, серотониновые, холинергические и адренергические рецепторы и процессы ЦНС.

Данные видео-трекинга обрабатывались вручную с помощью программного обеспечения «RealTimer» (ООО «Открытая наука», Красногорск, Россия), где оценивали частоту, общую продолжительность (с) и латентный период (с) выхода в верхнюю и нижнюю части аквариума, замирание (неподвижность >2 с) и число эрратических (беспорядочных) движений в соответствии с описанием в поведенческом каталоге по зебряданио [7].

Все данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего и проанализированы в программе «Statistica 10.0» непараметрическим критерием Манна Уитни (таблица 1). Во всех анализах значимость была установлена на уровне $p < 0.05$.

Таблица 1.

Статистические данные по эффекту дексаметазона на поведение зебряданио в тексте новым аквариум

Поведенческий паттерн	Данные статистического критерия	Уровень значимости
Число выходов наверх	$U_{1 \text{ мг}}=66.0$	0.368
	$U_{10 \text{ мг}}=91.5$	0.852
	$U_{50 \text{ мг}}=30.5$	**0.006
Суммарная длительность выходов наверх	$U_{1 \text{ мг}}=78.0$	0.777
	$U_{10 \text{ мг}}=86.0$	0.659
	$U_{50 \text{ мг}}=51.0$	0.173
Латентный период выхода наверх	$U_{1 \text{ мг}}=78.5$	0.797
	$U_{10 \text{ мг}}=66.0$	0.171
	$U_{50 \text{ мг}}=57.0$	0.173
Число актов замирания	$U_{1 \text{ мг}}=67.0$	0.396
	$U_{10 \text{ мг}}=84.0$	0.593
	$U_{50 \text{ мг}}=70.0$	0.487
	$U_{1 \text{ мг}}=64.5$	0.328

Суммарная длительность актов замирания	$U_{10 \text{ мг}}=81.0$	0.501
	$U_{50 \text{ мг}}=67.0$	0.396
Число эрратических движений	$U_{1 \text{ мг}}=75.0$	0.662
	$U_{10 \text{ мг}}=88.5$	0.745
	$U_{50 \text{ мг}}=67.0$	0.396

Примечание: **различия показателей статистически значимы ($p < 0,01$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тестирование рыб в новом аквариуме выявило значимое изменение поведения только в одном показателе, а именно уменьшение числа выходов наверх у опытной группы в концентрации 50 мг/л по сравнению с контролем. Во всех других концентрациях значимых различий в поведенческой активности выявлено не было (Рисунок 2).

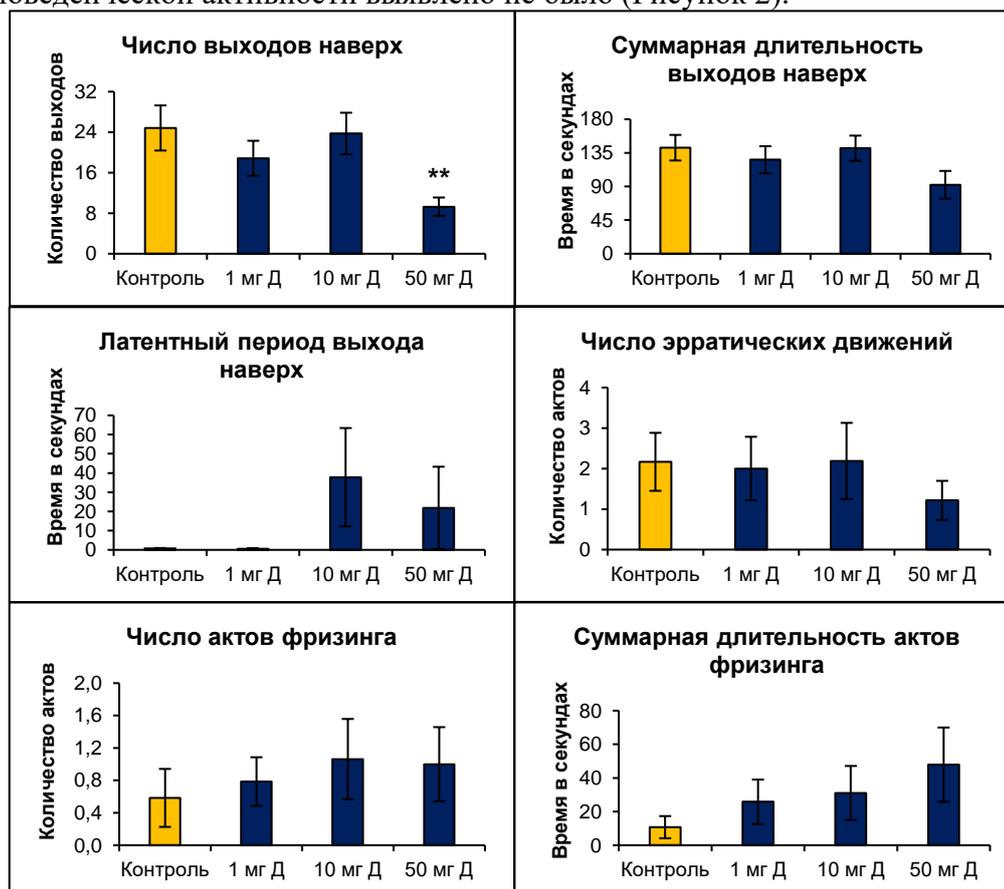


Рис.2 Поведенческие эффекты дексаметазона на зебрании в тексте новым аквариумом (см. Детали статистики в табл. 1)

ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что синтетические глюкокортикоиды были разработаны на основе высокого сродства к глюкокортикоидным рецепторам, обеспечивающее им многочисленные и мощные противовоспалительные эффекты. Такая высокая степень сродства к рецепторам создает чрезмерную их активацию, что, особенно во время естественного минимума секреции кортизола, опосредует неблагоприятное воздействие глюкокортикоидных препаратов на мозг. В настоящем исследовании не проводились измерения кортизола всего тела рыб, но, тем не менее, дексаметазон значительно повлиял на поведенческую активность данио в концентрации 50 мг/л и увеличил у них уровень стресса.

ВЫВОДЫ

Таким образом, дексаметазон при разовом введении в высоких дозировках значительно влияет на поведение рыб и способен вызвать у них тревожность. В низких концентрациях дексаметазон не вызывает побочных реакций в поведении данио и является безопасным в использовании препаратом. Данные результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки и исследования ГК модели зебрании не только на поведенческом, но и на биохимическом уровне.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koning, A.-S.C., et al., Neuropsychiatric adverse effects of synthetic glucocorticoids: A systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023: P. dgad701.
2. Savas, M., et al., Systemic and local corticosteroid use is associated with reduced executive cognition, and mood and anxiety disorders. Neuroendocrinology, 2020. 110(3-4): P. 282-291.
3. Amatruda, J.F., et al., Zebrafish as a cancer model system. Cancer cell, 2002. 1(3): P. 229-231.
4. Sharma, P., et al., Zebrafish (Danio rerio): A potential model for nephroprotective drug screening. Clinical Queries: Nephrology, 2014. 3(2-4): P. 97-105.
5. Sanders, G.E., Zebrafish housing, husbandry, health, and care: IACUC considerations. ILAR journal, 2012. 53(2): P. 205-207.
6. Egan, R.J., et al., Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. Behavioural brain research, 2009. 205(1): P. 38-44.
7. Kalueff, A.V., et al., Towards a comprehensive catalog of zebrafish behavior 1.0 and beyond. Zebrafish, 2013. 10(1): P. 70-86.

Сведения об авторах

А.С. Слободчикова – студент биологического факультета
А.В. Жданов* – ассистент департамента биологии и фундаментальной медицины
С.Л. Хацко – заведующий анатомо-физиологической лаборатории
Д.В. Дианов – аспирант

Information about the authors

A.S. Slobodchikova – Student of Biology Faculty
A.V. Zhdanov* – Assistant
S.L. Khatsko – Supervisor of Anatomical and Physiological laboratory
D.V. Dianov – Aspirant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sanya.zhdanov.1996@mail.ru

УДК: 615.015.11

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Смирнова Карина Дмитриевна¹, Бегунов Роман Сергеевич¹, Неганова Маргарита Евгеньевна²

¹Факультет биологии и экологии

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» Минобрнауки
России

Ярославль, Россия

²ФГБУН «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук»

Черноголовка, Россия

Аннотация

Введение. Проблема онкологических заболеваний на сегодняшний день является приоритетной для медицины и человечества. Известно, что высокоперспективными противоопухолевыми препаратами являются производные бензимидазола. **Цель исследования** – изучение биологической активности производных бензимидазола. **Материал и методы.** Были исследованы бензимидазол и 12 его новых производных. Изучена антиоксидантная активность, механизмы её действия, противоопухолевая активность, влияние веществ на трансмембранный потенциал митохондрий и скачок митохондриальной проницаемости (СМП). **Результаты.** Исследуемые соединения эффективно ингибировали процесс ПОЛ (перекисное окисление липидов), предотвращая образование канцерогенных агентов в клетке. Механизмом антиоксидантного действия для веществ 5 и 13 являлась прямая антирадикальная активность. Соединения 4, 6, 7, 8 сильно деполаризовали мембрану, приводя к полному ингибированию набухания митохондрий. Наибольшей цитотоксической активностью обладали соединения 4 и 13, снижающие выживаемость клеточных линий нейробластомы (SH-SY5Y), аденокарциномы шейки матки (Hela), тетракарциномы яичников (PA-1) и почки эмбриона человека (Hek-293). **Выводы.** Проявление наибольшей антиоксидантной активности наблюдалось у вещества 2, что может быть обусловлено наличием метильного радикала в структуре исследуемого вещества. Соединения 5 и 13 являются антиоксидантами прямого действия, способными связывать свободные радикалы с образованием менее активных или неактивных радикалов. Антирадикальное действие, связано с присутствием аминогруппы и трифторметильного заместителя в структуре веществ. Трифторметильный радикал в сочетании с галогенами или нитрогруппой облегчает транспорт исследуемых соединений через биологические мембраны и приводит к сильной деполаризации митохондриальной мембраны, подавляя набухание митохондрий. Наибольшей цитотоксической активностью обладали соединения 4 и 13, с различными механизмами действия. Вещество 4 может быть рекомендовано к дальнейшим исследованиям противоопухолевой активности ввиду его безопасности для здоровых клеток человека.

Ключевые слова: производные бензимидазола, биологическая активность, противоопухолевая активность, ТБК-тест,ДФПГ-тест, МТТ-тест, трансмембранный потенциал, набухание митохондрий.