

*А.А. Пилюцкая<sup>1</sup>, О.Н. Саванец<sup>2</sup>, Е.В. Кравченко<sup>2</sup>, Л.М. Ольгомец<sup>2</sup>,  
Р.Д. Зильберман<sup>2</sup>, Н.А. Бизунок<sup>1</sup>, Б.В. Дубовик<sup>1</sup>*

## **ВЛИЯНИЕ PRO-GLY НА ОПЕРАНТНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНБРЕДНЫХ КРЫС SHR С РАЗНЫМ РАНГОМ В ЗООСОЦИАЛЬНОЙ ИЕРАРХИИ**

*Кафедра фармакологии*

<sup>1</sup> *Белорусский государственный медицинский университет,*

<sup>2</sup> *Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,  
г. Минск*

*A.A. Piliutskaya, O.N. Savanets, E.V. Kravchenko, L.M. Olhomets,  
R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik*

## **THE EFFECT OF PRO-GLY ON OPERANT ACTIVITY OF INBRED SHR RATS WITH DIFFERENT ZOOSOCIAL HIERARCHY RANKS**

*Department of pharmacology*

*Belorussian state medical university*

*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk*

**Резюме.** Изучены особенности влияния дипептида Pro-Gly на оперантную деятельность инбредных крыс SHR с различным рангом в зоосоциальной иерархии. Показано, что применение Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) вызывало существенное улучшение стратегии оперантного поведения крыс SHR с низким статусом в зоосоциальной иерархии при выработке и при воспроизведении инструментального рефлекса нажатия на педаль на фоне 24-часовой депривации парадоксальной фазы сна.

**Ключевые слова:** крысы SHR, зоосоциальная иерархия, Pro-Gly, инструментальный условный рефлекс.

**Resume.** The features of the effect of the Pro-Gly peptide on the operant activity of inbred SHR rats with different ranks in the zoosocial hierarchy were studied. It was shown that the use of Pro-Gly (0.5 mg/kg, intraperitoneally) caused a significant improvement in the strategy of operant behavior of SHR rats with a low status in the zoosocial hierarchy when developing and reproducing the instrumental reflex of pressing the pedal against the background of 24-hour deprivation of the paradoxical sleep phase.

**Keywords:** SHR rats, zoosocial hierarchy, Pro-Gly, instrumental conditioned reflex.

**Актуальность.** Проблема недостаточно эффективного лекарственного ответа при терапии заболеваний ЦНС является одной из ведущих для современной психиатрии [5] и требует четкого приложения психофармакологической модели к различным группам больных [3].

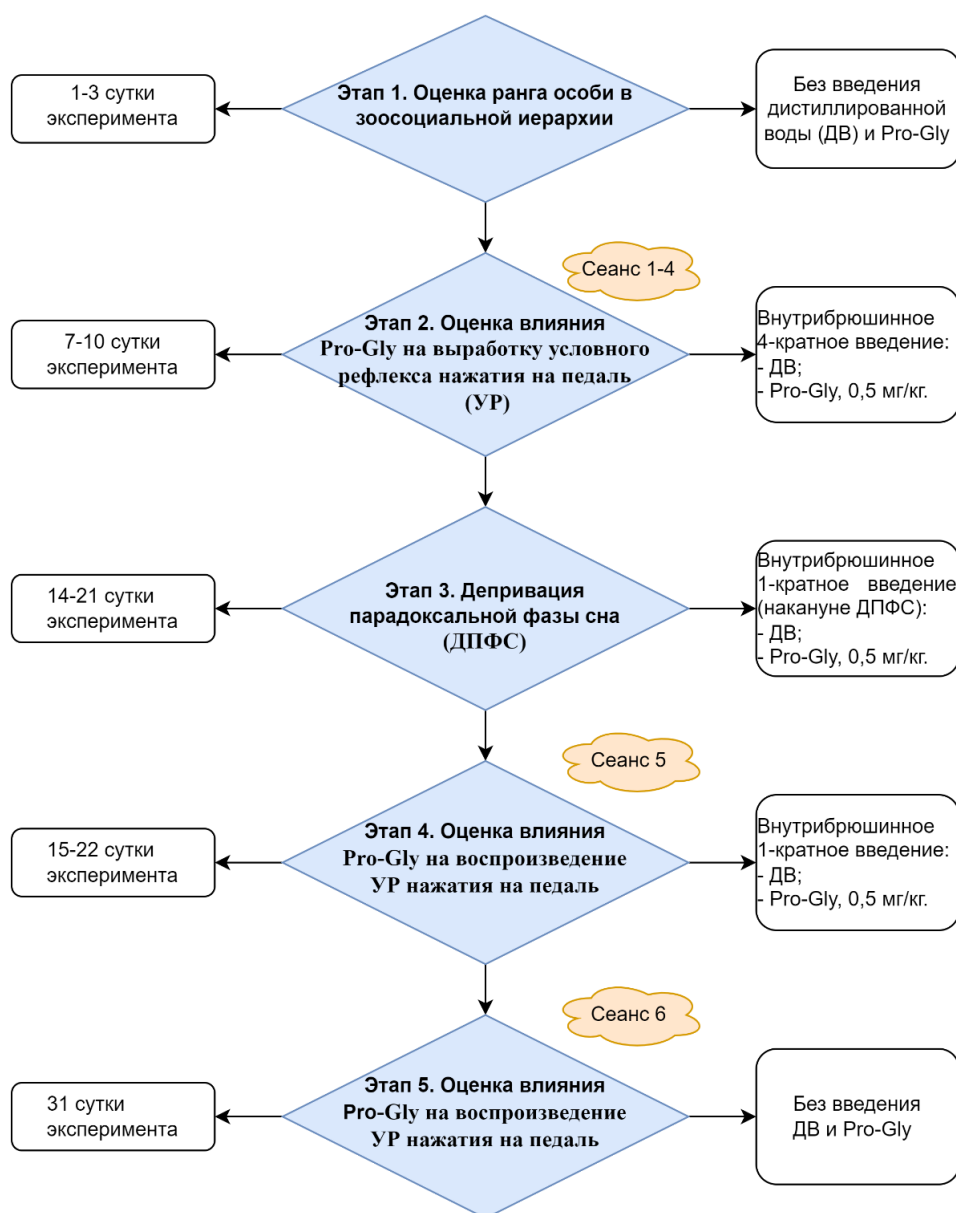
Парадигма оперантной деятельности широко применяется в экспериментальной фармакологии для оценки успешности обучения в условиях неопределенности среды, на фоне высокого эмоционального напряжения [2, 4]. Ранее нами было продемонстрировано улучшение дипептидом Pro-Leu выработки у спонтанно-гипертензивных крыс SHR оперантного рефлекса в камере Скиннера с двумя рычагами [2]. Учитывая наличие индивидуальной чувствительности к лечению ноотропами [2], изучены особенности фармакологического действия Pro-Gly, структурно родственного пролил-лейцину, в указанной парадигме у животных с разным рангом в зоосоциальной иерархии доминирования.

**Цель:** изучение влияния дипептида Pro-Gly на оперантную деятельность инбредных крыс SHR с разным рангом в зоосоциальной иерархии.

**Задачи:**

1. Оценить особенности оперантного поведения крыс SHR с учетом этолого-физиологической дифференциации особей;
2. Исследовать аспекты индивидуальной чувствительности низко- и высокоранговых крыс SHR к действию Pro-Gly в парадигме оперантного обусловливания.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены с использованием 14 половозрелых крыс самцов (инбредные SHR) с массой тела 200-380 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде в соответствии с требованиями Санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006. После доставки из сектора биоиспытаний крыс метили водостойким маркером. Исследования проводили в 5 этапов (рис. 1).



**Рис. 1** – Схематическое представление хода проведенного исследования

Оценку ранга крыс в зоосоциальной иерархии проводили на *этапе 1* в условиях «домашней клетки» посредством учета числа мягких касаний затылка субмиссивной особи высокоранговым грызуном: если животное совершало 0-1 касаний, его относили к числу крыс с низким (НУС), 2 и более касаний – высоким (ВУС) уровнем в зоосоциальной иерархии [1].

Эффективность оперантной деятельности крыс при выработке условного рефлекса (УР) нажатия на рычаг в режиме FR1 оценивали в оперантных камерах с 2 рычагами. Эксперименты проводили с использованием аппаратного комплекса «The Lafayette Instrument Modular Test Chamber», «Animal Behaviour Environment Test System», «Sound Attenuation Chamber» (фирма «The Lafayette Instrument», США) по ранее описанной методике [2]. Аверсивная стимуляция (безусловный стимул) обеспечивалась электрокожным раздражением конечностей через решетку электродного пола камеры. Если крыса не нажимала на педаль, то через каждые 1000 мс подавалось электрокожное раздражение (всего – 51-59 аверсивных стимулов за 1 сеанс). В том случае, если крыса манипулировала педалью во время действия безусловного стимула, электроболевая стимуляция немедленно прерывалась, и продолжительность электрокожного воздействия у лабораторных грызунов, обучившихся манипулировать рычагами, сокращалась. Если крыса осуществляла манипуляцию любым из рычагов до подачи электрического тока, это отставляло удар током. Сила тока составляла в период обучения  $3,6 \pm 0,2$  мА, а при воспроизведении навыка нажатия на педаль в 5 и 6 сеансах – 0,4 мА.

На *этапе 2* на протяжении 4 последовательных дней оценивали влияние Pro-Gly на выработку УР у лабораторных крыс.

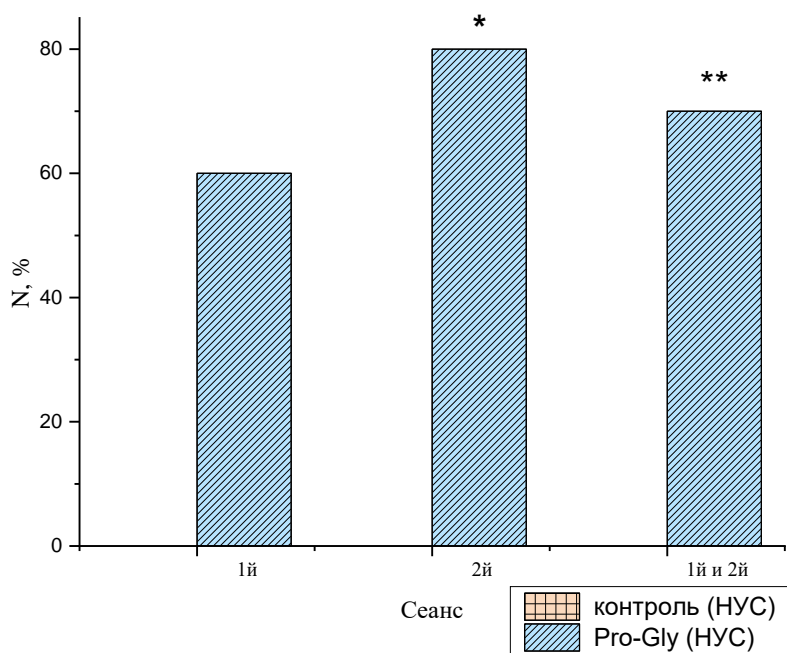
В ходе *3 этапа* индуцировали нарушения цикла «сон-бодрствование», применяя 24-часовую депривацию парадоксальной фазы сна (ДПФС) по D. Jouvet et al. (1964): обученных животных помещали на 24 ч в бассейн, наполненный водой, оснащенный площадками диаметром 6 см, на которых крысы могли свободно сидеть. Площадки выступали на 1,5-2 см над поверхностью воды. При наступлении сна мышцы животного расслаблялись, и крыса падала в воду.

Воспроизведение навыка нажатия на педаль осуществляли дважды: на фоне 24-часовой ДПФС, спустя 5-12 суток после 4 обучающего сеанса (*этап 4*), и повторно – через 21 сутки после 4 сеанса выработки инструментального оборонительного рефлекса (*этап 5*). Особям контрольной группы назначали растворитель (ДВ), крысам основной группы – дипептид Pro-Gly (P0880, сер.номер ВСВВ9787, «Sigma Aldrich», США) в дозе 0,5 мг/кг внутривнутрибрюшинно (в/б). В экспериментальные группы включали по 7 особей. Эксперименты проводили в утренние и дневные часы.

**Результаты и их обсуждение.** Выработка УР при обучении в оперантных камерах сопровождается уменьшением числа полученных аверсивных стимулов «интенсивным» (посредством предупреждения действия безусловного стимула – «избегание») либо «экстенсивным» путем (за счет прерывания электроболевого подкрепления в момент его предъявления - «избавление»).

Pro-Gly способствовал существенному возрастанию числа избеганий у крыс SHR (НУС) в ранние сроки выработки условнорефлекторного навыка (1 и 2 сеансы обучения). Так, в контроле доля в популяции особей НУС, совершивших свыше 40 реакций избегания электроболевого стимула в первый, второй сеансы и за оба сеанса

обучения в оперантных камерах, составила 0,0%; 0,0% и 0,0%, а в случае применения Pro-Gly – 60,0%; 80,0% и 70,0%; различия с контролем в двух последних случаях были статистически значимы,  $p=0,048$  и  $p=0,003$ , соответственно, см. рис. 2. У высокоранговых грызунов контрольной группы доля в популяции животных, характеризовавшихся высокой частотой оперантных реакций избегания электростимула, в те же сроки составляла 33,3%; 66,7% и 50,0%, тогда как на фоне Pro-Gly все особи SHR (ВУС) совершали свыше 40 реакций избегания электрокожного раздражения.

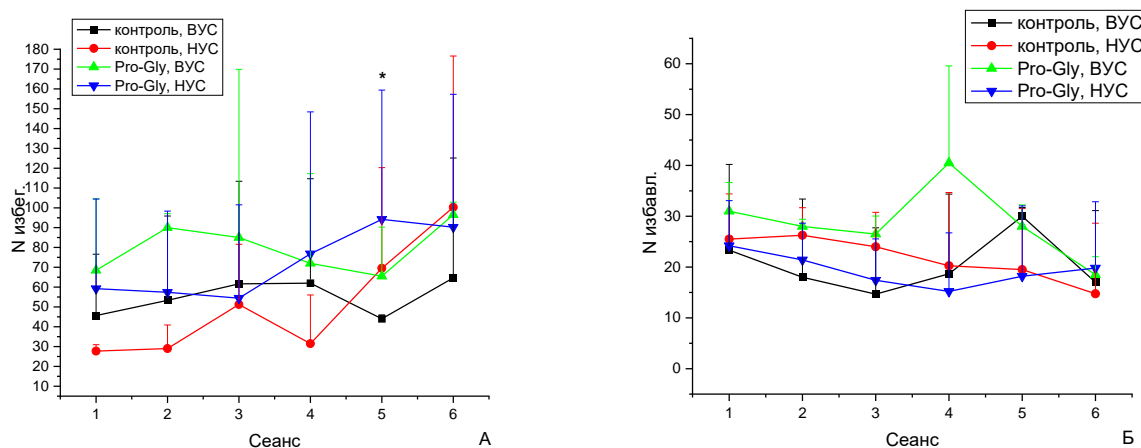


**Рис.2** – Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на долю в популяции крыс SHR с низким уровнем в зоосоциальной иерархии (НУС), совершивших свыше 40 реакций избегания электроболевого стимула (N, %) в первый, второй сеансы и за два сеанса обучения в оперантных камерах. Примечание: \* - различия статистически значимы по сравнению с уровнем контроля, точный критерий Фишера,  $p=0,048$ ; \*\* - то же,  $p=0,003$

В контроле у крыс SHR (НУС) общее число оперантных реакций, совершаемых в режиме предупреждения удара током, статистически значимо не увеличивалось от первого к последующим сеансам выработки УР. Напротив, поведение особей НУС основной группы в 3-5 сеансах характеризовалось стабильным статистически значимым возрастанием числа избеганий: в 5 сеансе (после ДПФС) соответствующий показатель был существенно выше такового в 3 сеансе,  $p<0,05$  – см рис. 3А.

На протяжении 1-6 сеансов под влиянием Pro-Gly имела место тенденция к повышению числа избеганий у особей SHR (ВУС) относительно уровня контроля (ВУС) – см. рис. 3 А. В 6 сеансе отмечалось сопоставимое число избеганий у крыс НУС контрольной группы, НУС и ВУС основной группы, тогда как у грызунов ВУС в контроле соответствующий показатель продолжал оставаться на уровне, достигнутом в сеансе 4.

Динамика показателя «число избавлений» не претерпела существенных изменений под влиянием Pro-Gly – см. рис. 3Б.



**Рис. 3** – Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на динамику оперантных реакций крыс SHR с высоким (ВУС) и низким (НУС) уровнем в зоосоциальной иерархии: число избеганий –  $N_{избег.}$  (А) и избавлений –  $N_{избавл.}$  (Б)

Примечания: \* – различия в 5 сеансе у особей с НУС, получавших Pro-Gly, статистически достоверны в сравнении с показателями в 3 сеансе,  $p < 0,05$ , критерий Фридмана с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Ньюмена-Кейлса

**Выводы:** применение Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) вызывало существенное улучшение стратегии оперантного поведения крыс SHR с низким статусом в зоосоциальной иерархии при выработке УР (1 и 2 сеансы обучения) и воспроизведении инструментального рефлекса нажатия на педаль на фоне 24-часовой депривации парадоксальной фазы сна.

### Литература

1. Himmler, В.Т. Peering into the Dynamics of Social Interactions: Measuring Play Fighting in Rats/ В. Т. Himmler, V.C. Pellis, S. M. Pellis // J. Vis. Exp. (71), e4288, doi:10.3791/4288 (2013).
2. Кравченко, Е.В. Влияние дипептида Pro-Leu на обучение инструментальному оборонительному рефлексу инбредных крыс SHR/ Е.В. Кравченко, Л. М. Ольгомец // Экология и животный мир. – 2015. – № 2. – С. 52-58.
3. Кузембаева, Л.Б. Индивидуальная чувствительность к действию ноотропных средств у больных алкоголизмом в постабстинентный период : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Л. Б. Кузембаева; ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». – Санкт-Петербург, 2009. - 24 с.
4. Морозов, И.С. Влияние бромантана и сиднокарба на эффективность длительной оперантной деятельности и ее вегетативные корреляты у крыс/ И. С. Морозов, Л.П. Ефимова, Ю.А. Саленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 3.– С. 11-15.
5. Потанин, С.С. Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / С. С. Потанин. – М., 2015. – 209