

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ V-5 НА ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МЫШЕЙ В НАЧАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ТЕСТА ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

Макеева Д. И.^{1,2}, Саванец О. Н.², Бизунок Н. А.¹,
Бородина К. В.², Грибовская О. В.², Зильберман Р. Д.²

¹Белорусский государственный медицинский университет

²Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Помещение животных в неизвестные для них и потенциально опасные условия сопровождается общим увеличением двигательной активности (попытка избегания стрессовой ситуации) в первые минуты исследования. Предполагается, что в тесте Forced Swim (тест принудительного плавания, широко используемый в экспериментальной фармакологии) периоды длительной иммобилизации отражают либо неспособность к длительному сопротивлению, либо развитие пассивного поведения, препятствующего борьбе за выход из стрессовой ситуации.

В классическом варианте метод Porsolt, использовавшийся для моделирования поведения отчаяния у грызунов и исследования антидепрессантоподобного действия, продолжается 6 мин, из которых мин 1-2 не включаются в исследование ввиду чрезмерной активности животных. Предметом нашего исследования являлась оценка влияния V-5 на эмоционально-поведенческие реакции при посекундном анализе в минуты 1-2 эксперимента [1, 2].

Соединения, структурно родственные аргинин-вазопрессину (АВП), демонстрируют антидепрессантоподобные свойства [3, 4].

Цель. Оценка влияния соединения V-5, структурно родственного АВП на эмоционально-поведенческие реакции мышей ICR в тесте принудительного плавания (ПП).

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проводили на 41 аутбредных половозрелых (массой 20-30 гр.) и взрослых (массой 30-72 гр.) мышах-самцах ICR. 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 мышей метили водостойким маркером.

Для моделирования новых, потенциально опасных для животных условий, была использована парадигма «принудительного плавания» с использованием установки Kinder Scientific Company LLC Forced Swim Systems, MotorMonitor (Kinder Scientific Company LLC, США). Условия эксперимента соответствовали модифицированному методу Porsolt и описаны нами ранее [3, 4]. Животное помещали в глубокий цилиндр, заполненный водой (температура 23-25°C), таким образом, чтобы оно не имело возможности выбраться или найти в нем опору. При попадании в воду животные вначале проявляют бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из авersive стрессорной ситуации, но затем прекращают эти попытки и совершают незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды, либо зависают в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными (это расценивается как проявление «отчаяния», подавленности, депрессивноподобного состояния).

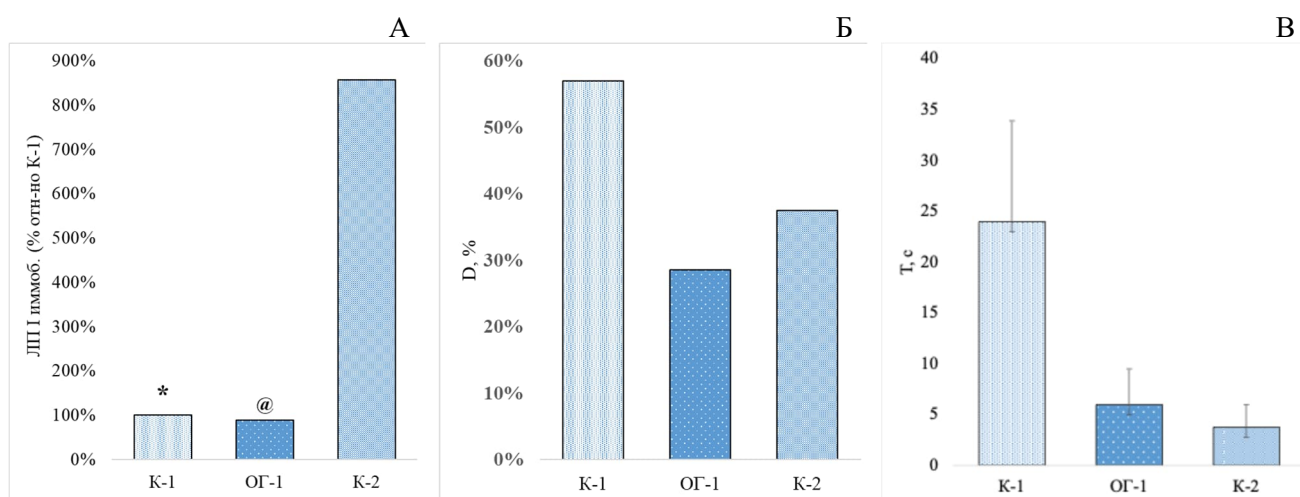
Оценивали значения следующих показателей при регистрации с интервалом регистрации 1 с: а) латентный период (ЛП) первого акта иммобилизации (полное отсутствие плавательных движений на протяжении не менее 2 с подряд), с; б) продолжительность нахождения животного в состоянии длительной иммобилизации, 5 секунд и более подряд (с).

Соединение V-5 синтезировано в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси. V-5 применяли интраназально (и/н) в дозе 1,0 мкг/кг; раствор исследуемого соединения вводили в объеме 1 мкл/10 г массы тела.

Дистиллированная вода (ДВ) животным контрольных групп 1 и 2 вводилась в том же объеме, что и при введении V-5. Животным групп 1 и 2 дополнительно внутрибрюшинно (в/б) вводили растворитель (Р; 15% диметисульфоксид, 2% Твин-80 и 83% физиологического раствора) в объеме 10 мл/кг.

Животные были разделены на следующие группы. В группу *К-1* включили 7 мышей-самцов в возрасте старше 6 месяцев массой 30-72 г, которым вводили ДВ за 50-60 мин до FST и Р за 20-25 мин до FST. В группу *К-2* вошли 8 половозрелых самцов-мышей в возрасте 2-3 месяца массой 20-30 г, которым вводили ДВ за 50-60 мин до FST. В группу *ОГ-1* включили 7 мышей-самцов ICR старше 6 месяцев массой 30-72 г, которым вводили V-5 за 50-60 мин до FST и Р.

Результаты. Результаты исследования приведены на рисунке 1. В группе *К-1* среднее значение латентного периода первой мобилизации 9,4 сек, *ОГ-1* – 8.4 с, *К-2* – 80.8 с (различия между *К-2* и *К-1*, *К-2* и *ОГ* статистически достоверны, $p \leq 0,05$). На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что молодые мыши в возрасте 2-3 месяца (*К-2*) существенно позже иммобилизируются, чем взрослые животные в возрасте 6 месяцев (*К-1*), и введение V-5 значимо не изменяет ЛП относительно контроля-1, уступая *К-2*. Рисунок 1А отражает влияние исследуемого соединения V-5 на ЛП первой мобилизации – значения показателя в *ОГ-2* и *К-2* представлены в сравнении с *К-1* (100%).



А – ЛП первой иммобилизации в сравнении с *К-1*, принятым за 100%.

Различия в группе *К-2* статистически значимы: * – в группе *К-1*, @ – в группе *ОГ-1*.

Б – доля животных (в %) с суммарной продолжительностью периодов длительной иммобилизации свыше 5 с

В – суммарная продолжительность периодов длительной иммобилизации (>5 с), Т (с)

Рисунок 1 – Влияние V-5 (1 мг/кг, и/н) на латентный период первой иммобилизации (А) и суммарную продолжительность периодов длительной иммобилизации (>5 с) в первые 120 с теста принудительного плавания

Рисунок 1Б отражает долю животных (в %) с суммарной продолжительностью периодов длительной иммобилизации свыше 5 сек, в каждой из сопоставляемых групп. Продемонстрировано, что доля животных с длительной иммобилизацией в группе *К-1* выше, чем у молодых особей (*К-2*), что хорошо соотносится с данными литературы [5]. На фоне введения V-5 животные с длительными периодами иммобилизации встречаются реже, чем в

K-1 (в 2 раза реже) и даже реже, чем в K-2. Таким образом, применение V-5 обеспечивает полную компенсацию возрастных негативных изменений, проявляющихся продолжительной иммобилизацией в первые минуты теста.

Средние значения суммарного времени, проведенного животными в длительных (> 5 с) периодах иммобилизации T, составили: K-1 – 24±9,9 с, ОГ-1 – 6,0±3,5 с, K-2 – 3,8±2,3 с и отражены на рисунке 1В. Среднее время длительной иммобилизации в группе V-5 в 4 раза меньше по сравнению с группой контроля-1 и приближается к уровню названного показателя в K-2.

Выводы. У взрослых мышей (в возрасте свыше 6 мес.) структурный аналог аргинин-вазопрессина V-5 существенно не влияет на ЛП первой иммобилизации, снижает долю животных с периодами длительной (более 5 с) иммобилизации в 2 раза и редуцирует время, суммарно проведенное животными в состоянии длительной иммобилизации, в 4 раза у самцов-мышей ICR в сравнении с грызунами той же возрастной группы, приближая значения ЛП и T к уровню у молодых мышей.

Литература

1. Slattery, D. A. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents / D.A. Slattery, J.F. Cryan // *Nature Protocols*. – 2012. – Vol. 7. – P. 1009-1014.
2. Qi, C. C. Biological Factors Influencing the Mice Forced Swim Test / C. C. Qi, Y. Q. Ding, J. N. Zhou // *J Neurol Neuromedicine*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 21-24.
3. Синтез и исследование антидепрессивных свойств новых аналогов аргинин-вазопрессина / К. В. Бородина, О. Н. Саванец, Е. С. Пустюльга [и др.] // *Биоорганическая химия*. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 357-370. – doi: 10.31857/S0132342322030058.
4. Влияние пролинсодержащих олигопептидов на поведение аутбредных мышей ICR в тесте Forced Swim / Е. В. Кравченко, Л. М. Ольгомец, О. Н. Саванец [и др.] // *Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук*. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 256-264. – doi: 10.29235/1814-6023-2023-20-3-256-264.
5. Aging increases vulnerability to stress-induced depression via upregulation of NADPH oxidase in mice / J. E. Lee, H. J. Kwon, J. Choi [et al.] // *Communications Biology*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 292. – doi: 10.1038/s42003-020-1010-5.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

Кафедра фармакологии имени профессора М. В. Кораблёва

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Сборник материалов научно-практической конференции
с международным участием,
посвящённой 65-летию кафедры фармакологии
имени профессора М. В. Кораблёва

3 декабря 2025 года



Гродно
ГрГМУ
2025