

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-958

УДК 612:615.214



Научная статья

ШЕСТИДНЕВНАЯ ДИНАМИКА ИНДЕКСА ТРЕВОЖНОСТИ ВЫСОКОТРЕВОЖНЫХ КРЫС-САМОК ПРИ БЛОКАДЕ МАО-В

*Д.Р. Хусаинов, А.Н. Лукьянцева, Н.С. Трибрат, Е.А. Бирюкова,
Е.Н. Чуйан, И.И. Коренюк, К.Н. Туманяни, Е.В. Кацутина*

*Общезвестно, что при ежедневном тестировании животных в поведенческих тестах постепенно угнетается, вплоть до полного подавления, двигательная и исследовательская активности. В целом, животное перестает исследовать тестовое пространство и демонстрирует пассивное поведение. В предыдущих исследованиях на крысах-самках мы выяснили, что блокада моноаминоксидазы-В (МАО-В) не препятствует подавлению поведенческой активности животных при ежедневном тестировании. Также, по совокупному результату предположили, что увеличение тревожности не может выступать основной причиной двигательной депривации. Но последнее требовало экспериментального подтверждения. В связи с указанным, **цель настоящей работы** была сформулирована так: выяснить зависимость угнетения поведенческой активности крыс-самок при ежедневном тестировании от уровня тревожности в норме и в условиях блокады МАО-В.*

***Методы:** исследовательская работа проводилась на 48-ми белых крысах-самках линии Вистар возрастом 7 месяцев, содержащихся в стандартных условиях вивария. Все животные представляли собой однородную выборку со средней двигательной активностью и высоким уровнем тревожности (индекс тревожности (ИТ) составлял более 0,7 у.е.). Крысы делились на четыре группы по 12 особей в каждой, в дальнейшем 2 контрольные группы и две экспериментальные (блокада МАО-В). Поведенческие реакции животных исследовались в двух тестах: «Открытое поле» (ОП, круглое, диаметром 1 м) и «Крестообразный приподнятый лабиринт» (КПЛ, стандартные размерные характеристики для крыс). Время нахождения каждой крысы в обоих тестовых установках составляло 5 минут. Этот отрезок времени записывался видеокамерой высокого разрешения,*

видеозапись автоматически анализировалась в программном комплексе Noldus EthoVision 12.

Показано, что повышение уровня тревожности не может являться единственной причиной угнетения двигательной активности высокотревожных крыс-самок в тесте открытое поле и КПЛ; блокада MAO-B уменьшает ИТ животных, что, возможно, указывает на непосредственное участие дофаминергической системы и центрального дофамина в регуляции этого психоэмоционального состояния, наряду с другими моноаминами. Также, КПЛ является более показательным тестом для анализа динамики ИТ животных, по сравнению с открытым полем.

Ключевые слова: моноаминоксидаза-B; селегилин; тревожность; дофамин; открытое поле; крестообразный приподнятый лабиринт

Для цитирования. Хусаинов Д.Р., Лукьянцева А.Н., Трибрат Н.С., Бирюкова Е.А., Чуян Е.Н., Коренюк И.И., Туманянц К.Н., Кащутина Е.В. Шестидневная динамика индекса тревожности высокотревожных крыс-самок при блокаде MAO-B // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №6. С. 29-50. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-958

Original article

SIX-DAYS DYNAMICS ANXIETY INDEX OF FEMALE RATS WITH HIGH LEVEL OF ANXIETY IN BLOCKADE OF MAO-B

**D.R. Khusainov, A.N. Lukyantseva, N.S. Tribрат, E.A. Biryukova,
I.I. Korenyuk, E.N. Chuyan, R.N. Tumanlyants, E.V. Kashutina**

Notoriously that motor and research activities are gradually oppressed up to complete suppression during the daily testing of animals. Generally, an animal stops researching the test space and demonstrates the passive behavior. In the past studies on female rats we have found out that the blockade of monoamine oxidase B (MAO-B) doesn't prevent of the suppression of animal's behavior activity during the daily testing. Also, according to the cumulative result it was supposed, that the increasing of anxiety can't to be the main reason of motor deprivation. But the last statement required of experimental confirmation. According to the said statement the **purpose of this work** was formulated the following way: to find out the dependence of behavior activity oppression of female rats during the daily testing of anxiety level in normal conditions and in blockade of MAO-B one.

Methods: the research work was carried out on 48 white female rats line Wistar aged 7 months, contained in standard conditions of vivarium. All of the animals were homogenous sample with the middle level of motor activity and high level of anxiety (the index of anxiety (IA) were more than 0,7 of conventional units).

The rats were divided into four groups of 12 animal units in each one, lately -2 control sets and 2 experimental one (blockade of MAO-B). The animal behavioral reactions were researched in two tests: "Open field" (circular, diameter 1m) and elevated plus-maze (EPM, standard sized for rats). The residence time of each rat in both test setting was 5 minutes. This period of time is recorded by high definition camcorder; video recording is analyzed automatically by the program complex Noldus EthoVision 12.

It was found out, that the increasing the level anxiety cannot be the only reason of motor activity oppression of high-anxiety female rats in "Open field" and elevated plus-maze tests. The blockade of MAO-B decreases the index of anxiety of animals, that, possible, indicates on directly dopaminergic system and the central dopamine participation in the emotional state regulation along with other monoamines. Also the EPM test is more indicative for analyzing of dynamic of the anxiety index compared with "Open field" test.

Keywords: monoamine oxidase B; selegiline; anxiety; dopamine; Open field; elevated plus-maze

For citation. Khusainov D.R., Lukyantseva A.N., Tribirat N.S., Biryukova E.A., Korenyuk I.I., Chuyan E.N., Tumanyants R.N., Kashutina E.V. Six-Days Dynamics Anxiety Index of Female Rats with High Level of Anxiety in Blockade of MAO-B. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 29-50. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-958

Введение

Общезвестно, что при ежедневном тестировании животных в поведенческих тестах постепенно угнетается, вплоть до полного подавления двигательная и исследовательская активности. Например, в открытом поле к третьему-четвертому тестированию (1 раз в сутки) наблюдается снижение таких показателей, как пройденная дистанция, исследовательская активность, время и количество выходов в центр [3, 8]. В целом, животное перестает исследовать тестовое пространство и демонстрирует пассивное поведение. В предыдущих исследованиях на крысах-самках [6] мы попытались выяснить влияние блокады моноаминоксидазы-B (MAO-B) селегилином на процесс подавления поведенческой активности в условиях шестидневного эксперимента. Мы выяснили, что блокада MAO-B не

препятствует подавлению поведенческой активности животных при ежедневном тестировании. Также, по совокупному результату предположили, что увеличение тревожности не может выступать основной причиной двигательной депривации, но последнее требовало экспериментального подтверждения.

В связи с указанным, **цель настоящей работы** была сформулирована так: выяснить зависимость угнетения поведенческой активности крыс-самок при ежедневном тестировании от уровня тревожности в норме и в условиях блокады МАО-В.

Методы и принципы исследования

Исследования проводились на 48-ми белых крысах-самках линии Вистар возрастом 7 месяцев, содержащихся в стандартных условиях вивария. Все животные представляли собой однородную выборку со средней двигательной активностью и высоким уровнем тревожности. Изначальное значение индекса тревожности (ИТ) всех животных составляло более 0,7 у.е., также, все самки в начале эксперимента находились в фазе диэструса (подтверждалось мазками). Крысы делились на четыре группы по 12 особей в каждой, в дальнейшем 2 контрольные группы и две экспериментальные (блокада МАО-В). Поведенческие реакции животных исследовались в двух тестах: «Открытое поле» (ОП, круглое, диаметром 1 м) и «Крестообразный приподнятый лабиринт» (КПЛ, стандартные размерные характеристики для крыс). ИТ рассчитывался по формуле $(t_{\text{общее}} - t_{\text{отк}}) / t_{\text{общее}}$, где $t_{\text{общее}}$ – время тестирования в установке – 5 мин, $t_{\text{отк}}$ – суммарное время нахождения в открытых зонах тестовой установки. Для открытого поля $t_{\text{отк}}$ – это суммарное время в зонах 1 (центр) и 2 (пространство возле центра, рис. 1); для КПЛ – суммарное время в зоне 1 (рис. 2). Смысловой подход такого расчета достаточно простой: чем дольше животное находится в открытых зонах, тем меньше уровень тревожности. Следовательно, если $t_{\text{отк}} = t_{\text{общее}}$, то ИТ минимален и равен нулю и, наоборот, если $t_{\text{отк}} = 0$ – ИТ максимален и равен единице. Время нахождения каждой крысы в обоих тестовых установках составляло 5 минут. Этот отрезок времени записывался видеокамерой высокого разрешения, затем видеозапись автоматически анализировалась в программном комплексе Noldus EthoVision 12. Пространство открытого поля разделялось на три зоны: центр, следующий за ним внутренний круг и названная нами периферия (по отношению к центру), контактирующая с ограничивающей стенкой (рис. 1).

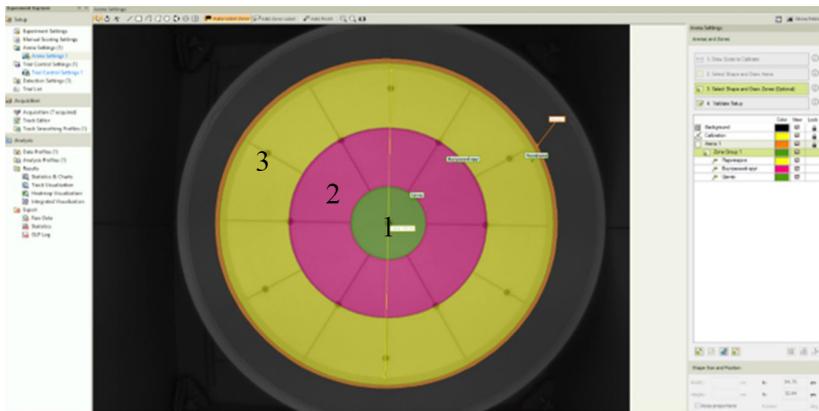


Рис. 1. Внешний вид арены открытого поля в программном пакете Noldus.
Примечания: 1 – цент, 2 – внутренний круг, 3 – внешний круг.

Пространство КПЛ разделялось на две зоны (рис. 2): открытая зона (2 открытых рукава + центр) и закрытая зона (2 закрытых рукава, ограничены с боков стенками).

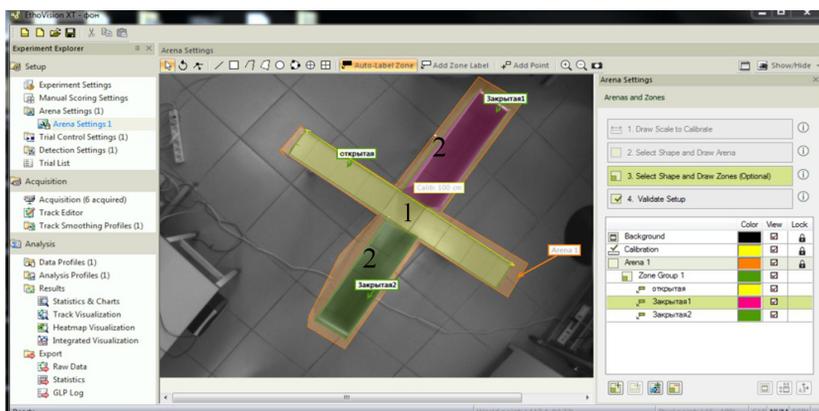


Рис. 2. Внешний вид арены крестообразного приподнятого лабиринта в программном пакете Noldus.

Примечания: 1 – открытая зона (открытые рукава+центр),
2 – закрытая зона (закрытые рукава).

В каждом тесте в течении шести дней исследовалось по две группы: контроль (n=12) и экспериментальная группа (n=12). Показатели перво-

го дня были приняты за фоновые значения. Клетки с животными за два часа до тестирования переносились из вивария в лабораторию этологии. Крысам экспериментальной группы за 1,5 часа до начала тестирования внутривенно вводился блокатор MAO селегилин (в фармакологической форме «Юмекс», Sanofi, Венгрия) в дозе 2,5 мг/кг объемом 0,2 мл. По литературным данным в указанной дозе селегилин преимущественно блокирует MAO-B [7, 13, 14].

Животным контрольной группы также за 1,5 часа до тестирования вводили 0,2 мл физиологического раствора.

Перед началом тестирования в тестовой установке прогонялась, так называемая, нулевая крыса (не входила в состав групп и в экспериментальной статистике не учитывалась). После каждого животного все биологические следы удалялись и поле тщательно протиралось.

Статистический анализ был проведен в программе GraphPad Prism 7.0. Соответствие массива данных на нормальность распределения определялось тестом Дагостина-Пирсона, уровень значимости отличий определялся в тесте Данна. Следует уточнить, что непосредственно статистическому анализу подвергался массив нативных данных – время в секундах. ИТ использован для более удобной интерпретации и визуализации данных. Также, часто массив данных не соответствовал нормальному распределению, поэтому результаты представлены в виде медианы и квартилей (75/25) на рисунках и в тексте.

Основные результаты исследования

При анализе поведенческих реакций крыс-самок в открытом поле четко видно, что их уровень тревожности линейно возрастает и достигает достоверного уровня значимости по сравнению с фоновым значением (1 день) к пятому экспериментальному дню: от 0,89 (0,88/0,93) в 1 день; здесь и далее медиана (1 квартиль/3 квартиль), до 0,96 (0,95/0,97) при $p \leq 0,05$ на пятый экспериментальный день и до 0,97 (0,95/0,98) при $p \leq 0,01$ на шестой экспериментальный день (рис. 3).

Если обратить внимание (рис. 3) на представленные усредненные тепловые карты нахождения животных в пространстве открытого поля хорошо видно, что в первый день животные предпочитают находится в пристеночной зоне открытого поля, но и посещают его центральное пространство – отмечено выраженным синим окрашиванием. К шестому дню тестирования на тепловой карте практически отсутствует окрашивание центральных зон открытого поля, что четко иллюстрирует нахождение крыс-самок преимущественно в пристеночной зоне.

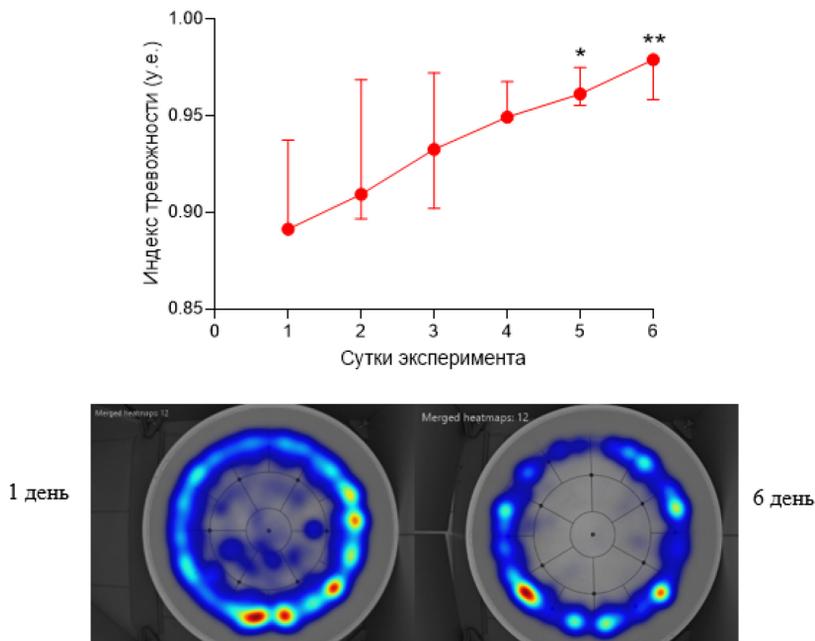


Рис. 3. Шестидневная динамика индекса тревожности крыс-самок контрольной группы в открытом поле.

Примечания: даны медиана и квартили, * – отличия от показателя первого дня (фон) при $p \leq 0,05$, ** – при $p \leq 0,01$. Под графиком представлены усредненные тепловые карты, иллюстрирующие суммарное время нахождения крыс в пространстве открытого поля от синего (меньшее время) до красно-коричневого (длительное нахождение).

В группе животных, у которых блокировалась МАО-В наблюдаются колебания ИТ, но достоверного уровня значимости эти отклонения не достигают (рис. 4). На тепловой карте видно, что и на шестой день тестирования центральная зона имеет заметное синие окрашивание. Следовательно, можно говорить о стабильном уровне тревожности при шестидневном тестировании в открытом поле крыс-самок экспериментальной группы.

При сравнении уровня тревожности животных контрольной и экспериментальной групп мы ожидали увидеть достоверные отличия во второй половине шестидневного эксперимента. Наш прогноз оправдался лишь частично: на пятый день ИТ крыс-самок экспериментальной группы составлял 0,90 (0,87/0,92) и был достоверно ниже ИТ (0,96 (0,95/0,97)) животных контрольной группы при $p \leq 0,01$. На шестой день ИТ экспериментальной

группы в числовом выражении заметно меньше контрольного значения, но отличия не достигали достоверного уровня (рис. 5).

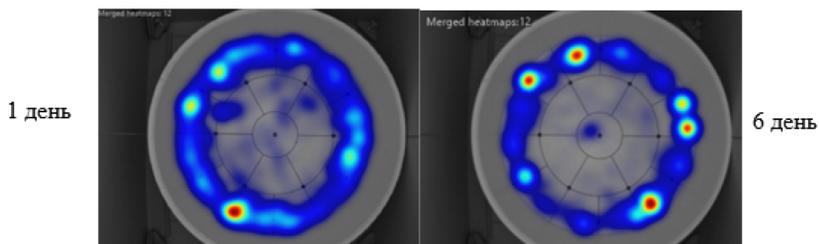
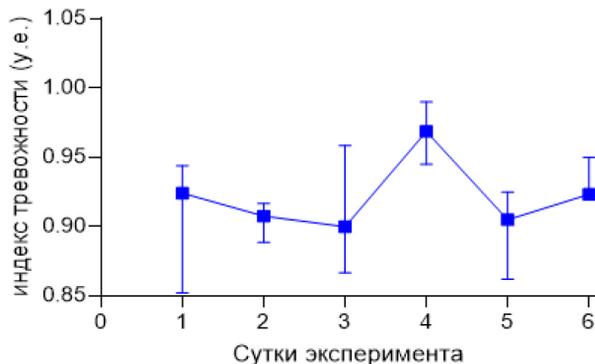


Рис. 4. Шестидневная динамика индекса тревожности крыс-самок при блокаде МАО-В в открытом поле.
Примечание: обозначения, что и на рис. 3.

На втором исследовательском этапе мы провели аналогичное изучение динамики ИТ крыс, но уже в специализированном тесте по определению уровня тревожности: крестообразном приподнятом лабиринте.

По уже описанной логике первоначально на рисунке 6 представим динамику ИТ крыс-самок контрольной группы в крестообразном приподнятом лабиринте. При рассмотрении шестидневной динамики ИТ хорошо прослеживается постепенное увеличение абсолютного значения этого индекса, однако, в отличие от открытого поля, линейность этого изменения не столь выражена. При сравнении с фоновым значением (ИТ первого дня – 0,73 (0,69/0,87)) ИТ достоверно увеличивается на четвертые до 0,99 (0,97/0,99) при $p \leq 0,001$ и шестые до 0,96 (0,95/0,97) при $p \leq 0,01$ сутки эксперимента, а на пятые сутки ИТ не отличается от фоновых значений.

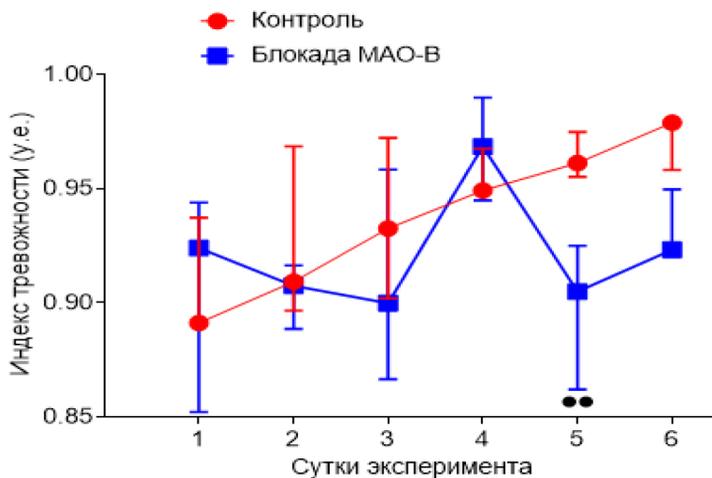


Рис. 5. Сравнение шестидневной динамики индекса тревожности двух групп крыс-самок в открытом поле.

Примечания: •• – отличия от показателя соответствующего дня эксперимента от контрольной группы при $p \leq 0,01$; остальные обозначения, что и на рис. 3.

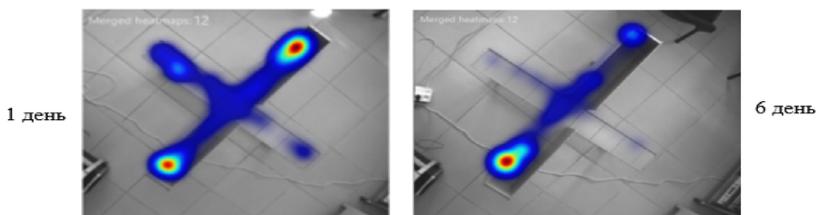
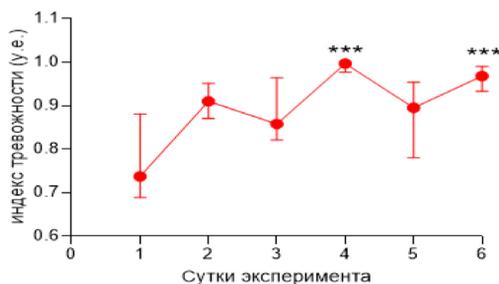


Рис. 6. Шестидневная динамика индекса тревожности крыс-самок контрольной группы в крестообразном приподнятом лабиринте.

Примечания: *** – отличия от показателя первого дня (фон) при $p \leq 0,001$; остальные обозначения, что и на рис. 3.

В условиях блокады МАО-В большую часть экспериментальных дней мы наблюдали относительно стабильный уровень ИТ, который не отличался от значений первого дня (рис. 7). Исключением стал пятый день: выявлено существенное снижение уровня ИТ от 0,79 (0,78/0,80) в первый день эксперимента до 0,67 (0,64/0,72) при $p \leq 0,05$. Данный феномен проиллюстрирован и на тепловых картах – на 5 день тестирование интенсивность окрашивания открытых зон КПЛ заметно большая по сравнению с 1 днем. Кстати, эта тенденция сохранялась и на 6 день тестирования, но не достигала достоверного уровня отличий.

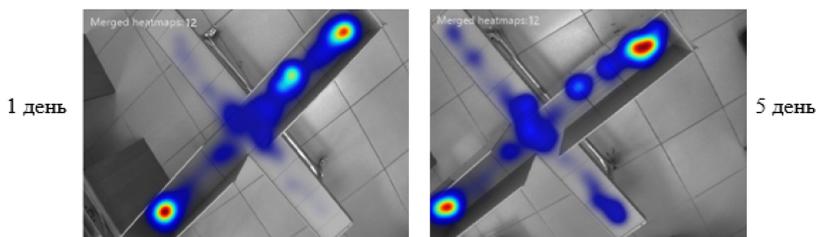
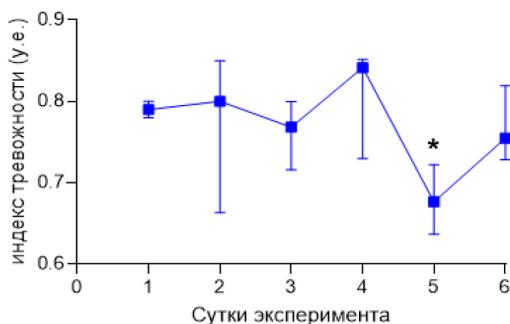


Рис. 7. Шестидневная динамика индекса тревожности крыс-самок при блокаде МАО-В в крестообразном приподнятом лабиринте.

Примечание: обозначения, что и на рис. 3.

При сравнении уровня тревожности крыс-самок контрольной и экспериментальной групп было выявлено, что ИТ животных экспериментальной группы был достоверно ниже ИТ животных контрольной группы на четвертые (0,99 (0,97/0,99) – контроль; 0,84 (0,79/0,84) – МАО-В), пятые (0,89 (0,80/0,93) – контроль; 0,66 (0,64/0,7) – МАО-В) и на шестые (0,96 (0,95/0,97) – контроль; 0,75 (0,73/0,81) – МАО-В) сутки эксперимента при $p \leq 0,05$ в обоих случаях (рис. 8).

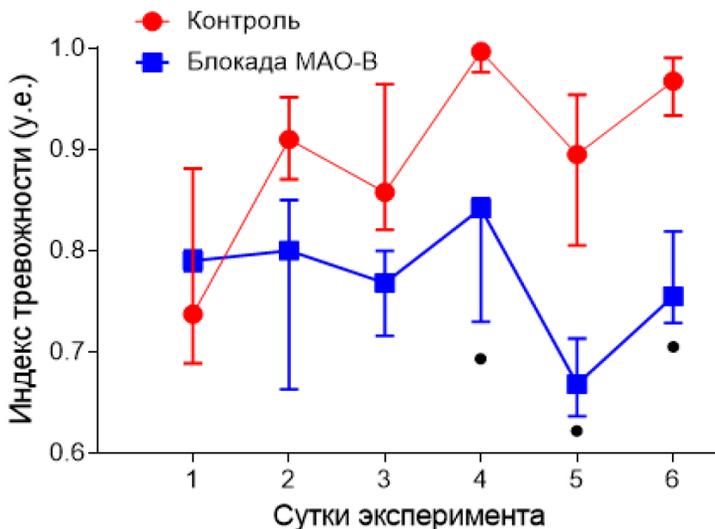


Рис. 8. Сравнение шестидневной динамики индекса тревожности двух групп крыс-самок в открытом поле.

Примечания: • – отличия показателя индекса тревожности от контроля при $p \leq 0,05$.

Обсуждение

Первоначально представим обсуждение полученного результата в рамках сравнения динамик контрольных групп, которые получены в различных тестах. Итак, в тесте ОП динамика ИТ линейна и его значение увеличивается день ото дня. Опираясь на этот результат возможен такой вывод: уровень тревожности увеличивается – двигательная активность подавляется. Но обратим внимание на результаты контрольных крыс, полученные в тесте КПЛ: хотя числовое значение ИТ постепенно увеличивается, четкая линейная зависимость не проявляется. Например, на четвертый день ИТ достоверно выше фонового уровня, а на пятый – не отличается от показателя первого дня (фоновый уровень). При этом, как нами описано ранее [6], подавление двигательной активности имеет четкое линейное усиление без каких-либо отклонений в сторону фоновых значений. Следовательно, возрастающий уровень тревожности может быть причиной подавления двигательной активности, но не единственной или, даже, не основной.

Считаем, что отмеченное отличие динамик ИТ связано со специфической тестов: открытое поле позволяет оценивать уровень тревожности, но,

все-таки, является тестом для оценки очень широкого спектра поведенческих проявлений [3, 4]. Тест КПЛ является заметно более специфичным и «заточен» на оценку уровня тревожности животных [3, 4]. Поэтому в тесте ОП существенный вклад может внести снижение мотивации к исследованию нового пространства, которое при ежедневном тестировании, становится все более выраженным.

Существенным фактором, который подтверждает высказанные нами умозаключения, мы считаем данные по динамике ИТ в условиях блокады МАО-В: в обоих тестах ИТ сохранялся на фоновом уровне, а в КПЛ на пятый день демонстрировал достоверное снижение. И, при этом, подавление двигательной активности [6] сохраняло свою линейную зависимость. А это значит, что и в условиях стабильного, по сути фонового значения ИТ двигательная депривация животных сохраняется и ее шестидневная динамика практически не изменяется. В этом случае мы однозначно можем сказать, что уровень тревожности не является основной причиной, которая вызывает подавление двигательной активности при ежедневном тестировании крыс в поведенческих тестах.

Также, сравнение динамик ИТ контрольной и экспериментальной групп показало, что блокада МАО-В препятствует повышению ИТ и особенно четко это прослеживается в тесте КПЛ на четвертые – шестые сутки исследования. В ОП достоверное отличие отмечается только на пятый день и этот экспериментальный феномен мы связываем с тем, что в данном тесте заметную роль имеет угнетение двигательной активности и крысы, попросту, все меньше перемещаются по пространству теста, в том числе, и в силу потери мотивации к исследованию. Причем это утверждение справедливо для обеих групп животных, что показано нами в предыдущих исследованиях [6], поэтому достоверные отличия ИТ практически не достигаются, исключение пятого дня мы связываем с усилением биоритмологической составляющей в условиях блокады МАО-В. Динамика ИТ более четко визуализируется в тесте КПЛ, если снова обратить внимание на рисунок 6 видно, ИТ контрольной и экспериментальной групп имеет заметную биоритмологическую картину, но в условиях блокады МАО-В колебания ИТ реализуются в более малых математических величинах. И максимальное снижение ИТ приходится, как раз, на пятые сутки исследования. Отмеченную периодичность мы склонны связывать с биоритмологией именно крыс-самок (напомним, что в начале эксперимента все крысы находились в фазе диэструса) предполагаем, что у крыс-самцов изменения будут иметь более линейный характер. Конечно, у крыс-самок

длительность фаз менструального цикла могут существенно отличаться, но при совместном (близком) проживании циклы сближаются и, даже, полностью синхронизируются.

Также, следует отметить, что блокада МАО-В, по сути, не изменяет внутренние биоритмы уровня тревожности, но препятствует ее значимому повышению, по крайней мере, в шестидневный период.

Мы предполагаем, что при увеличении длительности исследования расхождение в значениях ИТ между контрольной и экспериментальной группами будет усиливаться. Но последние предположения, однозначно, требуют в дальнейшем экспериментального подтверждения.

Заметное снижение двигательной активности крыс при ежедневном тестировании в тесте ОП отмечено нами в предыдущих исследованиях [6], а также и другими авторами [3]. Может ли этот-же фактор проявиться и в КПЛ? По логике нашего обсуждения, если уровень тревожности крыс не является основной причиной двигательной депривации животных, то в тесте КПЛ значение пройденной дистанции может снижаться и в условиях отмеченной стабильности ИТ для экспериментальной группы.

Снимая этот вопрос в рамках обсуждения результатов настоящего исследования приведем динамику двигательной активности контрольных и экспериментальных крыс в тесте КПЛ (рис. 9). Первоначально укажем, что ни в один из дней показатель пройденной дистанции в контрольной группе не отличается от этого значения в экспериментальной; поэтому становится важным общая динамика и отличия от фонового (1 день) уровня.

Как видно из рисунка 9 постепенно абсолютное значение пройденной дистанции в обеих группах крыс снижается с максимумом на четвертый исследовательский день, но проявляются и отличительные особенности.

Так, в контрольной группе достоверное снижение значения пройденной дистанции проявляется на третьих сутках эксперимента и сохраняется на протяжении оставшихся дней. При блокаде МАО-В, также, значение пройденной дистанции линейно снижается, но достоверные отличия от значений первого дня проявляются только на четвертые сутки; на пятые и шестые сутки эксперимента значимого уровня они не достигают, хотя, медиана по своему значению меньше фонового уровня. Следовательно, частично мы получаем экспериментальное подтверждение нашей гипотезы: в условиях стабильного ИТ при блокаде МАО-В наблюдается угнетение двигательной активности крыс, но в отличие от результатов по открытому полю, в КПЛ – это утвердительно только для четвертого дня исследования.

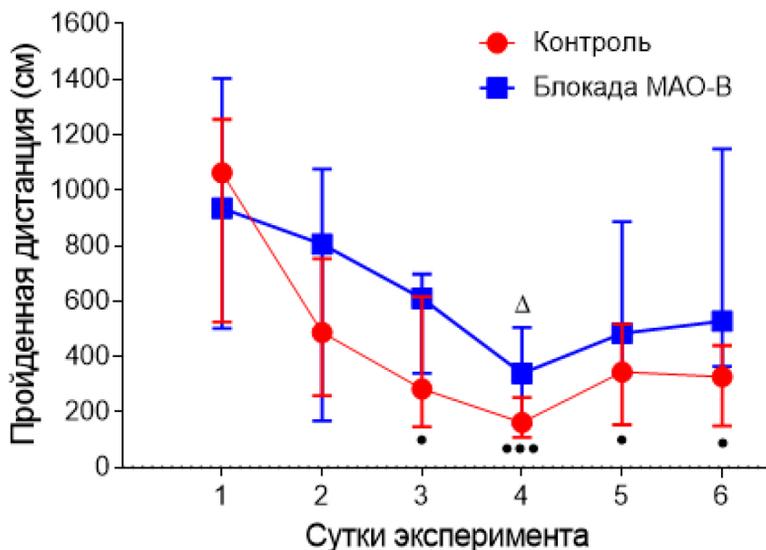


Рис. 9. Сравнение шестидневной динамики пройденной дистанции двух групп крыс-самок в крестообразном приподнятом лабиринте.

Примечания: • – отличия показателя пройденной дистанции от значения первого дня в контрольной группе при $p \leq 0,05$; •• – при $p \leq 0,01$; ••• – при $p \leq 0,001$; Δ - отличия показателя пройденной дистанции от значения первого дня в экспериментальной группе при $p \leq 0,05$.

Отдельно уделим внимание моноаминергическим механизмам, которые могут запускаться в результате введения селегилина. Итак, селегилин является необратимым избирательным блокатором MAO-B [1, 12], но в ряде литературных источников селегилин позиционируется, как блокатор моноаминоксидазы-A (MAO-A) [2], хотя это противоречит, в том числе, инструкции к фармакологической форме блокатора [5]. Такая двойственность влияния селегилина была отмечена еще во второй половине прошлого столетия, так в работах Knoll J. было показано, что избирательность блокады MAO-B зависит от дозы селегилина: в дозе (для крыс) порядка 2 мг/кг блокирует MAO-B, а при ее возрастании постепенно блокада распространяется и на MAO-A [13]. В работах Heikkila R. E. дана более четкая дифференциация уровня блокады MAO: в дозе 2 мг/кг селегилин блокирует MAO-B на 95 % и MAO-A на 79%, но введение блокатора было слишком длительным – 28 дней [11]. В нашем случае более подходящими являются результаты исследований с более коротким периодом введения

селегилина. Так, в исследовании Vorbe Н. селегилин вводился в течении трех дней в дозе 5 мг/кг и отмечалась блокада МАО-В на 88 %, про блокаду МАО-А в этой работе не упоминается [10]. В работе Gordon M. N. с соавторами, также отмечается дозозависимая эффективность селегилина и указывается на заметную блокаду МАО-А даже в дозах немного более 1 мг/кг, но при специфическом введении – трансдермальное в течении семи дней; а в случае перорального введения эта доза значительно возрастала. Семидневное пероральное введение селегилина в дозах 3 и 10 мг/кг вызывало блокаду МАО-В, МАО-А блокировался при пероральном введении в дозах 30 и 100 мг/кг [14]. Этими авторами для селегилина при пероральном введении указывается концентрация полумаксимального ингибирования МАО-А 19,8 мг/кг [14]. В работе Сорокиной Е.В. с соавторами указывается, что для блокады МАО-В осуществлялось восьмидневное подкожное введение селегилина в дозе 2 мг/кг [7]. В работах других авторов использовалось подкожное введение селегилина и было показано, что при однократном введении препарата в дозе 3 мг/кг блокируется МАО-В на 91%, МАО-А на 23%, при трехкратном введении – МАО-В блокируется на 90%, МАО-А на 35% [9]. Ряд авторов, например, Amiri S. с соавторами отмечают, что при введении селегилина в дозах 1, 3 и 5 мг/кг отмечается существенная блокада МАО-В и увеличение концентрации центрального дофамина, в частности, в стриатуме [12]. Yohn S. E. с соавторами указывают, что системное введение селегилина вызывает увеличение концентрации дофамина в области прилежащего ядра [17]. Опираясь на представленный краткий литературный обзор мы склонны считать, что в нашем исследовании достигается значительный уровень блокады МАО-В и заметно меньший – МАО-А. Поэтому отмеченные эффекты, вероятнее всего, в большей степени связаны с дофаминергической системой и, непосредственно, увеличением концентрации центрального дофамина. В ряде работ показано, что введение селегилина, использование антагонистов дофаминергических рецепторов оказывает влияние на мотивационную дисфункцию при депрессивных расстройствах; указывается на то, что дофамин участвует в регуляции мотивационного поведения [15, 16, 17]. Хотя, определенную роль может играть и серотонинергическая система, на которую оказывает влияние блокада МАО-А. По нашему мнению, более вероятно совместная комплексная вовлеченность двух моноаминов в регуляцию уровня тревожности и мотивационного исследовательского поведения крыс-самок и реализацию описанных эффектов с вероятным доминированием роли дофаминергической системы.

В заключении можно констатировать:

1. Повышение уровня тревожности не может являться единственной причиной угнетения двигательной активности высокотревожных крыс-самок в тесте ОП и КПЛ.
2. Блокада МАО-В селегилином препятствует повышению уровня тревожности животных, практически сохраняя ее на фоновом уровне. Предполагаем, что центральный дофамин и дофаминергическая система, в целом, принимает непосредственное участие в регуляции тревожных состояний изначально высокотревожных животных.
3. При ежедневном шестидневном тестировании КПЛ является более показательным тестом для анализа динамики ИТ животных, по сравнению с ОП.

Также, по результатам наших исследований мы осмелимся сформулировать следующую гипотезу: возрастающий уровень тревожности у высокотревожных крыс-самок не является ведущей (единственной) причиной подавления двигательной активности в поведенческих тестах при ежедневном тестировании – ключевую роль имеет угнетение мотивации к исследованию.

Гипотеза требует дальнейших экспериментальных подтверждений своей обоснованности и, возможно, универсальности: самки/самцы, высокотревожные, среднетревожные, низкотревожные животные. Именно в этом направлении мы и планируем наши дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Экспериментальная физиология и биофизика» в рамках темы № АААА-А21-121011990099-6.

Список литературы

1. Гайдук А.В., Бизунок Н.А. Фармакология антидепрессантов // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2012. № 1(23). С. 69-77.
2. Зенковская Т.И., Ваганова О.В. Современные антидепрессанты, их роль и место в медицинской практике // Аллея науки. 2022. Т. 1, № 4(67). С. 388-392.
3. Калугин А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. К.: Центр физиолого-биохимических проблем, 1998. 133 с.
4. Поведенческие методики в физиологических исследованиях / Чайка А.В., Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р., Коренюк И.И. // Методическое пособие к проведению практических занятий. Симферополь, 2015. 78 с.
5. Селегилин (Selegilinum) URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/selegilin-930> (дата обращения: 28.03.2023)

6. Участие центрального дофамина в процессах угнетения поведенческой активности крыс при ежедневном тестировании / Хусаинов Д.Р., Аблякимова В.Л., Кормочи К.А., Зиновик Е.В., Клименко К.С. // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 2-1 (92). С. 146-152. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.92.2.028>
7. Эффекты карнозина и селегилина при паркинсонизме, вызванном введением МРTP мышам линии SAM (Senescence Accelerated Mice) / Сорокина Е.В., Бастрикова Н.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. // Нейрохимия. 2003. Т. 20, № 2. С. 133-138.
8. Якимовский А.Ф. Влияние хлорида цинка, введенного в неостриатум, на двигательное поведение крыс // Журнал высшей нервной деятельности. 2011. Т. 61, № 2. С. 212-218.
9. Antidepressant-like effects of selegiline in the forced swim test / Shimazu S., Minami A., Kusumoto H., Yoneda F. // *European Neuropsychopharmacology*. 2005. V. 15(5), no. 5. P. 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.02.003>
10. Borbe H.O., Niebch G., Nickel B. Kinetic evaluation of MAO-B-activity following oral administration of selegiline and desmethyl-selegiline in the rat / *Journal of Neural Transmission / Amine Oxidases and Their Impact on Neurobiology* / P. Riederer and M. B. H. Youdim (eds.) // *Proceedings of the 4th International Amine Oxidases Workshop, Wurzburg, Federal Republic of Germany, July 7-10, 1990*. Springer-Verlag, Wien – New York. P. 131-137. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9113-2_18
11. Heikkila R. E., Terleckyj I., Sieber B. A. Monoamine oxidase and the bioactivation of MPTP and related neurotoxins: relevance to DATATOP / *Journal of Neural Transmission / Amine Oxidases and Their Impact on Neurobiology* / P. Riederer and M. B. H. Youdim (eds.) // *Proceedings of the 4th International Amine Oxidases Workshop, Wurzburg, Federal Republic of Germany, July 7-10, 1990*. Springer-Verlag, Wien – New York. P. 217-227. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9113-2_32
12. Involvement of D1 and D2 dopamine receptors in the antidepressant-like effects of selegiline in maternal separation model of mouse / Amiri S, Amini-Khoei H, Mohammadi-Asl A, Alijanpour S, Haj-Mirzaian A, Rahimi-Balaei M, Razmi A, Olson CO, Rastegar M, Mehdizadeh M, Zarrindast MR. // *Physiol Behav*. 2016. Sep 1, 163. P. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.052>
13. Knoll, J. Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action // *Acta Neurologica Scandinavica*. 1983. Т. 68. №. s95. P. 57-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1983.tb01517.x>
14. Oral versus transdermal selegiline: antidepressant-like activity in rats / Gordon M.N., Muller C.D., Sherman K.A., Morgan D.G., Azzaro A.J. & Wecker L. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1999. Vol. 63(3). P. 501-506. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00016-7](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00016-7)

15. Selection of sucrose concentration depends on the effort required to obtain it: studies using tetrabenazine, D1, D2, and D3 receptor antagonists / Pardo M., López-Cruz L., San Miguel N., Salamone J.D., Correa M. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2015. V. 232(13), no. 23. P. 77-91. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3872-7>
16. Sex differences in effort-related decision-making: role of dopamine D2 receptor antagonism / Errante E.L., Chakkalamuri M., Akinbo O.I., Yohn S.E., Salamone J.D., Matuszewich L. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2021. Jun 238(6). P. 1609-1619. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05795-x>
17. The monoamine-oxidase B inhibitor deprenyl increases selection of high-effort activity in rats tested on a progressive ratio/chow feeding choice procedure: Implications for treating motivational dysfunctions / Yohn S.E., Reynolds S., Tripodi G., Correa M., Salamone J.D. // *Behav Brain Res*. 2018. V. 16, no. 342. P. 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.039>

References

1. Gayduk A.V., Bizunok N.A. *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terpevticheskiy zhurnal*, 2012, no. 1(23), pp. 69-77.
2. Zenkovskaya T.I., Vaganova O.V. *Alleya nauki [Alley-science]*, 2022, V.1, no. 4(67), pp. 388-392.
3. Kaluyev A.V. *Problemy izucheniya stressornogo povedeniya [Problems of studying stress behavior]*. K.: Center for Physiological and Biochemical Problems, 1998, 133 p.
4. Chayka A.V., Cheretayev I.V., Khusainov D.R., Korenyuk I.I. *Povedencheskiye metodiki v fiziologicheskikh issledovaniyakh [Behavioral techniques in physiological research]*. Simferopol, 2015, 78 p. <https://expo-books.ru/category/book?id=7425>
5. Selegilin (Selegilinum). <https://www.rlsnet.ru/active-substance/selegilin-930> (accessed March 28, 2023)
6. Khusainov D.R., Ablyakimova V.L., Kormochi K.A., Zinovik E.V., Klimenko K.S. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal [International Research Journal]*, 2020, no. 2-1(92), pp. 146-152. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.92.2.028>.
7. Sorokina E.V., Bastrikova N.A., Stvolinsky S.L., Fedorova T.N. *Neyrokhimiya [Neurochemical Journal]*, 2003, vol. 20, no. 2, pp. 133-138.
8. Yakimovskiy A.F. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti [Neuroscience and Behavioral Physiology]*, 2011, vol. 61, no. 2, pp. 212-218.
9. Shimazu S, Minami A, Kusumoto H, Yoneda F. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, vol. 15(5), pp. 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.02.003>
10. Borbe H.O., Niebch G., Nickel B. Kinetic evaluation of MAO-B-activity following oral administration of selegiline and desmethyl-selegiline in the rat / *Journal of Neu-*

- ral Transmission / Amine Oxidases and Their Impact on Neurobiology / P. Riederer and M. B. H. Youdim (eds.). *Proceedings of the 4th International Amine Oxidases Workshop, Wurzburg, Federal Republic of Germany, July 7-10, 1990*. Springer-Verlag, Wien – New York. P. 131-137. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9113-2_18
11. Heikkilä R. E., Terleckyj I., Sieber B. A. Monoamine oxidase and the bioactivation of MPTP and related neurotoxins: relevance to DATATOP / Journal of Neural Transmission / Amine Oxidases and Their Impact on Neurobiology / P. Riederer and M. B. H. Youdim (eds.). *Proceedings of the 4th International Amine Oxidases Workshop, Wurzburg, Federal Republic of Germany, July 7-10, 1990*. Springer-Verlag, Wien – New York. P. 217-227. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9113-2_32
 12. Involvement of D1 and D2 dopamine receptors in the antidepressant-like effects of selegiline in maternal separation model of mouse / Amiri S, Amini-Khoei H, Mohammadi-Asl A, Alijanpour S, Haj-Mirzaian A, Rahimi-Balaei M, Razmi A, Olson CO, Rastegar M, Mehdizadeh M, Zarrindast MR. *Physiol Behav.*, 2016, vol. 163, pp. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.052>
 13. Knoll, J. Deprenyl (selegiline): the history of its development and pharmacological action. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1983, vol. 68, no. s95, pp. 57-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1983.tb01517.x>
 14. Oral versus transdermal selegiline: antidepressant-like activity in rats / Gordon M.N., Muller C.D., Sherman K.A., Morgan D.G., Azzaro A.J. & Wecker L. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1999, vol. 63(3), pp. 501-506. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00016-7](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00016-7)
 15. Selection of sucrose concentration depends on the effort required to obtain it: studies using tetrabenazine, D1, D2, and D3 receptor antagonists / Pardo M., López-Cruz L., San Miguel N., Salamone J.D., Correa M. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, vol. 232(13), no. 23, pp. 77-91. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3872-7>
 16. Sex differences in effort-related decision-making: role of dopamine D2 receptor antagonism / Errante E.L., Chakkalamuri M., Akinbo O.I., Yohn S.E., Salamone J.D., Matuszewich L. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, vol. 238(6), pp. 1609-1619. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05795-x>
 17. The monoamine-oxidase B inhibitor deprenyl increases selection of high-effort activity in rats tested on a progressive ratio/chow feeding choice procedure: Implications for treating motivational dysfunctions / Yohn S.E., Reynolds S., Tripodi G., Correa M., Salamone J.D. *Behav Brain Res.*, 2018, vol. 16, no. 342, pp. 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.039>

ДАнные об авторах

Хусаинов Денис Рашидович, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и биофизики

*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
gangliu@yandex.ru*

Лукьянцева Альбина Николаевна, обучающаяся 2 курса магистратуры
*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
iezhzi@mail.ru*

Трибрат Наталья Сергеевна, кандидат биологических наук, доцент, за-
ведующий кафедрой нормальной физиологии
*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
tribratnatalia@rambler.ru*

Бирюкова Елена Александровна, кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры физиологии человека и биофизики
*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
biotema@mail.ru*

Чуян Елена Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заве-
дующий кафедрой физиологии человека и биофизики
*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
elena-chuyan@rambler.ru*

Корениук Иван Иванович, доктор биологических наук, профессор, про-
фессор кафедры физиологии человека и биофизики
*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
ikoreniuk@yandex.ru*

Туманянц Карине Николаевна, кандидат биологических наук, доцент,
директор ЦКП «Экспериментальная физиология и биофизика»
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
tumanyantsk@gmail.com

Кашутина Екатерина Васильевна, обучающаяся 3 курса магистратуры
(заочная форма)
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
пр. Академика Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская
Федерация
chernenko.katya2017@yandex.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Denis R. Khusainov, PhD Biol.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation
gangliu@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0974-6792>
Scopus Author ID: 14056388900
ResearcherID: AAU-3667-2020

Albina N. Lukyanceva, Student

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation
iezhzi@mail.ru

Natalya S. Tribрат, PhD Biol.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation
tribratnatalia@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6800-1419>
Scopus Author ID: 57190817496
ResearcherID: AAU-7523-2021

Elena A. Biryukova, PhD Biol.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation

biotema@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2628-0923>

Scopus Author ID: 57224579779

Elena N. Chuyan, PhD Biol.

VI. Vernadsky Crimean Federal University

4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation

elena-chuyan@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6240-2732>

Scopus Author ID: 9436061900

ResearcherID: T-1950-2017

Ivan I. Korenyuk, PhD Biol.

VI. Vernadsky Crimean Federal University

4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation

ikoreniuk@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8358-9882>

Scopus Author ID: 6603634598

Karine N. Tumanyants, PhD Biol.

VI. Vernadsky Crimean Federal University

4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation

tumanyantsk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-6136>

Scopus Author ID: 36769525600

ResearcherID: A-5328-2017

Ekaterina V. Kashutina, Student

VI. Vernadsky Crimean Federal University

4, prospekt Akademika Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russian Federation

chernenko.katya2017@yandex.ru

Поступила 30.04.2023

После рецензирования 08.06.2023

Принята 26.06.2023

Received 30.04.2023

Revised 08.06.2023

Accepted 26.06.2023