



УДК: 314.8+612.8+571.27+57.026

EDN BTARVN

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-474-489>

## Воздействие разных доз иммуномодулятора Тактивина на поведение в тестах на тревожность у крыс при стандартном и скученном содержании

Е. В. Лосева<sup>✉1</sup>, А. В. Крючкова<sup>2</sup>, Н. А. Логинова<sup>1</sup>, А. А. Потехина<sup>1</sup>, А. Н. Иноземцев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

<sup>2</sup> ООО «НИИ ХимРар», 121205, Россия, г. Москва, тер. Сколково Инновационного Центра, Большой б-р, д. 40

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

### Сведения об авторах

Елена Владимировна Лосева, SPIN-код: [7159-1186](#), Scopus AuthorID: [24399472300](#), ORCID: [0000-0003-0941-670X](#),  
ResearcherID: [AAC-3893-2022](#), e-mail: [losvnd@mail.ru](mailto:losvnd@mail.ru)

Алина Викторовна Крючкова, SPIN-код: [9901-2282](#), e-mail: [likkavolkhova@mail.ru](mailto:likkavolkhova@mail.ru)

Надежда Александровна Логинова, SPIN-код: [1132-3134](#), Scopus AuthorID: [18037445200](#), ORCID: [0000-0002-2539-5331](#),  
ResearcherID: [AAC-4755-2022](#), e-mail: [nadezhda.loginova1982@gmail.com](mailto:nadezhda.loginova1982@gmail.com)

Анастасия Александровна Потехина, SPIN-код: [5237-8256](#), e-mail: [unsinn2@yandex.ru](mailto:unsinn2@yandex.ru)

Анатолий Николаевич Иноземцев, SPIN-код: [7119-9015](#), Scopus AuthorID: [7003866681](#), ORCID: [0000-0002-5059-3241](#),  
e-mail: [a\\_inozemtsev@mail.ru](mailto:a_inozemtsev@mail.ru)

**Для цитирования:** Лосева, Е. В., Крючкова, А. В., Логинова, Н. А., Потехина, А. А., Иноземцев, А. Н. (2022) Воздействие разных доз иммуномодулятора Тактивина на поведение в тестах на тревожность у крыс при стандартном и скученном содержании. *Интегративная физиология*, т. 3, № 4, с. 474–489. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-474-489> EDN BTARVN

**Получена** 6 октября 2022; **прошла рецензирование** 20 октября 2022; **принята** 21 октября 2022.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг.

**Права:** © Е. В. Лосева, А. В. Крючкова, Н. А. Логинова, А. А. Потехина, А. Н. Иноземцев (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Антистрессорные свойства природных иммуномодуляторов активно изучаются. Цель работы — определить, как влияют разные дозы полипептидного иммуностимулятора Тактивина на поведение в тестах на тревожность у крыс при скученном или стандартном содержании. Крысы-самцы Вистар месяц жили в стандартных условиях (n = 5 в клетке). Далее их содержали в стандартных или скученных (n = 17 в клетке) условиях. По две группы (n = 7–8 в каждой) в разных условиях получали интраназально 6 дней до скучивания и до конца эксперимента Тактивин в малой (0,25 мкг/кг) или большой (5 мкг/кг) дозах. Двум контрольным группам (n = 14 в каждой) аналогично вводили физиологический раствор. Тесты «открытое поле» (ОП), «свет-темнота» и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) проводили со второго по 11 дни скученности. При стандартном содержании Тактивин в обеих дозах снижал у крыс периоды неподвижности в ОП, в малой дозе увеличивал исследовательскую активность в тестах ОП и «свет-темнота», а также эмоциональность в ПКЛ, а в большой дозе тормозил двигательную активность и активировал груминг в ПКЛ. Скученность в ОП снижала двигательную и исследовательскую активность, а в ПКЛ активировала груминг и поведение в открытых рукавах. Эти показатели в ОП нормализовались под действием Тактивина в малой дозе, а в ПКЛ — в обеих дозах. У скученных групп малая доза Тактивина в ОП увеличивала исследовательскую активность и груминг, а большая доза в ПКЛ снижала двигательную активность и увеличивала тревожность. Тактивин можно использовать для коррекции у крыс нарушенного при скученности поведения, но с осторожностью, поскольку это может привести к активации или торможению некоторых неизмененных поведенческих реакций. Применение Тактивина без стресса скученности нежелательно из-за возможных схожих изменений поведения.

**Ключевые слова:** иммуномодулятор Тактивин, интраназальное введение, крысы, скученность, стандартное содержание, тревожность, тест «открытое поле», тест «свет-темнота», тест «приподнятый крестообразный лабиринт»

## Effects of different doses of the immunomodulator Tactivin on the behavior of rats kept in standard and overcrowded conditions: Results of anxiety tests

E. V. Loseva<sup>✉1</sup>, A. V. Kryuchkova<sup>2</sup>, N. A. Loginova<sup>1</sup>, A. A. Potekhina<sup>1</sup>, A. N. Inozemtsev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5a Butlerov Str., Moscow 117485, Russia

<sup>2</sup> ChemRar Research and Development Institute, Skolkovo Innovation Center, 40 Bolshoy Ave., Moscow 121205, Russia

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, 1 Leninskie Gory Str., Moscow 119991, Russia

### Authors

Elena V. Loseva, SPIN: 7159-1186, Scopus AuthorID: 24399472300, ORCID: 0000-0003-0941-670X, ResearcherID: AAC-3893-2022, e-mail: losvnd@mail.ru

Alina V. Kryuchkova, SPIN: 9901-2282, e-mail: likkavolkhova@mail.ru

Nadezhda A. Loginova, SPIN: 1132-3134, Scopus AuthorID: 18037445200, ORCID: 0000-0002-2539-5331, ResearcherID: AAC-4755-2022, e-mail: nadezhda.loginova1982@gmail.com

Anastasiia A. Potekhina, SPIN: 5237-8256, e-mail: unsinn2@yandex.ru

Anatoliy N. Inozemtsev, SPIN: 7119-9015, Scopus AuthorID: 7003866681, ORCID: 0000-0002-5059-3241, e-mail: a\_inozemtsev@mail.ru

**For citation:** Loseva, E. V., Kryuchkova, A. V., Loginova, N. A., Potekhina, A. A., Inozemtsev, A. N. (2022) Effects of different doses of the immunomodulator Tactivin on the behavior of rats kept in standard and overcrowded conditions: Results of anxiety tests. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 474–489. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-474-489> EDN BTARVN

**Received** 6 October 2022; reviewed 20 October 2022; accepted 21 October 2022.

**Funding:** This work was accomplished as part of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the years 2021–2023.

**Copyright:** © E. V. Loseva, A. V. Kryuchkova, N. A. Loginova, A. A. Potekhina, A. N. Inozemtsev (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

**Abstract.** The study aimed to determine how different doses of the immunostimulator Tactivin affect the behavior of rats in anxiety tests under overcrowded and standard conditions. Male Wistar rats after living (one month) in standard (n=5 in a cage) conditions were kept in standard or overcrowded (n=17 in a cage) conditions. Two groups (n=7–8 in each) from standard and overcrowded conditions received Tactivin in small (0.25 mcg/kg) or large (5 mcg/kg) doses intranasally every single day for 17 days. Two control groups (n=14 in each) received saline. Open field (OF), light-dark choice and elevated plus maze (EPM) tests were carried out from day 2 to day 11 of overcrowding. In standard conditions Tactivin in both doses reduced periods of immobility in OF, in a small dose it increased exploratory behavior in rats in OF and light-dark choice tests, while increasing emotionality in EPM. In a large dose it inhibited motor activity and activated grooming in EPM. Overcrowding in OF reduced motor and exploratory behavior, and in EPM activated grooming and behavior in open arms. These indicators normalized in OF under the action of Tactivin in a small dose, and in both doses in EPM. A small dose in OF increased exploratory behavior and grooming, and a large dose in EMP reduced motor activity and increased anxiety. Tactivin can be used to correct rat behavior disturbed by overcrowding. However, care should be taken, since Tactivin can lead to activation or inhibition of some unchanged behavioral reactions. Using Tactivin without overcrowding stress is undesirable due to possible behavior changes.

**Keywords:** immunomodulator Tactivin, intranasal administration, rats, overcrowding, standard maintenance conditions, anxiety, open field test, light-dark choice test, elevated plus maze test

## Введение

Согласно литературным и собственным данным, психосоциальный стресс скученности (Ск) может привести к целому ряду неблагоприятных последствий для нервной и иммунной систем организма, в частности, к развитию тревожно-депрессивных состояний (Loseva 2021). Для коррекции таких состояний обычно используют транквилизаторы и антидепрессанты, которые могут вызывать сильное побочное действие. Поэтому активно ведется поиск природных препаратов с подобной активностью, не вызывающих таких осложнений. Большое внимание при этом уделяется цитокинам, играющим важнейшую роль в интегративной деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем (Алмаев, Grinevich 2001). Одним из таких веществ является интерферон-альфа (ИФН-альфа) — цитокин с нейроиммуномодуляторными свойствами (Wichers et al. 2007). Известно, что в больших дозах он может вызывать тяжелые неврологические расстройства у пациентов. В нашей работе была исследована возможность использования небольших доз (малой — 50 МЕ/кг или средней — 8000 МЕ/кг) ИФН-альфа для коррекции вызванных Ск нарушений поведения у крыс в тестах на тревожность и депрессию. Был показан анксиолитический эффект, главным образом, малой дозы и антидепрессивный эффект обеих доз ИФН-альфа при Ск у крыс (Loginova et al. 2012). Однако в стандартных (Ст) условиях вивария средняя доза усиливала тревожное поведение, а обе дозы препарата приводили и к депрессивно-подобному поведению (Loseva et al. 2018). Мы предположили, что длительное интраназальное введение здоровым людям не только средних, но и малых доз ИФН-альфа может приводить к тревожно-депрессивному поведению. В то же время введение малых доз ИФН-альфа при стрессе, сопровождаемом тревожно-депрессивными расстройствами, с большой долей вероятности может нормализовать показатели тревожно-депрессивного поведения, и, следовательно, быть полезно.

Настоящая работа посвящена исследованию влияния другого иммуностимулирующего препарата Тактивина («Биомед», Россия) на поведение в тестах на тревожность у крыс при Ск и Ст содержания, то есть при тех же условиях, которые использовали в экспериментах с ИФН-альфа. Тактивин — отечественный препарат, он был создан в 1981 г. В. Я. Арионом. Тактивин представляет собой полипептидный препарат из тимуса крупного рогатого скота. Он сильный

иммуностимулятор и иммунокорректор и широко применяется в клинике для лечения разнообразных иммунодефицитных состояний. Кроме того, Тактивин является индуктором интерферонов. В состав Тактивина входят пептиды с молекулярной массой от 1,5 до 6 кДа (Smirnov 2003). Благодаря малой молекулярной массе препарат должен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Кроме того, Тактивин обладает нейромодуляторными свойствами. Например, он может улучшать обучение и память (Novoseletskaia et al. 2015a), снижать негативные последствия стрессов (Kiseleva et al. 2009; Novoseletskaia et al. 2015b). Выбор этого препарата в наших экспериментах обусловлен тем, что он не только нейроиммуномодулятор, но и индуктор интерферонов. Так, пептид тимозин- $\alpha$ 1, входящий в состав Тактивина, способен отменять фазу рефрактерности в процессе синтеза эндогенного интерферона (Smirnov 2003).

В 1 мл Тактивина содержится 0,1 мг экстракта тимуса, который является действующим веществом препарата. Обычно в клинике раствор Тактивина вводят подкожно из расчета действующего вещества взрослым 1–2 мкг/кг, а детям — 2–3 мкг/кг один раз в сутки. Продолжительность курсов лечения зависит от тяжести заболевания (Инструкция по применению Тактивина, Регистр лекарственных средств России, 2000–2022). Для удобства изложения далее дозы экстракта тимуса из препарата, выраженные в мкг/кг, будут считаться дозами Тактивина. В эксперименте чаще всего используют внутрибрюшинное или интраназальное введение тактивина. Так, в работе по исследованию влияния Тактивина на поведение крыс препарат вводили интраназально в дозе 5 мкг/кг (Olkhovik, Novoseletskaia 2015). Эта большая доза сходна с применяемой в клинике при подкожном введении для лечения стойких иммунодефицитных состояний у взрослых. Дозы Тактивина, применяемые в клинике, не вызывают неврологических расстройств, в отличие от больших доз ИФН-альфа, однако могут вызывать активацию гнойных процессов разной этиологии и аллергические реакции (Инструкция по применению Тактивина, Регистр лекарственных средств России, 2020–2022). В наших экспериментах для интраназального введения крысам мы решили использовать суточные малую (0,25 мкг/кг) и большую (5 мкг/кг) дозы Тактивина.

Цель настоящей работы — сравнить, как влияют разные дозы иммуностимулятора Тактивина при интраназальном введении на поведение в тестах на тревожность («открытое



поле», «свет-темнота» и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ)) у крыс при скученном или стандартном содержании.

### Методика

Работа проведена на крысах-самцах Вистар ( $n = 62$ ) ( $m = 177 \pm 1,4$  г), которых после привоза из питомника Столбовая содержали в Ст условиях вивария (4–5 в клетке размером  $55 \times 30 \times 20$  см) четыре недели. Затем 34 крысы из нескольких клеток были скучены по 17 в двух клетках и жили в условиях Ск 11 дней до конца эксперимента. Остальные 28 крыс продолжали эти 11 дней жить в Ст условиях. Животным при разных условиях содержания шесть дней до Ск и 11 дней Ск вводили интраназально по разработанной нами методике (Loseva et al. 2016) Тактивин в малой дозе (0,25 мкг/кг, T1) или большой дозе (5 мкг/кг, T2), доведенных до объема 100 мкл физиологическим раствором (ФР). Растворы Тактивина были изготовлены на основе лекарственной формы препарата «Тактивин», выпускаемой ОАО «Биомед» им. И. И. Мечникова. Контрольным группам крыс, живущим в условиях Ск или Ст, вводили 100 мкл ФР.

Таким образом, в Ст условиях были сформированы три группы крыс: Ст ( $n = 14$ ), Ст + T1 ( $n = 7$ ) и Ст + T2 ( $n = 7$ ), и в условиях Ск — три группы крыс: Ск ( $n = 14$ ), Ск + T1 ( $n = 8$ ) и Ск + T2 ( $n = 7$ ). Оставшиеся пять скученных крыс были использованы для другого эксперимента.

Изучали поведение всех групп крыс в тестах на тревожность, которые широко используют в мировой практике — «открытое поле», «свет-темнота», «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). За поведением одного животного в каждом тесте наблюдали в течение пяти минут. Проводили полуавтоматическую регистрацию показателей поведения животного с помощью компьютерной программы RealTimer (НПК «Открытая наука», Россия).

#### Тест «открытое поле»

Все крысы были протестированы в тесте «открытое поле» трижды — до Ск (первый сеанс) для формирования однородных групп по двигательной активности, на ранних (второй день Ск, восьмой день введения препаратов — второй сеанс) и поздних (11 день Ск, 17 день введения препаратов — третий сеанс) сроках Ск.

Установка «открытое поле» представляла собой квадратную арену  $100 \times 100$  см, разделенную на 25 ( $5 \times 5$ ) равных квадратов со стороной 20 см с норковым отверстием (диаметр — 2,5 см) в каждом. Всего в открытом поле один централь-

ный (ЦК), восемь медиальных (МК) и 16 периферических (ПК) квадратов. Установка была окружена деревянным барьером высотой 40 см. Освещение обеспечивалось лампой мощностью 60 Вт, помещенной над центром арены на высоте 150 см.

За поведением животного наблюдали в течение пяти минут в каждый сеанс эксперимента. В начале опыта крысу помещали в ЦК. Исследовали число пересечений ЦК, МК и ПК квадратов, а также общее число пересеченных квадратов (общая двигательная активность), число норковых реакций в ЦК, МК и ПК, а также общее число норковых реакций (горизонтальная исследовательская активность), число стоек (вертикальная исследовательская активность), число и длительность (с) периодов неподвижности, длительность (с) грумминга.

#### Тест «свет-темнота»

У всех животных исследовали поведение в тесте «свет-темнота» на третий день скученности и десятый день введения препаратов.

Светло-темная камера представляла собой установку  $50 \times 30 \times 30$  см, состоящую из двух отсеков — светлого  $30 \times 30 \times 30$  см и темного  $20 \times 30 \times 30$  см. Светлый отсек (СО) был сделан из белого пластика и открыт сверху, темный отсек (ТО) — из черного пластика и закрыт со всех сторон. ТО был отделен от СО центральным отверстием. СО освещался лампой мощностью 60 Вт.

За поведением животного наблюдали в течение пяти минут. В начале опыта крысу помещали в СО хвостом к отверстию. Измеряли следующие параметры: латентный период захода в ТО (с), длительность пребывания в СО при выходах из ТО (с), число выходов в СО, латентный период первого выглядывания из ТО (с), число и общую длительность выглядываний из ТО, общее число стоек, число стоек при первом пребывании в СО и при выходах из ТО.

#### Тест «приподнятый крестообразный лабиринт»

Тест ПКЛ проводили на четвертый день скученности и десятый день введения препаратов.

Установка была выполнена НПК «Открытая наука» (Россия). Она состояла из крестообразно расходящихся от центральной площадки (центр) под прямым углом четырех рукавов ( $50 \times 15$  см): двух противоположных без стенок открытых (ОР), и двух со стенками высотой 30 см — закрытых (ЗР). Равномерное освещение открытых рукавов обеспечивалось двумя лампами, расположенными на расстоянии 30 см от

торцов каждого ОР, мощностью 60 Вт. Установка была приподнята над полом на высоту 50 см. Каждый рукав условно делился на три квадрата, центр также считался квадратом.

Поведение одной крысы тестировали в течение пяти минут. В начале опыта крысу помещали в центральную зону носом к открытому рукаву. Измеряли следующие параметры: число пересеченных квадратов, число выходов в центр и время (с) пребывания в нем, число заходов и время (с) пребывания в ЗР и ОР, число, общую и среднюю длительность (с) выглядываний из ЗР, число, общую и среднюю длительность (с) свешиваний с ОР, число стоек, число, общую и среднюю длительность (с) актов груминга, число, общую и среднюю длительность (с) периодов неподвижности. Животных тестировали в ПКЛ на 11 день эксперимента (четвертый день скученности).

### *Статистическая обработка*

Статистический анализ данных для всех групп крыс был выполнен по показателям поведения во всех тестах с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия между отдельными группами были оценены с помощью *post hoc* сравнений с применением теста Ньюмена-Кейлса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  и на уровне статистической тенденции при  $p < 0,1$ . Для полноты картины отмечали еще различия, где  $p < 0,2$ , которые будут указаны в тексте и на рисунках.

## **Результаты**

### *Тест «открытое поле»*

В тесте «открытое поле» при проведении ANOVA были получены следующие результаты. Фактор «условия содержания» оказал влияние на двигательную активность в третьем сеансе: значимо различалось количество пересеченных ПК ( $F(1,51) = 4,166, p < 0,05$ ), а также сумма всех пересеченных квадратов ( $F(1,51) = 3,617, p < 0,1$ ). Во втором и третьем сеансах этот фактор также повлиял на суммарное число норковых реакций ( $F(1,51) = 3,167, p < 0,1; F(1,51) = 12,605, p < 0,001$  соответственно), число периодов неподвижности ( $F(1,51) = 3,026, p < 0,01; F(1,51) = 20,845, p < 0,0001$ ) и длительность груминга ( $F(1,51) = 5,002, p < 0,05; F(1,51) = 10,159, p < 0,01$ ).

Фактор «введение Тактивина» оказал влияние на число пересечений ЦК в обоих сеансах ( $F(2,51) = 2,554, p < 0,01; F(2,51) = 4,336, p < 0,05$  соответственно) и на число пересечений МК

в третьем сеансе ( $F(2,51) = 2,836, p < 0,01$ ). В третьем сеансе данный фактор повлиял на число норковых реакций в МК ( $F(2,51) = 4,531, p < 0,05$ ) и ПК ( $F(2,51) = 5,270, p < 0,01$ ), а во втором сеансе — на число норковых реакций в ЦК ( $F(2,51) = 4,482, p < 0,05$ ). Также введение Тактивина повлияло на число стоек во втором сеансе ( $F(2,51) = 4,432, p < 0,05$ ), на продолжительность периодов неподвижности в третьем сеансе ( $F(2,51) = 3,237, p < 0,05$ ) и на продолжительность груминга во втором сеансе ( $F(2,51) = 3,111, p < 0,05$ ).

Взаимодействие факторов обнаружено только в третьем сеансе при сравнении числа пересечений ЦК ( $F(2,51) = 3,063, p < 0,05$ ) и числа периодов неподвижности ( $F(2,51) = 9,151, p < 0,001$ ).

Результаты исследования эффектов обеих доз Тактивина на показатели поведения в тесте «открытое поле» (второй и третий сеансы, ранние и поздние сроки скученности соответственно), у крыс, содержащихся в Ст или Ск условиях, представлены в таблице 1. Результаты первого сеанса, который был выполнен до введения препаратов с целью подбора сходных по двигательной активности всех шести групп крыс, не показаны, так как различий между группами по показателям поведения обнаружено не было.

При сравнении групп, содержащихся в Ст условиях вивария, оказалось, что на фоне введения Тактивина в малой дозе (группа Ст + Т1), по сравнению с группой Ст, в третьем (но не во втором) сеансе увеличилось число норковых реакций в ПК открытого поля и суммарное число норковых реакций. Под воздействием препарата в большой дозе (группа Ст + Т2) такого усиления горизонтальной исследовательской активности не наблюдали. Тактивин в обеих дозах (в большей степени в большой дозе) уменьшил число периодов неподвижности в третьем сеансе.

В группе Ск (скученный контроль), по сравнению с группой Ст, были снижены двигательная активность (число пересеченных ПК и общее число пересеченных квадратов) и исследовательская активность (число норковых реакций в ПК и их общее количество) только в третьем сеансе. Все эти изменения не были статистически значимыми, а выявлялись только на уровне  $p < 0,2$ . То есть, на 11 день Ск у животных наблюдали некоторые признаки депрессивно-подобного поведения.

При сравнении скученных групп крыс, получавших Тактивин, с группами Ст и Ск оказалось, что на фоне препарата в малой дозе в третьем сеансе увеличивалось число пересечений ЦК,

Табл. 1. Показатели поведения в тесте «открытое поле» у групп крыс, содержащихся в стандартных (Ст) условиях или при скученности (Ск) в контроле и на фоне интраназального введения Тактивина в малой (0,25 мкг/кг, Т1) или большой (5 мкг/кг, Т2) дозах

Показатели поведения	Стандартные условия (Ст), группы крыс			Скученность (Ск), группы крыс		
	Ст (n = 14)	Ст + Т1 (n = 7)	Ст + Т2 (n = 7)	Ск (n = 14)	Ск + Т1 (n = 8)	Ск + Т2 (n = 7)
ЦК, число пересечений, 3 сеанс	1,2 ± 0,22	1,3 ± 0,29	1,1 ± 0,14	1,1 ± 0,11	2,3 ± 0,45*#+^	1,0 ± 0,00»
ПК, число пересечений, 3 сеанс	31 ± 8,18	34,6 ± 5,65	37,9 ± 8,8	18,3 ± 5,36*	35,6 ± 6,52	15,7 ± 3,75
Общее число пересеченных квадратов, 3 сеанс	35,3 ± 9,69	39,7 ± 6,78	41,4 ± 8,86	20,7 ± 5,56*#	42,8 ± 7,09	18,3 ± 3,91#
Норковые реакции в ЦК, число, 2 сеанс	0 ± 0	0 ± 0	0,3 ± 0,18	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,13	0,4 ± 0,2*#^»
Норковые реакции в МК, число, 3 сеанс	0,6 ± 0,18	1,3 ± 0,42	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,18	1,1 ± 0,48*	0,3 ± 0,18#
Норковые реакции в ПК, число, 3 сеанс	11,4 ± 1,83	18,7±2,93*	12,3±2,24#	6,3±1,32*##	11,5±1,9#	7,6 ± 2,22*##
Общее число норковых реакций, 3 сеанс	12,1 ± 1,79	20,3 ± 3,15*	12,9 ± 2,23#	6,8 ± 1,33*###+	13 ± 1,41#	7,9 ± 2,22*###
Стойки, число, 2 сеанс	11,1 ± 1,68	10,9 ± 2,59	7,7 ± 1,6	9,5 ± 1,19	15,5 ± 2,99*+^	5,9 ± 0,96»
Неподвижность, число периодов, 3 сеанс	10 ± 1,53	4,9 ± 1,22*	1,6 ± 0,65**#	9,6 ± 1,24#+++	9,6 ± 1,19#+++	13,3 ± 2,25*##+++»
Неподвижность, продолжительность, с, 3 сеанс	85,6 ± 12,28	39,7 ± 18,31	69,1 ± 32,14	99,4 ± 20,57	56,8 ± 10,85	131,3 ± 32,35#+++»
Груминг, продолжительность, с, 2 сеанс	15,2 ± 3,14	20,7 ± 3,86	43,6 ± 20,68	29,5 ± 7,03	59,6 ± 15,89*#^	47,1 ± 8,15
Груминг, продолжительность, с, 3 сеанс	35,6 ± 9,81	42,9 ± 11,4	55 ± 9,34	18,7 ± 4,54#+	34,4 ± 5,23^	18,4 ± 4,61+

*Примечание:* Группы крыс при Ст условиях содержания: Ст — контроль на фоне введения физиологического раствора (ФР); Ст + Т1 — на фоне введения Тактивина в малой дозе Т1; Ст + Т2 — на фоне введения Тактивина в большой дозе Т2. Группы крыс при содержании в условиях Ск: Ск — контроль на фоне введения ФР; Ск + Т1 — на фоне введения Тактивина в малой дозе Т1; Ск + Т2 — на фоне введения Тактивина в большой дозе Т2. Второй сеанс — второй день скученности, восьмой день введения препаратов; третий сеанс — 11 день скученности, 17 день введения препаратов. ЦК — центральный квадрат, МК — медиальные квадраты, ПК — периферические квадраты. Данные представлены в mean ± SEM: \* — p < 0,2, \* — p < 0,1, \* — p < 0,05, по сравнению с группой Ст; # — p < 0,2, # — p < 0,1, # — p < 0,05, ## — p < 0,01, ### — p < 0,001 по сравнению с группой Ст + Т1, + — p < 0,2, + — p < 0,1, + — p < 0,05, ++ — p < 0,01 по сравнению с группой Ст + Т2, ^ — p < 0,2, ^ — p < 0,1, ^ — p < 0,05, по сравнению с группой Ск, « — p < 0,2, « — p < 0,05, по сравнению с группой Ск + Т1 (сравнение групп по тесту Ньюмена — Кейлса). Данные сравнения групп по ANOVA представлены в тексте.

Table 1. Behavioral parameters in the open field test in groups of rats kept under standard (St) conditions or under overcrowding (Oc) in control and during intranasal administration of Tactivin in a small (0.25 µg/kg, T1) or a large (5 µg /kg, T2) dose

Behavioral parameters	Standard condition (St), rat groups			Overcrowding (Oc), rat groups		
	St (n = 14)	St + T1 (n = 7)	St + T2 (n = 7)	Oc (n = 14)	Oc + T1 (n = 8)	Oc + T2 (n = 7)
Number of crossings of the central square, third session	1.2±0.22	1.3±0.29	1.1±0.14	1.1±0.11	2.3±0.45*#+^	1.0 ± 0.00»
Number of crossings of the peripheral squares, third session	31 ± 8.18	34.6 ± 5.65	37.9 ± 8.8	18.3 ± 5.36*	35.6 ± 6.52	15.7 ± 3.75
Sum of all crossed squares, third session	35.3 ± 9.69	39.7 ± 6.78	41.4 ± 8.86	20.7 ± 5.56*#	42.8 ± 7.09	18.3 ± 3.91#
Number of hole poking in central square, second session	0 ± 0	0 ± 0	0.3 ± 0.18	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.13	0.4 ± 0.2*#^»
Number of hole poking in medial squares, third session	0.6 ± 0.18	1.3 ± 0.42	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.18	1.1 ± 0.48*	0.3 ± 0.18#
Number of hole poking in peripheral squares, third session	11.4 ± 1.83	18.7 ± 2.93*	12.3 ± 2.24#	6.3 ± 1.32*##	11.5 ± 1.9#	7.6 ± 2.22*##
Number of hole poking, third session	12.1 ± 1.79	20.3 ± 3.15*	12.9 ± 2.23#	6.8 ± 1.33*###+	13 ± 1.41#	7.9 ± 2.22*###
Number of rears, second session	11.1 ± 1.68	10.9 ± 2.59	7.7 ± 1.6	9.5 ± 1.19	15.5 ± 2.99*+^	5.9 ± 0.96»
Number of immobility periods, third session	10 ± 1.53	4.9 ± 1.22*	1.6 ± 0.65**#	9.6 ± 1.24###+	9.6 ± 1.19###+	13.3 ± 2.25*###+»
Total duration of immobility, s, third session	85.6 ± 12.28	39.7 ± 18.31	69.1 ± 32.14	99.4 ± 20.57	56.8 ± 10.85	131.3 ± 32.35#+»
Total duration of grooming, s, second session	15.2 ± 3.14	20.7 ± 3.86	43.6 ± 20.68	29.5 ± 7.03	59.6 ± 15.89*#^	47.1 ± 8.15
Total duration of grooming, s, third session	35.6 ± 9.81	42.9 ± 11.4	55 ± 9.34	18.7 ± 4.54#+	34.4 ± 5.23^	18.4 ± 4.61+

Note: Groups of rats under St conditions: St—control receiving saline; St+T1—Tactivin in a small dose of T1; St+T2—Tactivin in a large dose of T2. Groups of rats kept under Oc conditions: Oc—control receiving saline; Oc+T1—Tactivin in a small dose of T1; Oc+T2—Tactivin in a large dose of T2. The second session—the 2<sup>nd</sup> day of crowding, the 8<sup>th</sup> day on medication; the third session—the 11<sup>th</sup> day of crowding, the 17<sup>th</sup> day on medication. Data are presented in mean±SEM: \*—p < 0.2, \*—p < 0.1, \*—p < 0.05, compared with the St group; #—p < 0.2, #—p < 0.1, #—p < 0.05, ##—p < 0.01, ###—p < 0.001 compared with the St + T1 group, +—p < 0.2, +—p < 0.1, +—p < 0.05, +++—p < 0.01 compared with the St + T2 group, ^—p < 0.2, ^—p < 0.1, ^—p < 0.05, compared with the Oc group, “—p < 0.2, “—p < 0.05, compared with the Oc + T1 group (comparison of groups based on the Newman—Keuls test). ANOVA-based comparative data for groups are presented in the text of the article.



по сравнению с обеими группами, и число норковых реакций в МК ( $p < 0,2$ ), по сравнению с группой Ст. В то же время, во втором сеансе у группы Ск + Т1 на уровне  $p < 0,2$  было большее количество стоек и большее время груминга, чем в группах Ст и Ск. То есть Тактивин в малой дозе приводил к активации некоторых поведенческих реакций у скученных крыс как на ранних, так и на поздних сроках Ск, при этом снижения двигательной и исследовательской активности, которое выявлялось при Ск, не наблюдали.

При Ск на фоне Тактивина в большой дозе (группа Ск + Т2) во втором сеансе было больше норковых реакций в ЦК, по сравнению с группой Ст и Ск, а в третьем сеансе, по сравнению с группой Ст, на уровне  $p < 0,2$  уменьшалось число норковых реакций в ПК и в сумме, как и в группе Ск, но увеличивалось число актов неподвижности. То есть Тактивин в большой дозе на поздних сроках Ск не улучшал горизонтальную исследовательскую активность и еще больше снижал двигательную активность, которые нарушались при Ск без введения препарата.

Таким образом, в тесте «открытое поле» в Ст условиях только через 17 (но не через восемь) дней введения Тактивина в обеих дозах у крыс снижалось число эпизодов неподвижности, а в малой дозе — возрастала исследовательская активность (увеличивалось число норковых реакций). Ск в течение 11 дней привела к снижению двигательной (число пересечений квадратов) и исследовательской (норковые реакции) активности. Эти показатели нормализовались на фоне Тактивина только в малой дозе. Кроме того, при Ск на фоне малой дозы возрастала исследовательская активность (число стоек во втором сеансе и количество пересечений ЦК в третьем сеансе) и время груминга (в третьем сеансе). Большая доза не оказывала воздействия на поведение скученных крыс. То есть показано, что в тесте «открытое поле» при длительном введении разные дозы Тактивина оказывали неодинаковое влияние на поведение крыс, содержащихся как в Ст условиях, так и в условиях Ск (11 дней).

#### *Тест «свет-темнота»*

В тесте «свет-темнота» при проведении двухфакторного анализа ANOVA были получены следующие результаты.

Фактор «условия содержания» оказал влияние на время пребывания в СО после выходов из ТО ( $F(1,51) = 6,921, p < 0,05$ ), на общее число стоек ( $F(1,51) = 4,206, p < 0,05$ ) и на число стоек после выходов из ТО ( $F(1,51) = 5,763, p < 0,05$ ).

Фактор «введение Тактивина» оказал влияние на латентный период первого выглядывания из ТО ( $F(2,51) = 3,875, p < 0,05$ ), на длительность выглядывания из ТО ( $F(2,51) = 3,304, p < 0,05$ ), на число актов выглядывания из ТО ( $F(2,51) = 2,448, p < 0,1$ ), на число стоек до первого захода в ТО ( $F(2,51) = 1,942, p < 0,2$ ).

Взаимодействие факторов обнаружено только для длительности пребывания в СО после выходов из ТО ( $F(2,51) = 3,232, p < 0,05$ ), для числа выходов в СО ( $F(2,51) = 2,649, p < 0,1$ ) и для числа стоек после выходов из ТО ( $F(2,51) = 1,670, p < 0,2$ ).

Результаты исследования эффектов обеих доз Тактивина на показатели поведения в тесте «свет-темнота» у крыс, содержащихся в условиях Ск или Ст, представлены на рисунке 1.

Было показано, что в Ст условиях вивария в группе Ст + Т1, по сравнению с группой Ст, увеличивались время пребывания в СО после выходов из ТО и число выходов в СО ( $p < 0,2$ ), возрастало общее число стоек ( $p < 0,2$ ) и число стоек после выходов из ТО. Группа Ст + Т2 не отличалась от группы Ст, а по сравнению с группой Ст + Т1 у нее были меньшими время пребывания в СО после выхода из ТО, латентный период первого выглядывания из ТО и число стоек после выходов из ТО.

Группа Ск (скученный контроль) не отличалась от групп Ст и Ст + Т2, но по сравнению с группой Ст + Т1, в ней были меньшими время пребывания в СО после выходов из ТО, латентный период первого выглядывания, общее число стоек ( $p < 0,2$ ) и число стоек после выходов в СО.

Обе группы скученных крыс на фоне разных доз Тактивина практически не отличались между собой и от групп Ст, Ст + Т2 и Ск. По сравнению с группой Ст + Т1, в них так же, как и в группе Ск, были ниже время пребывания в СО после выходов в него ( $p < 0,2$  для группы Ск + Т1), латентный период выглядывания ( $p < 0,2$  для группы Ск + Т1), общее число стоек ( $p < 0,2$  для обеих групп) и число стоек после выходов в СО. В группе Ск + Т1 число выходов в СО было еще меньшим.

Таким образом, в тесте «свет-темнота» (девятый день введения препаратов, третий день скученности) в Ст условиях вивария на фоне Тактивина только в малой дозе у крыс увеличилось количество выходов в СО, а также время пребывания и число стоек в нем. Это может свидетельствовать как об уменьшении базового уровня тревожности, так и о повышении активности крыс на фоне введения малой дозы Тактивина в течение девяти дней. Ск не оказала



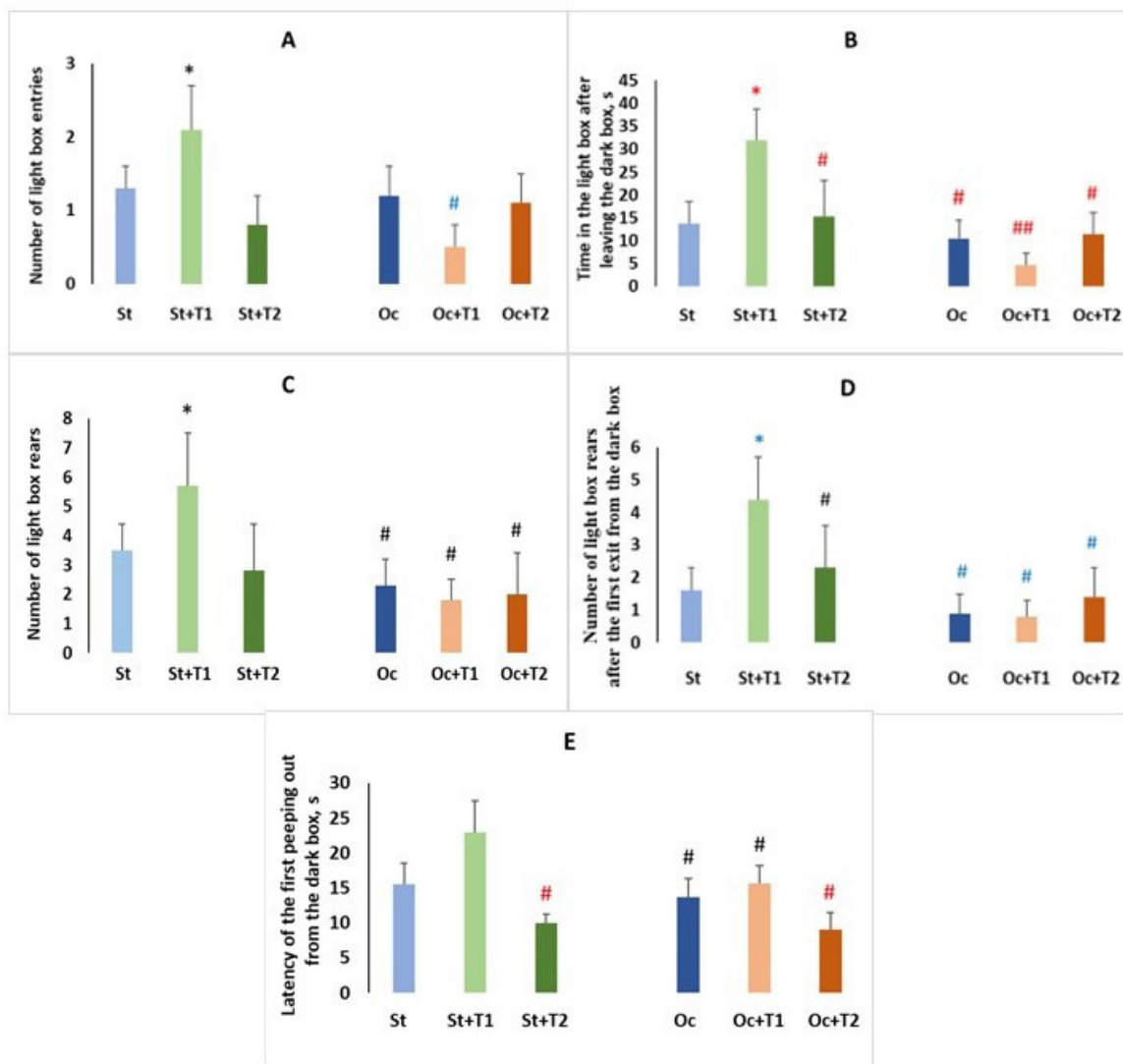


Рис. 1. Показатели поведения в тесте «свет-темнота» у групп крыс, содержащихся в стандартных (St) условиях вивария или в условиях скученности (Oc) в контролях и на фоне интраназального введения Тактивина в малой (0,25 мкг/кг, T1) или большой (5 мкг/кг, T2) дозах. Группы крыс при стандартных условиях содержания: St (голубой столбик) — контроль; St + T1 (светло-зеленый столбик) — на фоне введения Тактивина в дозе T1; St + T2 (зеленый столбик) — на фоне введения Тактивина в дозе T2. Группы крыс при содержании в условиях скученности: Oc (синий столбик) — контроль; Oc + T1 (бежевый столбик) — на фоне введения Тактивина в дозе T1; Oc + T2 (оранжевый столбик) — на фоне введения Тактивина в дозе T2. Показатели поведения: А) число выходов в СО; В) время в светлом отсеке (СО) камеры при выходах из темного отсека (ТО), с; С) общее число стоек, шт.; D) число стоек во время выходов в СО; E) латентный период первого выглядывания из ТО, с. Данные представлены в mean+SEM: \* —  $p < 0,2$ , \* —  $p < 0,1$ , \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с группой St; # —  $p < 0,2$ , # —  $p < 0,1$ , # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$  по сравнению с группой St + T1 (сравнение групп по тесту Ньюмана-Кеулса). Данные сравнения групп по ANOVA представлены в тексте

Fig. 1. Behavioral parameters in the light-dark test in groups of rats kept under standard (St) conditions or under overcrowding (Oc) in control and during intranasal administration of Tactivin in a small (0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , T1) or a large (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , T2) dose. Groups of rats under St conditions: St (light blue column)—control group receiving saline; St + T1 (light green column)—Tactivin in a small dose; St + T2 (green column)—Tactivin in a large dose. Groups of rats kept under Oc conditions: Oc (blue column)—control receiving saline; Oc + T1 (beige column)—Tactivin in a small dose; Oc + T2 (orange column)—Tactivin in a large dose. Behavioral parameters: A) Number of light box entries; B) Time in the light box after leaving the dark box, s; C) Number of light box rears; D) Number of light box rears after the first exit from the dark box; E) Latency of the first peeping out from the dark box, s. Data are presented in mean+SEM: \*— $p < 0.2$ , \*— $p < 0.1$ , \*— $p < 0.05$ , compared with the St group; #— $p < 0.2$ , #— $p < 0.1$ , #— $p < 0.05$ , ##— $p < 0.01$  compared with the St+T1 group (comparison of groups based on the Newman-Keuls test). ANOVA-based comparative data for groups are presented in the text of the article

влияния на поведение крыс. Тактивин в обеих дозах не изменил поведение скученных крыс по всем показателям. То есть в тесте «свет-темнота» только малая доза Тактивина оказала влияние на поведение крыс, содержащихся в Ст условиях. Остальные группы, как в Ст условиях, так и при Ск, не отличались между собой.

#### *Тест «приподнятый крестообразный лабиринт»*

В тесте ПКЛ при проведении двухфакторного анализа ANOVA были получены следующие результаты.

Фактор «условия содержания» оказал влияние на латентный период выхода в ОР ( $F(1,51) = 4,875$ ,  $p < 0,05$ ), число актов груминга ( $F(1,51) = 6,681$ ,  $p < 0,05$ ) и среднюю длительность груминга ( $F(1,51) = 3,296$ ,  $p < 0,1$ ).

Фактор «введение Тактивина» оказал влияние на число пересечений квадратов ( $F(2,51) = 7,659$ ,  $p < 0,01$ ), число выходов в центр ( $F(2,51) = 4,152$ ,  $p < 0,05$ ), длительность пребывания в центре ( $F(2,51) = 2,973$ ,  $p = 0,05$ ), число заходов в ЗР ( $F(2,51) = 3,025$ ,  $p < 0,1$ ), длительность пребывания в ЗР ( $F(2,51) = 4,718$ ,  $p = 0,01$ ), латентный период выхода в ОР ( $F(2,51) = 2,640$ ,  $p < 0,1$ ), число выходов в ОР ( $F(2,51) = 5,203$ ,  $p < 0,01$ ) и длительность пребывания в них ( $F(2,51) = 7,197$ ,  $p < 0,01$ ), количество ( $F(2,51) = 5,898$ ,  $p < 0,01$ ) и длительность выглядываний из ЗР ( $F(2,51) = 3,422$ ,  $p < 0,05$ ), количество свешиваний ( $F(2,51) = 2,572$ ,  $p < 0,1$ ), длительность груминга ( $F(2,51) = 3,268$ ,  $p < 0,05$ ) и среднюю продолжительность периодов неподвижности ( $F(2,51) = 6,247$ ,  $p < 0,01$ ).

Взаимодействия факторов не выявлено.

Результаты исследования эффектов обеих доз Тактивина на показатели поведения в тесте ПКЛ у крыс, содержащихся в стандартных или скученных условиях, представлены на рисунке 2.

Были выявлены следующие отличия между группами крыс, содержащихся в Ст условиях. Группа Ст + Т1 отличалась от группы Ст (контроль) только большим числом выглядываний из ЗР ( $p < 0,2$ ). В группе Ст + Т2, по сравнению с группой Ст, было меньшим число пересечений квадратов, а большими — средняя длительность груминга ( $p < 0,2$ ) и периода неподвижности ( $p < 0,2$ ). Кроме того, группа Ст+Т2 отличалась на уровне  $p < 0,2$  от группы Ст + Т1 по ряду показателей. В ней были меньшими число выглядываний, но большими средняя длительность акта груминга, общее и среднее время акта неподвижности. То есть эта группа была более тревожной, чем группы Ст и Ст + Т1.

Группа Ск отличалась от всех нескученных групп (Ст, Ст + Т1, Ст + Т2) увеличением дли-

тельности пребывания в ОР и числа актов груминга. В ней было меньшим время пребывания в ЗР, по сравнению с группами Ст + Т1 ( $p < 0,2$ ) и Ст + Т2. По сравнению с группой Ст + Т1, в группе Ск на уровне  $p < 0,2$  было большим число выходов в ОР. По сравнению с группой Ст + Т2 в группе Ск было больше пересечений квадратов и выходов в центр ( $p < 0,2$ ), меньше среднее время акта груминга, а также общей длительности ( $p < 0,2$ ) и среднего времени периода неподвижности. То есть в группе Ск наблюдалась активация поведения по двум показателям по сравнению с группой Ст, и по целому ряду показателей по сравнению с группами, получавшими Тактивин в Ст условиях. Вероятно, эти данные свидетельствуют о развитии ажитированной тревожности в ПКЛ у группы Ск на четвертый день Ск, по сравнению с группами крыс, содержащихся в Ст условиях. Картина этого поведения существенно отличается от повышенной тревожности в принятом понимании в группе Ст + Т2.

В группе Ск + Т1 (скученные крысы, получавшие Тактивин в малой дозе), латентный период выхода в ОР был большим, чем у остальных пяти групп, время пребывания в ОР было меньшим, чем в группе Ск, число выглядываний было большим на уровне  $p < 0,2$ , чем в группах Ст и Ск; на уровне  $p < 0,2$  число актов груминга было большим, чем в группе Ст + Т2 и меньшим, чем в группе Ск, а среднее время периода неподвижности — меньшим, чем в группе Ст + Т2.

В группе Ск + Т2 (скученные крысы, получавшие Тактивин в большой дозе) число пересечений квадратов было меньшим, чем в группах Ст и Ск ( $p < 0,2$ ); время пребывания в ЗР было большим, чем в группе Ск; латентный период выходов в ОР был меньшим, чем в группе Ск + Т1, число выходов в ОР ( $p < 0,2$ ) и время пребывания в них были меньшими, чем в группе Ск; число актов груминга было меньшим, чем в группе Ск, а среднее время груминга — меньшим, чем в группе Ст + Т2 ( $p < 0,2$ ). При этом на уровне  $p < 0,2$  время неподвижности было большим, чем в группах Ст + Т1 и Ск, а среднее время акта неподвижности — большим, чем в группе Ск.

Итак, в тесте ПКЛ поведение крыс на фоне обеих доз Тактивина в условиях Ск мало отличалось от поведения контрольных крыс в Ст условиях (группа Ст) по большинству показателей. Однако крысы из группы Ск + Т1 дольше других групп не выходили в ОР и чаще, чем крысы из групп Ст и Ск, выглядывали из ЗР, что говорит о повышенной тревожности. При этом число актов груминга и время в ОР снизились

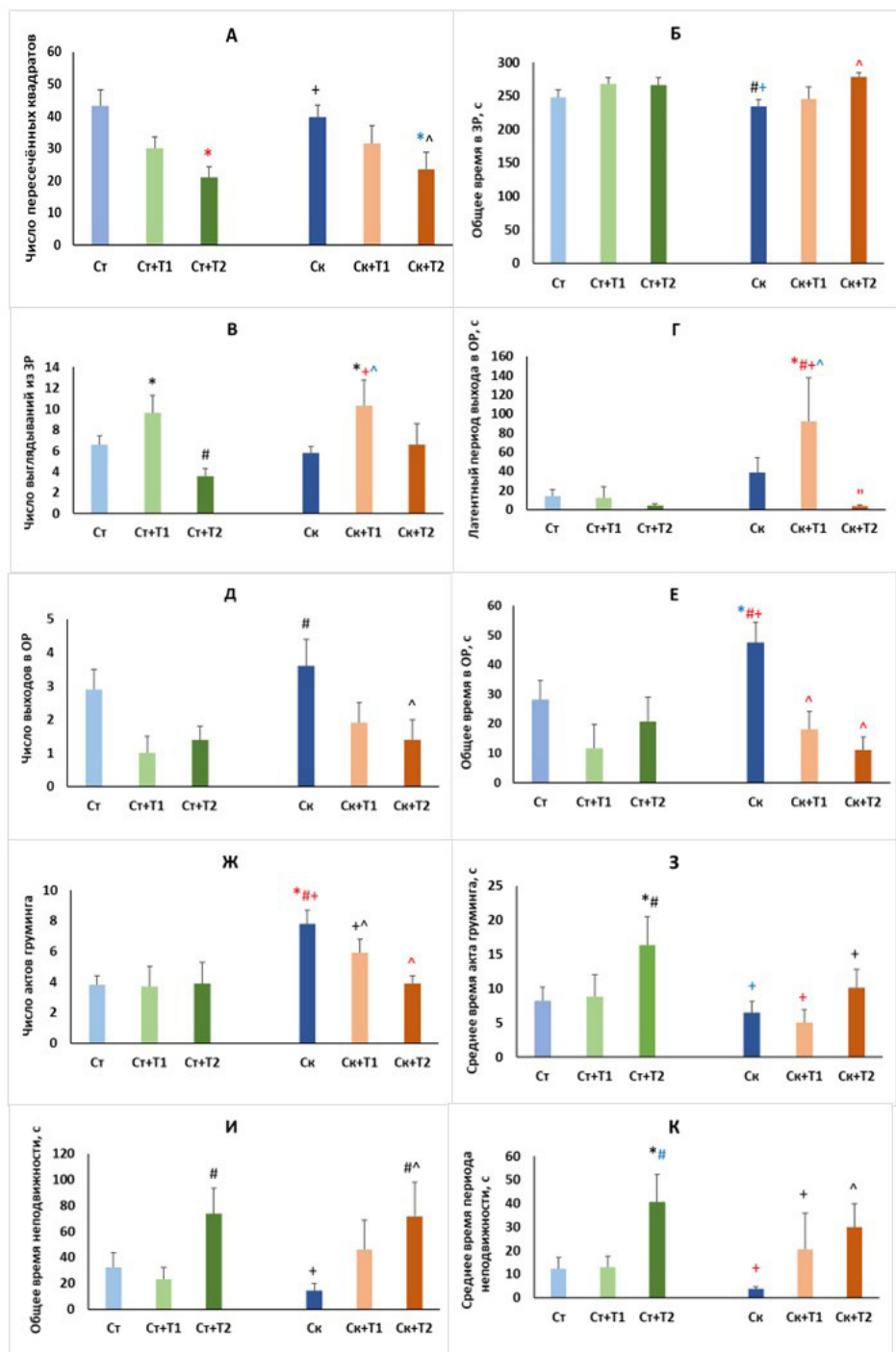


Рис. 2. Показатели поведения в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) у групп крыс, содержащихся в стандартных (Ст) условиях вивария или при скученности (Ск) в контролях и на фоне интраназального введения Тактивина в малой (0,25 мкг/кг, Т1) или большой (5 мкг/кг, Т2) дозах. Группы крыс при Ст условиях содержания: Ст (голубой столбик) — контроль; Ст + Т1 (светло-зеленый столбик) — на фоне введения Тактивина в малой дозе; Ст + Т2 (зеленый столбик) — на фоне введения Тактивина в большой дозе. Группы крыс при содержании в условиях Ск: Ск (синий столбик) — контроль; Ск + Т1 (бежевый столбик) — на фоне введения Тактивина в малой дозе; Ск + Т2 (оранжевый столбик) — на фоне введения Тактивина в большой дозе. Показатели поведения: А) число пересеченных квадратов; Б) время в закрытых рукавах (ЗР), с; В) число выглядываний из ЗР; Г) латентный период выхода в открытый рукав (ОР); Д) число выходов в ОР; Е) время в ОР, с; Ж) число актов груминга; З) среднее время акта груминга, с; И) время неподвижности, с; К) среднее время периода неподвижности, с. Данные представлены в mean±SEM: \* —  $p < 0,2$ , \* —  $p < 0,1$ , \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с группой Ст; # —  $p < 0,2$ , # —  $p < 0,05$  по сравнению с группой Ст + Т1; + —  $p < 0,2$ , + —  $p < 0,1$ , + —  $p < 0,05$  по сравнению с группой Ст + Т2, ^ —  $p < 0,2$ , ^ —  $p < 0,1$ , ^ —  $p < 0,05$ , по сравнению с группой Ск, « —  $p < 0,05$ , по сравнению с группой Ск + Т1 (сравнение групп по тесту Ньюмана — Кеулса). Данные сравнения групп по ANOVA представлены в тексте

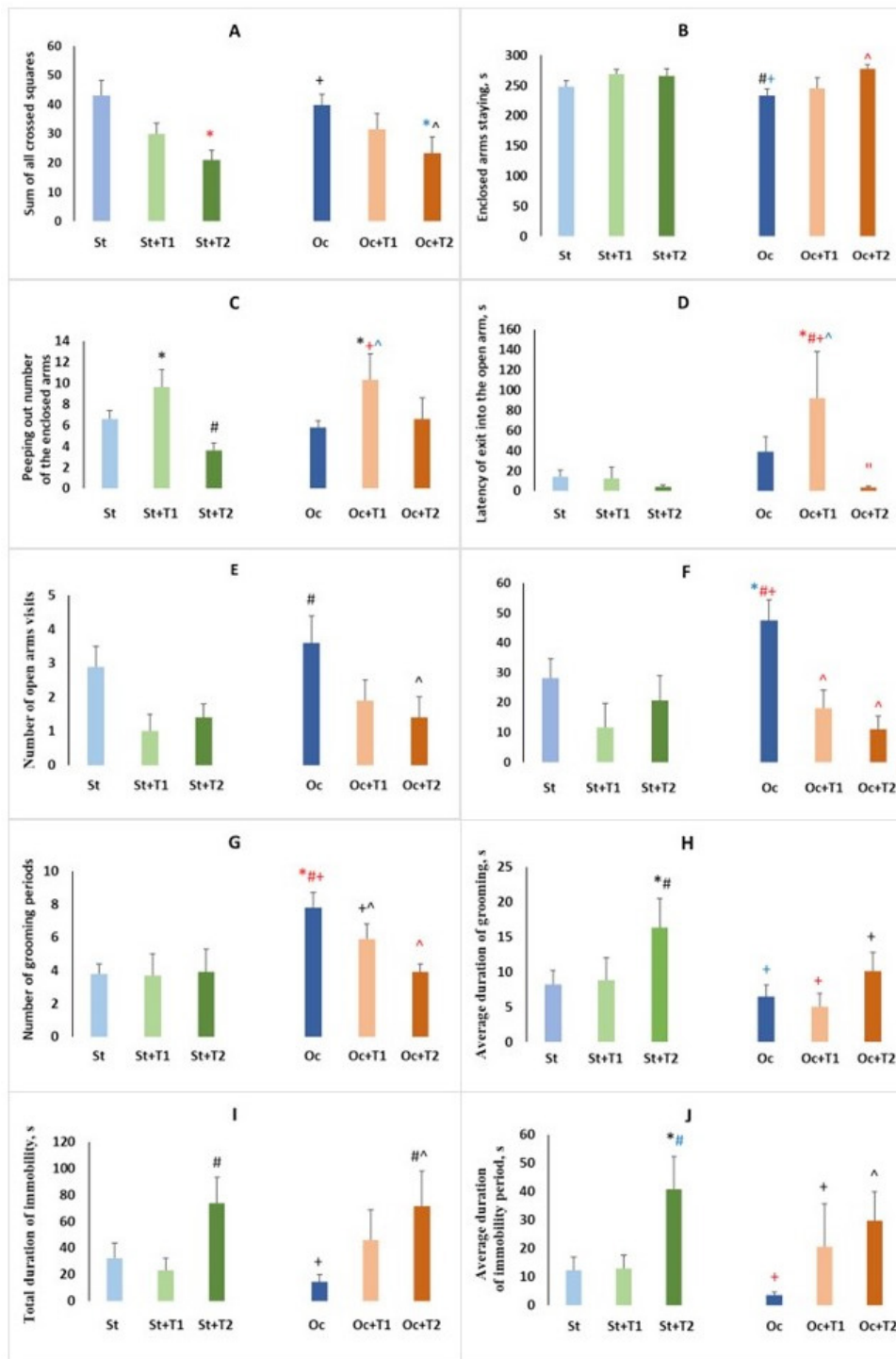


Fig. 2. Behavioral parameters in the evaluated plus maze test in groups of rats kept under standard (St) conditions or under overcrowding (Oc) in control and during intranasal administration of Tactivin in a small (0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , T1) or a large (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , T2) dose. Groups of rats under St conditions: St (light blue column)—control receiving saline; St + T1 (light green column)—Tactivin in a small dose; St + T2 (green column)—Tactivin in a large dose. Groups of rats kept under Oc conditions: Oc (blue column)—control receiving saline; Oc + T1 (beige column)—Tactivin in a small dose; Oc+T2 (orange column)—Tactivin in a large dose. Behavioral parameters: A) Number of crossed squares; B) Time spent in enclosed arms, s; C) Peepings-out from enclosed arms; D) Latency of exit into the open arms, s; E) Number of open arms visits; F) Overall time spent in open arms, s; G) Number of grooming periods; H) Average duration of grooming, s; I) Total duration of immobility, s; J) Average duration of immobility, s. Data are presented in mean+SEM: \*— $p < 0.2$ , \*— $p < 0.1$ , \*— $p < 0.05$ , compared with the St group; #— $p < 0.2$ , #— $p < 0.05$  compared with the St + T1 group; +— $p < 0.2$ , +— $p < 0.1$ , +— $p < 0.05$  compared with the St + T2 group, ^— $p < 0.2$ , ^— $p < 0.1$ , ^— $p < 0.05$ , compared with the Oc group; #^— $p < 0.05$ , compared with the Oc + T1 group (comparison of groups based on the Newman-Keuls test).

ANOVA-based comparative data for groups are presented in the text of the article



по сравнению со скученным контролем, достигая показателей нескученного контроля. Группа Ск + Т2 по поведению не отличалась от группы Ст, но по ряду показателей отличалась от группы Ск.

Таким образом, в тесте ПКЛ в Ст условиях на фоне Тактивина в малой дозе увеличивалось число выглядываний из ЗР, а в большой дозе — снижалась двигательная активность и увеличивалось среднее время акта груминга, что говорит о повышенной тревожности. При Ск у крыс увеличивалось время пребывания в ОР и число актов груминга, что свидетельствует об активации поведения. Эти показатели при Ск не отличались от нескученного контроля на фоне обеих доз Тактивина. По другим показателям малая доза Тактивина практически не изменяла поведение скученных крыс. На фоне большой дозы препарата поведение крыс отличалось по ряду показателей от скученного контроля и в большей степени, чем на фоне малой дозы, приближалось к поведению контрольных крыс при стандартном содержании. То есть в тесте ПКЛ разные дозы Тактивина оказывали разное влияние на группы крыс как при стандартном, так и при скученном их содержании.

### Обсуждение результатов

В состав Тактивина, который использовали в настоящей работе, входят пептиды из тимуса крупного рогатого скота. Эти пептиды являются индукторами интерферонов (ИФН) (Smirnov 2003), в частности, ИФН-альфа, который считают одним из важнейших цитокинов в нейроиммунной регуляции. Поскольку в больших дозах ИФН-альфа может приводить к тяжелым неврологическим и психическим расстройствам вплоть до депрессии и суицида (Wichers et al. 2007), в нашей многолетней работе было исследовано влияние на нервную систему только малых и средних доз этого препарата. Ранее мы показали, что при интраназальном ежедневном введении малой (50 МЕ/кг) и средней (8000 МЕ/кг) доз человеческого лейкоцитарного ИФН-альфа может изменяться поведение крыс в тестах на тревожность как при стандартном, так и при непродолжительном (десять дней) скученном их содержании (Loginova et al. 2014). В настоящей работе мы при тех же условиях эксперимента исследовали влияние другого нейроиммуномодулятора Тактивина в малой (0,25 мкг/кг) и большой (5 мкг/кг) дозах на поведение крыс в тех же тестах — «открытое поле», «свет-темнота», ПКЛ. Поскольку ранее мы показали,

что социальный стресс скученного содержания приводит к снижению интерферонового статуса у крыс (Loseva et al. 2013), то гипотетически введение ИФН-альфа и/или его индуктора Тактивина может снижать негативные последствия влияния скученности на организм. Анализируя данные тестов на тревожность на фоне ИФН-альфа (Loginova et al. 2014) и Тактивина в настоящем исследовании у крыс при стандартном и скученном содержании, можно сделать вывод, что оба препарата могут изменять поведение этих в тестах у крыс при разных условиях их содержания, но изменения эти имеют свои особенности. Корректирующее, нормализующее действие на поведение крыс в тестах на тревожность при стрессе скученного содержания оказывает как ИФН-альфа (в большей степени в малой дозе), так и Тактивин (в обеих дозах). Но оба препарата в обеих дозах могут изменять поведение крыс и при их стандартном содержании. Поэтому применять ИФН-альфа и его индуктор Тактивин без необходимости при отсутствии стрессового воздействия нецелесообразно и даже опасно, так как такой прием может привести к возбуждению или торможению поведенческих реакций.

Имеются только единичные работы, посвященные исследованию влияния Тактивина на поведение животных в тестах на тревожность при их содержании в стандартных условиях вивария. Так, при интраназальном введении Тактивина в дозе 5 мкг/кг беспородным крысам в течение пяти дней в круглом открытом поле во втором тестировании по сравнению с первым (до введения препаратов) наблюдали снижение числа посещений периферической зоны арены и норковых реакций (Olkhovik, Novoseleckaya 2015), то есть двигательная и исследовательская активность уменьшилась. В другой работе было показано, что при внутрибрюшинном введении Тактивина в течение десяти дней в дозе 0,5 мг/кг наблюдали снижение тревожности у крыс в тесте открытое поле — увеличивалось число выходов в центр и усиливалась исследовательская активность (Kuz'menko, Kiseleva 2011). В наших же экспериментах у групп крыс Вистар, содержащихся в стандартных условиях и получавших Тактивин в дозах 0,25 мкг/кг и 5 мкг/кг в течение восьми дней, различий по показателям поведения в тесте «открытое поле» по сравнению с контролем не наблюдали. Если же препараты вводили 17 дней, то обе дозы Тактивина приводили к уменьшению числа периодов неподвижности, а малая доза — к усилению исследовательской активности (норковые реакции),

то есть тревожность снижалась, как и в приведенной работе.

Работ по воздействию Тактивина на поведение в тестах на тревожность у крыс, содержащихся в условиях скученности, которая является моделью психосоциального стресса, в известной нам литературе обнаружить не удалось. Однако на других моделях стрессов анксиолитический эффект Тактивина был выявлен. Например, при выработке условного рефлекса активного избегания тока у крыс уменьшалось число межсигнальных побегов под действием Тактивина, который вводили внутрибрюшинно в дозе 0,5 мг/кг в течение пяти дней (Novoseletskaya et al. 2015a). Кроме того, у крыс, которым по той же схеме вводили Тактивин, после непродолжительного (3 и 12 часов) иммобилизационного стресса увеличивался порог болевой чувствительности в тесте «отдергивание хвоста» (Novoseletskaya et al. 2014). Анксиолитический эффект Тактивина был показан на стрессорных моделях «подвешивание за хвост» и «тесте отчаяния» в бассейне Порсолта при такой же схеме введения препарата крысам (Novoseletskaya et al. 2012). В настоящей работе несмотря на то, что мы применяли гораздо меньшие дозы Тактивина, чем в вышеописанных работах, также был показан анксиолитический эффект этого препарата при психосоциальном стрессе скученности у крыс в тестах «открытое поле» (доза 0,25 мкг/кг) и ПКЛ (дозы 0,25 мкг/кг и 5 мкг/кг). В открытом поле у животных нормализовались двигательная и исследовательская активности, сниженные к 11 дню скученности, а в ПКЛ к контрольным значениям приходил груминг и поведение в открытых рукавах, которые активизировались в скученном контроле на четвертый день скученности.

### Заключение

Результаты настоящей работы показали, что в стандартных условиях содержания Тактивин в малой (0,25 мкг/кг) и большой (5 мкг/кг) дозах снижал число периодов неподвижности в тесте «открытое поле» (17 дней введения), в малой дозе — увеличивал двигательную активность в тесте «свет-темнота» и оказывал активирующее воздействие на исследовательскую активность крыс в тестах «открытое поле» и «свет-темнота», а также на эмоциональность в ПКЛ (десять дней введения), а в большой дозе — тормозил двигательную активность и активировал груминг в ПКЛ.

При скученности (11 дней) в открытом поле у крыс снижалась двигательная и исследовательская (норковые реакции) активность, а в ПКЛ (четыре дня) активировался груминг и поведение в открытых рукавах. Эти показатели в открытом поле нормализовались под действием Тактивина в малой дозе, а в ПКЛ — в малой и большой дозах. То есть показано корректирующее влияние обеих доз Тактивина на нарушенное при скученности поведение.

У скученных крыс в открытом поле Тактивин в малой дозе увеличивал исследовательскую активность (второй день скученности — стойки, 11 день — выходы в центр) и груминг (11 день), а в большой дозе в ПКЛ (четвертый день) снижал двигательную активность и увеличивал тревожность, по сравнению с контролями без введения препарата. Таким образом, Тактивин в малой дозе активировал, а в большой дозе тормозил некоторые показатели поведения, не измененные при скученности.

Мы считаем, что Тактивин может быть использован для коррекции поведения, нарушенного при социальном стрессе скученности, но с осторожностью, так как в данной работе в малой дозе он активировал исследовательскую активность и груминг (открытое поле), а в большой дозе тормозил двигательную активность и увеличивал тревожность (ПКЛ) — показатели поведения крыс, не измененные при скученности. Введение Тактивина здоровым крысам может изменить нормальные показатели поведения. Так, у крыс, содержащихся в стандартных условиях, Тактивин в малой дозе активировал двигательную и исследовательскую активность («открытое поле» и «свет-темнота»), а также эмоциональность (ПКЛ), а в большой дозе — активировал («открытое поле») или тормозил двигательную активность и увеличивал груминг (ПКЛ). С учетом полученных данных возможны неблагоприятные побочные эффекты Тактивина у людей, для их исключения требуются дополнительные исследования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

### Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

### Соответствие принципам этики

Процедуры выращивания животных и протоколы экспериментов были одобрены Комиссией по этике Института ВНД и НФ РАН, эксперименты выполняли в соответствии с требованиями Директивы Совета Европейского парламента по защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (2010/63EU).

### Ethics Approval

Animal husbandry and experimental protocols were approved by the Ethics Commission of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences; the experiments were performed in accordance with the Requirements of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes.

### Вклад авторов

а. Лосева Елена Владимировна — идея работы и планирование эксперимента, сбор и обработка поведенческих данных, написание рукописи;

б. Крючкова Алина Викторовна — подготовка разных доз и интраназальное введение кры-

сам препаратов, сбор и обработка поведенческих данных;

с. Логинова Надежда Александровна — подготовка разных доз и интраназальное введение крысам препаратов, сбор и обработка поведенческих данных;

д. Потехина Анастасия Александровна — сбор и обработка поведенческих данных, редактирование рукописи;

е. Иноземцев Анатолий Николаевич — идея работы и планирование эксперимента, редактирование рукописи.

### Author Contributions

a. Elena V. Loseva developed the research concept and planned the experiment; collected and processed the behavioral data; drafted the manuscript;

b. Alina V. Kryuchkova prepared different doses and performed intranasal administration of drugs to rats; collected and processed the behavioral data;

c. Nadezhda A. Loginova prepared different doses and performed intranasal administration of drugs to rats; collected and processed the behavioral data;

d. Anastasiia A. Potekhina collected and processed the behavioral data; edited the manuscript;

e. Anatoliy N. Inozemtsev developed the research concept and planned the experiment; edited the manuscript.

### Список сокращений

ИФН-альфа — интерферон-альфа, ЗР — закрытый рукав, МК — медиальные квадраты, ОР — открытый рукав, ПК — периферические квадраты, ПКЛ — приподнятый крестообразный лабиринт, Ск — скученность, Ст — стандартное содержание, СО — светлый отсек, ТО — темный отсек, ЦК — центральные квадраты.

### List of Abbreviations

CS—central squares; EA—enclosed arm; DB—dark box; IFN-alpha—interferon-alpha; LB—light box; MS—medial squares; Oc—overcrowding; OA—open arm; PS—peripheral squares; EPM—elevated plus maze; St—standard.

### References

- Akmaev, I. G., Grinevich, V. V. (2001) From neuroendocrinology to neuroimmunoendocrinology. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 131, no. 1, pp. 15–23. <https://doi.org/10.1023/A:1017566226140> (In English)
- Kiseleva, N. M., Novoseletskaya, A. V., Zimina, I. V. et al. (2009) Effect of tactivin on functional disturbances in avoidance reaction in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 147, no. 1, pp. 70–72. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0446-x> (In English)
- Kuz'menko, L. G., Kiseleva, N. M. (2011) Timus i stress v klinike i eksperimente [Thymus and stress in the clinic history and experiment]. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina — RUDN Journal of Medicine*, no. 3, pp. 89–94. (In Russian)
- Loginova, N. A., Sarkisova, K. Yu., Kurskaya, O. V, et al. (2012) Effects of intranasal administration of interferon-alpha on rat behavior. In: M. Sebastian, N. Ninan, A. K. Haghi (eds.). *Nanomedicine and Drug Delivery*. Toronto; New Jersey: Apple Academic Press Publ., pp. 168–177. (In English)



- Loseva, E. V. (2021) Psichosotsial'nyj stress perenaselennosti (skuchennosti): negativnye posledstviya dlya organizma cheloveka i gryzunov [Psychosocial stress of overpopulation (crowding): Negative consequences for the human body and rodents]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 33–40. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-33-40> (In Russian)
- Loseva, E. V., Loginova, N. A., Mezentseva, M. V. et al. (2013) Immunological parameters of the blood and monoamine content in the brain of rats during long-term overcrowding. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 155, no. 4, pp. 470–473. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2181-6> (In English)
- Loseva, E. V., Loginova, N. A., Sarkisova, K. Y. et al. (2018) Behavioral symptoms of anxiety and depression and brain monoamine contents in rats after chronic intranasal administration of interferon- $\alpha$ . *Neuroscience Behavior Physiology*, vol. 48, no. 8, pp. 954–962. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0655-8> (In English)
- Loseva, E. V., Mezentseva, M. V., Russu, L. I. et al. (2016) Suppression of cytokine synthesis in spleen and brain and small changes in c-fos expression in rat brain after intranasal administration of single-walled carbon nanotubes. *Nanotechnologies in Russia*, vol. 11, no. 3-4, pp. 237–246. <https://doi.org/10.1134/S1995078016020129> (In English)
- Novoseletskaya, A. V., Inozemtsev, A. N., Kiseleva, N. M. et al. (2012) Vliyanie preparata peptidov timusa (taktivina) na uroven' trevozhnosti krysa [Influence of thymic peptides preparation (t-activin) on anxiety level in rats]. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina — RUDN Journal of Medicine*, no. 3, pp. 12–15. (In Russian)
- Novoseletskaya, A. V., Kiseleva, N. M., Zimina, I. V. et al. (2014) The effect of tactivin on analgesia induced by acute and chronic immobilization. *Doklady Biological Sciences*, vol. 458, no. 1, pp. 275–277. <https://doi.org/10.1134/S0012496614050093> (In English)
- Novoseletskaya, A. V., Kiseleva, N. M., Zimina, I. V. et al. (2015a) Thymus polypeptide preparation tactivin restores learning and memory in thymectomized rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, no. 5, pp. 623–625. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-3030-6> (In English)
- Novoseletskaya, A. V., Kiseleva, N. M., Zimina, I. V. et al. (2015b) Stress-protective effect of thymic peptides. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 158, no. 6, pp. 753–755. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2854-4> (In English)
- Olkhovik, A. Yu., Novoseletskaya, A. V. (2015) Vliyanie intranazal'nogo vvedeniya peptidov timusa na povedenie i obuchenie krysa [Influence of intranasal introduction thymus peptides for behavior and training in rats]. *Medline.ru. Rossijskij biomeditsinskij zhurnal*, vol. 16, pp. 1106–1117. (In Russian)
- Smirnov, V. S. (2003) Peptidy timusa i peptidnye timomimetiki [Thymus peptides and peptide thymomimetics]. In: V. S. Smirnov (ed.). *Klinicheskaya farmakologiya timogena [Clinical pharmacology of thymogen]*. Saint Petersburg: Tsitomed Publ., pp. 13–19. (In Russian)
- Wichers, M. C., Kenis, G., Koek, G. H. et al. (2007) Interferon- $\alpha$ -induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 62, no. 2, pp. 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.09.007> (In English)