ПОВЫШЕННАЯ АГРЕССИВНОСТЬ КРЫС, ВЫЗВАННАЯ НЕОНАТАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ IV ДИПРОТИНА А, СОХРАНЯЕТСЯ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

Хлебникова Н.Н., Ширенова С.Д., Крупина Н.А.

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия
nanikh@yandex.ru

В наших предыдущих исследованиях показано, что ингибитор пролинспецифической пептидазы дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV, ЕС 3.4.14.5) дипротин А в условиях введения в постнатальные дни 5-18 (ПНД 5-18) приводят к развитию смешанного тревожно-депрессивного состояния, отягощенного развитием стресс-провоцируемой агрессивности, у крыс подросткового возраста (возраст 1 мес.) и взрослых животных (возраст 2 и 3 мес.) [1]. Новая модель тревожно-депрессивного состояния соответствует критерию «внешней схожести», прогностическому и конструкционному критериям валидности [2, 3]. На этой модели связь измененного психоэмоционального статуса крыс с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси) по показателю повышения уровня кортикостерона в сыворотке крови была выявлена у двухмесячных крыс [3]. Для валидации модели актуально требование длительной сохранности эмоционально-мотивационных расстройств.

Цель настоящего исследования - оценить в динамике взросления особенности, воспроизводимость и стойкость нарушений эмоционально-мотивационного поведения у крыс, подвергнутых действию дипротина А в ПНД 5-18, и сопоставить эти изменения в поведении с состоянием ГГА-оси.

Методика. Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016, и ГОСТ 33215-2014, 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» под контролем Этического комитета ФГБНУ «НИИОПП». По одной схеме проведено две серии экспериментов. Крысам опытной группы вводили трипептид дипротин А в дозе (H-Ile-Pro-Ile-OH, MB 341.45, Sigma-Aldrich, USA) ежедневно, в ПНД 5-18, внутривентриально, в дозе 2 мг/кг, в объеме 0.1 мл на 10 г массы тела. Крысы контрольной группы получали инъекции физиологического раствора. Поведение крыс в возрасте 2 и 7 мес. оценивали по следующим тестам: автоматизированное «Открытое поле» (локомоции), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (тревожность) с видеорегистрацией поведения, тест принудительного плавания (депрессивно-подобное поведение), тест социального взаимодействия (в течение трех дней до проведения теста животных содержали в социальной изоляции – стресс-провокация). Уровень кортикостерона в крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводили с использованием ONE и TWO WAY ANOVA и U-теста Mann-Whitney.

Результаты. Ингибитор ДПП-IV индуцировал длительные эмоционально-мотивационные нарушения, которые у семимесячных крыс сохранялись в виде повышенной стресс-провоцируемой агрессивности (в двух сериях) и депрессивности (только в одной из серий). Нарушения в поведении сопровождались повышением уровня кортикостерона в сыворотке крови (признак активации ГГА-оси).

Закключение. Данные поддерживают оригинальные представления об участии ДПП-IV в развитии смешанных эмоционально-мотивационных расстройств и свидетельствуют о вовлеченности данной пептидазы в генез повышенной агрессии.

Литература.

1. Krupina N.A., Khlebnikova N.N. J. Behav. Brain. Sci. 2016; 6(4): 167-183. Pub. Date: April 15, 2016. DOI: 10.4236/jbbs.2016.64018.
2. Belzung C., Lemoine M. Biol. Mood. Anxiety Disord. 2011; 1(1): 9. DOI: 10.1186/2045-5380-1-9.
3. Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Патол. физиол. эксперим. тер. 2017; 61 (4): 4-12.

THE INCREASED RAT AGGRESSIVENESS INDUCED BY NEONATAL EXPOSURE TO THE INHIBITOR OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV DIPROTIN A REMAINS FOR A LONG TIME

Khlebnikova N.N., Shirenova S.D., Krupina N.A.

**Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Moscow, Russia
nanikh@yandex.ru**

Recently, we have shown that the inhibitor of the proline-specific peptidase dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5) diprotin A when administered on the second - third postnatal week (postnatal days, PND, 5-18) induces a mixed anxiety-depressive state with disinhibited aggression upon mild stress provocation in adolescent rats (one-month-old) and adult animals (two- and three-month-old) [1]. The new model of mixed anxiety-depression-like disorder meets the criteria of face, predictive and construct validity [2, 3]. In this model, the relationship between the altered psycho-emotional status of rats and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) as judged by an increase in serum corticosterone level was shown in two-month-old rats [3]. To validate the model, the requirement of long-term persistence of emotional-motivational disorders is relevant.

The purpose of this study was to assess the peculiarities, reproducibility, and persistence of emotional and motivational disorders in rats exposed to diprotin A in PND 5-18 and to compare these behavioral alterations with the HPA-axis activity.

Methods. All procedures were performed in accordance with the Rules of Good Laboratory Practices in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health Care of the Russian Federation № 199n of 01.04.2016), and GOST 33215-2014, 33216-2014 “Guidelines for accommodation and care of animals” under the control of the Ethics Committee of the Institute of General Pathology and Pathophysiology.

Two series of experiments were performed under the same scheme. The DPP-IV inhibitor diprotin A (H-Ile-Pro-Ile-OH, MW 341.45, Sigma-Aldrich, USA) was intraperitoneally administered to the male Wistar rat pups on PND 5 – 18 once daily at 0.1 ml per 10 g body weight. The control rats were injected with saline. The behavior in rats aged two and seven months was evaluated using the following tests: automated “Open field” (locomotion), “Elevated plus maze” (anxiety) with video recording of behavior, Forced Swimming test (depression-like behavior), Social Contact test (for three days before testing, animals were kept in social isolation - stress provocation). Serum corticosterone concentrations were measured using ELISA. Statistical analysis was performed using ONE and TWO WAY ANOVA and Mann-Whitney U-test.

Results. DPP-IV inhibitor diprotin A induced long-lasting emotional and motivational alterations, which persisted in the seven-month-old rats, appearing as increased stress-provoked aggression (in two series) and depression-like behavior (only in one of the series). Behavioral alterations were accompanied by an increase in serum corticosterone levels (a sign of HPA-axis activation).

Conclusion. The data support the original ideas on the participation of DPP-IV in the development of mixed emotional and motivational disorders and testifies to the involvement of this peptidase in the genesis of increased aggression.

References.

1. Krupina N.A., Khlebnikova N.N. J. Behav. Brain. Sci. 2016; 6(4): 167-183. Pub. Date: April 15, 2016. DOI: 10.4236/jbbs.2016.64018.
2. Belzung C., Lemoine M. Biol. Mood. Anxiety Disord. 2011; 1(1): 9. DOI: 10.1186/2045-5380-1-9.
3. Khlebnikova N.N., Krupina N.A. Patol Fiziol Eksp Ter. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2017; 61 (4): 4-12. (in Russ). DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8517