

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-092.9

Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты при введении кормящим крысам изменяют развитие экспериментального тревожно-депрессивного состояния у крысят, подвергнутых действию дипротина А на второй — третьей неделях после рождения

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) относятся к группе гиполипидемических препаратов, проявляют свойства антиоксидантов и применяются в клинике для вторичной профилактики ряда заболеваний. Исследуются эффекты омега-3 ПНЖК на течение стресс-индуцированных и эндогенных депрессивных состояний. Ранее нами показано, что синтетические ингибиторы пролилэндопептидазы (ПЭП; ЕС 3.4.21.26) проявляют свойства антидепрессантов на разных экспериментальных моделях эмоционально-мотивационных расстройств. Известно, что омега-3 ПНЖК являются ингибиторами ПЭП. **Цель** настоящей работы — изучение влияния препарата Омакор (Abbot, Германия), содержащего омега-3 ПНЖК, в условиях его введения кормящим крысам Вистар, на эмоционально-мотивационное поведение потомства с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, вызванным действием ингибитора дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV; CD 26; ЕС 3.4.14.5) дипротина А в постнатальные дни (ПНД) 5—18 (вторая — третья недели постнатального развития). **Методика.** Использованы общепринятые методы оценки эмоционально-мотивационного поведения животных и сенсомоторной реактивности. Омега-3 ПНЖК вводили крысам в период лактации перорально в дозе 0,3 г/кг в течение 28 дней, начиная со следующего после родов дня. Дипротин А вводили системно в дозе 2 мг/кг. **Результаты.** Омега-3 ПНЖК в условиях их приема крысами-самками в период вскармливания предотвращали развитие депрессивноподобного поведения у крысят подросткового возраста, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А, и способствовали формированию антидепрессивного фенотипа у крысят контрольной группы. Однако в указанных условиях омега-3 ПНЖК увеличивали тревожность и не предотвращали повышение агрессивности у крысят с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, а также повышали тревожность и провоцируемую стрессом агрессивность у контрольных крысят. **Заключение.** Результаты работы поддерживают гипотезу об участии пролинспецифических пептидаз ДПП-IV и ПЭП в механизмах развития эмоционально-мотивационных нарушений и расширяют представления о спектре действия омега-3 ПНЖК.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, ингибитор дипептидилпептидазы-IV, дипротин А, экспериментальное тревожно-депрессивное расстройство, крысы.

Для цитирования: Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты при введении кормящим крысам изменяют развитие экспериментального тревожно-депрессивного состояния у крысят, подвергнутых действию дипротина А на второй — третьей неделях после рождения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 9—19.

Для корреспонденции: Крупина Наталья Александровна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы, e-mail: krupina-na@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Благодарность. Авторы выражают благодарность научному сотруднику ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Н.В. Трусову за консультации по методике применения препарата Омакор в эксперименте.

Поступила 11.10.2016

Krupina N.A., Khlebnikova N.N.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids when administered to lactating rats modify the development of experimental anxiety-depressive state in the rat pups exposed to the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor diprotin A on the second — third weeks after the birth

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) belong to the hypolipidemic drugs, exhibit antioxidant properties and are used in the clinic for secondary prevention of several diseases. The effects of omega-3 PUFAs on the course of the stress-induced and endogenous depression are under investigation. We have previously demonstrated that synthetic inhibitors of prolyl endopeptidase (PEP; EC 3.4.21.26) exhibit antidepressant-like properties in different experimental models of emotional and motivational disorders. It is known that omega-3 PUFAs show PEP inhibitory activity. **The purpose** of this work was to study the effects of the drug Omacor (Abbot, Germany) containing omega-3 PUFAs, when administered to the lactating Wistar rats, on the emotional and motivational behavior of the offspring with the experimental anxiety-depressive disorder caused by the inhibitor of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV; CD 26; EC 3.4.14.5) diprotin A on postnatal day (PND) 5—18 (second — third weeks of postnatal development). **Methods.** We used conventional methods of assessing the emotional and motivational behavior and sensorimotor reactivity in animals. Omega-3 PUFAs were administered to lactating rats at a dose 0.3 g / kg, per os, for 28 days starting from the next day after the birthing. Diprotin A was administered systemically at a dose of 2 mg/kg. **Results.** Omega-3 PUFAs when administered to the lactating females, prevented the development of depressive-like behavior in adolescent rats neonatally exposed to DPP-IV inhibitor diprotin A, and contributed to the formation of antidepressive phenotype in control rats. However, under these circumstances, the omega-3 PUFAs increased anxiety and did not prevent an increase in aggression in rats with the experimental anxiety-depressive disorder and increased anxiety and stress-provoked aggression in the controls. **Conclusion.** The results support the hypothesis on the involvement of proline-specific peptidases DPP-IV and PEP in the mechanisms of emotional and motivational disturbances and expand the spectrum of omega-3 PUFAs action.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids; inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, diprotin A, experimental anxiety-depressive disorder, rats.

For citation: Krupina N.A., Khlebnikova N.N. Omega-3 polyunsaturated fatty acids when administered to lactating rats alter the development of experimental anxiety-depressive state in the rat pups exposed to the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor diprotin A on the second — third weeks after the birth. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 9—19. (in Russ).

For correspondence: Nataliya N. Krupina, Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher, «Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology»; 8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russian Federation, e-mail: krupina-na@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Acknowledgments. We thank Dr. N.V. Trusov from the Federal State Budgetary Institution of Science «Federal Research Centre of food, biotechnology and food safety», Moscow, Russia, who kindly consulted us on the method of application of the drug Omacor in the experiment.

Information about authors: Krupina N.A., <https://orcid.org/0000-0002-2462-899X>

Received 11.10.16

Введение

В последнее время много внимания уделяется изучению связи нарушений диеты, в частности, потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), с состоянием нервно-психического здоровья [1]. Омега-3 ПНЖК, относящиеся к группе гиполипидемических препаратов, не только используются для вторичной профилактики инфаркта миокарда [2], коррекции эндогенной гипертриглицеридемии [3] и лечения сахарного диабета [4], но, проявляя свойства антиоксидантов, являются эссенциальным

компонентом клеточной мембраны и относятся к ключевым факторам регуляции нейромедиации, нейрогенеза, ответа на стресс, нейровоспаления и эмоционального состояния [5]. Омега-3 ПНЖК играют важную роль в пре- и неонатальном развитии ЦНС, вносят вклад в становление когнитивной деятельности у детей и поддержание когнитивных функций у взрослых и стареющих особей [6]. В целом, признано, что омега-3 ПНЖК важны для сохранения психического здоровья и могут быть полезны для профилактики психопатологии. Однако до сих пор

многое остается неясным. Исследования эффектов омега-3 ПНЖК на течение стресс-индуцированных и эндогенных депрессивных состояний продолжаются [7—9].

Известно, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты являются ингибиторами пролилэндопептидазы (ПЭП, ЕС 3.4.21.26) [10]. В наших предыдущих работах показано, что синтетический ингибитор ПЭП бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопириролидин проявляет свойства антидепрессанта на разных моделях экспериментальных депрессивных и тревожно-депрессивных состояний [11—14], в том числе, на модели смешанного тревожно-депрессивного состояния, индуцированного у крыс подросткового возраста и взрослых особей действием синтетического ингибитора дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV, ЕС 3.4.14.5) метионил-2(S)-цианопириролидина на второй — третьей неделях постнатального развития. Недавно нами была разработана новая модель тревожно-депрессивного расстройства с сопутствующей скрытой агрессивностью у крыс, вызываемая путем введения крысам в раннем постнатальном периоде другого ингибитора ДПП-IV — трипептида дипротина А [15], являющегося, помимо прочего, субстратом данного фермента.

Цель настоящей работы заключалась в изучении эффектов омега-3 ПНЖК на эмоционально-мотивационное поведение крыс на модели экспериментального тревожно-депрессивного состояния, индуцированного неонатальным действием дипротина А. Проверено предположение о том, что добавление омега-3 ПНЖК в диету крыс-самок в период лактации может корректировать психоэмоциональные нарушения у потомства.

Методика

Работа проведена на 10 крысах-самках и их потомстве — 55 крысах-самцах популяции Вистар, выращенных в питомнике ФГБНУ «НИИОПП». Все процедуры проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г.

Крыс-самок после родов содержали вместе с потомством мужского пола (4—6 детенышей в помете) в стандартных условиях вивария с естественной смесью освещенности при свободном доступе к пище и воде. День родов считали нулевым постнатальным днем (ПНД). Начиная со следующего дня, кормящие самки опытной группы в течение 28 дней, вдобавок к стандартному рациону, получали раствор омега-3 ПНЖК перорально, один раз в сутки, в дозе 0,3 г/кг (препарат ОМАКОР, производитель —

Баннер Фармакапс Юроп Б.В., Нидерланды, выпускающий контроль качества — Abbott Products GmbH, Германия; содержит омега-3 ПНЖК: этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и этиловый эфир докозагексаеновой кислоты (ДГК) в соотношении 1,2:1, а также альфа-токоферол). Доза омега-3 ПНЖК с учетом коэффициента конверсии доз [16] соответствовала дозе 2,8 г для человека весом 60 кг, что соответствует рекомендованным для клинического применения дозам [17]. Для достижения требуемого объема препарат разводили в подсолнечном масле (ПМ) марки «Олейна», в состав которого входят насыщенные жирные кислоты и витамин Е. Контрольные самки для поддержания состава и калорийности дневного рациона получали по той же схеме в том же объеме ПМ, обогащенное альфа-токоферолом для достижения дозы витамина Е, соответствовавшей дозе, которую получали самки опытной группы. Половине детенышей крыс-самок опытной и контрольной групп в период с 5-го по 18-й ПНД включительно внутривентриально вводили дипротин А в дозе 2 мг/кг, оставшимся крыскам вводили физиологический раствор (ФР). На 29-й день после рождения крысят отделяли от матерей и помещали в клетки, сохраняя состав помета. Были сформированы 4 группы крыс: «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» (n = 15), «Омега-3 + ФР» (n = 14), «ПМ + дипротин А» (n = 14) и «ПМ + ФР» (n = 12, контроль). Исследование поведения проводили у животных в возрасте 1 и 2 мес.

Оценка

ориентировочно-исследовательской активности

Двигательную (горизонтальную) и исследовательскую (вертикальную) активность крыс оценивали в тесте автоматизированного «открытого поля» в системе «Opto-Varimex» («Columbus Instruments», США) по специализированной программе «Auto-Track». В звукоизолированной комнате с уровнем освещенности 42 люкса в течение 3 мин поминутно, а также суммарно за 3 мин наблюдения оценивали двигательную активность по длине пройденного пути в см, исследовательскую — по числу стоек. После каждого тестирования клетки тщательно мыли и проводили дезодорацию раствором этилового спирта.

Оценка уровня тревожности

Исследование уровня тревожности крыс в поднятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) проводили с помощью системы видеотрекинга VideoMot2 для автоматической видеорегистрации и анализа поведения грызунов со специализированным программным обеспечением и параллельной записью цифро-

вого видео по каждому животному на жесткий диск ПК в ходе эксперимента (TSE Systems GmbH, Germany).

Лабиринт из черного непрозрачного поливинилхлорида расположен на высоте 70 см от пола, имеет 2 открытых (не имеющих стенок) рукава (42 x 14 см) (ОР) и 2 закрытых стенками рукава (42 x 14 x 22 см) (ЗР), перпендикулярных друг другу, площадка в центре (Ц) имеет размеры 14 x 14 см; ОР имеют низкие бортики (1 см) для предотвращения падения животного. Обследование проводили при приглушенном верхнем свете, освещенность в центре лабиринта составляла 29 лк, в ОР — 36 лк, в ЗР — 2 лк. Крысу сажали в центр лабиринта мордой в сторону ОР, длительность теста составляла 5 мин. Фиксировали поведение животного по следующим параметрам:

- 1) время в ОР (мс, суммарно по двум ОР);
- 2) число посещений ОР (сумма числа заходов в оба ОР);
- 3) пробег в ОР (см, сумма по двум ОР);
- 4) время в ЗР (мс, суммарно по двум ЗР);
- 5) число посещений ЗР (сумма числа заходов в оба ЗР);
- 6) пробег в ЗР (см, сумма по двум ЗР);
- 7) общий пробег за время тестирования (см);
- 8) средняя скорость перемещения (см/с).

Рассчитывали предпочтение ОР и ЗР (% числа посещений ОР или ЗР от суммарного числа заходов в ОР + ЗР). В ПКЛ также оценивали стойки, которые, как правило, характеризуют исследовательскую активность, груминг, характеризующий эмоциональное напряжение, и свешивания из ОР (включая заглядывания за край ОР, — так называемые «сканирования»), которые расцениваются как поведение оценок риска у грызунов, а увеличение числа свешиваний из ОР интерпретируется как показатель снижения тревожности [18]. Для каждого из данных показателей оценивали число, суммарную длительность (мс) и латентное время первого появления (мс).

Оценка депрессивноподобного поведения

Оценку поведения проводили по методу Порсолта в модификации, как описано в работе [19]. Для тестирования крыс помещали в цилиндрический пластмассовый бак (высота 47 см, внутренний диаметр 35 см), заполненный водой на высоту 35 см, температура воды составляла 25—26°C. Фиксировали число и длительность периодов активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением и/или попыткой выбраться), пассивного плавания (слабые гребки одной-двумя лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобильности (отсутствие плавательных движений). Рассчиты-

вали ритмологический индекс депрессивности (ИД) по отношению числа самых коротких периодов иммобильности (до 6 с) к общему числу периодов активного плавания [15]. Длительность тестирования составляла 10 мин.

Оценка зоосоциального взаимодействия

Социальное взаимодействие оценивали в незнакомой крысам клетке из плексигласа (37,0 x 57,0 x 19,0 см) при красном свете, освещенность над центром клетки составляла 7 лк. По схеме эксперимента крысы в течение двух-трех дней до тестирования находились в клетках поодиночке. В течение 15 мин теста оценивали частоту и длительность активных неагрессивных и агрессивных социальных контактов. К активным неагрессивным социальным контактам относили обнюхивание, социальный груминг, залезание под или налезание на партнера, преследование, не заканчивавшееся проявлением агрессии. К агрессивным контактам относили преследование, переходящее в агрессивное взаимодействие, атаки/драки, укусы, агрессивный груминг (выкусывание/выгрызание шерсти партнера). Для характеристики взаимодействия использовали показатели латентности, суммарного числа и времени активных неагрессивных и агрессивных контактов.

У крыс в возрасте 1 мес. оценивали поведение в парах, состоявших из животных одной группы — опытной или контрольной. Животные в парах не были знакомы друг с другом, так как были выбраны из разных пометов, содержавшихся в разных клетках. Различие в весе составляло не более 10—15%. У взрослых крыс в возрасте 2 мес. пары были сформированы по другому принципу, так как не было возможности подобрать достаточное количество пар незнакомых друг с другом животных, относящихся к одной группе. В каждую пару входила крыса из экспериментальной или опытной группы и соответствовавшая ей по весу интактная крыса, которую не подвергали никаким воздействиям в раннем постнатальном периоде, но содержали изолированно от других особей за 2—3 дня до тестирования. В этом случае за поведением каждого из животных во время тестирования наблюдали индивидуально. После каждой пары клетку тщательно мыли и проводили дезодорацию этиловым спиртом.

Оценка привыкания

и сенсомоторной реактивности по показателям акустического стартл-рефлекса у крыс

Модульная установка «Coulbourn Instruments» (США), которую использовали для автоматизированной оценки привыкания и сенсомоторной реактивности по характеристикам акустического стартл-отве-

та (АСО), а также принцип измерения подробно описаны ранее [19]. Максимальную амплитуду (А) АСО определяли в течение 200-мс интервала с момента подачи сигнала и выражали в условных грамах (усл. г). Оценку характеристик АСО и кратковременного привыкания (негативного обучения) проводили в одной экспериментальной сессии по специальной программе, включавшей последовательно 121 сигнал для оценки привыкания, и далее, без дополнительного перерыва, 40 сигналов для оценки сенсомоторной реактивности, в соответствии с методическими рекомендациями [20].

Для оценки кратковременного привыкания (в течение одной экспериментальной сессии) крысам после пятиминутного адаптационного периода предъявляли серию из 121 акустического сигнала в виде всплеск белого шума с уровнем звука 120 дБ (сверхпороговая величина раздражителя), длительность каждой составляла 20 мс, крутизна нарастания — 2 мс. Фиксированный интервал между всплесками составлял 10 с. Общая длительность тестирования составляла 25,2 мин. Время принудительной вентиляции камеры после каждой попытки — 5 с. Для каждого животного рассчитывали среднюю величину А АСО на 120 предъявленных сигналов A_{cp-120} (исключая ответ на первый сигнал вследствие его большой вариативности). Все ответы группировали в 12 последовательных блоков по 10 ответов в каждом, рассчитывали A_{cp} по каждому блоку в каждой группе. Привыкание крыс в течение сессии оценивали по динамике снижения A_{cp} от 1-го блока к последнему. Относительное изменение амплитуды АСО в каждом блоке рассчитывали как $[A_{cp}(\text{блок}_n) / A_{cp}(\text{блок}_1) * 100\%]$ — 100%, где n — номер блока, $A_{cp}(\text{блок}_1)$ — величина амплитуды в блоке 1, принятая за 100%. В соответствии с методом расчета 0% относительного изменения А АСО означал отсутствие различий между A_1 и A_n и отсутствие привыкания (всегда в блоке 1); отрицательные значения характеризовали выраженность относительного снижения АСО в блоках, собственно выраженность привыкания, положительные значения или отсутствие статистически значимого относительного снижения А АСО свидетельствовало о нарушении привыкания.

Сенсомоторную реактивность в акустическом стартл-рефлексе оценивали по показателю А АСО на сверхпороговый раздражитель. Предстимульное торможение (ПСТ), отражающее величину снижения АСО на сверхпороговый раздражитель в случае, если ему предшествует подпороговый сигнал той же или иной модальности, оценивали по следующей формуле: $\text{ПСТ}\% = 100\% - A_x/A_{осн} * 100\%$; где $A_{осн}$ — А АСО на сверхпороговый сигнал, принятая за 100%; A_x — А АСО на сигнал, которому предшествовал

предстимул (модулирующий сигнал) подпороговой интенсивности, x — интенсивность предстимула. В настоящей работе оценивали АСО на 40 сигналов четырех типов: сверхпороговый стимул (120 дБ), и 3 комбинации предстимулов подпороговой величины, не достаточной для вызова реакции вздрагивания (73, 75 и 80 дБ), с последующим сверхпороговым стимулом. Интервал между предстимулом и стимулом составлял 100 мс, интервалы между сигналами четырех типов были рандомизированы и составляли в среднем 15 с (от 10 до 20 с). Каждый тип сигнала предъявляли по 10 раз в случайном порядке таким образом, чтобы не было двух одинаковых следующих друг за другом сигналов. Время принудительной вентиляции камеры после каждой попытки составляло 7 с. Длительность этой части сессии составляла 11 мин. Для каждого животного и затем для группы в целом рассчитывали ПСТ по всем попыткам одного типа. Затем рассчитывали средние величины ПСТ_{ср} по всем типам сигналов. Тестирование проводили однократно у крыс в возрасте 2 мес.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили по алгоритмам программы «Statistica For Windows 7.0». По результатам предварительной проверки гипотезы о нормальном характере распределения данных по тестам Колмогорова—Смирнова и Лиллиефорса в случае, если гипотезу не отклоняли, применяли параметрические методы анализа, если гипотезу отклоняли — непараметрические методы. В работе использовали параметрический двухфакторный дисперсионный анализ Two-Way ANOVA, однофакторный дисперсионный анализ One Way ANOVA, параметрический дисперсионный анализ для повторных измерений Repeated Measures ANOVA с последующим множественным попарным сравнением средних в выборках по тесту Ньюмана—Кеулса. Также применяли непараметрический U-критерий Манна—Уитни для независимых переменных. Принятый уровень значимости составлял 5%. Если достигнутый уровень статистической значимости превышал критическое значение, принималась нулевая гипотеза. Данные представлены в виде $M \pm S.E.M$, где M — среднее, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Вес животных в возрасте 1 мес. не различался и составил в группах «Омега-3 ПНЖК + дипротин А», «Омега-3 + ФР», «ПМ + дипротин А» и «ПМ + ФР» соответственно $141,3 \pm 4,2$, $140,8 \pm 5,3$, $150,8 \pm 8,2$ и $127,4 \pm 7,4$ г. В возрасте 2 мес. вес животных в группах «Омега-3 ПНЖК +

дипротин А», «Омега-3 + ФР», «ПМ + дипротин А» и «ПМ + ФР» составил соответственно $231,1 \pm 9,2$, $240,6 \pm 4,2$, $237,4 \pm 10,1$ и $199,7 \pm 11,9$ г. В группе «ПМ + ФР» средний вес крыс был ниже, чем в остальных группах, однако статистически значимого влияния факторов «Омега-3 ПНЖК» или «Дипротин А» на показатель веса животных не было выявлено: по результатам двухфакторного анализа Two-Way ANOVA соответственно, $F = 2,559$, $p = 0,116$ и $F = 1,847$, $p = 0,180$.

Ориентировочно-исследовательская активность

По результатам двухфакторного анализа Two-Way ANOVA у крысят в возрасте 1 мес. выявлено влияние фактора «Дипротин А» на двигательную и исследовательскую активность: $F = 6,679$, $p = 0,012$ и $F = 8,983$, $p = 0,004$ соответственно. Постнатальное действие дипротина А приводило к снижению двигательной и исследовательской активности у крыс независимо от того, получали ли они с молоком матери омега-3 ПНЖК или ПМ (табл. 1). Также выявлено влияние фактора «Омега-3 ПНЖК» на исследовательскую активность крыс: $F = 8,055$, $p = 0,006$. Омега-3 ПНЖК, полученные с молоком матери, оказывали угнетающее действие на исследовательскую активность крыс подросткового возраста независимо от того, подвергались ли животные действию дипротина А или ФР на второй-третьей неделях постнатального развития. Взросление сопровождалось снижением исследовательской активности у крыс контрольной группы «ПМ + ФР».

Уровень тревожности

У крыс-подростков, вскормленных матерями, которые принимали в период лактации ПМ, дипротин А вызывал повышение уровня тревожности (табл. 2):

в группе «ПМ + дипротин А» число посещений ОР и их предпочтение были снижены, а предпочтение ЗР, напротив, увеличено в сравнении с животными группы «ПМ + ФР». Отмечена выраженная тенденция к снижению пробега в ОР. Животные в группе «Омега-3 ПНЖК + ФР» также были более тревожны, чем крысы группы «ПМ + ФР», так как демонстрировали снижение посещения и предпочтение ОР, снижение пробега в ОР одновременно с увеличением предпочтения ЗР и увеличением в них пробега. У потомства крыс-матерей, получавших в период лактации препарат омега-3 ПНЖК, уровень тревожности в группах, подвергавшихся постнатальному действию дипротина А и ФР, не различался. Данные свидетельствуют о том, что в случае приема препарата омега-3 ПНЖК кормящими самками у здорового потомства в процессе взросления может повышаться уровень тревожности. В результате не выявляются отличия между животными групп «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» и «Омега-3 ПНЖК + ФР». Однако у животных группы «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» посещение и предпочтение ОР было ниже, а скорость перемещения меньше, чем в группе «ПМ + дипротин А», то есть введение омега-3 ПНЖК лактирующим самкам не только не защищало крысят подросткового возраста от анксиогенного действия дипротина А, но, напротив, усиливало такое действие.

У взрослых двухмесячных крыс в группе «ПМ + дипротин А» тревожность была ниже, чем в контрольной группе «ПМ + ФР» и в группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А», о чем свидетельствовал рост показателей посещения и предпочтения ОР наряду со снижением предпочтения ЗР (табл. 3). В группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» общий пробег и средняя скорость перемещения в ПКЛ были ниже, чем в группе «ПМ + дипротин А». Животные в груп-

Таблица 1

Показатели двигательной и исследовательской активности в тесте автоматизированного открытого поля у крыс, подвергнутых действию дипротина А или ФР в период с 5-го по 18-й постнатальные дни и вскормленных крысами-самками, получавшими омега-3 ПНЖК или ПМ в период лактации

Показатели	Группы крыс							
	Омега-3 ПНЖК + дипротин А		Омега-3 ПНЖК + ФР		ПМ + дипротин А		ПМ + ФР	
	1 мес. (n = 15)	2 мес. (n = 15)	1 мес. (n = 14)	2 мес. (n = 13)	1 мес. (n = 14)	2 мес. (n = 14)	1 мес. (n = 12)	2 мес. (n = 12)
Двигательная активность, см	$917,5 \pm 82,0$ +	$940,5 \pm 88,0$	$1153,7 \pm 60,1$	$966,5 \pm 95,4$	$1012,0 \pm 77,9$	$1013,0 \pm 98,1$	$1172,2 \pm 88,2$	$957,4 \pm 138,6$
Исследовательская активность (число стоек)	$15,4 \pm 1,1$ *	$15,9 \pm 1,4$	$18,1 \pm 1,2$	$17,8 \pm 1,7$	$17,9 \pm 1,4$ *	$16,3 \pm 1,3$	$23,4 \pm 1,6$	$16,3 \pm 1,5$ #

Примечание. * — по сравнению со значением показателя в соответствующей контрольной группе, $p < 0,05$ (post hoc анализ по тесту Ньюмана—Кеулса после One-Way ANOVA); + — по сравнению со значением показателя в соответствующей контрольной группе, $p < 0,09$; # — по сравнению со значением показателя в той же группе на предыдущем сроке обследования, $p < 0,05$ (Repeated Measures ANOVA); n — число животных в группе

пе «Омега-3 ПНЖК + ФР» не отличались от крыс в группе «ПМ + ФР» по показателям активности в ОР, однако демонстрировали снижение общего пробега, пробега в ЗР, а также снижение скорости перемещения. Полученные данные свидетельствуют о том, что омега-3 ПНЖК, полученные с молоком матери, оказывали тормозящее действие на двигательную активность взрослых крыс. Кроме того, омега-3 ПНЖК нивелировали анксиолитический эффект дипротина А, выявленный у взрослых крыс. Такие изменения в по-

ведении потомства свидетельствуют о наличии отсроченного влияния приема омега-3 ПНЖК кормящими самками на поведение потомства.

У крыс подросткового возраста в группе «ПМ + дипротин А» было снижено число свешиваний из ОР ($9,3 \pm 1,9$ в группе «ПМ + дипротин А» по сравнению с $19,2 \pm 1,5$ в группе «ПМ + ФР»; $p < 0,05$) в сочетании с увеличением латентного периода свешивания ($50769,1 \pm 20282,3$ мс в группе «ПМ + дипротин А» по сравнению с $14530,4 \pm 3811,4$ мс в груп-

Таблица 2

Показатели тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс, подвергнутых действию дипротина А или ФР в период с 5-го по 18-й постнатальные дни и вскормленных крысами-самками, получавшими омега-3 ПНЖК или ПМ в период лактации. Возраст крыс — 1 мес.

Группа	ОР, время (мс)	ОР, посещения (число)	ОР, пробег (см)	ОР, предпочтение (%)	ЗР, время (мс)	ЗР, посещения (число)	ЗР, пробег (см)	ЗР, предпочтение (%)	Общий пробег (см)	Средняя скорость перемещения (см/с)
Омега-3 ПНЖК + дипротин А	$43258,4 \pm 10285,04$ +	$4,3 \pm 0,6$	$280,9 \pm 51,8$ *	$26,4 \pm 3,6$ +	$186786,9 \pm 11601,4$ *	$9,6 \pm 0,8$	$1040,2 \pm 41,7$	$73,6 \pm 3,6$ +	$1919,8 \pm 115,4$ *	$6,4 \pm 0,4$ *
Омега-3 ПНЖК + ФР	$52326,1 \pm 8898,3$ #	$5,3 \pm 0,8$ #	$417,3 \pm 70,0$ #	$33,0 \pm 3,3$ #	$176185,5 \pm 14492,9$ #	$9,9 \pm 0,9$	$1040,4 \pm 53,0$ #	$67,0 \pm 3,3$ #	$2036,7 \pm 137,2$	$6,8 \pm 0,5$
ПМ + дипротин А	$79042,4 \pm 16990,5$	$5,7 \pm 0,8$ #	$547,1 \pm 78,9$ x	$36,3 \pm 5,1$ #	$129746,1 \pm 15696,8$	$10,2 \pm 1,1$	$1025,7 \pm 119,4$	$63,7 \pm 5,1$ #	$2227,5 \pm 95,7$	$7,4 \pm 0,3$
ПМ + ФР	$96192,0 \pm 8805,2$	$9,1 \pm 0,7$	$747,1 \pm 62,3$	$50,0 \pm 2,5$	$109262,3 \pm 11857,7$	$9,3 \pm 1,0$	$833,8 \pm 49,9$	$50,0 \pm 2,5$	$2354,7 \pm 124,4$	$7,8 \pm 0,4$

Примечание. * — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + дипротин А», $p < 0,05$ (по непарному непараметрическому критерию Манна—Уитни); + — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + дипротин А», $p < 0,09$; # — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,05$; x — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,08$; число животных в группах указано в примечании к табл. 1

Таблица 3

Показатели тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс, подвергнутых действию дипротина А или ФР в период с 5-го по 18-й постнатальные дни и вскормленных крысами-самками, получавшими омега-3 ПНЖК или ПМ в период лактации. Возраст крыс — 2 мес.

Группа	ОР, время (мс)	ОР, посещения (число)	ОР, пробег (см)	ОР, предпочтение (%)	ЗР, время (мс)	ЗР, посещения (число)	ЗР, пробег (см)	ЗР, предпочтение (%)	Общий пробег (см)	Средняя скорость перемещения (см/с)
Омега-3 ПНЖК + дипротин А	$4424,1 \pm 1843,4$ *	$0,9 \pm 0,3$ *	$26,3 \pm 11,7$ *	$13,5 \pm 4,3$ +	$249983,9 \pm 12409,3$ +	$4,5 \pm 0,7$ *	$810,5 \pm 41,2$ *	$86,5 \pm 4,3$ +	$1104,3 \pm 72,9$ *	$3,7 \pm 0,2$ *
Омега-3 ПНЖК + ФР	$7544,8 \pm 2625,4$	$1,0 \pm 0,4$	$64,9 \pm 24,3$	$10,6 \pm 3,7$	$254882,2 \pm 12083,2$	$5,2 \pm 0,8$	$803,1 \pm 77,3$ #	$89,4 \pm 3,7$	$1164,5 \pm 141,3$ #	$3,9 \pm 0,5$ #
ПМ + дипротин А	$18366,9 \pm 4971,2$ x	$2,6 \pm 0,5$ #	$153,5 \pm 38,2$ x	$23,8 \pm 3,4$ #	$220711,1 \pm 13334,7$ x	$7,1 \pm 0,8$	$1061,5 \pm 72,6$	$76,2 \pm 3,4$ #	$1649,1 \pm 87,2$	$5,5 \pm 0,3$
ПМ + ФР	$7820,1 \pm 3671,2$	$1,1 \pm 0,5$	$77,7 \pm 38,4$	$10,0 \pm 3,7$	$249952,2 \pm 9728,0$	$6,9 \pm 1,1$	$1331,5 \pm 199,9$	$90,0 \pm 3,7$	$1749,5 \pm 187,0$	$5,8 \pm 0,6$

Примечание. * — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + дипротин А», $p < 0,05$ (по непарному непараметрическому критерию Манна—Уитни); + — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + дипротин А», $p < 0,09$; # — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,05$; x — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,08$; число животных в группах указано в примечании к табл. 1

пе «ПМ + ФР»; $p < 0,05$), то есть было нарушено поведение, связанное с оценками риска. Снижение числа свешиваний свидетельствовало о большей тревожности одномесячных крыс группы «ПМ + дипротин А» по сравнению с контролем, что согласуется с изменением основных показателей тревожности в ПКЛ в этом возрастном периоде (табл. 2). У животных с введением ФР в ПНД 5—18 действие омега-3 ПНЖК проявлялось статистически значимым снижением числа свешиваний ($9,7 \pm 1,6$, данные контрольной группы приведены выше) на фоне тен-

денции к уменьшению длительности свешиваний из ОР ($8208,1 \pm 2006,7$ мс в группе «Омега-3 ПНЖК + ФР» по сравнению с $12097,5 \pm 2157,3$ мс в группе «ПМ + ФР»; $p < 0,10$), что подтверждает наличие анксиогенных свойств у омега-3 ПНЖК в указанных условиях. Межгрупповых различий по показателям числа, длительности и латентного периода появления стоек и груминга не выявлено.

У взрослых крыс не было обнаружено изменений в поведении, связанном с оценками риска, что соответствовало отсутствию признаков повышения тревожности в этой возрастной группе. Однако в группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» по сравнению с контрольной группой «ПМ + ФР» было выявлено увеличение числа эпизодов груминга ($5,9 \pm 0,7$ и $3,3 \pm 0,7$ соответственно; $p < 0,05$) и снижение латентного периода появления груминга ($72897,9 \pm 9429,0$ мс и $167323,3 \pm 25768,2$ мс соответственно; $p < 0,05$). Суммарная длительность груминга в группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» была больше, чем в группе «Омега-3 ПНЖК + ФР» ($37910,2 \pm 7685,7$ мс и $12486,5 \pm 4443,0$ мс, $p < 0,05$; в контроле длительность груминга составила $22188,1 \pm 6900,1$ мс). Данные свидетельствовали об увеличении эмоциональной напряженности у крыс в группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А». Надо отметить, что ни в группе «Омега-3 + ФР», ни в группе «ПМ + дипротин А» таких нарушений не было выявлено, то есть каждый из факторов в отдельности — омега-3 ПНЖК либо дипротин А — не приводил к росту эмоциональной напряженности. Патогенное действие было обусловлено сочетанием двух факторов, один из которых — омега-3 ПНЖК — принято рассматривать как фактор позитивного действия.

*Депрессивноподобное поведение.
Тест принудительного плавания*

В группе крыс «ПМ + дипротин А» по сравнению с соответствующим контролем (группа «ПМ + ФР») в возрасте 1 мес. наблюдалось депрессивноподобное поведение: снижение длительности активного плавания, увеличение длительности иммобильности (так называемое «поведенческое отчаяние»), снижение числа периодов активного плавания в сочетании с увеличением кратких периодов иммобильности, что приводило к росту ИД (рис. 1). У детенышей, матери которых в период вскармливания получали омега-3 ПНЖК, неонатальное введение дипротина А не вызывало развития депрессивноподобного состояния; более того, у крыс в группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» число периодов активного плавания было увеличено по сравнению с группой «Омега-3 ПНЖК + ФР». В группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» по сравнению с группой «ПМ + дипро-

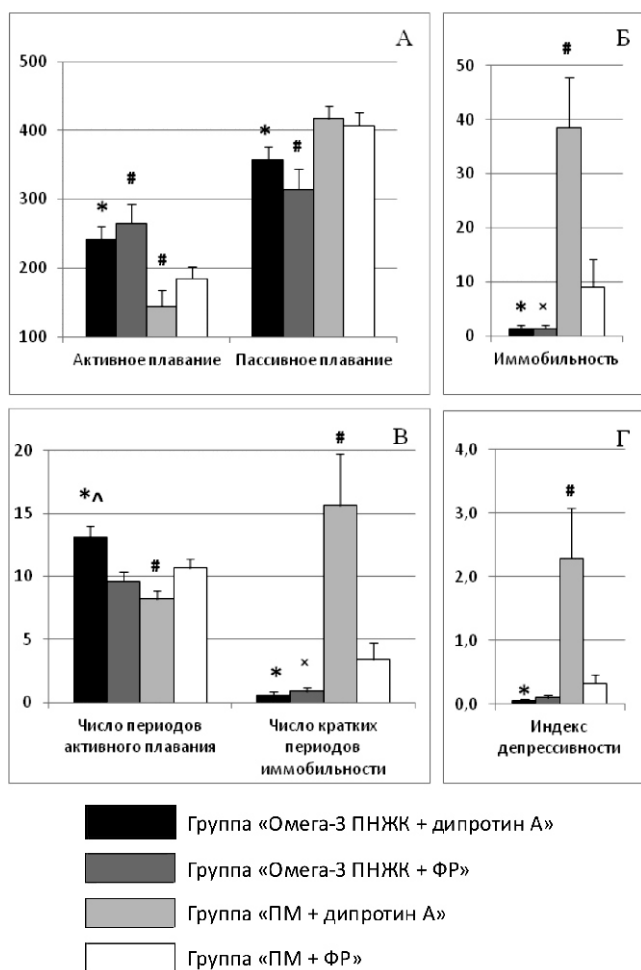


Рис. 1. Длительность (с) активного и пассивного (А) плавания, иммобильности (Б), биоритмологическая структура плавательного поведения (В) и индекс депрессивности (Г) в тесте принудительного плавания у крыс в возрасте 1 мес., подвергнутых действию дипротина А или ФР в период с 5-го по 18-й постнатальные дни и вскормленных крысами-самками, получавшими омега-3 ПНЖК или ПМ в период лактации. ПМ — подсолнечное масло, ФР — физиологический раствор; * — по сравнению со значением в группе «ПМ + дипротин А», $p < 0,05$; # — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,05$; ^ — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,08$; x — по сравнению со значением показателя в группе «Омега-3 ПНЖК + ФР», $p < 0,05$ (по непарному непараметрическому критерию Манна–Уитни).

тин А» длительность активного плавания была увеличена, пассивного — снижена, иммобильности — снижена, число периодов активного плавания — увеличено, число периодов иммобильности и ИД — снижены, то есть омега-3 ПНЖК проявляли свойства антидепрессантов. У крыс в группе «Омега-3 ПНЖК + ФР» по сравнению с группой «ПМ + ФР» длительность активного плавания была увеличена, а пассивного — снижена, отмечалось уменьшение длительности и числа кратких периодов иммобильности, а также величины ИД (на уровне тенденции), то есть омега-3 ПНЖК проявляли свойства психостимуляторов и способствовали формированию антидепрессивного фенотипа, что принципиально согласуется с данными зарубежных авторов об антидепрессантном действии омега-3 ПНЖК на взрослых крыс, не подвергавшихся предварительному депрессогенному действию [21].

В возрасте 2 мес. животные не демонстрировали депрессивноподобное поведение в тесте принудительного плавания. Сохранялось превышение числа периодов активного плавания у крыс в группе «Омега-3 ПНЖК + дипротин А» над величиной данного показателя в группе «ПМ + дипротин А» ($p = 0,002$), то есть, отмечался психостимулирующий эффект омега-3 ПНЖК в случае внешнего депрессогенного воздействия.

Зоосоциальное взаимодействие

У крыс подросткового возраста в группе «ПМ + дипротин А» были снижены число и длительность активных неагрессивных социальных контактов по сравнению с показателями в контрольной группе «ПМ + ФР» (рис. 2). Кроме того, неонатальное введение дипротина А детенышам, матери которых получали в период лактации ПМ, приводило к увеличению длительности агрессивных контактов. В целом, результаты исследования свидетельствовали о развитии повышенной агрессивности у крыс группы «ПМ + дипротин А», что подтверждало данные наших предыдущих исследований с неонатальным применением дипротина А при отсутствии ПМ в рационе кормящих самок [15]. В группах крысят, которым неонатально вводили дипротин А либо ФР и которые получали омега-3 ПНЖК с молоком матери, не выявлено различий по показателям активного неагрессивного и агрессивного взаимодействия, то есть омега-3 ПНЖК не предотвращали снижение неагрессивного социального взаимодействия и рост агрессивности. Более того, в группе «Омега-3 ПНЖК + ФР» активное неагрессивное взаимодействие было статистически значимо снижено, а длительность агрессивных контактов увеличена (на уровне выраженной тенденции) по сравнению с группой «ПМ + ФР». Таким

образом, омега-3 ПНЖК в условиях их приема в неонатальном периоде, подобно дипротину А, способствовали увеличению агрессивности, спровоцированной предварительной двух-трехдневной изоляцией крыс, что нашло отражение в отсутствии статистически значимых отличий по показателям агрессивности между животными в группах «Омега-3 ПНЖК + ФР» и «ПМ + дипротин А».

Привыкание и сенсомоторная реактивность по показателям акустического стартл-рефлекса у крыс

По результатам двухфакторного анализа не выявлено влияния фактора «Группа» на характер привыкания по показателю снижения $A_{отн}$ в динамике тестирования АСО: $F = 0,447$; $p = 0,720$ (рис. 3, А). Таким образом, ни в одной из экспериментальных групп не обнаружено нарушения кратковременного

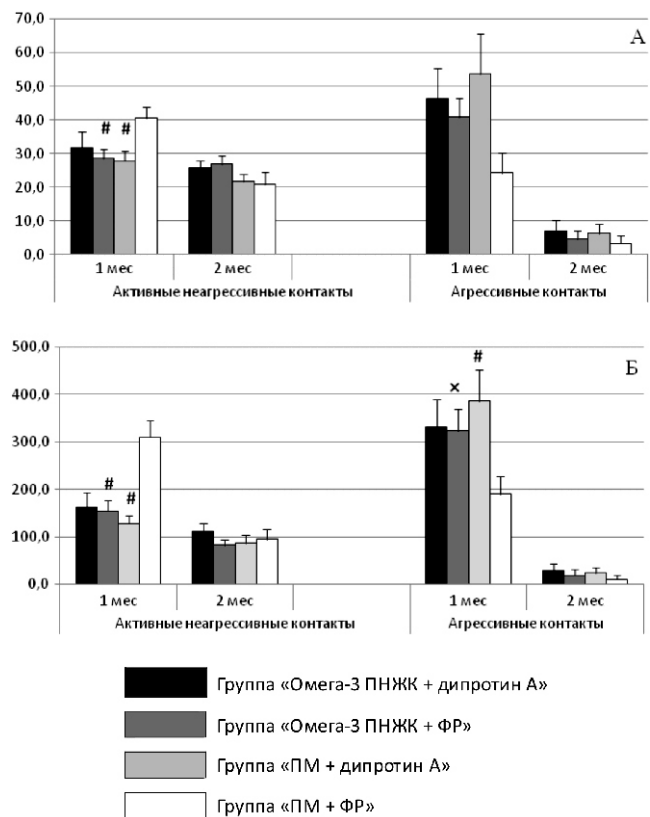


Рис. 2. Число (А) и длительность (Б) социальных контактов в тесте зоосоциального взаимодействия у крыс, подвергнутых действию дипротина А или ФР в период с 50-го по 18-й постнатальные дни и вскормленных крысами-самками, получавшими омега-3 ПНЖК или ПМ в период лактации. По вертикальной оси: А — число социальных контактов; Б — длительность социальных контактов, с. По горизонтальной оси — возраст крыс при обследовании. ПМ — подсолнечное масло, ФР — физиологический раствор; # — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,05$; x — по сравнению со значением показателя в группе «ПМ + ФР», $p < 0,07$ (непараметрический критерий Манна-Уитни).

привыкания по сравнению с контролем, то есть не выявлено нарушений неассоциативного обучения в акустическом стартл-рефлексе.

По результатам однофакторного анализа не выявлено отличий между опытными и контрольной группами ни по амплитуде АСО, ни по его ПСТ при разных интенсивностях модуляции основного сигнала (рис. 3, Б).

В наших предыдущих исследованиях показано, что развитие тревожно-депрессивного состояния, индуцированного действием синтетического ингибитора ДПП-IV метионил-2(S)-цианопирролидина в ПНД 5—18, ассоциируется с повышением активности ПЭП во фронтальной коре, гипоталамусе, прилежащем ядре мозга и стриатуме [22], а антидепрессант имипрамин и ингибитор ПЭП бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидин со свойствами антидепрессанта, нормализуя поведение крыс на данной модели, снижают активность ПЭП в мозге до контрольного уровня [12]. По данным настоящего исследования, омега-3 ПНЖК проявляют свойства антидепрессанта на модели тревожно-депрессивного состояния, индуци-

рованного другим ингибитором ДПП-IV — дипротин А. Можно полагать, что антидепрессивный эффект омега-3 ПНЖК обусловлен их тормозным действием на активность ПЭП [10]. В пользу данного предположения свидетельствуют недавно полученные нами данные о том, что на указанной модели развитие эмоционально-мотивационных нарушений сопровождается повышением в стриатуме экспрессии гена, кодирующего ПЭП [23]. Однако повышение тревожности и агрессивности, по-видимому, обусловлено другими механизмами.

Заключение

Омега-3 ПНЖК, обладающие свойствами ингибиторов ПЭП, в условиях введения кормящим самкам, предотвращали развитие депрессивноподобного поведения в потомстве у крысят подросткового возраста, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А, и способствовали формированию антидепрессивного фенотипа у крысят контрольных групп. При этом Омега-3 ПНЖК оказывали угнетающее влияние на исследовательскую активность у потомства, подобно неонатальному действию дипротина А, и не предотвращали снижение исследовательской активности на модели экспериментального тревожно-депрессивного состояния. Омега-3 ПНЖК в условиях их введения кормящим крысам-самкам увеличивали тревожность у крысят подросткового возраста, получавших неонатально как дипротин А, так и ФР, а у крыс, достигших двухмесячного возраста, оказывали тормозящее действие на двигательную активность, снижая скорость перемещения. В случае неонатального введения дипротина А омега-3 ПНЖК способствовали повышению эмоциональной напряженности у взрослых крыс. Омега-3 ПНЖК не предотвращали увеличение агрессивности у одномесячных крысят, получавших неонатально дипротин А, а у крысят контрольной группы уменьшали неагрессивное социальное взаимодействие и несколько увеличивали агрессивность. Омега-3 ПНЖК не влияли на сенсомоторную реактивность и кратковременное привыкание у крыс, получавших дипротин А или ФР в ПНД 5—18.

Результаты работы развивают представления об участии пролинспецифических пептидаз ДПП-IV и ПЭП в генезе депрессивноподобного поведения, тревожности и агрессивности, а также расширяют представления о спектре влияний омега-3 ПНЖК на поведение потомства в условиях их неонатального применения с молоком матери, что определяет необходимость дальнейших исследований эффектов омега-3 ПНЖК на поведение потомства самок, получавших препарат в период лактации.

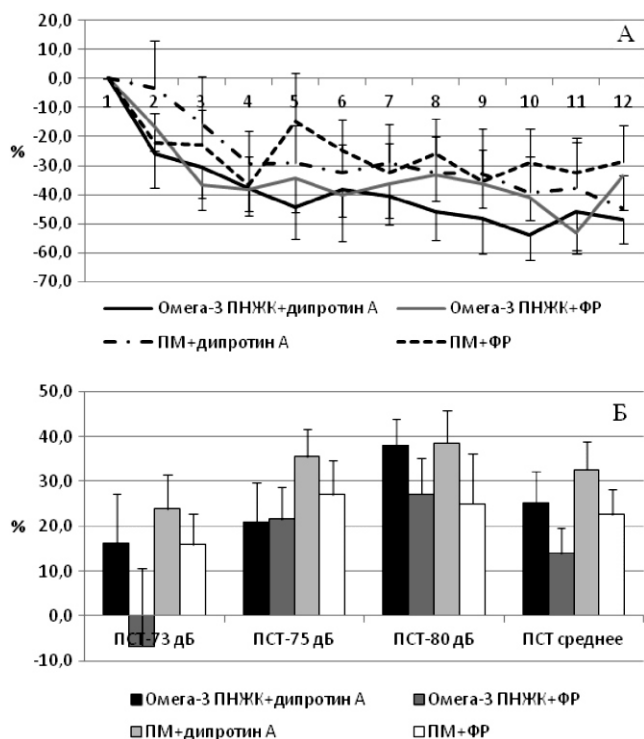


Рис. 3. Динамика привыкания (А) и предстимульное торможение (Б) акустического стартл-ответа у крыс, подвергнутых действию дипротина А или ФР в период с 5-го по 18-й постнатальные дни и вскормленных крысами-самками, получавшими омега-3 ПНЖК или ПМ в период лактации. По вертикальной оси: А — относительное снижение амплитуды АСО, %; Б — предстимульное торможение (ПСТ), %. По горизонтальной оси: А — номера блоков; Б — ПСТ при разной интенсивности модулирующего сигнала и усредненное значение ПСТ по трем интенсивностям предстимула.

References

- Adams M.S., Adams R.B., Wessman C.A., Demmig-Adams B. Nutritional Cues Tie Living Organisms to Their Environment and Its Sustainability. *Front. Nutr.* 2016; Aug 12;3:28. doi: 10.3389/fnut.2016.00028. eCollection 2016.
- Walz C.P., Barry A.R., Koshman S.L. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention of cardiovascular disease. *Can. Pharm. J. (Ott)*. 2016; May;149(3):166-73. doi: 10.1177/1715163516640812.
- Backes J., Anzalone D., Hilleman D., Catini J. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2016; Jul 22;15(1):118. doi: 10.1186/s12944-016-0286-4.
- Sala-Vila A, Diaz-Lopez A, Valls-Pedret C., Cofan M., Garcia-Layana A., Lamuela-Raventos R.M., Castaner O., Zanon-Moreno V., Martinez-Gonzalez M.A., Toledo E., Bascora J., Salas-Salvado J., Corella D., Gomez-Gracia E., Fiol M., Estruch R., Lapetra J., Fito M., Aros F., Serra-Majem L., Pinto X., Ros E., Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) Investigators. Dietary Marine ω -3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged and Older Individuals With Type 2 Diabetes: Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016; Aug 18. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2906.
- Pusceddu M.M., Kelly P., Stanton C., Cryan J.F., Dinan T.G. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids through the Lifespan: Implication for Psychopathology. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016; Sep 21. pii: pyw078. doi: 10.1093/ijnp/pyw078.
- Carlson S.J., Fallon E.M., Kalish B.T., Gura K.M., Puder M. The role of the ω -3 fatty acid DHA in the human life cycle. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2013; 37(1):15-22. doi:10.1177/0148607112467821.
- Larrieu T., Hiral M.L., Fourrier C., De Smedt-Peyrusse V., Sans N., Capuron L., Laye S. Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. *Transl. Psychiatry.* 2014; 4:e437. doi: 10.1038/tp.2014.77.
- Park Y.M., Lee B.H., Lee S.H. The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014; 159: 62-6. doi: 10.1016/j.jad.2014.01.016.
- Appleton K.M., Grippo A.J., Beltz T.G., Johnson A.K. Consumption of a high n-3 polyunsaturated fatty acid diet during gradual mild physiological stress in rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2015; 95:11-8. doi: 10.1016/j.plefa.2014.11.010.
- Park Y.S., Jang H.J., Lee K.H., Hahn T.R., Paik Y.S. Prolyl endopeptidase inhibitory activity of unsaturated fatty acids. *J. Agric. Food. Chem.* 2006; 54(4): 1238-42.
- Khlebnikova N.N., Krupina N.A., Orlova I.N., Bogdanova N.G., Zolotov N.N., Kryzhanovskii G.N. Effect of a prolyl endopeptidase inhibitor benzyloxycarbonyl-alanyl-proline on the development of experimental depressive syndrome in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009; 147(3): 291-5. DOI 10.1007/s10517-009-0494-2
- Khlebnikova N.N., Krupina N.A., Kushnareva E.Yu., Zolotov N.N., Kryzhanovskii G.N. Effect of imipramine and prolyl endopeptidase inhibitor benzyloxycarbonyl-methionyl-2(S)-cyanopyrrolidine on activity of proline-specific peptidases in the brain of rats with experimental anxious-depressive syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 152(4): 409-12. DOI: 10.1007/s10517-012-1540-z
- Krupina N.A., Bogdanova N.G., Khlebnikova N.N., Zolotov N.N., Kryzhanovskii G.N. Benzyloxycarbonyl-methionyl-2(S)-cyanopyrrolidine, a prolyl endopeptidase inhibitor, modulates depression-like behavior of rats in forced swimming test and activities of proline-specific peptidases in the brain structures. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154(5): 606-9. DOI: 10.1007/s10517-013-2010-y
- Khlebnikova N.N., Krupina N.A., Bogdanova N.G., Orlova I.N., Zolotov N.N. Effect of prolyl endopeptidase inhibitor benzyloxycarbonyl-methionyl-2(S)-cyanopyrrolidine on the course of experimental depressive syndrome in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 155(2): 190-3. DOI 10.1007/s10517-013-2109-1
- Krupina N.A., Khlebnikova N.N. Neonatal exposure to the dipeptidyl peptidase-IV inhibitors diprotin A and sitagliptin induces depression-like behavior, anxiety, and latent aggression in adolescent and adult rats. *J. Behav. Brain Sci.* 2016; 6(4): 167-83. <http://dx.doi.org/10.4236/jbbs.2016.64018>
- Gus'kova T.A. Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their safe clinical investigations. *Toksikol. Vestnik.* 2010; 5: 2-5. (in Russian)
- Kanji S., Seely D., Yazdi F., Tetzlaff J., Singh K., Tsertsvadze A., Tricco A.C., Sears M.E., Ooi T.C., Turek M.A., Skidmore B., Ansari M.T. Interactions of commonly used dietary supplements with cardiovascular drugs: a systematic review. *Syst. Rev.* 2012; 1:26. doi: 10.1186/2046-4053-1-26.
- O'Leary, T.P., Gunn, R.K. and Brown, R.E. What are we measuring when we test strain differences in anxiety in mice? *Behav. Genetics.* 2013; 43: 34-50.
- Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Orlova I.N. Early social isolation increases aggression and impairs a short-term habituation in acoustic startle reflex in rats. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 2015; 59(4): 4-15. (in Russian)
- Valsamis B., Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *J. Vis. Exp.* 2011; (55): e3446. doi: 10.3791/3446.
- Huang Shih-Yi, Yang Hui-Ting, Chiu Chih-Chiang, Pariante Carmine M., Su Kuan-Pin. Omega-3 fatty acids on the forced-swimming test. *J. Psychiatr. Res.* 2008; 42: 58-63.
- Kushnareva E.Yu., Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Zolotov N.N., Kryzhanovskii G.N. Activities of proline-specific peptidases in brain structures of rats with experimental anxiety-depressive state caused by administration of dipeptidyl peptidase IV inhibitor in the early postnatal period. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151(6): 675-9, DOI: 10.1007/s10517-011-1413-x
- Krupina N.A., Zubkov E.A., Orshanskaya E.V., Zorkina Y.A., Khlebnikova N.N. Gene expression in the brain of adult rats with behavioral alterations caused by neonatal exposure to the dipeptidyl peptidase-IV inhibitors diprotin A and sitagliptin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016; 26 (Suppl. 2): S173 DOI: 10.1016/S0924-977X(16)31000-8.

Сведения об авторах:

Хлебникова Надежда Николаевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы; e-mail: nanikh@yandex.ru