

УДК 615.2; 612.821

Швець В.А., Дьяченко Н.А.

Вплив інтерлейкіну-2 на поведінкову активність у тесті "відкрите поле" при фізичному навантаженні

Херсонський державний університет, Україна

IL-2 is a cytokine that affects to immune and nervous systems of animals. The purpose of the study was to determine the effect of IL-2 at the behavior of animals during the physical stress. The behavior was evaluated in the "open field" test by the following indicators: the motor activity and the research response; the emotional reactivity and the expression of fear. Throughout the experiment, there was a difference in behavioral indicators depending on the inhibition and the stimulation of IL-2 at different concentrations (5000 U/kg, 7500 U/kg and 30000 U/kg respectively), that administered to the experimental animals. Dose-dependent and adaptive changes in animal behavior during the physical activity were identified.

Ключові слова: інтерлейкін-2, "відкрите поле", поведінкова активність.

Актуальність дослідження. Інтерлейкін-2 (IL-2) – цитокін, який стимулює регуляторні Т-клітини, значення яких полягає в контролі запалення. Так як нейрозапалення сприяє нейродегенерації, актуальним є дослідження функції IL-2 при хворобі Альцгеймера [1]. Тож, IL-2 може мати одночасний динамічний характер впливу на кілька систем – регулювання гомеостазу в мозку та імунній системі [2, 3]. У роботі [3] було показано, що ІЛ-2 разом з ІЛ-6 має вплив на нервову систему та поведінкові характеристики тварин. Відомо, що препарат ІЛ-2 (Ронколейкін) продуктивно діє при лікуванні імуносупресії, викликаній хронічним соціальним стресовим ураженням, і володіє стимулюючим та антидепресивним ефектом [4].

На сьогодні залишається актуальним дослідження поведінкового компоненту стресової відповіді, оскільки в розвитку адаптивної реакції стрес-асоційовані когнітивні процеси та поведінкові реакції набувають вирішального значення з огляду на реалізацію відповідних адаптивних поведінкових стратегій. В літературі недостатньо даних про поведінкові характеристики тварин під впливом ІЛ-2 при фізичному навантаженні, що є комбінованим жорстким видом стресу, який поєднує фізичний та емоційний компоненти [5, 6]. В свою чергу, за допомогою тесту "відкрите поле" можна оцінити особливості дослідницької та емоційної активності тварин, а також резистентність до стресу по Холу [7].

Мета дослідження – встановити вплив ІЛ-2 та його інгібітора на поведінкову активність тварин при фізичному навантаженні.

Для дослідження використовували білих безпородних статевозрілих мишей-самців. У роботі дотримувалися загальних етичних принципів на тваринах відповідно з Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001). Було сформовано 5 дослідних груп (n=90) та контрольну (без фізичного навантаження). Тваринам I групи перорально

вводили інгібітор ІЛ-2 (Циклоспорин) в концентрації 10 мг/кг. II, III та IV дослідним групам підшкірно вводили препарат ІЛ-2 (Ронколейкін) в концентраціях 5000 МО/кг, 7500 МО/кг та 30000 МО/кг відповідно. V групі підшкірно робили ін'єкції фізіологічного розчину. Препарати застосовували 3 рази на тиждень, перед кожним тренуванням. Через 4 тижні зробили перерву на 14 днів. Кожного дня, через 1 годину після введення препарату, застосовували метод примусового плавання до повного виснаження з вантажем (7,5% від маси тіла) [8]. Поведінку тварин досліджували в тесті "відкрите поле" на 1-4 та 6 тижні. Тест "відкрите поле" (кругла арена, $d=1$ м), тривалість зйомки – 5 хв. Обробку відеозапису здійснювали програмою Realtimer.

В тесті "відкрите поле" результати оцінювали за показниками: 1) рухової активності та орієнтовно-дослідницької реакції (час рухової активності на периферії поля, час знаходження в центрі поля, кількість вертикальних стійок); 2) емоційної реактивності та вираженості пасивного страху (час завмирання, час грумінгу, кількість дефекацій) [7].

При аналізі динаміки змін рухової активності та дослідницької поведінки мишей, було з'ясовано, що рухова активність в центрі поля та кількість стійок у мишей I експериментальної групи з інгібуванням ІЛ-2, були достовірно меншими в середині та наприкінці експерименту. Але показник рухової активності на периферії був найменшим лише на 1 тижні дослідження.

У тварин II групи, що отримували ІЛ-2 в малій концентрації (5000 МО/кг), не було значних коливань показника часу рухової активності на периферії протягом всього експерименту. Рухова активність в центрі поля та кількість горизонтальних стійок значно підвищились на 6 тижні. Це можна пояснити звиканням тварин до невеликих доз препарату.

Аналізуючи показники III та IV групи тварин із введенням ІЛ-2 в середній та високій концентрації (7500 МО/кг та 30000 МО/кг відповідно), можна відмітити, що рухова активність на периферії протягом всього експерименту вище в IV дослідній групі. Але показник рухової активності в центрі протягом дослідження був значно вищим в тварин III групи. У свою чергу кількість стійок лише на 1 тижні дослідження була вищою в групі тварин із введенням ІЛ-2 у високій концентрації. Це може свідчити про емоційну нестабільність тварин. Подібні показники можуть вказувати на негативний вплив великих доз препарату ІЛ-2.

Так, показники рухової активності тварин контрольної групи (без фізичного навантаження) суттєво не відрізнялися від аналогічних показників V дослідної групи, що отримували ін'єкції фізіологічного розчину. Показники рухової активності в центрі поля та кількість вертикальних стійок в тварин V групи були дещо вищими, ніж в інших досліджуваних групах, лише на 6 тижні спостерігали зниження.

Також у тесті "відкрите поле" були виявлені відмінності між дослідними групами в показниках емоційної реактивності та вираженості пасивного страху.

Показник часу грумінгу протягом 1-4 тижня дослідження був значно вищим у I групі тварин. В IV дослідній групі показник часу грумінгу був нижчим, ніж у тварин I групи, але вище, ніж в інших групах. На 6 тижні експериментального дослідження спостерігається стабілізація показників актів грумінгу в усіх дослідних групах, без значних відмінностей.

Протягом всього періоду дослідження спостерігається коливання показника розвитку реакції страху – завмирання тварин. Динаміка змін досліджуваних поведінкових проявів показує, що час завмирання I групи тварин був найвищим на 6 тижні експерименту, та майже відповідав аналогічному показнику IV та V дослідних груп. Час завмирання тварин II та III груп був стабільним практично протягом всього дослідження, спостерігалось значне підвищення часу завмирань лише на 2 тижні експерименту. В IV групі тварин спостерігалось підвищення часу завмирань протягом всього дослідження, крім 1 тижня. В контрольній та V групі тварин показник завмирання був нижчим, ніж в інших дослідних групах, та значно не підвищувався протягом експерименту. Але можна вважати, що у тварин всіх дослідних груп під час знаходження їх в новій ситуації "відкритого поля" розвиваються реакції емоційної реактивності та страху.

Також можна відмітити, що протягом експериментального дослідження не спостерігалось значних змін в кількості актів дефекації тварин всіх дослідних груп, окрім III, в якій відмічалось більше актів дефекації на 1-3 та 6 тижні.

Висновки. Отже, протягом всього експерименту спостерігалась відмінність показників поведінкової активності в тесті "відкрите поле" в залежності від інгібування та стимулювання ІЛ-2 в концентраціях (5000 МО/кг, 7500 МО/кг та 30000 МО/кг відповідно), що вводився дослідним тваринам. Проаналізувавши показники поведінки тварин, можна відзначити дозозалежні та адаптаційні зміни в поведінковій активності під час тривалого фізичного навантаження.

Результати дослідження вказують на перспективність подальшого вивчення ефектів стимулювання та інгібування ІЛ-2 на нервову систему, враховуючи широке застосування цього цитокіну в медичній практиці.

Література

1. Alves S., Churlaud G., Audrain M., Michaelsen-Preusse K., Fol R., et al. Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice. *Brain*. 2017;140(3):826-842. DOI: 10.1093/brain/aww330
2. Petitto J.M., Meola D., Huang Z. Interleukin-2 and the brain: dissecting central versus peripheral contributions using unique mouse models.

- Methods in Molecular Biology. 2012;934:301-311. DOI: 10.1007/978-1-62703-071-7_15
3. Zalcman S., Murray L., Dyck D.G., Greenberg A.H., Nance D.M. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice. *Brain Research*. 1998;811(1-2):111-121. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00904-4
 4. Shurlygina A.V., Galiamina A.G., Melnikova E.V., Panteleeva N.G., Tenditnik M.V., Trufakin V.A., et al. Effects of roncoleukin on immune parameters and mixed anxiety/depression state induced by chronic social defeat stress in male mice. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2014;100(2):201-214. PMID: 25470897
 5. Castagne V., Moser P., Roux S., Porsolt R.D. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*. 2011;Chapter 8:Unit 8.10A. DOI: 10.1002/0471142301.ns0810as55
 6. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Светлик М.В., Жукова О.Б., Зайцев К.В. и др. Поведенческая активность крыс в "открытом поле" после световой или темновой деприваций и физического переутомления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(3):16–23. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-16–23
 7. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 390 с.
 8. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *The European Journal of Pharmacology*. 1978;47(4):379-391. DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8

Редакційна колегія:

Давіташвілі М., к.б.н., професор департаменту природничих наук, декан факультету точних і природничих наук Телавського державного університету, Грузія.

Панасюк Д., кандидат технічних наук, ад'юнкт, факультет біології і навколишнього середовища, Університет кардинала Стефана Вишинського у Варшаві, Польща.

Антонович Ю., д.б.н., професор, Інститут біології і охорони навколишнього середовища, Поморська Академія в Слупську, Польща.

Гюрбюз М.Ф., доктор біології, професор кафедри біології, Університет імені Сулеймана Деміреля в Іспарті, Туреччина

Кучменко О.Б., д.б.н., професор, завідувач кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Сенченко Г.Г., к.х.н., декан природничо-географічного факультету, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Гавій В.М., к.б.н., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Лисенко Г.М., к.б.н., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Лобань Л.О., к.б.н., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Приплавко С.О., к.с-г. н., доцент кафедри біології, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Україна.

Ігнатенко Т.Г. – технічний редактор.

Відповідальний за випуск: Гавій В.М.

VI Міжнародна заочна науково-практична конференція "Актуальні питання біологічної науки": Збірник статей – Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2020. – 198 с.

Збірник містить матеріали VI Міжнародної заочної науково-практичної конференції "Актуальні питання біологічної науки" (Ніжин, 10 квітня 2020 р.).

Видання адресоване науковцям, викладачам, учителям, аспірантам та всім, хто цікавиться проблемами сучасної біологічної науки та методикою викладання біологічних дисциплін.

У текстах матеріалів конференції, опублікованих у даному збірнику, збережено авторський стиль викладу матеріалу. За достовірність поданої інформації та можливість її відкритого друку несуть відповідальність автори.