
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ИМИПРАМИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕВОЖНО-
ДЕПРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПРИРОСТ МАССЫ ТЕЛА У КРЫС
ПРИ СКУЧЕННОСТИ**

© 2025 г. Е. В. Лосева^{1,*}, Н. А. Логинова¹, А. А. Потехина¹, Н. Д. Брошевицкая¹,
О. В. Курская¹, М. И. Зайченко¹, К. Ю. Саркисова¹

*¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия
E-mail: losvnd@mail.ru

Поступила в редакцию 30.07.2024 г.

После доработки 26.10.2024 г.

Принята к публикации 02.11.2024 г.

Долговременная скученность у крыс может приводить к тревожно-депрессивным расстройствам. Антидепрессанты, в том числе имипрамин, применяются в клинике и эксперименте для коррекции таких состояний. Цель настоящей работы – проверить, окажет ли имипрамин антидепрессантный и/или анксиолитический эффект на поведение крыс при скученности. Исследовали у крыс при скученности (16 крыс в клетке) и стандартном (4–5 крыс в клетке) содержании влияние ежедневного (4 дня до и 10 дней во время скученности) введения имипрамина в дозе 10 мг/кг на поведение в тестах открытое поле, свет-темнота, приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) и вынужденное плавание после отмены имипрамина (12–15-е дни скученности). Также оценивали прирост массы тела у тех же групп крыс на 8- и 12-е дни скученности и уровень кортикостерона в плазме крови на 16-й день скученности. Имипрамин в стандартных условиях не изменял поведение крыс во всех тестах. Скученность приводила к активации поведенческих реакций в тестах свет-темнота и ПКЛ, которая не уменьшалась (за исключением трех показателей) при действии имипрамина. То есть имипрамин не оказал выраженного корректирующего влияния в этих тестах на поведение крыс, содержащихся в условиях скученности. В тесте вынужденного плавания скученность вызывала повышение иммобильности, а имипрамин приводил к коррекции этого нарушения. Под действием имипрамина в стандартных условиях и при скученности (в большей степени) уменьшался прирост массы тела, что свидетельствует о негативном побочном эффекте антидепрессанта. Уровень кортикостерона в плазме крови не отличался у крыс при стандартном и скученном содержании и не изменялся под воздействием имипрамина. Таким образом, антидепрессант имипрамин оказал терапевтическое воздействие на повышенную иммобильность в тесте вынужденного плавания у крыс при скученности. Это дает основание считать, что изменения поведения, наблюдаемые в этом тесте у крыс при скученности, являются депрессивно подобными поведенческими нарушениями. То есть имипрамин оказал выраженный антидепрессантный эффект в тесте вынужденного плавания.

Ключевые слова: крысы Wistar, скученность, антидепрессант имипрамин, тесты на тревожность, тест вынужденного плавания, прирост массы тела, кортикостерон

ВВЕДЕНИЕ

Перенаселенность людей в замкнутом или ограниченном пространстве (экипажи космических кораблей, морских судов, подводных аппаратов и лодок, трудовые коллективы морских нефтяных платформ и полярных станций, заключенные тюрем, жильцы небольших густонаселенных помещений и т. д.) является психосоциальным стрессогенным фактором, длительное воздействие которого может приводить к нарушениям работы нервной и иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и даже вызывать онкологические заболевания. Часто при перенаселенности возникают тревожные и депрессивные расстройства. Экспериментальной моделью перенаселенности людей в замкнутом или ограниченном пространстве является скученность (Ск) грызунов в клетке вивария. Ранее нами показано, что при Ск (около двух недель) у крыс развивается тревожное и депрессивно-подобное поведение, снижается прирост массы тела, нарушается клеточный и гуморальный иммунитет, снижается содержание дофамина и повышается содержание норадреналина в ряде структур мозга. Знание о показателях негативного воздействия Ск на организм животных и терапевтические способы коррекции этих нарушений могут быть в перспективе использованы для профилактики и лечения у людей подобных расстройств, вызванных психосоциальными стрессами, в том числе и перенаселенностью. При Ск, модель которой мы используем в многолетних экспериментах, крысы в клетке не только длительно испытывают нехватку жизненного пространства, но у них нарушаются и иерархические взаимоотношения, поскольку после месячного содержания крыс в стандартных условиях (4–5 крыс в клетке), где уже сформировалась иерархия, крыс из нескольких клеток скучивают в одну (16–17 крыс в клетке). Поэтому такая Ск является социальным стрессогенным фактором, при воздействии которого у крыс могут развиваться тревожно-депрессивные состояния [1].

Для лечения тревожно-депрессивных расстройств у людей используют различные типы антидепрессантов, в том числе классические трициклические антидепрессанты, одним из которых является имипрамин, история создания и свойства которого подробно описаны [2, 3]. Имипрамин является антидепрессантом со стимулирующим эффектом, он блокирует обратный захват норадреналина, дофамина и серотонина [4, 5]. По данным литературы, при тревожно-депрессивных состояниях имипрамин уменьшает тревогу и/или депрессивные проявления у грызунов [6–8]. В экспериментах на мышах было показано, что имипрамин не только снижает тревожно-депрессивные состояния, но и подавляет нейровоспаление, снижая активность микроглии [9, 10]. К сожалению, имипрамин приводит и к значительным побочным эффектам [11]. Имипрамин часто используют в экспериментах на животных как препарат сравнения для оценки анксиолитических и антидепрессивных свойств у фармакологических препаратов для скрининга антидепрессантов следующих поколений с новыми механизмами действия (например, L-Метионина) и с менее выраженными, чем у традиционных антидепрессантов, побочными эффектами [12, 13].

Для того чтобы удостовериться, что при Ск развивается именно тревожно-депрессивное состояние, в настоящей работе мы решили проверить, может ли имипрамин снизить или подавить тревожное и/или депрессивное поведение у крыс при скученном содержании, а также изменить прирост массы тела и уровень кортикостерона (основного гормона стресса у крыс) в плазме крови. Цель настоящей работы – проверить, окажет ли имипрамин антидепрессантный и/или анксиолитический и/или антистрессорный эффект на поведение и состояние крыс при скученном содержании. При этом ставились задачи определить у крыс, содержащихся в условиях Ск или в стандартных (Ст) условиях, как влияет имипрамин: 1) на поведение в тестах открытое поле, свет-темнота, приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), вынужденное плавание; 2) на прирост массы тела; 3) на уровень кортикостерона в плазме крови.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на крысах-самцах Вистар ($n = 30$), которых содержали в виварии при обычном 12-часовом световом режиме в свободном доступе к воде и стандартному корму.

Крыс в течение месяца после привоза из питомника Столбовая содержали в стандартных условиях (4–5 крыс в клетке). Затем животных делили на четыре группы, две из которых продолжали жить 17 дней в стандартных условиях, а две другие группы – в условиях Ск (16 крыс, ссаженных из четырех клеток в одну). В этот момент средняя масса крыс суммарно по всем группам составляла 250.7 ± 4.3 г. В условиях Ск животным из одной группы четыре дня до Ск и 10 дней во время Ск, а также крысам из одной группы в Ст условиях в те же сроки внутривенно (в/б) ежедневно вводили антидепрессант имипрамин гидрохлорид (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) (ИМ при обозначениях групп) в дозе 10 мг/кг в физиологическом растворе (1 мл раствора на крысу) – группы Ск+ИМ ($n = 8$) и Ст+ИМ ($n = 7$) соответственно. Контрольным группам в Ст условиях и при Ск аналогично вводили физиологический раствор (ФР при обозначении групп) – группы Ст+ФР ($n = 7$) и Ск+ФР ($n = 8$).

Массу тела в группах Ск+ФР и Ск+ИМ и параллельно в группах Ст+ФР и Ст+ИМ измеряли до Ск (точка 0), на 8- и 12-й дни Ск. Оценивали прирост массы тела в эти сроки.

Поведенческие тесты проводили после отмены имипрамина на 12–15-е дни Ск: тест открытое поле (12-й день); тест свет-темнота (13-й день); тест ПКЛ (14-й день); тест вынужденного плавания (15-й день). Все тесты для групп Ст+ФР и Ст+ИМ проводили параллельно в те же сроки. Поведение всех крыс (по 5 мин на каждый тест) оценивали по множеству показателей с помощью программы RealTimer (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

Общепринятыми тестами на тревожность считаются тесты открытое поле, свет-темнота и ПКЛ [14, 15].

Тест открытое поле проводили в установке, которая состояла из квадратного (100 см^2) пола, окруженного деревянным барьером высотой 40 см. Пол был разделен на 25 квадратов (по 20 см^2) с норковым отверстием диаметром 2.5 см в каждом: 16 периферических, 8 медиальных и 1 центральный. Центр поля освещался лампой мощностью 60 Вт с высоты 1.5 м. Крысу помещали в начале тестирования в центральный квадрат. Определяли число пересеченных квадратов в центральной, медиальной и периферической зонах, их сумму, общую и среднюю длительность (с) нахождения в них, число норковых реакций в центральной, медиальной и периферической зонах и их сумму, число, общее и среднее время (с) стоек, периодов неподвижности и актов груминга.

Тест свет-темнота проводили в камере, светлый открытый отсек ($30 \times 30 \times 30 \text{ см}$) которой был выполнен из светлого пластика, а темный, закрытый сверху отсек ($20 \times 30 \times 30 \text{ см}$) – из черного пластика. Между отсеками было центральное отверстие. Светлый отсек освещался лампой мощностью 60 Вт. Крысу помещали в начале теста в светлый отсек хвостом к отверстию. Измеряли латентные периоды (с) захода в темный отсек и выглядывания из него, число заходов в темный отсек и выходов в светлый отсек, общую и среднюю длительность пребывания в обоих отсеках, длительность пребывания в светлом отсеке при выходах из темного отсека (с), число, общее и среднее время (с) выглядываний и вытягиваний (задние лапы крысы находятся в темном отсеке, а передние – в светлом) из темного отсека, стоек, принюхиваний.

Тест ПКЛ проводили в стандартной установке (ООО «НПК Открытая наука», Россия). ПКЛ был приподнят над полом на высоту 50 см и состоял из двух открытых без стенок рукавов и двух со стенками 30 см закрытых рукавов (ЗР) ($50 \times 15 \text{ см}$ каждый), расположенных под прямым углом. В начале теста крысу помещали в центральную зону боками к закрытым рукавам. Измеряли латентные периоды захода в закрытые ру-

кава и выхода в открытые рукава (с), число переходов в центр, открытые и закрытые рукава, а также общее и среднее время (с) пребывания в них, число, общую и среднюю длительность (с) выглядываний и вытягиваний (задние лапы крысы находятся в темном рукаве, а передние – за его пределами) из закрытых рукавов, стоек, актов груминга, свешиваний, актов принюхивания и периодов неподвижности.

Тест вынужденного плавания Порсолта [16] часто применяют для скрининга антидепрессантной активности у различных фармакологических препаратов [17]. В настоящей работе для оценки антидепрессантного эффекта у имипрамина мы использовали тест Порсолта в модификации Саркисовой [8, 18, 19]. В оригинальном тесте Порсолта крыс сначала обучают реакции иммобильности в 15-минутном тесте, а затем через 24 ч в 5-минутном тесте оценивают антидепрессантную активность у препаратов [16]. В данной работе мы использовали только однократное тестирование, поскольку ранее проведенные исследования [8, 18, 19] показали, что в таких условиях депрессивно-подобные черты в поведении животных, отражающие их текущее состояние, и антидепрессантная активность препаратов отчетливо выявляются и не связаны с выученной иммобильностью, как в оригинальном тесте Порсолта.

Установка, подробно описанная нами ранее [20], представляла собой цилиндрический пластмассовый бак (высота – 47 см, внутренний диаметр – 38 см), заполненный водой на высоту 38 см. Температуру воды поддерживали на уровне $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Крысу опускали в воду и регистрировали показатели поведения в течение 5 мин. Исследовали время (с) пассивного плавания – иммобильности (immobility), латентный период (с) 1-го эпизода пассивного плавания, длительность (с) 1-го эпизода активного плавания (climbing), время плавания (swimming) – общее время активного плавания, за исключением длительности 1-го эпизода активного плавания, число ныряний.

Содержание кортикостерона в плазме крови всех крыс, содержащихся в Ст и Ск условиях, определяли методом иммуноферментного анализа на 16-й день Ск. Подробная процедура описана нами ранее [21]. Забор крови проводили с 8 до 12 утра. Период с 8.00 до 12.00 был выбран нами для забора крови в связи с тем, что колебания уровня кортикостерона в этот период незначительны, после 12.00 наблюдается постепенное увеличение концентрации кортикостерона, которое достигает максимума в 16.00–18.00 [22, 23]. Крыс наркотизировали с помощью изофлуранового ингаляционного наркоза (Аэрран), на кончике хвоста делали косой надрез скальпелем и собирали периферическую кровь в объеме 1.0–1.5 мл в микропробирки с ранее добавленным гепарином (10 мкл). Затем кровь центрифугировали 15 мин при 1500 g для получения сыворотки и отбирали аликвоты объемом 50–150 мкл. Аликвоты сыворотки хранили при -80°C до проведения иммуноферментного анализа. Для определения уровня кортикостерона в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (DRG, Германия), с помощью которых детектировали как свободный, так и связанный с транспортными белками кортикостерон методом конкурентного иммуноферментного анализа. Каждую пробу дублировали, сигнал детектировали при помощи планшетного ридера HidexSense («Hidex», Финляндия). При дальнейшей статистической обработке из выборки исключали экстремумы.

Статистический анализ данных был выполнен с применением компьютерной программы «STATISTICA – 7». Для оценки влияния факторов «условия содержания» (Ск или Ст) и «введение имипрамина» на показатели поведения во всех тестах использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При необходимости также использовался однофакторный ANOVA или его непараметрический эквивалент, критерий Краскела–Уоллиса (однофакторный ANOVA, использующий значение рангов). 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 $p < 0.2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прирост массы тела. ANOVA показал, что фактор «условия содержания» оказывает влияние на прирост массы тела через 8 дней после начала Ск ($F(1,26) = 13.967$, $p < 0.001$), а фактор «введение имипрамина» – как через 8, так и через 12 дней после начала Ск ($F(1,26) = 17.928$, $p < 0.001$ и $F(1,26) = 23.467$, $p < 0.001$ соответственно).

Сравнение всех групп по приросту массы на 8- и 12-е дни Ск показано на рис. 1. Оказалось, что в группе Ск+ФР (8 дней, $p < 0.1$) и в группах Ст+ИМ (8 дней, $p < 0.1$; 12 дней, $p < 0.001$) и Ск+ИМ (8 дней, $p < 0.05$; 12 дней, $p < 0.001$) прирост массы тела был меньше, чем в группе Ст+ФР. Прирост в группе Ск+ИМ был также меньше, чем в группах Ст+ИМ (8 дней, $p < 0.01$; 12 дней, $p < 0.05$) и Ск+ФР (8 дней, $p < 0.01$; 12 дней, $p < 0.001$). То есть при Ск (8 дней) и под действием имипрамина (8 и 12 дней) в Ст условиях и при Ск (в большей степени) у крыс был снижен прирост массы тела.

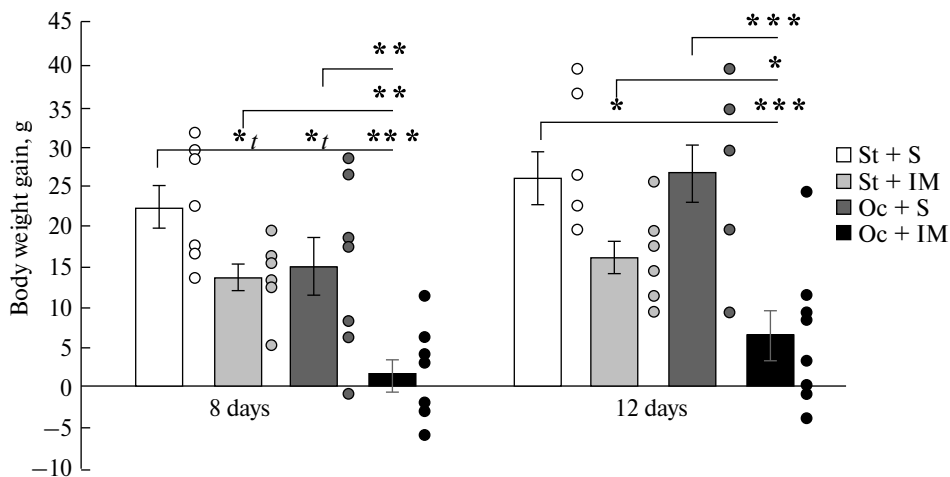


Рис. 1. Прирост массы тела (г) (Body weight gain, g) у групп крыс, содержавшихся в стандартных условиях (Ст, St) или в условиях скученности (Ск, overcrowding – Oc), на фоне ежедневного в/б введения физиологического раствора (ФР, solution – S) или имипрамина (ИМ, IM) в дозе 10 мг/кг.

Группы крыс при Ст условиях содержания: Ст+ФР (St+S) – контроль после введения ФР; Ст+ИМ (St+IM) – после введения ИМ. Группы крыс при содержании в условиях Ск: Ск+ФР (Oc+S) – контроль после введения ФР; Ск+ИМ (Oc+IM) – после введения ИМ. По оси ординат – значения прироста массы тела у всех групп через 8 и 12 дней с момента скучивания крыс из групп Ск+ФР и Ск+ИМ. Данные представлены как $mean \pm SEM$: * $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с группой, на которую указывает короткая вертикальная линия на конце горизонтальной линии (сравнение групп по тесту Ньюмена–Кейлса). Кроме того, даны индивидуальные значения прироста массы тела для каждой крысы (кружки справа от столбиков, обозначающих соответствующие группы).

Тест открытое поле. В тесте открытое поле фактор «условия содержания» оказал влияние на общее и среднее время норковых реакций ($F(1,26) = 6.500$, $p < 0.05$ и $F(1,26) = 4.527$, $p < 0.05$ соответственно) и общее время стоек ($F(1,26) = 3.671$, $p < 0.1$, тенденция). Фактор «введение имипрамина» не оказал влияния ни на один показатель поведения, взаимодействие факторов также было незначимым по всем показателям.

В этом тесте общее время норковых реакций в группах Ск+ФР и Ск+ИМ было больше, чем в группе Ст+ИМ ($p < 0.2$). Кроме того, среднее время пребывания в периферической зоне в группе Ст+ФР было больше, чем в группах Ст+ИМ ($p < 0.05$),

Ск+ФР ($p < 0.1$) и Ск+ИМ ($p < 0.2$). По остальным показателям значимых различий между группами обнаружено не было.

Тест свет-темнота. В тесте свет-темнота при проведении двухфакторного анализа ANOVA были получены следующие результаты. Фактор «условия содержания» оказал влияние на число посещений светлого отсека ($F(1,26) = 9.804, p < 0.01$), общее ($F(1,28) = 4.700, p < 0.001$) и среднее ($F(1,26) = 12.843, p < 0.001$) время пребывания в светлом отсеке после выходов из темного отсека, на число посещений темного отсека ($F(1,26) = 10.042, p < 0.01$), общее ($F(1,26) = 13.188, p < 0.001$) и среднее ($F(1,26) = 6.334, p < 0.05$) время пребывания в темном отсеке, на число актов выглядывания из темного отсека ($F(1,26) = 5.466, p < 0.05$), на число актов вытягивания из темного отсека ($F(1,26) = 17.404, p < 0.05$) и их общее время ($F(1,26) = 5.253, p < 0.05$), на число стоек ($F(1,26) = 6.531, p < 0.05$), их общее и среднее время ($F(1,26) = 16.356, p < 0.001$ и $F(1,26) = 29.329, p < 0.001$ соответственно), на число актов принюхивания ($F(1,26) = 8.193, p < 0.01$), их общее и среднее время ($F(1,26) = 15.494, p < 0.001$ и $F(1,26) = 4.460, p < 0.05$ соответственно).

Фактор «введение имиπραмина» оказал влияние только на среднее время акта принюхивания ($F(1,26) = 5.687, p < 0.05$). Взаимодействие факторов было незначимым.

В тесте «свет-темнота» при сравнении групп было показано, что число выходов в светлый отсек ($p < 0.1$), а также общее и среднее время пребывания в нем (рис. 2, а, б) в группах Ск+ФР и Ск+ИМ были больше, чем в группах Ст+ФР и Ст+ИМ. Имипрамин не изменял данные показатели как при Ск, так и в Ст условиях.

Актов выглядывания (рис. 2, с) и вытягивания (рис. 2, д) из темного отсека в группе Ск+ФР было больше, чем в группах Ст+ФР и Ст+ИМ. В группе Ск+ИМ число актов выглядывания (рис. 2, с) и общее время вытягиваний ($p < 0.2$) были меньше, чем в группе Ск+ФР и не отличались от обеих групп крыс в Ст условиях. Имипрамин не влиял на данные показатели в Ст условиях. Показатели стоек – общее и среднее время (рис. 2, е, ф) у групп Ск+ФР и Ск+ИМ были большими по сравнению с группами Ст+ФР и Ст+ИМ. Имипрамин не влиял на данные показатели при Ск и в Ст условиях. Показатели принюхивания – общее и среднее время (рис. 2, г, h) в группах Ск+ФР и Ск+ИМ были увеличены по сравнению с группой Ст+ФР. Группа Ск+ИМ не отличалась по этим показателям от группы Ск+ФР. В группе Ст+ИМ среднее время акта принюхивания было больше, чем в группе Ст+ФР, как и в обеих группах крыс, сохранившихся в условиях Ск.

Таким образом, в тесте свет-темнота при Ск увеличивались все поведенческие показатели пребывания в светлом отсеке, показатели стоек, принюхиваний, а также вытягиваний и выглядываний из темного отсека, то есть наблюдалась ажитация большинства поведенческих реакций. Антидепрессант имипрамин не оказывал влияния на большинство показателей поведения у крыс в условиях Ск, только число актов выглядывания и общее время вытягиваний приближались к контролю без Ск. В Ст условиях имипрамин не оказывал влияния на все показатели поведения, за исключением увеличения среднего времени акта принюхивания.

Тест приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ). В тесте ПКЛ при проведении двухфакторного анализа ANOVA были получены следующие результаты. Фактор «условия содержания» оказал влияние на число посещений закрытых рукавов ($F(1,26) = 6.483, p < 0.05$) и общее время пребывания в них ($F(1,26) = 3.904, p < 0.1$), на число посещений центра ($F(1,26) = 4.668, p < 0.05$) и общее время пребывания в нем ($F(1,26) = 6.024, p < 0.05$), на число стоек ($F(1,26) = 6.159, p < 0.05$) и среднее время акта стойки ($F(1,26) = 12.745, p < 0.01$), на число актов принюхивания ($F(1,26) = 24.408, p < 0.001$) и среднее время акта принюхивания ($F(1,26) = 5.716, p < 0.05$), на число выглядываний из закрытых рукавов ($F(1,26) = 7.278, p < 0.01$), на число актов свешивания ($F(1,26) = 4.298, p < 0.05$) и их общую продолжительность ($F(1,26) = 6.652, p < 0.05$),

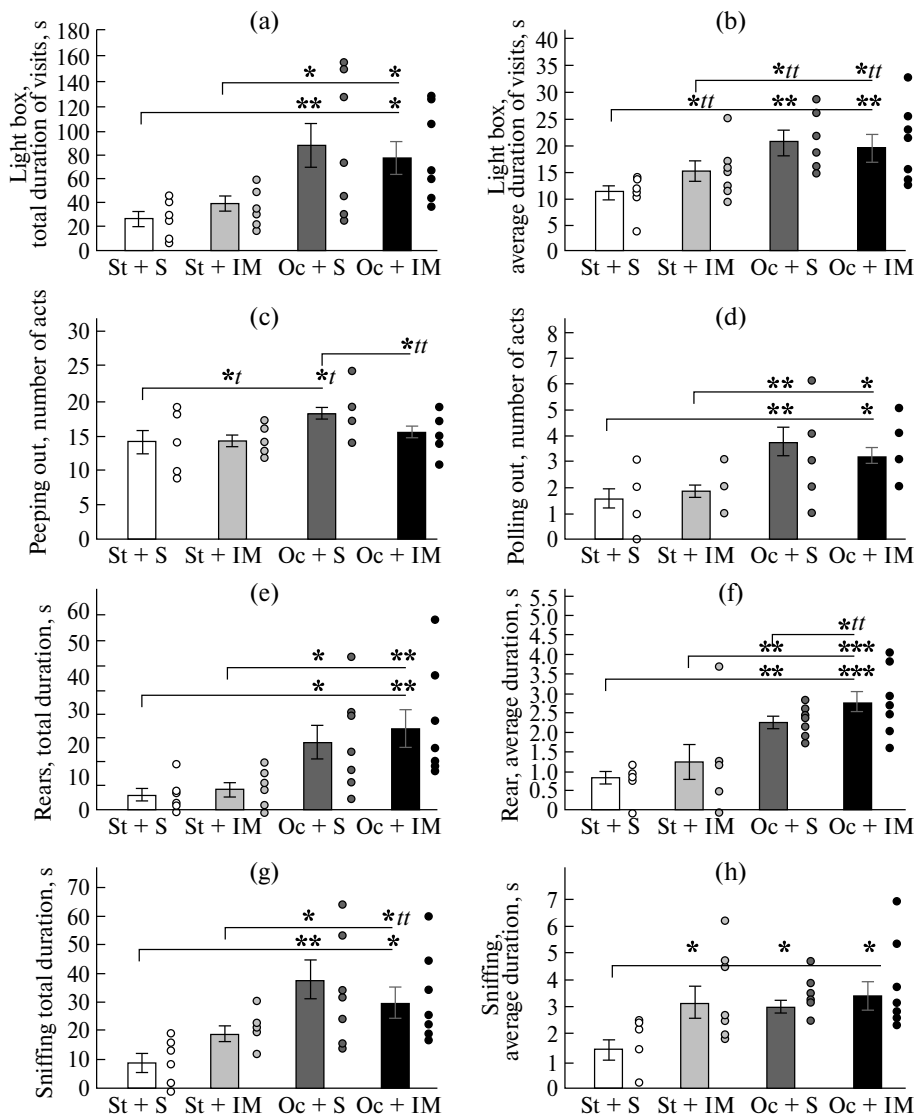


Рис. 2. Показатели поведения в тесте свет-темнота у групп крыс, содержавшихся в стандартных условиях (Ст, St) или в условиях скученности (Ск, overcrowding – Oc), через три дня после отмены ежедневного (14 дней) в/б введения физиологического раствора (ФР, S) или имипрамина (ИМ, IM) в дозе 10 мг/кг. Группы крыс при Ст условиях содержания: Ст+ФР (St+S) – контроль после введения ФР, белый столбик; Ст+ИМ (St+IM) – после введения ИМ, светло-серый столбик). Группы крыс при содержании в условиях Ск: Ск+ФР (Oc+S) – контроль после введения ФР, темно-серый столбик; Ск+ИМ (Oc+IM) – после введения ИМ, черный столбик.

(a) – светлый отсек, общее время пребывания, с (Light box, total duration of visits, s). (b) – светлый отсек, среднее время одного периода пребывания, с (Light box, average duration of visit, s). (c) – выглядывания из темного отсека, число актов (Peeping out, number of acts). (d) – вытягивания из темного отсека, число актов (Polling out, number of acts). (e) – стойки, общее время, с (Rears, total duration, s). (f) – стойка, среднее время, с (Rear, average duration, s). (g) – принюхивание, общее время, с (Sniffing, total duration, s). (h) – принюхивание, среднее время акта, с (Sniffing, average duration of act, s). Данные представлены как $mean \pm SEM$: * $p < 0.2$, * $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с группой, на которую указывает короткая вертикальная линия на конце горизонтальной линии (сравнение групп по тесту Ньюмена–Кейлса). Кроме того, даны индивидуальные значения показателей для каждой крысы (кружки справа от столбиков, обозначающих соответствующие группы).

на число периодов неподвижности ($F(1,26) = 7.513, p < 0.01$) и их общую продолжительность ($F(1,26) = 4.537, p < 0.05$).

Фактор «введение имиπραмина» оказал влияние на общее и среднее время пребывания в центре ($F(1,26) = 5.550, p < 0.05$ и $F(1,26) = 5.486, p < 0.05$ соответственно), а также на общую продолжительность принюхиваний ($F(1,26) = 5.837, p < 0.05$).

Значимость взаимодействия факторов выявлена не была.

В тесте ПКЛ при сравнении групп было показано, что общее время пребывания в центре было больше в группе Ск+ФР, чем в группах Ст+ФР, Ст+ИМ и Ск+ИМ (рис. 3, а). Число заходов в закрытый рукав в группах Ск+ФР и Ск+ИМ было больше, чем в группах Ст+ФР и Ст+ИМ (рис. 3, б). Число актов и общее время принюхивания в группах Ст+ИМ, Ск+ФР и Ск+ИМ были больше по сравнению с группой Ст+ФР (рис. 3, с, д). Число стоек было больше только в группе Ск+ИМ по сравнению с остальными тремя группами (рис. 3, е), а среднее время стойки было меньше в группах Ст+ИМ, Ск+ФР и Ск+ИМ, чем в группе Ст+ФР (рис. 3, ф). Общее время свешивания с открытого рукава было увеличено только в группе Ск+ИМ по сравнению с группами Ст+ФР, Ст+ИМ и Ск+ФР (рис. 3, г). Число выглядываний было больше в группах Ск+ФР по сравнению с группой Ст+ФР и в группе Ск+ИМ по сравнению с группами Ст+ФР и Ст+ИМ (рис. 3, h). Кроме того, в группах крыс, содержавшихся в условиях Ск, была выражена тенденция к меньшему числу периодов неподвижности, чем в группах, содержавшихся в стандартных условиях ($p < 0.1$ при сравнении групп СК+ФР и СК+ИМ и $p < 0.2$ при сравнении остальных групп).

Таким образом, в тесте ПКЛ группа контрольных крыс при скученном содержании, получавших физиологический раствор, дольше находилась в центре и чаще заходила в закрытые рукава, больше раз и дольше принюхивалась, чаще выглядывала из закрытого рукава, у нее были короче стойки по сравнению с группами в Ст условиях. Это говорило об активации поведения при Ск. В группе крыс, живущих в условиях Ск, под действием антидепрессанта имипрамина снижались до уровня контроля в Ст условиях только показатели поведения в центре. Но эта группа демонстрировала, как и контроль в условиях Ск, активацию побегов в закрытые рукава, принюхиваний и выглядываний. Более того, у крыс при Ск под влиянием имипрамина было больше стоек и свешиваний. То есть у этой группы наблюдалась даже большая агитация поведения, чем у контрольной группы при Ск. В Ст условиях имипрамин не оказывал влияния на показатели поведения, за исключением увеличения числа актов и общего времени принюхивания и снижения среднего времени стойки.

При суммировании числа посещений разных отделов камер во всех тестах на тревожность (открытое поле, свет-темнота и ПКЛ) двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA показал, что фактор «условия содержания» оказал влияние на этот показатель. В обеих группах крыс в условиях Ск (СК+ФР и СК+ИМ) он был выше, чем в обеих группах крыс в стандартных условиях (Ст+ФР и Ст+ИМ) ($p < 0.2$), что также говорит об активации поведения крыс при Ск, независимо от введения антидепрессанта имипрамина.

Тест вынужденного плавания. Двухфакторный дисперсионный анализ показал значимость фактора «условия содержания» ($F(1,26) = 6.93, p < 0.05$) и фактора «введение имипрамина» ($F(1,26) = 8.19, p < 0.01$) для длительности первого эпизода активного плавания. Взаимодействие факторов было незначимым. В тесте вынужденного плавания время первого эпизода активного плавания (рис. 4, а) было меньше в группе Ск+ФР по сравнению с группами Ст+ФР, Ст+ИМ и Ск+ИМ.

Анализ ANOVA выявил значимость фактора «введение имипрамина» для латентного периода первого эпизода пассивного плавания ($F(1,26) = 8.0, p < 0.01$). Влияние фактора «условия содержания», а также взаимодействие факторов «введение имипрамина» и «условия содержания» было незначимым.

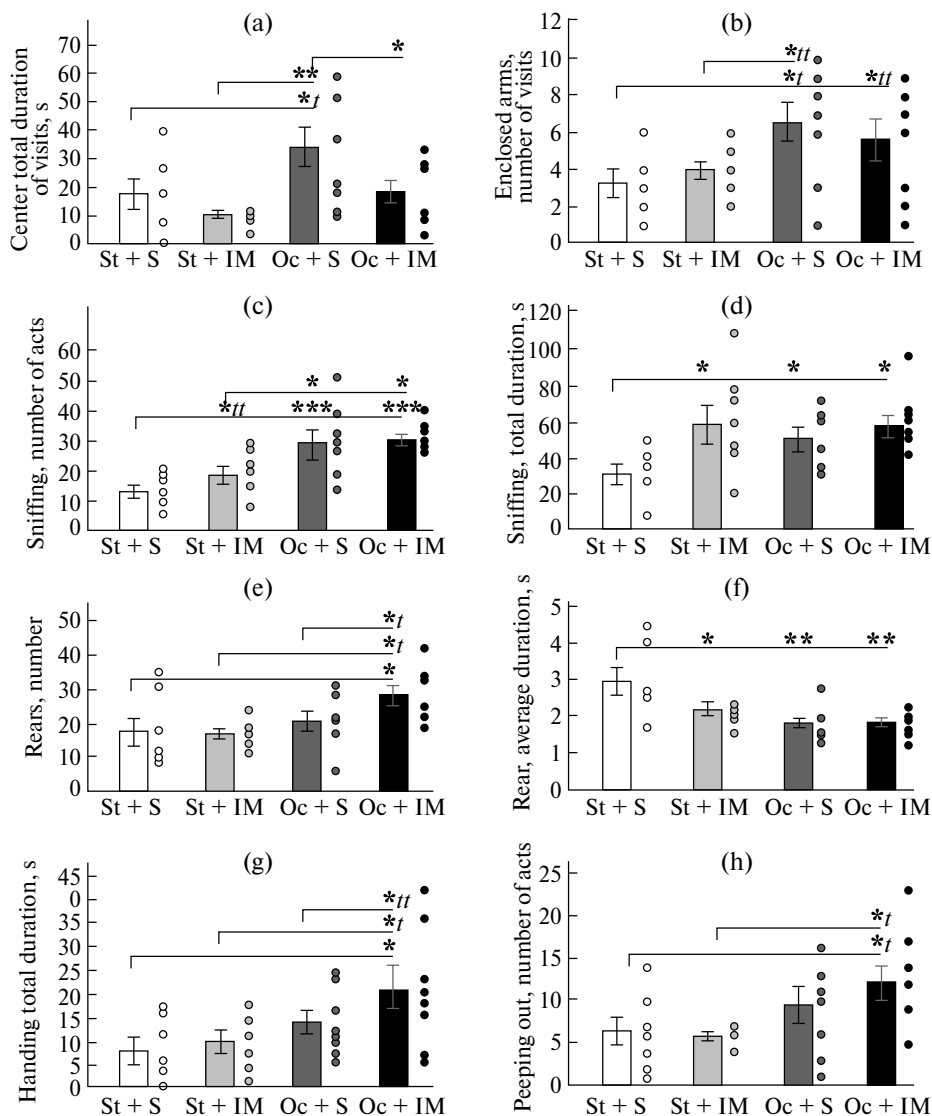


Рис. 3. Показатели поведения в тесте приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) у групп крыс, содержавшихся в стандартных условиях (Ст, St) или в условиях скученности (Ск, overcrowding – Oc), через четыре дня после отмены ежедневного (14 дней) в/б введения физиологического раствора (ФР, S) или имипрамина (ИМ, IM) в дозе 10 мг/кг.

Группы крыс при Ст условиях содержания: Ст+ФР (St+S) – контроль после введения ФР, белый столбик; Ст+ИМ (St+IM) – после введения ИМ, светло-серый столбик. Группы крыс при содержании в условиях Ск: Ск+ФР (Oc+S) – контроль после введения ФР, темно-серый столбик; Ск+ИМ (Oc+IM) – после введения ИМ, черный столбик. (a) – центр, общее время посещений, с (Center, total duration of visits, s). (b) – закрытые рукава, число посещений, с (Enclosed arms, number of visits, s). (c) – принюхивание, число актов (Sniffing, number of acts). (d) – принюхивание, общее время, с (Sniffing, total duration, s). (e) – стойки, число (Rears, number). (f) – стойка, среднее время, с (Rear, average duration, s). (g) – свешивание с открытых рукавов, общее время, с (Hanging, total duration, s). (h) – выглядывание из закрытого рукава, число актов (Peeping out, number of acts). Данные представлены как $mean \pm SEM$: * $p < 0.2$, * $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с группой, на которую указывает короткая вертикальная линия на конце горизонтальной линии (сравнение групп по тесту Ньюмена-Кейлса). Кроме того, даны индивидуальные значения показателей для каждой крысы (кружки справа от столбиков, обозначающих соответствующие группы).

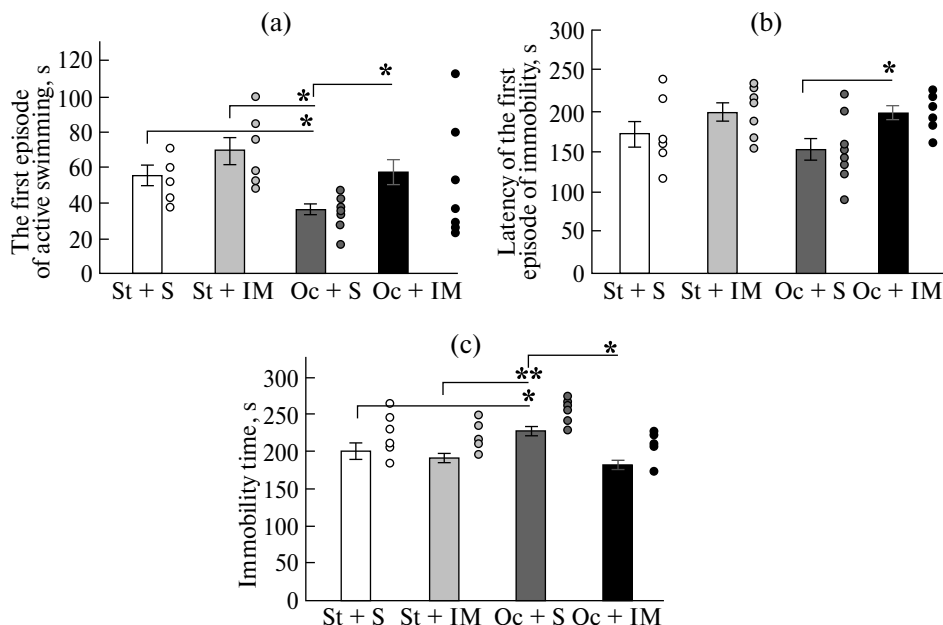


Рис. 4. Показатели поведения в тесте вынужденного плавания у групп крыс, содержащихся в стандартных условиях (Ст, St) или в условиях скученности (Ск, overcrowding – Oc), через четыре дня после отмены ежедневного (14 дней) в/б введения физиологического раствора (ФР, S) или имипрамина (ИМ, IM) в дозе 10 мг/кг. Группы крыс при Ст условиях содержания: Ст+ФР (St+S) – контроль после введения ФР, белый столбик; Ст+ИМ (St+IM) – после введения ИМ, светло-серый столбик. Группы крыс при содержании в условиях Ск: Ск+ФР (Oc+S) – контроль после введения ФР, темно-серый столбик; Ск+ИМ (Oc+IM) – после введения ИМ, черный столбик. (a) – продолжительность первого эпизода активного плавания, с (The first episode of active swimming, s). (b) – латентный период первого эпизода пассивного плавания (иммобильности), с (Latency of the first episode of immobility, s). (c) – общее время иммобильности, с (Immobility time, s). Данные представлены как $mean \pm SEM$. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с группой, на которую указывает короткая вертикальная выноска на конце горизонтальной линии (сравнение групп по тесту Ньюмена–Кейлса). Кроме того, даны индивидуальные значения показателей для каждой крысы (кружки справа от столбиков, обозначающих соответствующие группы).

Латентный период первого эпизода пассивного плавания (рис. 4, b) значимо не различался в группах Ст+ФР, Ст+ИМ и Ск+ФР, а в группе Ск+ИМ этот показатель был больше, чем в группе Ск+ФР. Длительность иммобильности (рис. 4, c) в группе Ск+ФР была увеличена по сравнению с группами Ст+ФР, Ст+ИМ, Ск+ИМ, а сами эти три группы по данному показателю между собой не отличались. Введение имипрамина значимо увеличивало латентный период первого эпизода пассивного плавания (иммобильности).

Двухфакторный дисперсионный анализ продемонстрировал значимость фактора «введение имипрамина» на длительность иммобильности в тесте вынужденного плавания ($F(1,26) = 14.095$, $p < 0.001$). Фактор «условия содержания» был незначимым, в то время как взаимодействие факторов «условия содержания» и «введение имипрамина» – значимым ($F(1,26) = 6.4$, $p < 0.05$). Это указывает на то, что антидепрессант имипрамин оказывал разное влияние на длительность иммобильности в зависимости от условий содержания животных. Факторы «условия содержания» и «введение имипрамина», а также их взаимодействие не оказали значимого влияния на длительность плавания (swimming), число нырний и число болюсов в тесте вынужденного плавания.

Таким образом, в тесте вынужденного плавания в контрольной группе крыс, содержащихся в условиях Ск, время первого эпизода активного плавания было меньше, а длительность иммобильности была больше, что указывает на симптомы депрессивного поведения. При Ск под действием антидепрессанта имипрамина время первого эпизода активного плавания становилось больше, а длительность иммобильности становилась меньше, чем у группы контрольных крыс, живущих в условиях Ск, и значение этих показателей приближалось к контрольному уровню в Ст условиях. Латентный период первого эпизода пассивного плавания при Ск на фоне имипрамина был больше, чем у контроля в условиях Ск, и не отличался от контроля в Ст условиях. То есть был получен выраженный антидепрессантный эффект имипрамина в условиях социального стресса Ск. В Ст условиях имипрамин не оказывал влияния на все показатели поведения крыс в данном тесте.

Кортикостерон в плазме крови. При проведении двухфакторного анализа ANOVA оба фактора («условия содержания» и «введение имипрамина») не оказали воздействия на уровень гормона стресса кортикостерона в плазме крови. Статистический анализ по Ньюмену–Кейлсу не выявил отличий между группами крыс, содержащихся в Ст или Ск условиях и получавших физиологический раствор или имипрамин. То есть содержание кортикостерона было сходным как в Ст условиях, так и при Ск 16 дней. Имипрамин не оказал влияния на этот показатель при обоих условиях содержания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе в Ст условиях под действием имипрамина показатели поведения в тестах на тревожность практически не изменились. При Ск наблюдалась активация ряда показателей поведения в тестах свет-темнота (пребывание в светлом отсеке, стойки, принохивание, выглядывание и вытягивание из темного отсека) и ПКЛ (посещение центра и закрытых рукавов, принохивание и выглядывание), что может указывать на тревожное ажитированное поведение. Имипрамин не изменил активацию большинства показателей поведения у крыс при скученном содержании, но под его действием увеличились еще показатели стоек и свешиваний в ПКЛ, что может свидетельствовать об усилении тревожности, то есть об анксиогенном эффекте имипрамина при Ск по этим показателям. Наши данные согласуются с другим исследованием, в котором было показано, что трициклический антидепрессант кломипрамин (40 мг/кг), схожий с имипрамином, увеличивает тревожность, наблюдаемую при социальном стрессе, вызванном повторным опытом поражений в ежедневных агонистических взаимодействиях [24]. Следует отметить, что у крыс, содержащихся в условиях Ск, под влиянием имипрамина в тесте свет-темнота число актов выглядывания и общее время вытягиваний, а в тесте ПКЛ показатели пребывания в центре приближались к контрольным значениям в Ст условиях, что свидетельствует о корректирующем анксиолитическом эффекте имипрамина только по этим показателям.

Для нормального функционирования нервной системы необходим баланс различных физиологически активных веществ, в том числе моноаминов, содержание которых неодинаково в разных структурах мозга. Снижение активности моноаминов в мозге связывают с развитием тревожно-депрессивных состояний [25]. Антидепрессант имипрамин является ингибитором обратного захвата моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина) пресинаптическими окончаниями нейронов. Под его воздействием увеличивается содержание этих веществ в синаптической щели и вследствие этого усиливается их физиологическая активность [5, 26]. Применение имипрамина может приводить к увеличению содержания всех трех моноаминов в разных структурах мозга, то есть к нарушению их баланса и, как следствие, к изменению поведенческих реакций в тестах на тревожность и депрессию. Однако в нашей работе поведение крыс, содержащихся в Ст условиях, под воздействием имипрамина практически не изме-

нялось во всех тестах. Возможно, имипрамин в применяемой нами дозировке (10 мг/кг) не способен значимо нарушить баланс моноаминов у здоровых нестрессированных крыс, поэтому мы и не наблюдали изменений в показателях тревожно-депрессивного поведения в Ст условиях.

Ранее мы показали, что при Ск по сравнению с контролем в Ст условиях в обонятельной луковице и стриатуме увеличивается содержание норадреналина; в обонятельной луковице увеличивается, а в стриатуме и гипоталамусе уменьшается содержание дофамина и его метаболитов; в стриатуме уменьшается, а в гипоталамусе увеличивается содержание серотонина (5-НТ). То есть Ск приводит к нарушению баланса моноаминов и их метаболитов в разных структурах мозга [20]. Известно, что с увеличением высвобождения норадреналина, который активируется через альфа- и бета-адренорецепторы, развивается гиперактивность ЦНС [27]. Возможно, в нашем случае одной из причин активации поведения в тестах на тревожность при Ск является увеличение содержания норадреналина в обонятельной луковице и стриатуме. Под действием имипрамина при Ск высвобождение норадреналина может увеличиваться и в этих, и в других структурах мозга, что и приводит к усиленной активации некоторых показателей поведения, которую мы и наблюдали в группе Ск+ИМ. Таким образом, имипрамин не оказал выраженного анксиолитического действия на крыс в условиях Ск, более того, показатели поведения, свидетельствующие о гиперактивации ЦНС, под действием имипрамина усилились.

Как было сказано выше, в нашей предыдущей работе при Ск около двух недель снижалась активность дофаминергической системы в гипоталамусе и стриатуме. При этом развивалось депрессивно подобное поведение в тесте вынужденного плавания [20]. В настоящей работе мы подтвердили, что на 16-й день Ск у крыс наблюдается депрессивно подобное поведение. Не исключено, что нарушение эффективности дофаминергической системы было одной из причин развития такого поведения при Ск. Известно, что дофамин, предшественник норадреналина, и серотонин играют ключевую роль в развитии депрессии. Причем неизбежаемое социальное подавление (подходит наша модель Ск) характеризуется паттерном – увеличение 5НТ и уменьшение дофамина [26]. При Ск около двух недель нами как раз и было показано увеличение содержания серотонина в гипоталамусе и снижение содержания дофамина и его метаболитов в стриатуме и гипоталамусе [20], что, возможно, и явилось нейрохимическими коррелятами развития депрессивно подобного поведения при Ск. Имипрамин, благодаря способности к обратному захвату дофамина, увеличил эффективность дофаминергической системы, и вследствие этого показатели депрессивно подобного поведения снизились, приближаясь к нормальным значениям, что мы и наблюдали в настоящей работе. При этом активность серотонинергической системы под воздействием имипрамина тоже должна была увеличиться.

Известно, что кортикостерон является минералокортикоидом коры надпочечников, который для крыс является основным гормоном стресса, как кортизол у человека. Увеличение его содержания в плазме связано, как правило, с усилением стрессового состояния, а уменьшение – с его ослаблением. Так, у молодых (38–65 дней от рождения) крыс-самцов Вистар при Ск увеличивалось содержание кортикостерона как в плазме крови, так и в волосах [28], что говорит о развитии стресс-реакции при социальном стрессе Ск. Оказалось, что уровень кортикостерона в плазме крови при Ск зависит от ее продолжительности. Так, кортикостерон при Ск повышается на ранних этапах (3 дня), приходит в норму на 8–14-е дни [29] и снижается в два раза через 4 месяца Ск (5 месяцев) [30]. В нашем случае была Ск 16 дней, видимо, поэтому мы не обнаружили отличий с контролем в Ст условиях. Имипрамин не изменил данный показатель ни при Ст условиях, ни при Ск. На модели смешанного тревожно-депрессивного состояния у крыс в возрасте 2 месяцев, вызванного неонатальным действием ингибитора дипептидилпептидазы-IV дипротина А, было показано, что депрессивно подобное поведение

сопровождается повышением уровня кортикотропина, а имипрамин в дозе 20 мг/кг, вводимый внутривенно в течение 10 дней, нормализует этот уровень и уменьшает депрессивно подобное поведение [31]. Возможно, что если бы в нашем случае уровень кортикостерона при Ск был повышен, например, как известно из литературы при острой Ск [29], то имипрамин мог бы его снизить до контрольных значений.

В нашей работе наблюдалось снижение прироста массы тела крыс как при Ск без введения имипрамина, так и у групп, получавших имипрамин в Ст условиях и при Ск. Причем при Ск и введении имипрамина это снижение привеса было выражено в значительно большей степени. Уменьшение привеса при Ск подтверждает наши предыдущие данные, в которых Ск в течение 15 дней приводила к уменьшению прироста массы тела крыс [32]. Есть работа, показывающая, что имипрамин в дозах 10 и 20 мг/кг уменьшает у крыс потребление пищи [33]. Этим можно объяснить снижение прироста массы тела в группах крыс, которым вводили имипрамин. Кроме того, на вышеописанной модели смешанного тревожно-депрессивного состояния было показано, что масса тела крыс с депрессивно подобным поведением, которые получали имипрамин, также существенно уменьшалась по сравнению с контролем без введения имипрамина [31]. Возможно, и в нашей работе имипрамин сильнее снижал прирост массы тела при Ск, так как именно в группе Ск+ФР наблюдалось депрессивно подобное поведение.

Результаты настоящей работы частично были опубликованы в тезисах докладов [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Ст условиях имипрамин при ежедневном в/б введении не оказал значимого воздействия на поведение крыс во всех тестах. Сама Ск привела к активации многих показателей, то есть к ажитированному поведению в тестах свет-темнота (в большей степени) и ПКЛ и к депрессивно подобному поведению в тесте вынужденного плавания. Под действием имипрамина у крыс в условиях Ск активация поведения по показателям тоек и свешиваний в ПКЛ даже усилилась, но некоторые показатели (число актов выглядывания и общее время выглядываний в тесте свет-темнота и продолжительность пребывания в центре в ПКЛ) приблизились к контрольным значениям в Ст условиях. В тесте вынужденного плавания поведение крыс, содержащихся в условиях Ск и получавших имипрамин, было сходно с контролем в Ст условиях. Через 8 и 12 дней после начала Ск под действием имипрамина у групп крыс при Ст и Ск (в большей степени) содержании прирост массы тела был ниже, чем у соответствующих контролей без введения препарата. Уровень кортикостерона в плазме крови не отличался у крыс при Ск и при Ст содержании и не изменялся под воздействием имипрамина.

Таким образом, у крыс, содержащихся в условиях Ск, имипрамин не оказал заметного корректирующего воздействия на ажитированное поведение в тестах на тревожность, но вызвал отчетливый антидепрессантный эффект в тесте вынужденного плавания. При этом под действием имипрамина снижался прирост массы тела у крыс как при Ск, так и при Ст содержании, что может говорить об отрицательном побочном действии этого антидепрессанта на общее состояние организма.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (Е. В. Л., К. Ю. С., М. И. З.), подготовка и введение раствора имипрамина, взвешивание крыс (Н. А. Л., А. А. П., О. В. К.), сбор поведенческих данных (Н. А. Л., Е. В. Л., О. В. К., К. Ю. С.), забор крови и оценка уровня кортикостерона в плазме (Н. А. Б., М. И. З.), обработка данных (Н. А. Л., А. А. П., Н. А. Б., О. В. К., К. Ю. С.), написание и редактирование манускрипта (Е. В. Л., К. Ю. С., М. И. З., Н. А. Л., А. А. П., Н. А. Б., О. В. К.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на 2023–2025 гг. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по этике Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (протокол № 3 от 10.07.2020 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лосева ЕВ* (2021) Психосоциальный стресс перенаселенности (скученности): негативные последствия для организма человека и грызунов. *Интегра́т физиол* 2: 33–40. [*Loseva EV* (2021) Psychosocial stress of overcrowding: negative consequences for humans and rodents. *Integrat Physiol* 22: 33–40. (In Russ)].
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-33-40>
2. *López-Muñoz F, Alamo C* (2009) Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des* 15: 1563–1586.
<https://www.doi.org/10.2174/138161209788168001>
3. *Brown WA, Rosdolsky M* (2015) The clinical discovery of imipramine. *Am J Psychiatr* 172(5): 426–429.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101336>
4. *Volz HP, Laux G* (2022) Tricyclics: Imipramine, Clomipramine, Trimipramine (Dibenzazepines). In: *Riederer P, Laux G, Nagatsu T, Le W, Riederer C* (eds) *Neuropsychopharmacotherapy*. Springer Cham. 1–11.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_385-1
5. *Fayez R, Gupta V* (2024) Imipramine. [Updated 2023 May 22]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557656/>
6. *Campos-Cardoso R, Silva CPB, Carolino ROG, Anselmo-Franci JA, Tirapelli CR, Padovan CM* (2021) Imipramine attenuates anxiety- and depressive-like effects of acute and prolonged ethanol-abstinence in male rats by modulating SERT and GR expression in the dorsal hippocampus. *Behav Brain Res* 408: 113295.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113295>
7. *Possamai-Della T, Dal-Pont GC, Resende WR, Aguiar-Geraldo JM, Peper-Nascimento J, Quevedo J, Valvasori SS* (2022) Imipramine can be effective on depressive-like behaviors, but not on neurotrophic factor levels in an animal model for bipolar disorder induced by ouabain. *Mol Neurobiol* 59: 7170–7181.
<https://doi.org/10.1007/s12035-022-03022-y>
8. *Sarkisova KY, Midzianovskaia IS, Kulikov MA* (2003) Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behav Brain Res* 144: 211–226.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(03)00090-1)
9. *Ramirez K, Shea DT, McKim DB, Reader BF, Sheridan JF* (2015) Imipramine attenuates neuroinflammatory signaling and reverses stress-induced social avoidance. *Brain Behav Immun* 46: 212–220.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.016>
10. *Ramirez K, Sheridan JF* (2016) Antidepressant imipramine diminishes stress-induced inflammation in the periphery and central nervous system and related anxiety- and depressive- like behaviors. *Brain Behav Immun* 57: 293–303.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.008>

11. *Mavissakalian M, Perel J, Guo S* (2002) Specific side effects of long-term imipramine management of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 155–161.
<https://doi.org/10.1097/00004714-200204000-00008>
12. *Sarkisova KY, Gabova AV, Fedosova EA, Shatskova AB, Narkevich VB, Kudrin VS* (2023) Antidepressant and anxiolytic effects of L-Methionine in the WAG/RIJ rat model of depression comorbid with absence epilepsy. *Int J Mol Sci* 24: 12425.
<https://doi.org/10.3390/ijms241512425>
13. *Bonda C, Pawar S, Lokhande J* (2017) Evaluation of antidepressant activity of tramadol in comparison with imipramine in Swiss albino mice. *Int J Basic Clin Pharmacol* 6: 695–699.
<https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20170839>
14. *Ramos A, Pereira E, Martins GC, Wehrmeister TD, Izidio GS* (2008) Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial. *Behav Brain Res* 193: 277–288.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.06.007>
15. *Loseva EV, Loginova NA, Russu LI, Mezentseva MV* (2022) Behavior of rats in tests for anxiety after a short intranasal injection of single-walled carbon nanotubes in two small doses. *J Evol Biochem Phys* 58: 1973–1986.
<https://doi.org/10.1134/S0022093022060254>
16. *Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M* (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266: 730–732.
<https://doi.org/10.1038/266730a0>
17. *Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I* (2005) Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 547–569.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.008>
18. *Sarkisova KYu, Kulikov MA* (2006) Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures. *Behav Brain Res* 166: 9–18.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.024>
19. *Sarkisova K, van Luitelaar G* (2011) The WAG/Rij strain: A genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 35: 854–876.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.010>
20. *Loginova NA, Loseva EV, Sarkisova KYu, Kudrin VS* (2023) Effects of interferon- α on depressive-like behavior and brain neurochemistry in rats housed in standard and overcrowding conditions. *J Evol Biochem Phys* 59: 2005–2021.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023060108>
21. *Broshevietskaya ND, Pavlova IV, Zaichenko MI, Gruzdeva VA, Grigoryan GA* (2021) Effects of early proinflammatory stress on anxiety and depression-like behavior in rats of different ages. *Neurosci Behav Physiol* 51: 390–401.
<https://doi.org/10.1007/s11055-021-01083-5>
22. *Calvano SE, Reynolds RW* (1984) Circadian fluctuations in plasma corticosterone, corticosterone-binding activity and total protein in male rats: possible disruption by serial blood sampling. *Endocr Res* 10(1): 11–25.
<https://doi.org/10.1080/07435808409046762>. PMID: 6745208
23. *D'Agostino J, Vaeth GF, Henning SJ* (1982) Diurnal rhythm of total and free concentrations of serum corticosterone in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 100(1): 85–90.
<https://doi.org/10.1530/acta.0.1000085>. PMID: 7202315
24. *Kudryavtseva NN, Shurlygina AV, Galyamina AG, Smagin DA, Kovalenko IL, Popova NA, Nikolin VP, Ilnitskaya SI, Melnikova EV, Trufakin VA* (2019) Immunopathology of mixed anxiety/depression disorders: an experimental approach to studies of immunodeficiency states (review). *Neurosci Behav Physiol* 49: 384–398.
<https://doi.org/10.1007/s11055-019-00745-9>
25. *Ressler KJ, Nemeroff CB* (2000) Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 12 Suppl 1: 2–19.
[https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4)
26. *Latanov AV, Korshunov VA, Maiorov VI, Serkov AN* (2019) Serotonin and Dopamine in Biological Models of Depression. *Neurosci Behav Physiol* 49: 987–996.
<https://doi.org/10.1007/s11055-019-00828-7>
27. *Pilipović I, Stojić-Vukanić Z, Leposavić GM* (2023) Adrenoceptors as potential target for add-on immunomodulatory therapy in multiple sclerosis. *Pharmacol Therap* 243(Pt 1): 108358.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108358>
28. *Uarquin DG, Meyer JS, Cardenas FP, Rojas MJ* (2016) Effect of overcrowding on hair corticosterone concentrations in juvenile male Wistar rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 55(6): 749–755. PMID: 27931312; PMCID: PMC5113875

29. *Gądek-Michalska A, Bugajski A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J* (2017) Chronic social isolation in adaptation of HPA axis to heterotypic stress. *Pharmacol Rep* 69: 1213–1223. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.08.011>
30. *Gavrilov VV, Onufriev MV, Moiseeva YV, Alexandrov YI, Gulyaeva NV* (2022) Chronic social isolation stress and crowding in rats have different effects on learning an operant behavior and the state of the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system. *Neurosci Behav Physiol* 52: 698–704. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01295-3>
31. *Хлебникова НН, Крупина НА* (2017) Экспериментальное тревожно-депрессивное состояние у крыс, вызванное неонатальным действием ингибитора дипептидилпептидазы-IV дипротина А: эффекты имипрамина. *Патол физиол экспер терапия* 61(4): 4–12. [*Khlebnikova NN, Krupina NA* (2017) Experimental anxiety-depressive state in rats caused by neonatal exposure to the inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, diprotin A: effects of imipramine. *Pathol Physiol Exp Therapy* 61(4): 4–12. (In Russ)]. <https://doi.org/10.25557/IGPP.2017.4.8517>
32. *Knyazeva SI, Loginova NA, Loseva EV* (2012) Anxiety level and body weight changes in rats living in overpopulated cages. *Bull Exp Biol Med* 154(1): 3–6. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1860-z>
33. *Mogensen J, Pedersen TK, Holm S* (1994) Effects of chronic imipramine on exploration, locomotion, and food/water intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 47(3): 427–435. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90139-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90139-2)
34. *Лосева ЕВ, Логинова НА, Потехина АА, Федосова ЕА, Саркисова КЮ* (2022) Воздействие имипрамина на тревожно-депрессивное поведение и привес массы тела у крыс при стандартном и скученном содержании. *Интеграция физиологии: Всероссийский конференция с международным участием, тезисы докладов СПб. Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН 7–9 дек. 125*. [*Loseva EV, Loginova NA, Potekhina AA, Fedosova EA, Sarkisova KYu* (2022) Effect of imipramine on anxiety-depressive behavior and body weight gain in rats under standard and crowded conditions. *Integrative physiology. All-Russian conference with international participation, abstracts of reports. St. Petersburg. Pavlov Institute of Physiology RAS. December 7–9. 125*. (In Russ)]. ISBN 978-5-4386-2232-1
35. *Loseva EV, Loginova NA, Potekhina AA, Fedosova EA, Sarkisova KYu, Broshevitskaya ND, Zaichenko MI* (2023) Influence of the antidepressant imipramine on behavior in tests for anxiety and depression, body weight gain and blood corticosterone level in rats kept at subchronic overcrowding. *Neurosci Med Psychol. XIX Internat Interdisciplin Congr, Abstracts Rep. Sudak, Crimea, Russia, May 30 – June 10. MAKS-Press LLC Moscow. 179–180*. (In Russ, in Engl). <https://doi.org/10.29003/m3292.sudak.ns2023-19/179-180>

Effects of Imipramine on Anxiety and Depressive-Like Behavior and Body Weight Gain in Rats Housed in Overcrowded Conditions

**E. V. Loseva^{a,*}, N. A. Loginova^a, A. A. Potekhina^a, N. D. Broshevitskaya^a,
O. V. Kurskaya^a, M. I. Zaichenko^a, and K. Yu. Sarkisova^a**

*^aInstitute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia*

**e-mail: losvnd@mail.ru*

Long-term crowding in rats can lead to anxiety-depressive disorders. Antidepressants, including Imipramine, are used in clinical and experimental settings to correct such states. The aim of this study was to test whether Imipramine has an antidepressant and/or anxiolytic effect on the behavior of rats kept in overcrowded conditions. We studied the effect of daily (4 days before and 10 days during crowding) intraperitoneal injections of Imipramine at a dose of 10 mg/kg on the behavior in tests for anxiety (open field, light-dark, and elevated plus maze – EPM) and in forced swimming test after Imipramine withdrawal (12–15 days of overcrowding) in rats housed in overcrowded (16 rats per cage) and standard (4–5 rats per cage) conditions. Also, body weight gain on days 8 and 12 of overcrowding and the blood plasma corticosterone level on day 16 of overcrowding were assessed in the same groups of rats. Overcrowding led to activation of behavioral reactions in the light-dark and EPM tests, which did not decrease (with the exception of three indicators) after Imipramine treatment. So, Imipramine did not have a significant corrective effect in these tests on the behavior of rats kept in overcrowded conditions. In the forced swimming test under overcrowded conditions, an increase in immobility was observed, and imipramine led to the correction of this disorder. Body weight gain decreased after treatment of Imipramine in standard and overcrowded (to a greater degree) conditions, which may indicate a negative side effect of the antidepressant. The level of corticosterone in blood plasma did not differ in rats kept in overcrowded and standard conditions and did not change under the influence of Imipramine. Thus, the antidepressant Imipramine had a therapeutic effect on increased immobility in the forced swim test in rats under overcrowded conditions. This suggests that the behavioral changes observed in this test in rats under crowded conditions are depressive-like behavioral disorders. That is, imipramine had a pronounced antidepressant effect in the forced swimming test.

Keywords: Wistar rats, overcrowded housing; antidepressants Imipramine, anxiety tests, forced swimming test, body weight gain, plasma corticosterone level