СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЖИДКОГО АЭРОЗОЛЯ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПРИМЕНЕНИИ В УСТАНОВКАХ «WHOLE-BODY» И «NOSE-ONLY» НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС

М.С. Вахвияйнен*, А.М. Свентицкая, А.М. Колесников, А.С. Никифоров, О.А. Яковлев

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

Применение моделей ингаляционного введения в доклинических исследованиях сильно ограничено ввиду влияния жидкого аэрозоля на ориентировочно-исследовательскую активность мелких лабораторных грызунов. Существуют два подхода к моделированию ингаляционного введения, предполагающих применение установок «whole-body» и «nose-only». В работе мы сравнили изменение параметров ориентировочно-исследовательского поведения в зависимости от типа примененной установки.

Ключевые слова: ингаляция, ориентировочно-исследовательская активность, жидкий аэрозоль, whole-body, nose-only

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вахвияйнен М.С., Свентицкая А.М., Колесников А.М., Никифоров А.С., Яковлев О.А. Сравнительный анализ влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательскую активность крыс. *Биомедицина*. 2020;16(3):60–63. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-60-63>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EXPLORATORY ACTIVITY OF RATS FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF LIQUID AEROSOL USING “NOSE ONLY” AND “WHOLE BODY” INHALATION CHAMBERS

Mariya S. Vakhviyaynen*, Alevtina M. Sventitskaya, Aleksandr M. Kolesnikov, Aleksandr S. Nikiforov, Oleg A. Yakovlev

State Scientific Research Test Institute of Military Medicine
of the Ministry of Defence of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya str., 4

The use of various models of inhalational drug administration in pre-clinical studies is strongly limited due to the influence of liquid aerosol on the exploratory behaviour of small laboratory rodents. There are two approaches to modelling inhalational administration, which involve two types of chambers: “whole-body” and “nose-only”. In this work, we compared a change in the parameters of exploratory behaviour depending on the type of chambers used.

Keywords: inhalation, exploratory activity, liquid aerosol, whole-body chamber, nose-only chamber

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Vakhviaynen M.S., Sventitskaya A.M., Kolesnikov A.M., Nikiforov A.S., Yakovlev O.A. Comparative Analysis of the Exploratory Activity of Rats Following the Administration of Liquid Aerosol Using “Nose Only” and “Whole Body” Inhalation Chambers. *Journal Biomed.* 2020;16(3):60–63. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-60-63>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

В фармакологической индустрии не теряет актуальность разработка готовых лекарственных форм фармпрепаратов для ингаляционного введения. Преимущества ингаляционного пути введения заключаются в высокой биодоступности и скорости всасывания лекарственных средств, атравматичности, а также достижении высоких концентраций действующего вещества [1].

Нами проведено исследование, раскрывающее двойственность влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «Открытое поле». При экспериментальном моделировании ингаляционного пути поступления фармакологически активных веществ применяя камеры «whole-body» и «nose-only» [1]. Конструкция ингаляционных камер «whole-body» предполагает размещение животных в ограниченном пространстве, заполняемом аэрозолем, с возможностью свободного перемещения. При использовании установок «nose-only» грызунов фиксируют в рестрейнерах с отсутствием возможности передвижения и распространением аэрозоля только на области органов дыхания. В научной литературе подчеркивается, что использование камер «nose-only» ассоциировано со стрессогенностью проведения процедуры за счет фиксации животных в рестрейнерах, вследствие чего существуют методические ограничения в исследованиях функционирования нервной системы лабораторных животных [2].

Цель нашего исследования состояла в выявлении факторов влияния двух методических подходов проведения ингаляций на ориентировочно-исследовательский рефлекс крыс в тесте «Открытое поле».

Известно, что ориентировочно-исследовательский рефлекс у лабораторных грызунов отражает реактивность нервной системы в условиях новизны, а угнетение данного рефлекса наблюдают при высоком тревожном статусе животных, развивающемся на фоне манипуляций, в данном случае — фиксации в рестрейнере. В ходе эксперимента крысам проводили ингаляционное введение 0,9% физиологического р-ра в установках «whole-body» и «nose-only» («TSE», Германия) в течение 10 мин. Условия ингаляции (масс-медианный диаметр частиц 6,5–7 мкм, концентрация частиц аэрозоля 6,5–7,5 мг/м³ и скорость потока аэрозоля 2 л/мин) в экспериментах не изменялись. После извлечения из камеры животных поочередно помещали в установку «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», Россия) и проводили видеофиксацию ориентировочно-исследовательской активности на протяжении 4,5 мин с помощью программного обеспечения Ethovision XT («Noldus», Нидерланды). Проводили расчет следующих параметров поведения: средняя скорость (см/сек), пройденная дистанция (см), суммарное время пребывания в зоне у бортов и центральной зоне (сек), суммарная длительность замираний (сек), количество стоек и исследованных норок, количество актов груминга

и суммарная продолжительность груминга (сек). Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 2010 с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса.

Результаты исследования ориентировочно-исследовательской реакции крыс после ингаляционного введения растворов в камерах «whole-body» и «nose-only» представлены в таблице. После извлечения из камеры со свободным перемещением «whole-body» шерсть крыс была покрыта частицами жидкого аэрозоля. Результаты оценки ориентировочно-исследовательского поведения в этой группе указывали на срыв рефлекса, что выражалось в достоверном снижении значений показателей моторной активности (средняя скорость, пройденная дистанция) и исследовательского поведения (количество стоек и исследованных норок). В свою очередь, возрастали количество и суммарная длительность груминга, что указывает на срыв ориентировочно-исследовательского рефлекса после ингаляции в камере «whole-body». Аэрозоль, осевший на шерсти крыс после ингаляционного введения в камеру «whole-body», провоцирует развитие у грызунов смещенной активности, проявляющейся в снижении актов груминга до 1 [1; 3], при $p < 0,05$, и увеличении его суммарной длительности до 207 [127;

210] сек, при $p < 0,05$. После ингаляции крыс в камере «nose-only» статистически достоверных отличий от результатов интактной группы обнаружено не было. Фиксация животных в рестрейнере во время экспозиции в камере «nose-only» не обладает стрессующим влиянием.

Выводы

В ходе экспериментов по уточнению влияния жидкого аэрозоля при ингаляционном применении в установках «whole-body» и «nose-only» на ориентировочно-исследовательский рефлекс крыс было установлено несколько ключевых факторов, которые необходимо учитывать при планировании доклинических исследований. Фиксация животных в рестрейнерах камеры «nose-only» не оказывает стрессогенного эффекта на ориентировочно-исследовательский рефлекс крыс в тесте «Открытое поле», что, возможно, связано с привыканием животных к состоянию ограничения движений на протяжении 10-минутной экспозиции. Камера «whole-body» хоть и позиционирована с точки зрения возможности животных свободно перемещаться для снижения стрессогенности, однако распыляемый жидкий аэрозоль покрывает всё тело животного полностью, что влечет за собой развитие выраженного раздражения и усиленного груминга у животных во время и после экспозиции. Интенсивные умы-

Таблица. Параметры ориентировочно-исследовательского рефлекса крыс в тесте «Открытое поле» через 5 мин после 10-минутной ингаляции 0,9% физ. р-ра, Med [Q_1 ; Q_3], $n=10$

Table. Parameters of rats' exploratory activity in the open field test 5 min after 10-minute inhalation of 0.9% saline, Med [Q_1 ; Q_3], $n=10$

Группа	Средняя скорость, см/сек	Дистанция, см	Длит-ть замираний, сек	Кол-во стоек	Кол-во норок	Кол-во актов груминга	Суммарная продолжительность груминга, сек
Интактные	7 [5; 7]	1861 [1388; 1936]	87 [71; 99]	11 [9; 13]	5 [4; 6]	8 [7; 10]	20 [10; 34]
Whole-body	1 [0; 2]	223 [111; 525]	101 [92; 118]	0 [0; 2]	0 [0; 0]	1 [1; 3]	207 [127; 210]
Nose-only	7 [6; 7]	1889 [1664; 1974]	98 [91; 103]	19 [14; 22]	4 [4; 4]	3 [2; 6]	31 [16; 42]

Примечание: * — различия достоверны от значений интактной группы, при $p < 0,05$.

Note: * — differences between the experimental and control groups are statistically significant at $p < 0.05$.

вания с облизыванием всего тела вместе с осаждением аэрозоля на покровах тела нельзя рассматривать в качестве ингаляционного пути введения исследуемых фармпрепаратов, так как всасывание аэрозоля дополняется пероральным (груминг/облизывания) и трансдермальным путями проникновения, что, в свою очередь, создаст сложность в расчете поглощенных доз.

Ингаляция в камере «whole-body» релевантна в токсикологических экспериментах при моделировании отравлений аэрозолями АХОВ в ограниченных пространствах, тогда как установка «nose-only» позволяет оценить влияние фармакологически активных соединений, предназначенных для создания лекарственных форм для ингаляционного введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cheng Y.S., Bowen L., Rando R.J. Exposing animals to oxidant gases: nose only vs whole body. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010;7(4):264–268. DOI: 10.1513/pats.201001-001sm.
2. Oyabu T., Morimoto Y., Izumi H. Comparison between whole-body inhalation and nose-only inhalation on the deposition and health effects of nanoparticles. *Environ. Health Prev. Med.* 2016;21(1):42–48. DOI: 10.1007/s12199-015-0493-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вахвияйнен Мария Сергеевна*, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Свентицкая Алевтина Митрофановна, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Колесников Александр Маратович, к.б.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Никифоров Александр Сергеевич, д.б.н., доц., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Яковлев Олег Александрович, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Mariya S. Vakhviyaynen, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Alevtina M. Sventitskaya, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Aleksandr M. Kolesnikov, Cand. Sci. (Biol.), State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Aleksandr S. Nikiforov, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Oleg A. Yakovlev, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_15@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author