

## Ориентационные привычки крыс в новых условиях пространственной среды на фоне перорального введения трансфер фактора

Павел Андреевич Ахмадиев<sup>1✉</sup>, Зухра Рашидовна Хисматуллина<sup>2</sup>, Эдуард Робертович Исхаков<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

<sup>3</sup> Уфимский юридический институт, Уфа, Россия

**Аннотация.** Статья посвящена исследованию влияния трансфер фактора на поведение крыс при неоднократном помещении их в установки «Открытое поле» и «Темно-светлая камера». Несмотря на то, что не наблюдалось однозначно положительного или негативного влияния, есть основания полагать, что трансфер фактор в выбранных экспериментальных условиях способен менять структуру ориентировочно-исследовательской активности.

**Ключевые слова:** фактор переноса, привыкание, поведение, исследовательская активность, крысы, ориентировочная активность

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-153-156>

## Oriental habits in new spatial environmental conditions during oral administration of the transfer factor in rats

Pavel A. Akhmadiev<sup>1✉</sup>, Zukhra R. Hismatullina<sup>2</sup>, Eduard R. Iskhakov<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

<sup>3</sup> Ufa Law Institute, Ufa, Russia

**Abstract.** The article is devoted to the study of transfer factor's influence on the behavior of rats when they are repeatedly placed in "Open field" and "Dark-Light box" apparatuses. Unambiguously favorable or deleterious influence was not observed, it can be considered, however, that transfer factor can change a structure of exploratory activity.

**Keywords:** transfer factor, habituation, behavior, exploratory activity, rats, orientational activity

Трансфер фактор (ТФ), или фактор переноса, – это молекула, способная к передаче иммунологической информации от донора реципиенту [1]. Начало концепции ТФ было положено в середине XX века, когда американский иммунолог Шервуд Лоуренс произвел перенос гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к туберкулину и к М-белку стрептококка от иммунизированного донора к реципиентам путем инъекции диализата лейкоцитов [2]. В дальнейшем были обнаружены и другие источники для изготовления субстанций, обладающих подобными свойствами. Например, сообщалось об иммунологической активности яичного желтка [3]. Также в настоящее время компанией 4Life Research Co при использовании коровьего молозива производится биологически активная добавка «Трансфер фактор» [1]. Физико-химические свойства препаратов, обладающих активностью фактора переноса, достаточно четко определены [4]. Однако точные данные о механизмах его воздействия на организм и его природе, тем не менее, отсутствуют [5]. В то же время, по резуль-

татам многих [6] научных исследований, существует многостороннее взаимодействие нервной и иммунной систем. В контексте данной работы интерес вызывает связь цитокинов с осью гипоталамус – гипофиз – надпочечники. В качестве примера может быть приведен факт увеличения секреции адренокортикотропного гормона, индуцированной IL-2 [7]. Также цитокины играют роль в нейропластичности мозговых структур [6]. Такое взаимодействие иллюстрирует связь фактора некроза опухоли (ФНО) с пластичностью синапсов [8]. Факты того, что введение ТФ способствует увеличению уровня IL-2 и уменьшению уровня ФНО [6], вместе с отсутствием исчерпывающих данных о его действии при доказанном взаимодействии нервной и иммунной систем, делают актуальным исследование влияния ТФ на поведение животных.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование привыкания крыс к условиям тестов «Открытое поле» и «Темно-светлая камера»,

закрывающееся в повторном помещении животных в данные установки на фоне перорального введения ТФ в дозе 200 мг/кг в разные дни после начала эксперимента.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперимент выполнялся на половозрелых самцах крыс линии Wistar (210–250 г). Животные были подразделены на две группы – контрольную ( $n = 9$ ) и опытную ( $n = 10$ ). Животные содержались в условиях вивария БашГУ при естественном освещении и свободном доступе к еде и питью.

Для исследования нами применен препарат «Трансфер фактор Классик» (торговая марка Transfer Factor Classic, производство компании 4LifeResearch, США, сухой порошок, заключенный в овощные капсулы). Изучалось влияние данного препарата на привыкание крыс к новым условиям окружающей среды. Использованы тесты «Открытое поле» и «Темно-светлая камера». Препарат вводился перорально в дозе 200 мг/кг на протяжении 21 дня. Тестирование проводилось на 1, 8, 15-й и 22-й дни эксперимента, то есть до введения препарата, а также после 7, 14-го и 21-го дня введения препарата соответственно.

В эксперименте использовалось оборудование фирмы-производителя OpenScience, а именно установки «Темно-светлая камера» и «Открытое поле».

«Темно-светлая камера» представляет собой ящик, состоящий из двух отсеков с размерами  $30 \times 30 \times 30$  см, разделенных перегородкой с квадратным отверстием  $10 \times 10$  см. Установка изготовлена из поливинилхлорида, цвет пола и стенок одного из отсеков – черный, другого – белый.

Животное помещалось в светлый отсек установки и затем, в течение 5 мин, регистрировались следующие параметры: латентный период входа в темный отсек, количество выглядываний из него, количество вставаний на задние лапы, переходов между отсеками и время нахождения в темном отсеке.

«Открытое поле» представляет собой круглую арену с диаметром 97 см, высотой стенок 42 см.

В полу, помимо разметок разных зон, имеются отверстия с диаметром 2 см. Материал установки – поливинилхлорид, цвет – белый.

После помещения крысы в установку в течение 5 мин регистрировалось расстояние, преодоленное животным, как суммарное, так и пройденное на периферии,  $2/3$  и в центре поля, выражающееся в количестве пересеченных секторов. Подсчитывалось количество вертикальных стоек, актов короткого и продолжительного груминга, а также исследования отверстий.

Ввиду малого объема выборки при статистической обработке данных применялись непараметрические критерии. Для проверки наличия внутригрупповых отличий в показателях между днями использовался критерий Фридмана, в случае нахождения таковых проводился дальнейший анализ с применением непараметрического варианта критерия Ньюмана – Кейлса. Межгрупповые различия в каждый из дней проведения поведенческих тестов оценивались при помощи критерия Манна-Уитни. Во всех случаях различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Было выявлено снижение горизонтальной двигательной активности, характерное для повторных предъявлений животным экспериментальной обстановки, у крыс, получавших перорально «Трансфер фактор Классик», в тесте «Открытое поле» (табл. 1). У опытных животных, как и у крыс контрольной группы, наблюдалось уменьшение пересеченных квадратов на периферии,  $2/3$  поля, а также их общего количества. Однако на 22-й день эксперимента количество пересеченных квадратов животными опытной группы было значимо выше, в то время как в контрольной группе сохранялась тенденция к снижению показателей горизонтальной двигательной активности.

Аналогичную картину можно наблюдать при анализе параметра «Исследование отверстий»: значение параметра среди животных опытной группы значимо выше, чем у контроля.

Таблица 1

**Значения параметров, полученных при исследовании поведения животных в установке «Открытое поле». Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей**

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Пересечение квадратов на периферии</i>												
ТФ	40	36	44	33	23	35	13	12	19	10*	9	23
Контроль	24	11	41	9▼	3	30	18	9	29	1▼	1	5
<i>Пересечение квадратов на <math>2/3</math></i>												
ТФ	8	6	10	1	0	4	1	1	1	1*	1	3
Контроль	2	0	11	0▼	0	1	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 1

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Выход в центр</i>												
ТФ	2	2	3	1	0	2	1	0	1	1	0	2
Контроль	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Суммарная горизонтальная двигательная активность</i>												
ТФ	54	40	55	33▼	23	39	16	12	20	15*	11	24
Контроль	46	11	51	12▼	9	42	14	6	29	4▼	1	9
<i>Количество вертикальных стоек</i>												
ТФ	18	15	20	2▼	2	6	6	6	9	0*▼	0	0
Контроль	14	1	16	1▼	0	8	3	1	7	4	2	6
<i>Короткий груминг, n</i>												
ТФ	5	1	6	1▼	1	2	1	0	1	0	0	1
Контроль	2	2	4	0▼	0	1	1	0	1	2	1	2
<i>Длительный груминг, n</i>												
ТФ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Контроль	0	0	0	0	0	0	0	0	0,7	0	0	1,26
<i>Дефекации, n</i>												
ТФ	0	0	1	2	1	2	1	0	1	1	0	2
Контроль	1	0	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0
<i>Исследование отверстий, n</i>												
ТФ	7,5	1	11	6*	5	8	5	3	7	8*	4	10
Контроль	8	8	10	2▼	1	5	4	3	5	0▼	0	1

\* Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ), ▼ статистически значимые различия в сравнении с предыдущим днем внутри группы ( $p < 0,05$ ).

Однако обратная ситуация возникает относительно количества вертикальных стоек, совершаемых животными на 22-й день эксперимента. Она заключается в значимом снижении их количества в опытной груп-

пе по сравнению с контролем. Примечательно, что в «Темно-светлой камере» на 22-й день эксперимента также наблюдается снижение количества вертикальных стоек в опытной группе (табл. 2).

Таблица 2

Значения параметров, полученные при исследовании поведения животных в установке «Темно-светлая камера». Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Выглядывания, n</i>												
ТФ	5	0	6	6	6	7	4	1	5	6	5	7
Контроль	15	8	17	5	4	9	5	4	9	3	1	5
<i>Вертикальные стойки, n</i>												
ТФ	9	2	12	1,5▼	0,5	2	1	0	4,5	0*	0	0
Контроль	3	1	5	2	0	5	1▼	0	2	1	0	3
<i>Латентный период входа в темный отсек, с</i>												
ТФ	10	8	18	12	3	19	4	2	6	3	0	4
Контроль	8	4	9	4,8	2	16	3	1	4	3	2	4
<i>Время, проведенное в темном отсеке, с</i>												
ТФ	215	139	279	275	257	283	296	254	298	295	295	299
Контроль	237	227	262	193	135	294	287	275	296	287	285	293

Окончание табл. 2

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Переходы между отсеками</i>												
ТФ	5	5	7	3	3	5	1▼	1	3	1	1	2
Контроль	3	3	6	5	1	6	2▼	1	4	3	1	3

\* Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ), ▼ статистически значимые различия в сравнении с предыдущим днем внутри группы ( $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам анализа экспериментальных данных можно сделать два основных вывода. Во-первых, при пероральном введении трансфер фактора в дозе 200 мг/кг наиболее выраженное влияние на поведение животных наблюдается после трехнедельного курса. Во-вторых, в отношении способности крыс адаптироваться к новым условиям окружающей среды данное влияние сложно охарактеризовать как положительное либо отрицательное. Изменения, скорее, являются структурными. Так, например, при менее выраженной тенденции к снижению горизонтальной двигательной активности относительно контрольной группы присутствует таковая в отношении количества вертикальных стоек. Поэтому научный интерес могут вызвать дальнейшие исследования биологически активной добавки к пище «Трансфер фактор Классик» компании 4Life Research, в основу которых будет положено его влияние на центральную нервную систему через иммунную систему в контексте двигательной, в том числе и ориентировочно-исследовательской активности.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Chizhov A. Y., Kirkutis A., Andruškieņ J. Perspectives in the Application of Immunocorrector – transfer factor™

in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation. *Reabilitācijas mokslai: slauga, kinēziterapija, ergoterapija*. 2016;15(2):5–17.

2. Lawrence H. S. et al. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 1955;2(34):219–230.

3. Xu Y. P. et al. Preparation and determination of immunological activities of anti-HBV egg yolk extraction. *Cellular & Molecular Immunology*. 2006;1(3):67–71.

4. Kuzmin I.A., Bobkova E.V., Alsynbayv M.M. Transfer factor: properties and mechanism of action. *Meditsinskii vestnik Bashkortostan = Bashkortostan Medical Journal*. 2009;3(4): 69–74. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-prenosa-svoystva-i-mehanizm-deystviya/viewer>.

5. Macias A. E., Guaní-Guerra E. Transfer Factor: Myths and Facts. *Archives of Medical Research*. 2020;7(51):613–622.

6. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological reviews*. 2018;1(98):477–504.

7. Karanth S., McCann S. M. Anterior pituitary hormone control by interleukin 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;7(88):2961–2965.

8. Maggio N., Vlachos A. Tumor necrosis factor (TNF) modulates synaptic plasticity in a concentration-dependent manner through intracellular calcium stores. *Journal of Molecular Medicine*. 2018;10(96):1039–1047.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Информация об авторах

*П.А. Ахмадиев* – аспирант, ассистент кафедры физиологии и общей биологии, Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия; [pavelakhmadiev@yandex.ru](mailto:pavelakhmadiev@yandex.ru)

*З.Р. Хисматуллина* – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и общей биологии, Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия; [hismatullinazr@mail.ru](mailto:hismatullinazr@mail.ru)

*Э.Р. Исхаков* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры криминалистики, Уфимский юридический институт, Уфа, Россия; [iskhakov1964@mail.ru](mailto:iskhakov1964@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 14.03.2023; одобрена после рецензирования 10.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### Information about the authors

*P.A. Akhmadiev* – Postgraduate Student, Assistant of the Department of Physiology and General Biology, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia; [pavelakhmadiev@yandex.ru](mailto:pavelakhmadiev@yandex.ru)

*Z.R. Khismatullina* – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology and General Biology; Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia; [hismatullinazr@mail.ru](mailto:hismatullinazr@mail.ru)

*E.R. Iskhakov* – Doctor of Medical Sciences Sciences, Professor, Professor of the Department of Criminology, Ufa Law Institute, Ufa, Russia; [iskhakov1964@mail.ru](mailto:iskhakov1964@mail.ru)

The article was submitted 14.03.2023; approved after reviewing 10.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.