

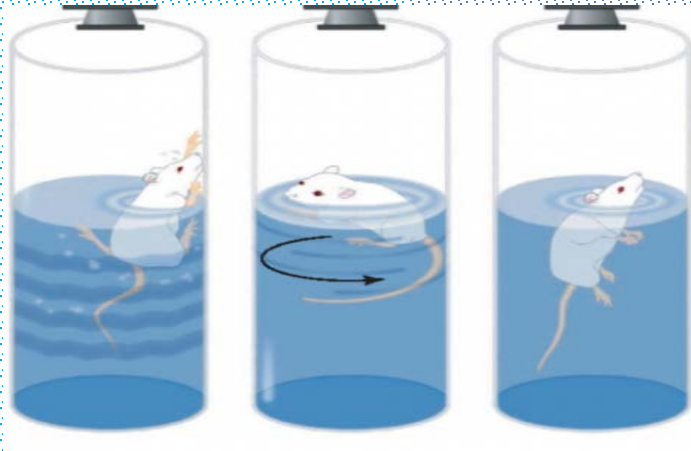
Тест «Принудительное плавание» по Порсолту: неужели всё так плохо?



Бондаренко Н.А.
ООО "НПК Открытая Наука"

Тест Порсолта (тест принудительного плавания, Porsolt swim test, forced swim test) для скрининга антидепрессантов

лазание плавание иммобильность



Формы
ИНСТИНКТИВНОГО
поведения

Тест прост в выполнении, не требует сложного оборудования и предварительной подготовки животных.



**Для новых молекул
это испытание долгое
время являлось
своего рода воротами
в качестве
индикатора
антидепрессивного
эффекта у людей.**

Сейчас:

В Великобритании за последние пять лет:

1. Заявлено 26 потенциальных антидепрессанта.
2. Из них только пять (т.е. 19%) включали использование FST для прогнозирования фармакологии.
3. еще два (т.е. примерно 8%) ссылались на FST

Рекомендация:

Результаты только FST будут считаться недостаточными доказательствами для подтверждения концепции потенциального антидепрессанта.

Претензии :

1. Недостаточная

прогностическая валидность

2. Недостаточная **конструктивная**
валидность

3. **Методические проблемы**

Для
«классического»
варианта теста

воздействие	Влияние на иммобильность (в стандартных условиях тестирования)
Трициклические антидепрессанты	Зеленый
СИОЗС	Красный
Амфетамин	Красный
Агонисты ГАМК	Красный
Холинолитики	Красный
Кетамин	Зеленый
Электрошок	Зеленый
Физ. нагрузка	Красный

1. Имобильность как трансляционная модель психопатологии



НО!!!

**Имобильность –
видоспецифичное
поведение
большинства
грызунов**

Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, Ehlinger DG. The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. ACS Chem Neurosci. 2017 May 17;8(5):955-960. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00042. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28287253; PMCID: PMC5518600

Paul ES, Harding EJ, Mendl M. Measuring emotional processes in animals: the utility of a cognitive approach. Neurosci Biobehav Rev. 2005 May;29(3):469-91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.002.

2. Имобильность – это плохо!

Это депрессивно-подобная реакция на острый стресс в воде



НО!!!

У человека симптомы депрессии обычно возникают при хроническом стрессе

Многие авторы искали, но не обнаружили корреляции между имобильностью и уровнем стресс-гормонов.

Pintér O, Domokos Á, Mergl Z, Mikics É, Zelena D. Do stress hormones connect environmental effects with behavior in the forced swim test? Endocr J. 2011;58(5):395-407. doi: 10.1507/endocrj.k10e-375. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21505269.

Nadeau BG, Marchant EG, Amir S, Mistlberger RE. Thermoregulatory significance of immobility in the forced swim test. Physiol Behav. 2022 Apr 1;247:113709. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113709. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065081.

3. Иммобильность – это хорошо!

Она способствует ослаблению влияния факторов стресса на организм животного (это механизм «совладания со стрессом»).



НО!!!
эффект
антидепрессантов,
ослабляющих
иммобильность - это
плохо?

Kathryn G. Commons, Aram B. Cholanians, Jessica A. Babb, and Daniel G. Ehlinger The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior *ACS Chemical Neuroscience* 2017 8 (5), 955-960
DOI: 10.1021/acscemneuro.7b00042

Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behav Brain Res.* 2019 May 17;364:1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2019.02.005. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738104.

4. Иммобильность – это поведенческое выражение эмоции

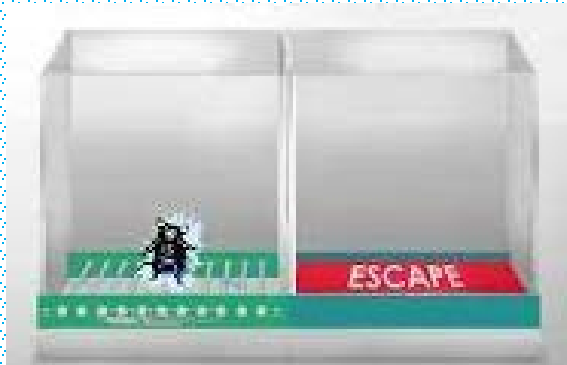


НО!!!
Прямое
отождествление
эмоции и поведения –
некорректно с точки
зрения психологии

Petković A, Chaudhury D. Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. *Front Behav Neurosci.* 2022 Aug 8;16:931964. doi: 10.3389/fnbeh.2022.931964. PMID: 36004305; PMCID: PMC9395206.

von Mücke-Heim IA, Urbina-Treviño L, Bordes J, Ries C, Schmidt MV, Deussing JM. Introducing a depression-like syndrome for translational neuropsychiatry: a plea for taxonomical validity and improved comparability between humans and mice. *Mol Psychiatry.* 2022 Sep 14. doi: 10.1038/s41380-022-01762-w.

5. Иммобильность - симптом «выученной беспомощности».



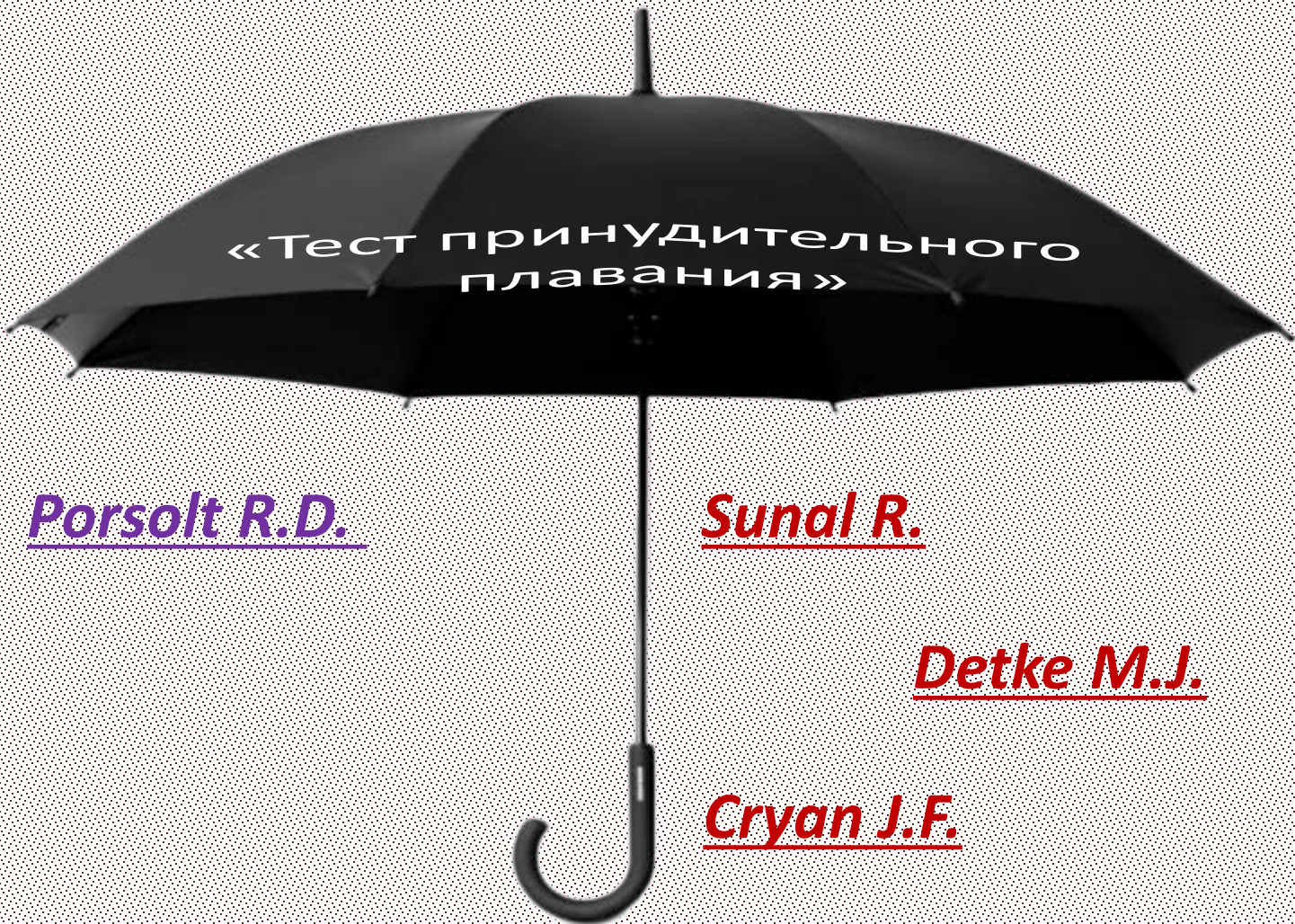
НО!!!

1. Предварительное обучение избавлению из воды («иммунизация») не уничтожает иммобильность.
2. Иммобильность зависит не от условий обучения, а от фактического уровня стресса.

Brown PL, Hurley C, Repucci N, Drugan RC. Behavioral analysis of stress controllability effects in a new swim stress paradigm. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Feb;68(2):263-72. doi: 10.1016/s0091-3057(00)00460-3. PMID: 11267631.

Nadeau BG, Marchant EG, Amir S, Mistlberger RE. Thermoregulatory significance of immobility in the forced swim test. *Physiol Behav.* 2022 Apr 1;247:113709. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113709. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065081.

Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav.* 2013 Jun 13;118:227-39. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012. Epub 2013 May 14. PMID: 23685235; PMCID: PMC5609482.



«Тест принудительного плавания»

Porsolt R.D.

Sunal R.

Detke M.J.

Cryan J.F.

Porsoolt R.D.

10 см.
глубина

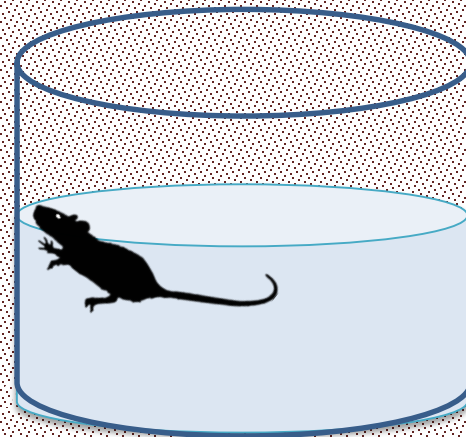


10 см. диаметр

воздействие	Влияние на иммобильность (в стандартных условиях тестирования)
Трициклические антидепрессанты	Зеленый
СИОЗС	Красный
Амфетамин	Красный
Агонисты ГАМК	Красный
Холинолитики	Красный
Кетамин	Зеленый
Электрошок	Зеленый
Физ. нагрузка	Красный

Sunal R.

20 см.
глубина



30 см. диаметр

1. Снижается иммобильность
2. Можно отличить антидепрессанты от ложноположительных эффектов кофеина, антихолинергических и антигистаминных средств

Porsolt, R. D.; Bertin, A. Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn. 229:327-336; 1977.

Sunal R, Gümüsel B, Kayaalp SO. Effect of changes in swimming area on results of "behavioral despair test". Pharmacol Biochem Behav. 1994 Dec;49(4):891-6. doi: 10.1016/0091-3057(94)90239-9. PMID: 7886103.

Porsolt R.D.

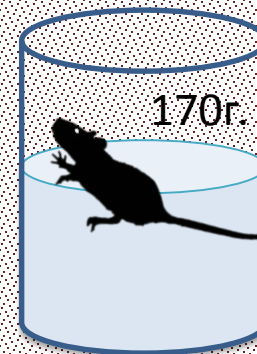


13 см. глубина

20см диаметр

воздействие	Влияние на иммобильность (в стандартных условиях тестирования)
Трициклические антидепрессанты	Зеленый
СИОЗС	Красный
Амфетамин	Красный
Агонисты ГАМК	Красный
Холинолитики	Красный
Кетамин	Зеленый
Электросток	Зеленый
Физ. нагрузка	Красный

Detke M.J.



30 см. глубина

20 см. диаметр

1. Все антидепрессанты уменьшают иммобильность
2. Плавание усиливают антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата норадреналина
3. Плавание усиливают антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата серотонина



НО!!!

За время лечения может произойти возрастное изменение мишени действия вещества и изменение габаритов животного

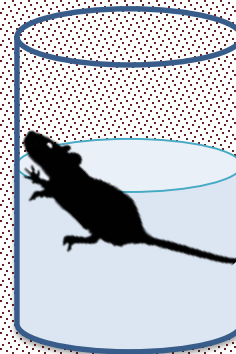
Cryan J.F.

Однократный 15-минутный тест в установке *Detke M.J.*

Хроническое введение низких доз:

1. селективный ингибитор обратного захвата норадреналина ребоксетин;
2. селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин;
3. обратимый ингибитор моноаминоксидазы моклобемид;

Большинство поведенческих изменений, чувствительных к антидепрессантам, наблюдались в первые 5 минут теста.



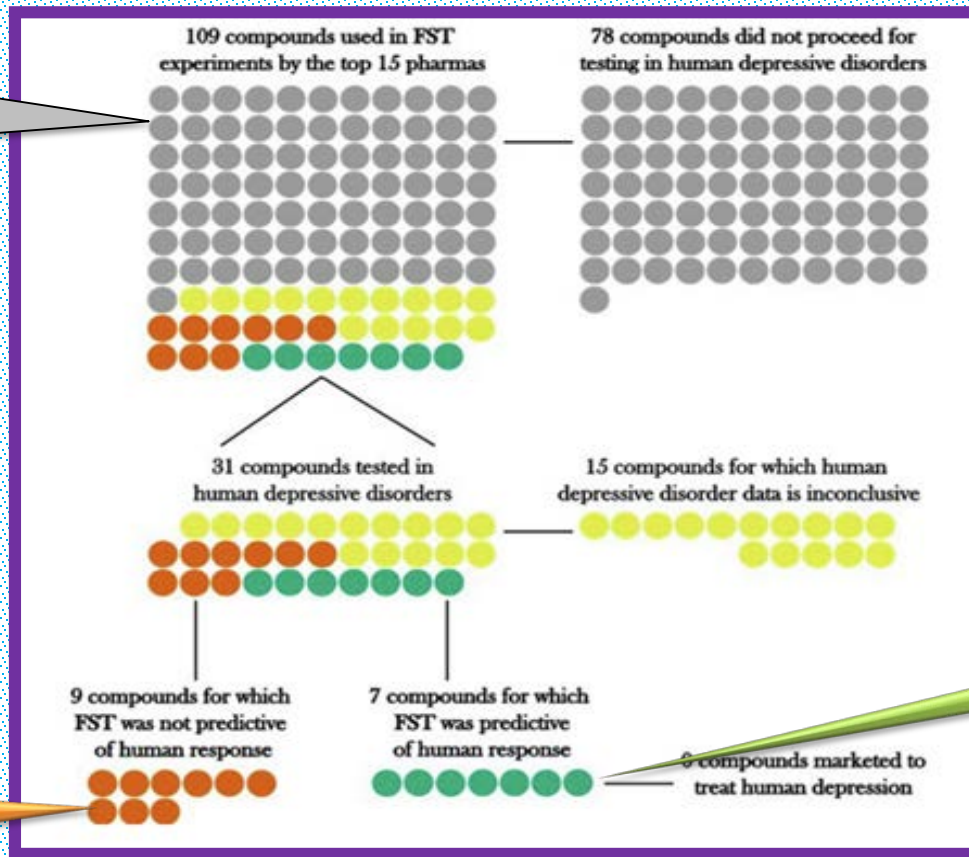
30 см. глубина

20 см. диаметр

Регистрировали:
плавание
лазание
иммобильность

Фармакологическое сообщество не доверяет тесту

109



9

7

ИЛИ...ИЛИ



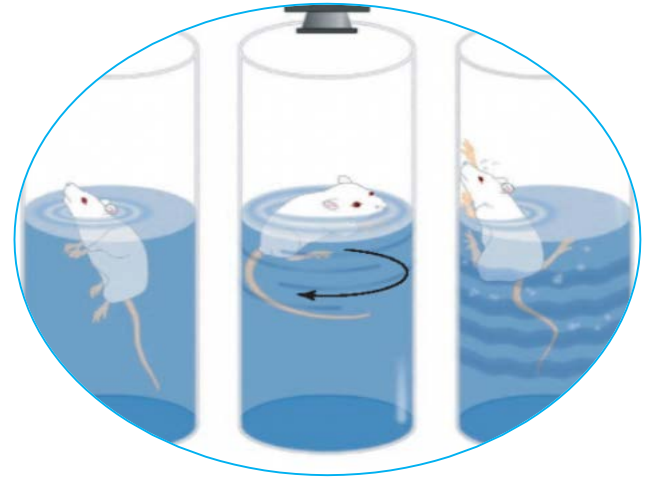
**« Мы должны...
убедиться, что не
упускаем из виду
альтернативное и
плодотворное
направление»**

Trunnell ER, Carvalho C. The forced swim test has poor accuracy for identifying novel antidepressants. *Drug Discov Today*. 2021 Dec;26(12):2898-2904. doi: 10.1016/j.drudis.2021.08.003.

Gorman-Sandler E., Hollis F. (2021). The forced swim test: Giving up on behavioral despair (Commentary on Molendijk and de Kloet, 2021). *Eur. J. Neurosci*. 6:15270. 10.1111/ejn.15270

Иммобильность возникает у животных в результате угашения безуспешных попыток выбраться из воды.

Поэтому важна оценка интенсивности и длительности разных форм поведения



Бихевиористская трактовка иммобильности в воде

Поведение диких крыс в воде:

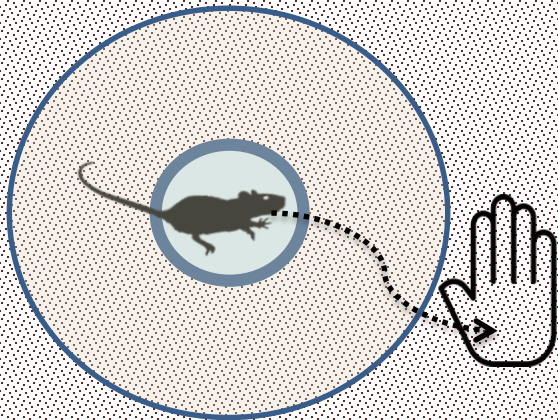
(Thierry B. e.a.)

«...рассмотрим дикого субъекта, только что упавшего в реку. Он может выбирать между двумя вариантами: попытаться добраться до берега, либо отдаться течению.»

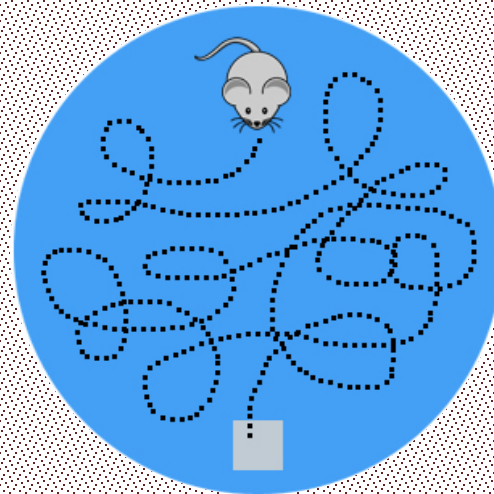


Оптимальное решение зависит от двух видов факторов: факторов внешней среды (сила и направление течения, температура воды, удаленность от берега и т. д.) и индивидуальных факторов (физическая сила, внутреннее состояние, знания об окружающей среде и т. д.). Большинство факторов могут изменяться в течение эпизода, и благодаря доступной информации поведение субъекта может постоянно чередоваться с активности на бездействие.»

Когнитивная карта формируется при перемещениях животного в пространстве и не зависит от интенсивности локомоции



**Тест экстраполяционного
избавления**



Водный лабиринт Морриса

В этих тестах для животного важно место спасения из воды

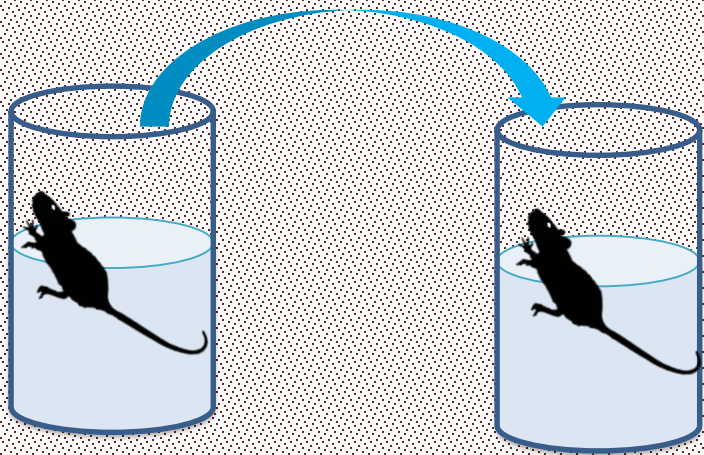
* Бондаренко Н.А. Разработка «гибридного» теста для одновременной оценки эмоционального, когнитивного и мотивационного статуса крыс.

Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана Инновации в фармакологии : от теории к практике Санкт-Петербург, 27-28 октября 2014 года

* Бондаренко Нина А. 2013. Изучение возможности формирования целенаправленного поведения у крыс с «одной пробы» в тесте «Экстраполяционное избавление». // Эволюционная и сравнительная психология в России: традиции и перспективы / Под ред. А.Н. Харитонов. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2013. с. 122-130

*Бондаренко Нина А. 2014. «ГДЕ?» и «КАК?» в целенаправленном поисковом поведении крыс//Шестая международная конференция по когнитивной науке: Тезисы докладов. Калининград, 23–27 июня 2014 г

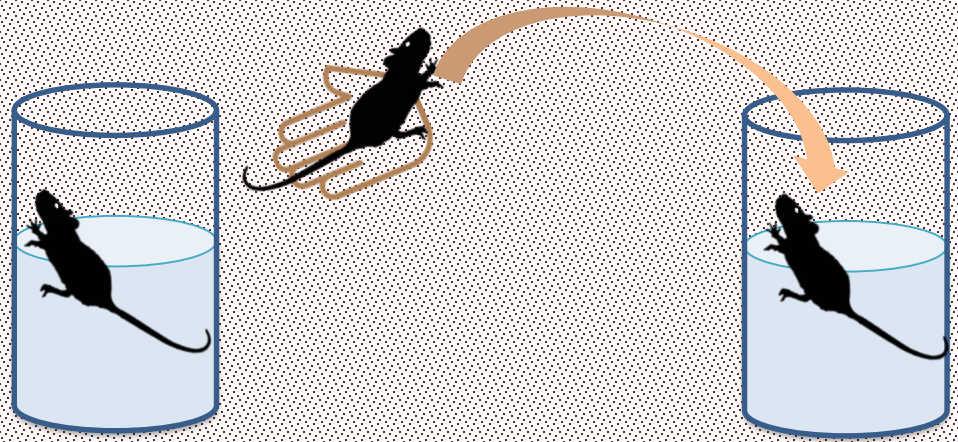
*Бондаренко Нина А. Пространственное обучение крыс «с одной пробы»: возможно ли это? СЕДЬМАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КОГНИТИВНОЙ НАУКЕ Светлогорск, 20-24 июня 2016 г. Страницы: 165-166



Претест: 15 мин. Тест 5 мин.

«Бихевиористская» схема
теста Порсолта для крыс

«Когнитивная» схема теста Порсолта для
крыс



Претест: 15 мин.

Тест 5 мин.

Влияние теста Порсолта (ТП) на когнитивную карту в тесте «экстраполяционное избавление» (ТЭИ)



Вывод. Информация, полученная животным в тесте Порсолта включается в когнитивную карту теста «экстраполяционное избавление».

Влияние длительности экспозиции к тесту Порсолта на когнитивную карту в ТЭИ



Вывод: информация, полученная животным при вынимании из воды после длительной (15 мин.) экспозиции к тесту Порсолта включается в когнитивную карту ТЭИ

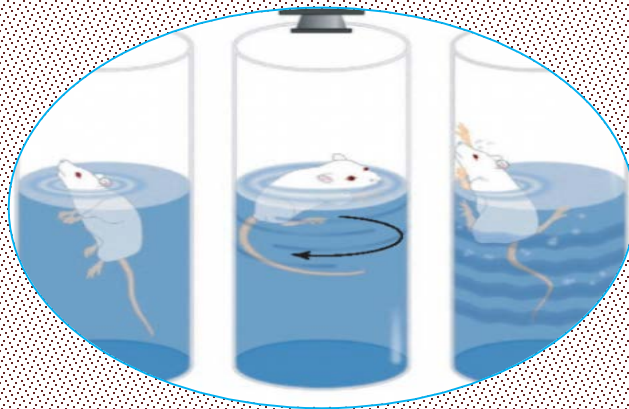
Выводы.

При первом помещении животного в воду в тесте Порсолта:

1. Происходит формирование когнитивной карты как основы для прогноза и принятия поведенческих решений.
2. Когнитивная карта охватывает весь период тестирования, включая спасение из воды.

Гипотеза 1.

Иммобильность -
экономия энергии при
прогнозе на длительное
ожидание спасения



Гипотеза 2.

Активность -
трата энергии при
прогнозе на
быстрое спасение

Гипотеза: 3. Принятие поведенческих решений определяется индивидуальными особенностями прогноза спасения (**«когнитивной предвзятостью»**)

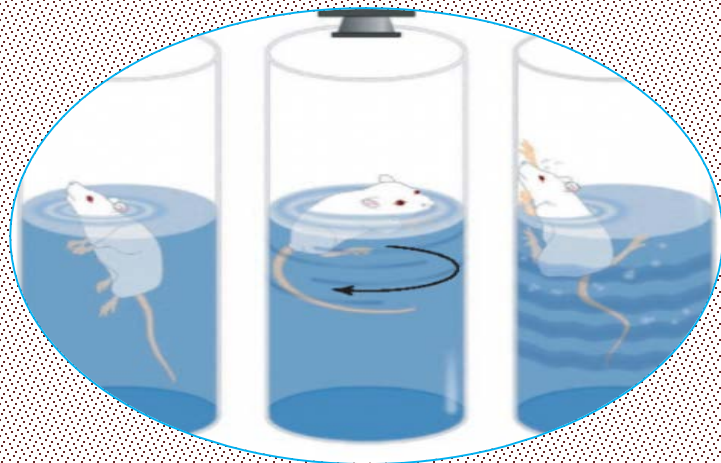
Индивидуальные особенности прогноза («когнитивная предвзятость»)

У людей

У крыс

иммобильность

«активность»



пессимизм

оптимизм



Когнитивная предвзятость («пессимизм»/«оптимизм»)

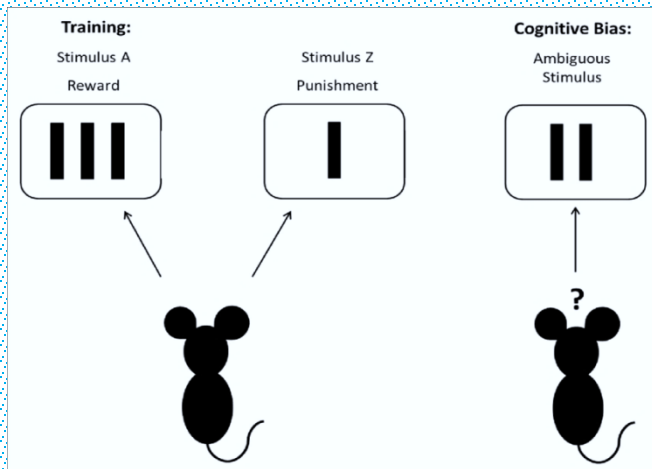
- одна из концепций «депрессивной триады» Аарона Бека.
«При депрессии... большая часть позитивной информации, касающейся индивида, отменяется, в то время как негативная информация о себе с готовностью воспринимается»

Относится к когнитивным симптомам депрессии и является мишенью когнитивной терапии депрессии.

Перспективная модель для доклинических исследований
новых типов антидепрессантов

Когнитивная предвзятость восприятия

У крыс



У людей



Hales CA, Bartlett JM, Arban R, Hengerer B, Robinson ES. Effects of pro-depressant and immunomodulatory drugs on biases in decision-making in the rat judgement bias task. *Eur J Neurosci*. 2022 May;55(9-10):2955-2970. doi: 10.1111/ejn.15127. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33502040.

Nematipour B, Bračić M, Krohs U. Cognitive bias in animal behavior science: a philosophical perspective. *Anim Cogn*. 2022 Aug;25(4):975-990. doi: 10.1007/s10071-022-01647-z. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35781584; PMCID: PMC9334413.

Paul ES, Harding EJ, Mendl M. Measuring emotional processes in animals: the utility of a cognitive approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005 May;29(3):469-91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.002. PMID: 15820551.



1. **Однократный 15-минутный тест Порсолта может рассматриваться как трансляционная модель для оценки влияния новых молекул на механизмы «когнитивной предвзятости» у крыс.**
2. **Предполагается, что вещества, позитивно влияющие на настроение, будут подавлять иммобильность.**
3. **Среди них могут оказаться новые перспективные антидепрессанты.**