

**CAFFEINE AS A POTENTIAL MODULATOR OF DEPRESSIVE BEHAVIOR IN MALE RATS:
COMPARISON OF UNPREDICTABLE AND CONTAGIOUS DEPRESSION**

Oles Honchar Dnipro National University (Dnipro, Ukraine)

valeriyamv@gmail.com

One of the leading causes of decreased quality of life in the world is depressive disorders. In this regard, special attention is paid to the study of the modulation of the depressive state and substances capable of providing a stimulating and potentially antidepressant effect. The study aimed to assess the impact of caffeine on depressive-like behavior in models of stress-induced and contagious depression in male rats.

The study was conducted on white sexually mature male rats weighing 230–300 grams. Rats were divided into six groups: intact; animals with depression (unpredictable stress method); animals that were administered caffeine via gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks; animals with depression that were administered caffeine; animals with contagious depression; animals with contagious depression that were administered caffeine. Manifestations of a depressive-like state and the effect of caffeine were assessed using the following methods: open field, forced swimming, and sucrose preference test.

According to the results of the study, in rats with both models of depression, motor activity was significantly reduced as an indicator of psychomotor inhibition. The immobility time increased, and the climbing time decreased in the forced swimming test, which indicates increased hopelessness and reduced motivation. The consumption of sugar solution decreased, indicating the development of anhedonia. The effect of caffeine on control animals was less pronounced than on animals with depression. In groups with stress-induced and contagious depression, caffeine demonstrated a pronounced stimulating effect, partially restoring motor activity, reduced immobility time, increased climbing time, and significantly increased the consumption of sucrose solution in animals with a depression model to the level of control values. The results obtained indicate a potential corrective antidepressant effect of caffeine.

Key words: rats, depression, caffeine, motor activity, behavioral responses.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research project “Physiological and biochemical mechanisms of ontogenetic development and adaptation to stress of various genesis” (state registration number 0119U100105) and the implementation of the tasks of the long-term development plan of the scientific direction “Biology and Health” of the Oles Honchar Dnipro National University “Assessment of the degree of stress reaction of biosystems to external and internal influences” (state registration number 0122U000059).

Introduction.

Depressive disorders are one of the leading causes of reduced quality of life and work capacity worldwide (World Health Organization, 2023). Despite the development of pharmacotherapy, modern antidepressants have several limitations, including slow onset of action, side effects, and resistance in a significant proportion of patients [1]. In this regard, special attention is paid to the study of new approaches to the modulation of depressive states, among which caffeine, an antagonist of adenosine A1- and A2A-receptors, is of great importance, capable of providing a stimulating and potentially antidepressant effect [2, 3].

Validated rodent models are widely used to study depressive-like behavior in laboratory conditions. One of the most common is the model of Chronic Unpredictable Stress (CUS), which simulates the effects of various social and physiological stress factors that lead to the development of a depressive-like state [4]. However, depression in humans often occurs under the influence of both personal stresses and environmental factors, including the interaction of the Cosmos with people in a depressed state. In this context, the model of social

transmission of depression, based on the transmission of a stressful state from depressed animals to healthy ones, is of particular interest [5].

For a comprehensive assessment of the manifestations of a depressive-like state, it is advisable to use highly sensitive methods for behavioral changes, such as the Open Field Test (OFT), the Forced Swim Test (FST), and the Sucrose Preference Test (SPT). OFT is used to assess general motor activity and anxiety in laboratory animals. A decrease in horizontal activity in OFT is perceived as a manifestation of psychomotor inhibition, which is a characteristic sign of depression [6]. FST is one of the most widely used models of depressive-like behavior in rodents [7]. SPT is a valid model for assessing anhedonia – a violation of the reward system associated with depressive disorders [8]. A decrease in sugar solution consumption indicates a loss of the ability to feel pleasure and indicates a deficiency of dopaminergic activity in the mesolimbic system [9].

Recent studies have shown that caffeine can reduce symptoms of depression by acting on adenosine receptors and modulating the activity of the dopamine and noradrenergic systems [2, 10]. Caffeine consumption in humans is associated with a reduced risk of depression and improved cognitive function [11]. In preclinical studies, caffeine has shown antidepressant-like effects, including reduced immobility on the FST, increased locomotor activity, and reinstatement of sucrose preference [3].

The aim of the study.

To assess the effect of caffeine on depressive-like behavior in models of unexpected and contagious depression in male rats.

Object and research methods.

The experiment was conducted on white sexually mature male rats weighing 230–300 g, (N=72). Animal manipulations were carried out by the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 2005), the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty to Animals” (2006, Art. 26) and the “General Ethical Principles of Animal Experiments” adopted by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013).

The animals were divided into six groups: I – intact, (n=12); II – animals with depression (method of unpredictable stress), (n=12); III – animals that were administered caffeine via gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks (caffeine-sodium benzoate ZAO “Darnitsa”), (n=12); IV – animals with depression that were administered caffeine via gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks, (n=12); V – animals with contagious depression, (n=12); VI – animals with contagious depression that were administered caffeine via gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks, (n=12). To simulate depression in rats for 5 weeks, a model of chronic unpredictable stress was used. The depression model consisted of a series of stressors, from which two factors were selected per day in random order. To form a group of animals with contagious depression, rats with established depression were added to intact animals in a cage in a ratio of 1:2, respectively (for 5 weeks). After cohabitation, the animals were subjected to a sucrose preference test to assess the development of contagious depression in them [12, 13].

For a comprehensive assessment of the manifestations of a depressive-like state, the study used three validated behavioral methods:

Open Field Test – for the analysis of spontaneous motor activity and anxiety. This research method allows

for assessing the severity of psychomotor inhibition characteristic of depressive states [6, 14].

Forced Swim Test – a traditional method for studying depressive-like behavior in rodents. The test analyzed two key indicators:

Immobility is a passive behavior of an animal, indicating a state of helplessness and a depressive decrease in motivation.

Climbing is an active attempt to get out of the water associated with the level of noradrenergic activity [13, 14].

The Sucrose Preference Test is an assessment of the level of anhedonia, determining a decrease in the consumption of a sweet solution as a marker of a violation of the reward system [15, 16].

Statistical analysis was performed in SPSS 27.0. The normality of distribution was checked using the Shapiro-Wilk test, and the homogeneity of variances was checked using the Levene test. Two-way ANOVA was used. If significant effects ($p < 0.05$) were detected, a post-hoc Tukey test was performed. Results are presented as $M \pm m$, and statistical significance was established at $p < 0.05$.

Research results.

To assess the effect of depression (induced by unpredictable stress or contagious) and caffeine on behavioral indicators in male rats, a two-way analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Tukey’s test was performed. Each of the six experimental groups included 12 independent observations.

To assess the general motor activity and the level of anxiety, which are key parameters characterized during the assessment of the development and manifestation of depressive states in animals, we used the “Open Field Test”. This method involves a quantitative and qualitative assessment of the behavioral reactions of animals in a new environment and provides an opportunity to analyze their exploratory activity, level of emotional arousal, and anxiety. Typically, the parameters recorded in most studies include general motor activity, the number of sector crossings, the time spent in the center of the arena, and the number of vertical standings, which are indicators of exploratory behavior and the level of emotional state of rats. In our study, we focused on indicators of general motor activity that allow us to assess psychomotor inhibition, which is a characteristic feature of depressive states. The results are presented as the mean value of the time of general motor activity \pm standard error of the mean (fig. 1).

Rats in this group demonstrated the highest level of motor activity (291.1 ± 10.8 s), which corresponds to normal behavior without interventions. In animals of group II in which depression was simulated, motor activity decreased by 3.4 times ($F(2,66)=340.2$, 84.3 ± 10.3 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.91$) compared to the control group, which indicates successful induction of a depressive state and the associated psychomotor inhibition. In animals with contagious depression, motor activity was even lower ($F(2,66)=340.2$, 63.0 ± 11.8 , $p < 0.0001$,

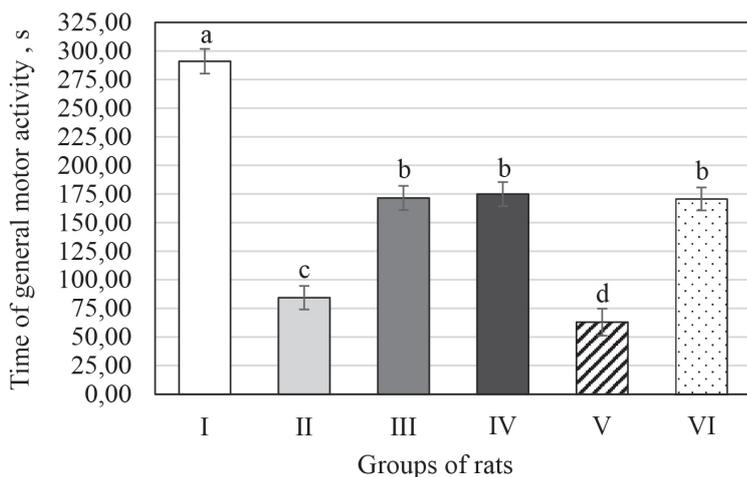


Figure 1 – Time indicators of general motor activity of rats in the “Open Field Test”, ($M \pm m$).

Notes: the abscissa axis indicates the groups of rats: I – intact; II – animals with depression (method of unpredictable stress); III – animals that were administered coffee through a gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks (caffeine-sodium benzoate ZAO “Darnytsia”); IV – animals with depression that were administered coffee through a gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks; V – animals with contagious depression; VI – animals with contagious depression that were administered coffee through a gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks. The ordinate axis indicates the time of motor activity, s. Values marked with different letter indexes (a, b, c), statistically are significantly different, $P < 0.05$.

$\eta^2=0.91$) than in animals from the depressed group, which may indicate an increase in depressive symptoms due to the social transmission of emotional states.

In animals given caffeine, locomotor activity was lower ($F(1,66)=76.4$, 171.6 ± 10.6 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.54$) than in the control group but significantly higher than in the depression model group, indicating a stimulating effect of caffeine.

In depressed animals given caffeine, activity levels were similar ($F(2,66)=120.1$, 174.9 ± 10.5 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.78$) to the group given caffeine alone, indicating a potential antidepressant effect of caffeine that restores locomotor activity towards control.

In animals with contagious depression that received caffeine, locomotor activity in the open field increased ($F(2,66)=120.1$, 170.7 ± 10.0 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.78$) and reached the level of the “caffeinated” group. This may indicate that the stimulating effect of caffeine prevails over the depressive symptoms caused by the social transmission of emotional states.

To assess depressive-like behavior in rodents, we used the validated and widely used Forced Swim Test. The main parameters we analyzed were immobility time and climbing time, as they reflect different neurobiological mechanisms of depression and response to antidepressants. Immobility time is considered an indicator of hopelessness and reflects passive behavior associated with depressive states. Climbing, on the contrary, is associated with active behavior and may indicate increased noradrenergic activity, which is characteristic of the action of certain antidepressants. Thus, the analysis of these parameters in the FST allows us to differentiate the effects of different pharmacological agents on behavioral manifestations associated with depression and their corresponding neurobiological pathways.

Control rats demonstrated a baseline level of immobility time (71.2 ± 9.1 s), which corresponds to the normal behavior of these animals (fig. 2). In animals from the group where we tried to create depression, the immobility time significantly increased ($F(2,66)=145.3$, 102.0 ± 11.0 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.81$) compared to the control group, which indicates the successful induction of a depressive-like state and the associated increased hopelessness. In animals from the contagious depression group, the immobility time was higher than in the control group but lower than in group II, which may indicate a moderate level of depressive-like behavior caused by the social transmission of emotional states.

In animals from the “caffeine” group, the immobility time was lower than in the control group ($F(1,66)=32.1$, 63.1 ± 6.5 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.49$), which indicates the potential stimulating and antidepressant effect of caffeine.

In the group of animals with a depression model that received caffeine, the immobility time decreased ($F(2,66)=15.5$, 81.1 ± 6.4 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.31$) compared to the group with a depression model, but

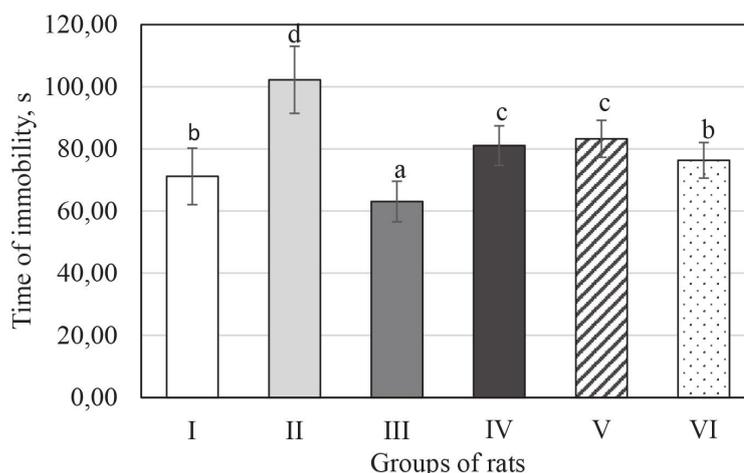


Figure 2 – Indicators of immobility time of rats in the “Forced Swim Test”, ($M\pm m$).

Notes: the designations are the same as in fig. 1.

remained higher than in the control group, indicating a partial restoration of activity under the influence of caffeine.

In animals with contagious depression that received caffeine, the immobility time was lower ($F(2,66)=15.5$, 76.3 ± 5.6 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.31$) than in the group with contagious depression without treatment, which may indicate that the stimulating effect of caffeine helps to reduce depression-like symptoms caused by the social transmission of emotional states.

Thus, the results confirm the validity of the model of depressive behavior and indicate that caffeine significantly attenuates the manifestations of depression in the studied animals.

In animals of the control group, the climbing time was 50.0 ± 3.1 s. In the depression model group, climbing time was significantly reduced ($F(2,66)=218.7$, 24.3 ± 2.8 , $\eta^2=0.86$) compared to the control group, indicating reduced motivation and energy, which is quite characteristic of depressive states. In the group of animals with contagious depression, climbing indicators ($F(2,66)=218.7$, $p<0.0001$, 27.3 ± 3.2 , $\eta^2=0.86$) were similar to the depression model group, which may indicate social transmission of depressive symptoms (fig. 3).

The caffeine group had a significantly longer climbing time ($F(1,66)=62.9$, 86.9 ± 3.2 , $p<0.0001$, $\eta^2=0.49$)

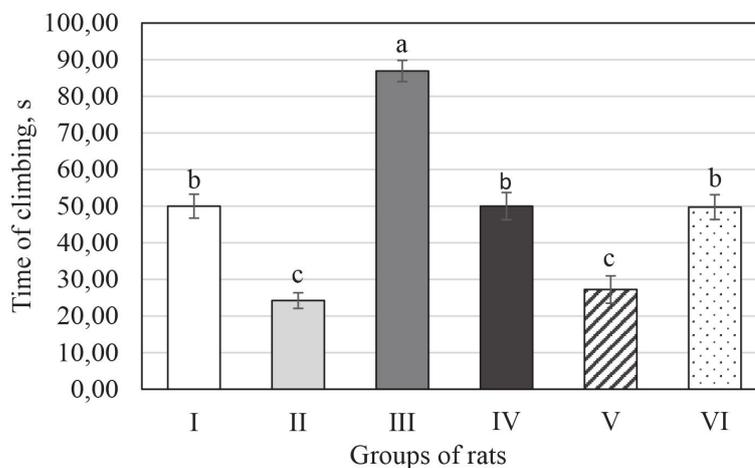


Figure 3 – Indicators of climbing time of rats in the “Forced Swim Test”, ($M\pm m$).

Notes: the designations are the same as in fig. 1.

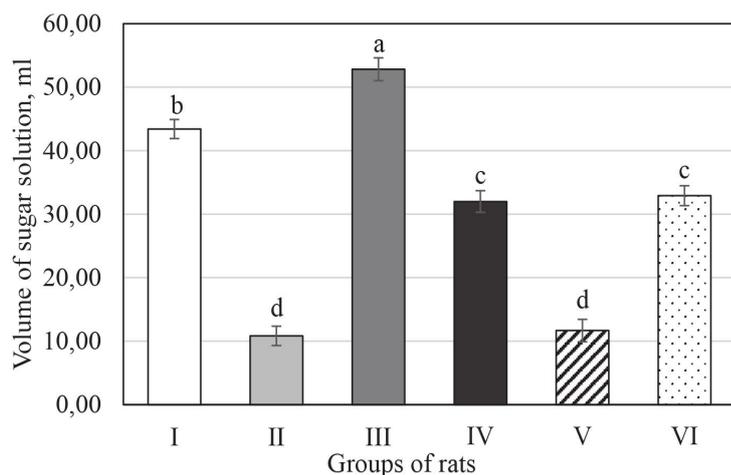


Figure 4 – Indicators of the volume of sucrose solution consumed in the “Sucrose Preference Test”, ($M \pm m$).

Notes: the designations are the same as in fig. 1.

compared to the control group, indicating a stimulating effect of caffeine and increased noradrenergic activity.

In the group of animals with a depression model that received caffeine, climbing time increased compared to the depressed group ($F(2,66)=12.1$, 50.0 ± 4.2 s, $p < 0.0001$, $\eta^2=0.27$) and returned to control levels, indicating a potential antidepressant effect of caffeine through stimulation of the noradrenergic system. In animals with contagious depression that received caffeine, the climbing index $F(2,66)=12.1$, 49.8 ± 4.0 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.27$) also returned to the control level, which emphasizes the effectiveness of caffeine in overcoming depressive symptoms caused by social transmission.

These results demonstrate that caffeine can modulate behavioral manifestations associated with depression, probably through its effect on the noradrenergic system, which is manifested in an increase in climbing time in the forced swimming test.

According to the results of the climbing index, which is considered an indicator of the activity of the noradrenergic system, the effect of depression was highly significant. The factor of caffeine administration also had an effect, increasing the climbing index in animals with depression. At the same time, a significant interaction of factors was registered: the greatest positive effect of caffeine was observed precisely in animals with depression.

The sucrose preference test is used in depression research, especially in animal experiments, to assess the level of anhedonia – the loss of the ability to experience pleasure. In such studies, animals are offered a choice between water and a sucrose solution; a decrease in the consumption of the sucrose solution may indicate a depressive state.

Animals in the control group consumed the largest amount of sucrose solution (43.4 ± 1.6 ml), reflecting a normal level of motivation to receive a reward (fig. 4). In animals in the depressed group, the consumption of the sucrose solution was significantly reduced ($F(2,66)=380.4$, 10.8 ± 1.6 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.92$) compared with controls, indicating anhedonia – the loss of the ability to experience pleasure, which is a typical feature of a depressive state.

In the group of animals with contagious depression, similar to the group with depression, the level of consumption of sucrose solution is low ($F(2,66)=380.4$,

11.7 ± 1.7 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.92$), which confirms the development of anhedonia due to social stress.

Animals that received caffeine consumed even more ($F(1,66)=45.3$, 52.8 ± 1.7 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.40$) sucrose solution than the control group. This may indicate a stimulating effect of caffeine, which increases the level of motivation and pleasure.

In the depressed group that was administered caffeine, although the consumption of sucrose solution remained lower ($F(2,66)=85.1$, 32.0 ± 1.7 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.72$) than the control values, it was significantly increased compared to the depressed group. In the group of animals with contagious depression that consumed caffeine, similar results were obtained ($F(2,66)=85.1$, 32.9 ± 1.5 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.72$). This indicates a partial restoration of reward motivation under the influence of caffeine.

Thus, our results indicate a strong inhibition of sugar-liking in depression and a pronounced compensatory (antidepressant-like) effect of caffeine.

Discussion of research results.

Based on the results obtained, it can be stated that the model of depression in rats was accompanied by a significant decrease in motor activity, which confirms its effectiveness in reproducing the psychomotor inhibition characteristic of depressive states. Contagious depression was manifested by an even more pronounced decrease in motor activity, which indicates the possibility of social transmission of depressive symptoms among animals.

Caffeine demonstrated a pronounced stimulating effect, partially restoring motor activity in animals with a model of depression to the level of control values. This indicates its potential antidepressant effect. Moreover, in animals with contagious depression that received caffeine, the level of activity was also restored to the indicators of the group that received only caffeine. This may indicate that the stimulating effect of caffeine can prevail over depressive symptoms caused by the social transmission of emotional state.

The results of our study also confirm that depressive states in rats lead to a significant increase in immobility time and a decrease in climbing time in the forced swim test, which indicates increased hopelessness and reduced motivation. At the same time, the administration of caffeine contributes to a decrease in immobility time and an increase in climbing time, even in animals with induced depression, which indicates its potential antidepressant effect through the activation of the noradrenergic system.

Finally, depression and contagious depression significantly reduce the consumption of sucrose solution, which indicates the development of anhedonia.

Caffeine has a pronounced stimulating effect and significantly increases the consumption of sucrose solution, even in depressed animals.

Partial restoration of sucrose consumption in depressed groups after caffeine administration indicates its potential antidepressant effect.

Thus, the results obtained confirmed that models of depression induced by chronic unpredictable stress and

social transmission (contagious depression) lead to pronounced behavioral changes in laboratory rats, characteristic of depressive-like states in humans. Animals with depression demonstrate a decrease in motor activity in the open field test, an increase in immobility time in the forced swim test, and a decrease in sucrose preference, which mainly reflects the main symptoms of depression – psychomotor retardation, helplessness, and anhedonia [1, 17]. Our results are consistent with current ideas about the influence of social factors on the development of depressive states [18]. Social stress transmitted from depressed animals to their neighbors can enhance dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which leads to impaired motivational behavior and a decrease in dopamine levels in the mesolimbic system [19].

Caffeine administration resulted in significant improvements in all parameters studied in depressed animals. This is consistent with the data that caffeine is an adenosine receptor antagonist and a stimulator of the dopamine and noradrenaline systems, which may contribute to its antidepressant effect [3, 18]. The reduction in immobility time in the swimming test, the increase in locomotor activity in the open field, and the increase in sucrose preference in depressed rats indicate an antidepressant effect of caffeine. However, in control groups, its effect is less pronounced, which is also confirmed by the data that caffeine in physiological doses compensates for the functional deficit of neurotransmitters to a greater extent than it stimulates normal activity [19, 20].

The results obtained support the hypothesis that dopamine system dysfunction and anhedonia are key com-

ponents of depression. The decrease in sucrose preference in depressed animals and its normalization under the influence of caffeine confirm the importance of the mesolimbic system in the regulation of motivational behavior [8]. The data also indicate the importance of social factors in the formation of a depressive state, which is especially relevant in the context of modern studies of social isolation and its connection with affective disorders [21, 22].

Thus, the obtained data indicate the prospect of using caffeine to correct depressive states, in particular those associated with social factors, which opens new directions for further research in the field of neuropsychopharmacology.

Conclusions.

The impact of unpredictable stress and contagious influence on depressed animals led to a significantly pronounced decrease in motor activity, an increase in immobility time in the forced swim test, and a decrease in sucrose preference, which corresponds to the main symptoms of depression in humans – psychomotor retardation, helplessness, and anhedonia. The results of the experiment prove the pronounced antidepressant effect of caffeine on behavioral indicators of rats with stress-induced and contagious depression. The effect of caffeine on control animals was less pronounced, which confirms its corrective effect under conditions of depression and not only nonspecific stimulation of behavior.

Prospects for further research.

To reveal the mechanisms of contagious depression, we plan to investigate the indicators of bioelectrical activity of the rat brain.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-105-115

УДК 612.8:615.214

Мізін В. В., Севериновська О. В.

КОФЕЇН ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ МОДУЛЯТОР ДЕПРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ У ЩУРІВ-САМЦІВ: ПОРІВНЯННЯ НЕПЕРЕДБАЧУВАНОЇ ТА КОНТАГЕНОЗНОЇ ДЕПРЕСІЇ

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара (м. Дніпро, Україна)

valeriyamv@gmail.com

Однією з провідних причин зниження якості життя у світі є депресивні розлади. У зв'язку з цим особлива увага приділяється дослідженню модуляції депресивного стану та речовин здатних надавати стимулюючу та потенційно антидепресивну дію. Метою дослідження було оцінити вплив кофеїну на депресивноподібну поведінку у моделях стрес-індукованої та контагенозної депресії у щурів-самців.

Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах самцях вагою 230–300 грамів. Щури були розділені на шість груп: інтактні; тварини з депресією (методика непередбачуваного стресу); тварини, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів; тварини з депресією, яким вводили кофеїн; тварини з контагенозною депресією; тварини з контагенозною депресією, яким вводили кофеїн. Прояви депресивноподібного стану та кофеїновий вплив оцінили за методиками: відкрите поле, примусове плавання та тесту на перевагу цукрози.

За результатами дослідження у щурів обох моделей депресії значно знизилась рухова активність, як показник психомоторної загальмованості. Збільшився час нерухомості та зменшився час карабкання у тесті примусового плавання, що свідчить про підвищену безнадійність та знижену мотивацію. Знизилось споживання цукрового розчину, що вказує на розвиток ангедонії. Вплив кофеїну на контрольних тварин був менш вираженим ніж на тварин з депресією. В групах зі стрес-індукованою та контагенозною депресією кофеїн продемонстрував виражений стимулюючий ефект, частково відновлюючи рухову активність, зменшив час нерухомості, збільшив час карабкання та значно підвищив споживання цукрозного розчину у тварин з моделлю депресії до рівня контрольних значень. Отримані результати вказують на потенційний коригуючий антидепресивний ефект кофеїну.

Ключові слова: щури, депресія, кофеїн, рухова активність, поведінкові реакції.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Фізіолого-біохімічні механізми онтогенетичного розвитку та адаптації до стресу різного генезу» (номер державної реєстрації № 0119U100105) та виконання завдань перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара «Оцінка ступеня стрес-реакції біосистем до зовнішніх і внутрішніх впливів» (номер державної реєстрації 0122U000059).

Вступ.

Депресивні розлади є однією з провідних причин зниження якості життя та працездатності у всьому світі (World Health Organization, 2023). Незважаючи на розвиток фармакотерапії, сучасні антидепресанти мають ряд обмежень, включаючи повільний початок дії, побічні ефекти та резистентність у значної частини пацієнтів [1]. У зв'язку з цим особлива увага приділяється вивченню нових підходів до модуляції депресивного стану, серед яких важливе місце займає кофеїн – антагоніст аденозинових A1- та A2A-рецепторів, здатний надавати стимулюючу та потенційно антидепресивну дію [2, 3].

Для вивчення депресивноподібної поведінки у лабораторних умовах широко застосовуються валідовані моделі на гризунах. Однією з найпоширеніших є модель хронічного непередбачуваного стресу (Chronic Unpredictable Stress, CUS), що імітує вплив різних соціальних та фізіологічних стресових факторів, що призводять до розвитку депресивноподібного стану [4]. Проте депресія в людини часто виникає під впливом як особистих стресів, і чинників довкілля, включаючи взаємодію Космосу з людьми, що у депресивному стані. У цьому контексті особливий інтерес представляє модель соціальної передачі депресії, що базується на передачі стресового стану від депресивних тварин до здорових [5].

Для комплексної оцінки проявів депресивноподібного стану доцільним є використання високочутливих до змін поведінки методик таких, як: відкрите поле (Open Field Test – OFT), примусового плавання (Forced Swim Test – FST) та тесту на перевагу цукрози (Sucrose Preference Test – SPT). OFT застосовується для оцінки загальної рухової активності та тривожності у лабораторних тварин. Зниження горизонтальної активності в OFT сприймається як прояв психомоторної загальмованості, що є характерною ознакою депресії [6]. FST є однією з найбільш широко застосовуваних моделей депресивноподібної поведінки у гризунів [7]. SPT є валідною моделлю для оцінки ангедонії – порушення системи винагороди, пов'язаної з депресивними розладами [8]. Зниження споживання розчину цукру свідчить про втрату здатності відчувати задоволення та вказує на дефіцит дофамінергічної активності у мезолімбичній системі [9].

Дослідження останніх років показали, що кофеїн може послаблювати симптоми депресії, впливаючи на аденозинові рецептори та модулюючи активність дофамінової та норадренергічної систем [2, 10]. Споживання кофеїну у людини асоційоване зі зниженням ризику депресії та покращенням когнітивних функцій [11]. У доклінічних дослідженнях кофеїн демонструє антидепресивноподібні ефекти, включаючи знижен-

ня нерухомості FST, збільшення рухової активності та відновлення переваги цукрози [3].

Мета дослідження.

Оцінити вплив кофеїну на депресивноподібну поведінку у моделях непередбаченої та контагіозної депресії у щурів-самців.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах самців вагою 230–300 г, (N=72). Маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закон України «Про охорону тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тварини були поділені на шість груп: I – інтактні, (n=12); II – тварини з депресією (методика непередбачуваного стресу), (n=12); III – тварини, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів (кофеїн-бензоат натрію ЗАТ «Дарниця»), (n=12); IV – тварини з депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів, (n=12); V – тварини з контагіозною депресією, (n=12); VI – тварини з контагіозною депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів, (n=12). Для моделювання депресії у щурів протягом 5 тижнів використовували модель хронічного непередбачуваного стресу. Модель депресії складалася з ряду стресорів, з яких обирали 2 фактори на день у випадковому порядку. Для формування групи тварин з контагіозною депресією до інтактних тварин до клітки додавали щурів із встановленою депресією у співвідношенні 1:2 відповідно (протягом 5 тижнів). Після спільного проживання тварин піддавали тесту на перевагу цукрози для оцінки розвитку у них контагіозної депресії [12, 13].

Для комплексної оцінки проявів депресивноподібного стану у дослідженні використовували три валідовані поведінкові методики:

Тест відкрите поле (Open Field Test) – для аналізу спонтанної рухової активності та тривожності. Даний метод дослідження дозволяє оцінити вираженість психомоторного гальмування, характерного для депресивних станів [6, 14].

Тест примусового плавання (Forced Swim Test) – традиційна методика дослідження депресивноподібної поведінки у гризунів. У тесті аналізували два ключові показники:

Нерухомість (immobility) – пасивна поведінка тварини, що вказує на стан безпорадності та депресивного зниження мотивації.

Карабкання (climbing) – активні спроби вибратися з води, асоційовані з рівнем норадренергічної активності [13, 14].

Тест на перевагу цукрози (Sucrose Preference Test) – оцінювали рівень ангедонії, визначаючи зниження споживання солодкого розчину як маркера порушення системи винагороди [15, 16].

Статистичний аналіз здійснювався в SPSS 27.0. Нормальність розподілу перевіряли за тестом Шапіро-Уїлка, гомогенність дисперсій – тестом Левена. Використовували двофакторний дисперсійний аналіз (Two-way ANOVA). При виявленні значних ефектів

($p < 0.05$) проводився пост-хок тест Тьюкі (Tukey HSD). Результати представлені у вигляді $M \pm m$, статистична значимість встановлювалася при $p < 0.05$.

Результати дослідження.

Для оцінки впливу депресії (викликаної непередбачуваним стресом або контагенозної) та кофеїну на поведінкові показники у щурів самців був проведений двофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі. Кожна з шести експериментальних груп включала 12 незалежних спостережень.

Для оцінки загальної рухової активності та рівня тривожності, які являються ключовими параметрами що характеризуються під час оцінки розвитку та прояву депресивних станів тварин, ми застосували тест «Відкрите поле». Цей метод передбачає кількісну та якісну оцінку поведінкових реакцій тварин у новому середовищі і надає можливість аналізувати їхню дослідницьку активність, рівень емоційного збудження та тривожності. Зазвичай параметри які реєструються у більшості досліджень включають загальну рухову активність, кількість перетинів секторів, час перебування у центрі арени та кількість вертикальних стоянь, що є показниками дослідницької поведінки та рівня емоційного стану щурів. У нашому дослідженні ми зосередилися на показниках загальної рухової активності які дозволяють оцінити психомоторну загальмованість, що є характерною ознакою прояву депресивних станів. Результати представлені у вигляді середнього значення часу загальної рухової активності \pm стандартна похибка середнього (рис. 1).

Щури в цій групі демонстрували найвищий рівень рухової активності (291.1 ± 10.8 с), що відповідає нормальній поведінці без втручань. У тварин II групи у яких моделювали депресію рухова активність знизилася у 3.4 рази ($F(2,66)=340.2$, 84.3 ± 10.3 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.91$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про успішну індукцію депресивного стану та пов'язану з ним психомоторну загальмованість. У тварин із контагіозною депресією рухова активність була ще нижчою ($F(2,66)=340.2$, 63.0 ± 11.8 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.91$), ніж у тварин з депресивною групою, що може вказувати на посилення депресивних симптомів через соціальну передачу емоційних станів.

У тварин які отримували кофеїн рухова активність була нижчою ($F(1,66)=76.4$, 171.6 ± 10.6 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.54$), ніж у контрольній групі, але значно вищою, ніж у групі з моделлю депресії, що вказує на стимулюючий вплив кофеїну.

У тварин з депресією яким давали кофеїн рівень активності був подібним ($F(2,66)=120.1$, 174.9 ± 10.5 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.78$) до групи, що отримувала лише кофеїн, що свідчить про потенційний антидепресивний ефект кофеїну, який відновлює рухову активність у бік контролю.

У тварин із контагіозною депресією, які отримували кофеїн, рухова активність у відкритому полі збільшувалася ($F(2,66)=120.1$, 170.7 ± 10.0 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.78$) і досягала рівня «кофеїнової» групи. Це може свідчити про те, що стимулюючий ефект кофеїну переважає над

депресивними симптомами, спричиненими соціальною передачею емоційних станів.

Для оцінки депресивноподібної поведінки у гризунів ми застосували валідований та широко використовуваний Forced Swim Test. Основними параметрами, які ми аналізували, були час нерухомості та карабкання, оскільки вони відображають різні нейробиологічні механізми депресії та відповіді на антидепресанти. Час нерухомості вважається показником безнадійності та відображає пасивну поведінку, пов'язану з депресивними станами. Карабкання, навпаки, асоціюється з активною поведінкою та може свідчити про підвищену норадренергічну активність, що є характерним для дії певних антидепресантів. Таким чином, аналіз цих параметрів у FST дозволяє диференціювати вплив різних фармакологічних агентів на поведінкові прояви, пов'язані з депресією, та їхні відповідні нейробиологічні шляхи.

Щури контрольної групи демонстрували базовий рівень часу (71.2 ± 9.1 с) нерухомості, що відповідає звичайній поведінці цих тварин (рис. 2). У тварин з групи де ми намагалися створити депресію час нерухомості значно збільшився ($F(2,66)=145.3$, 102.0 ± 11.0 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.81$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про успішну індукцію депресивноподібного стану та пов'язану з ним підвищену безнадійність. У тварин з групи контагенозної депресії час нерухомості був вищим, ніж у контрольній групі, але нижчим, ніж у II групі, що може вказувати на помірний рівень депресивноподібної поведінки, спричиненої соціальною передачею емоційних станів.

У тварин «кофеїнової» групи час нерухомості був нижчим, ніж у контрольній групі ($F(1,66)=32.1$, 63.1 ± 6.5 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.49$), що вказує на потенційний стимулюючий та антидепресивний ефект кофеїну.

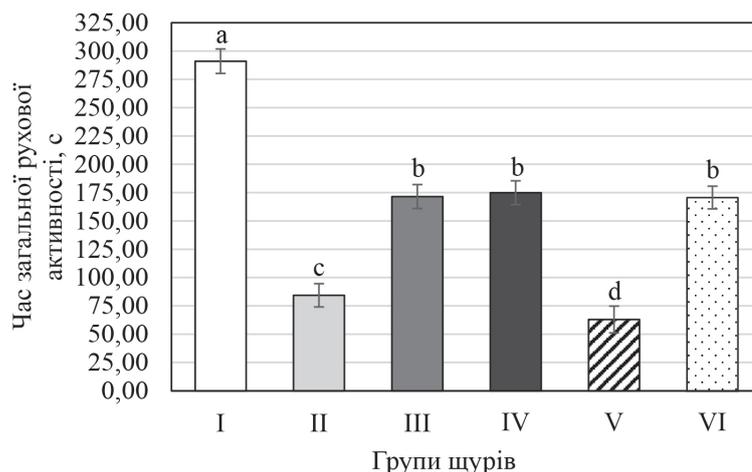


Рисунок 1 – Показники часу загальної рухової активності щурів в методиці «Відкрите поле», ($M \pm m$).

Примітки: за віссю абсцис позначені групи щурів: I – інтактні; II – тварини з депресією (методика непередбачуваного стресу); III – тварини, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів (кофеїн-бензоат натрію ЗАТ «Дарниця»); IV – тварини з депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів; V – тварини з контагіозною депресією; VI – тварини з контагіозною депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів. За віссю ординат – час рухової активності, с. Величини, позначені різними буквеними індексами (a, b, c), статистично достовірно відрізняються, $p < 0,05$.

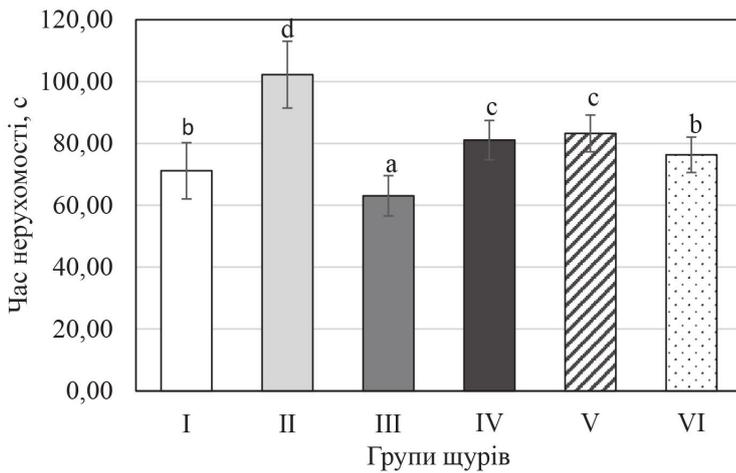


Рисунок 2 – Показники часу нерухомості щурів в методиці «Вимушене плавання», (M±m).

Примітки: позначення ті ж самі, що на рис. 1.

У група тварин з моделлю депресії, що отримувала кофеїн час нерухомості зменшився ($F(2,66)=15.5$, 81.1 ± 6.4 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.31$) порівняно з групою з моделлю депресії, але залишався вищим, ніж у контрольній групі, що свідчить про часткове відновлення активності під впливом кофеїну.

У тварин з контагіозною депресією, що отримувала кофеїн час нерухомості був нижчим ($F(2,66)=15.5$, 76.3 ± 5.6 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.31$), ніж у групі з контагіозною депресією без лікування, що може свідчити про те, що стимулюючий ефект кофеїну допомагає зменшити депресивноподібні симптоми, спричинені соціальною передачею емоційних станів.

Таким чином, результати підтверджують валідність моделі депресивної поведінки та свідчать про те, що кофеїн суттєво послаблює прояви депресії у досліджених тварин.

У тварин контрольної групи час карабкання склав 50.0 ± 3.1 с. У групі з моделлю депресії час карабкання суттєво зменшився ($F(2,66)=218.7$, $p < 0.0001$, 24.3 ± 2.8 , $\eta^2=0.86$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про знижену мотивацію та енергійність, що цілком характерно для депресивних станів. У групі тварин з контагіозною депресією показники караб-

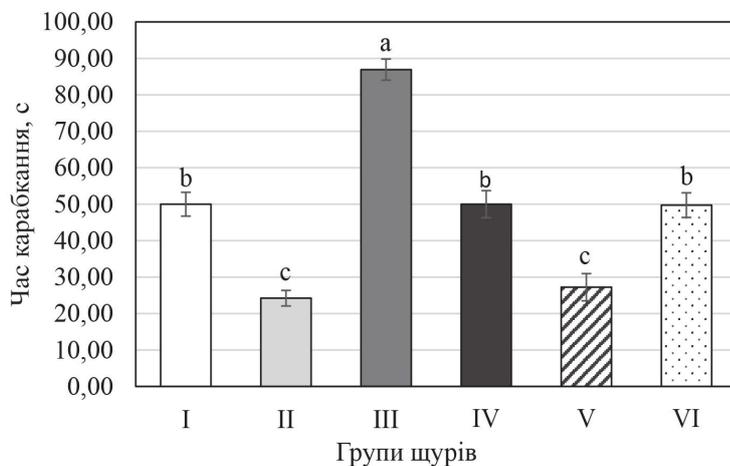


Рисунок 3 – Показники часу карабкання щурів в методиці «Вимушене плавання», (M±m).

Примітки: позначення ті ж самі, що на рис. 1.

кання $F(2,66)=218.7$, $p < 0.0001$, 27.3 ± 3.2 , $\eta^2=0.86$) були подібними до групи з моделлю депресії, що може вказувати на соціальну передачу депресивних симптомів (рис. 3).

Група, що отримувала кофеїн мала значно більший час карабкання ($F(1,66)=62.9$, 86.9 ± 3.2 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.49$) порівняно з контрольною групою, що вказує на стимулюючий вплив кофеїну та підвищену норадренергічну активність.

У групи тварин з моделлю депресії, що отримувала кофеїн час карабкання збільшився у порівнянні із депресивною групою ($F(2,66)=12.1$, 50.0 ± 4.2 с, $p < 0.0001$, $\eta^2=0.27$) відновився до рівня контролю, що свідчить про потенційний антидепресивний ефект кофеїну через стимуляцію норадренергічної системи. У тварин з контагіозною депресією, що отримувала кофеїн показник карабкання ($F(2,66)=12.1$, 49.8 ± 4.0 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.27$) також повернувся до рівня контролю, що підкреслює ефективність кофеїну у подоланні депресивних симптомів, спричинених соціальною передачею.

Ці результати демонструють, що кофеїн може модулювати поведінкові прояви, пов'язані з депресією, ймовірно, через вплив на норадренергічну систему, що проявляється у збільшенні часу карабкання у примусовому плавальному тесті.

За результатами показника карабкання (climbing), який вважають індикатором активності норадренергічної системи виявився високочастотним ефект депресії. Фактор введення кофеїну також вплинув, підвищуючи показник карабкання «climbing» у тварин з депресією. При цьому зареєстровано достовірну взаємодію факторів: найбільший позитивний ефект кофеїну спостерігався саме у тварин з депресією.

Тест на перевагу цукрози використовується в дослідженнях депресії, особливо в експериментах на тваринах, для оцінки рівня ангедонії – втрати здатності відчувати задоволення. У таких дослідженнях тваринам пропонують вибір між водою та розчином цукрози; зменшення споживання розчину з цукрозою може свідчити про депресивний стан.

Тварини контрольної групи споживали найбільшу кількість розчину сахарози (43.4 ± 1.6 мл), що відображає нормальний рівень мотивації до отримання винагороди (рис. 4). У тварин групи з депресією вживання сахарозного розчину суттєво знижене ($F(2,66)=380.4$, 10.8 ± 1.6 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.92$) порівняно з контролем, що вказує на ангедонію – втрату здатності отримувати задоволення, яка є типовою ознакою депресивного стану.

У групі тварин з контагіозною депресією подібно до групи з депресією, рівень споживання сахарозного розчину є низьким ($F(2,66)=380.4$, 11.7 ± 1.7 , $p < 0.0001$, $\eta^2=0.92$), що підтверджує розвиток ангедонії внаслідок соціального стресу.

Тварини, які отримували кофеїн, споживали навіть більше ($F(1,66)=45.3$,

52.8±1.7, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.40$) сахарозного розчину, ніж контрольна група. Це може вказувати на стимулюючий ефект кофеїну, який підвищує рівень мотивації та задоволення.

У групі з депресією яким вводили кофеїн хоча споживання сахарозного розчину залишається нижчим ($F(2,66) = 85.1$, 32.0 ± 1.7 , $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.72$) за контрольні значення, але воно значно збільшене порівняно з депресивною групою. У групі тварин з контагіозною депресією, які споживали кофеїн отримали подібні результати ($F(2,66) = 85.1$, 32.9 ± 1.5 , $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.72$). Це свідчить про часткове відновлення мотивації до винагороду під впливом кофеїну.

Таким чином, наші результати свідчать про сильне інгібування цукрового-у-подобання при депресії і про виражену компенсуючу (антидепресивноподібну) дію кофеїну.

Обговорення результатів дослідження.

На основі отриманих результатів можна констатувати, що модель депресії у щурів супроводжувалася значним зниженням рухової активності, що підтверджує її ефективність у відтворенні психомоторної загальмованості, характерної для депресивних станів. Контагіозна депресія проявлялася ще більш вираженим зниженням рухової активності, що вказує на можливість соціальної передачі депресивних симптомів серед тварин.

Кофеїн продемонстрував виражений стимулюючий ефект, частково відновлюючи рухову активність у тварин з моделлю депресії до рівня контрольних значень. Це свідчить про його потенційний антидепресивний ефект. Більш того, у тварин із контагіозною депресією, які отримували кофеїн, рівень активності також відновлювався до показників групи, що отримувала лише кофеїн. Це може свідчити про те, що стимулюючий ефект кофеїну здатний переважати над депресивними симптомами, викликаними соціальною передачею емоційного стану.

Результати нашого дослідження також підтверджують, що депресивні стани у щурів призводять до значного збільшення часу нерухомості та зменшення часу карабкання у примусовому тесті плавання, що свідчить про підвищену безнадійність та знижену мотивацію. Водночас, введення кофеїну сприяє зменшенню часу нерухомості та збільшенню часу карабкання, навіть у тварин з індукованою депресією, що вказує на його потенційний антидепресивний ефект через активацію норадренергічної системи.

І, нарешті, депресія та контагіозна депресія суттєво знижують споживання сахарозного розчину, що вказує на розвиток ангедонії.

Кофеїн має виражений стимулюючий ефект і значно підвищує споживання сахарозного розчину навіть у депресивних тварин.

Часткове відновлення споживання сахарози в депресивних групах після застосування кофеїну вказує на його потенційний антидепресивний ефект.

Таким чином, отримані результати підтвердили, що моделі депресії, індуковані хронічним непередбачуваним стресом та соціальною передачею (кон-

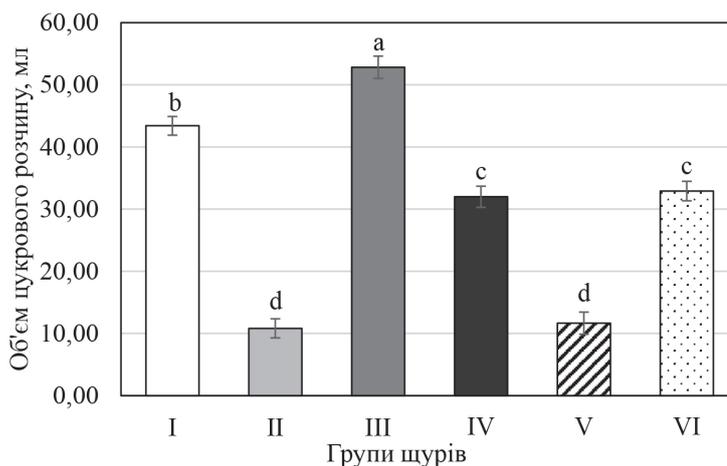


Рисунок 4 – Показники об'єму спожитого розчину цукрози в тесті «Перевага до цукрози», ($M \pm m$).

Примітки: позначення ті ж самі, що на рис. 1.

тагенозна депресія), призводять до виражених змін поведінки лабораторних щурів, характерних для депресивноподібних станів у людини. Тварини з депресією демонструють зниження рухової активності в тесті «відкрите поле», збільшення часу нерухомості в тесті вимушеного плавання та зниження переваги до цукрози, що переважно відображає основні симптоми депресії – психомоторну загальмованість, безпорадність та ангедонію [1, 17]. Наші результати узгоджуються із сучасними уявленнями про вплив соціальних факторів на розвиток депресивних станів [18]. Соціальний стрес, що передається від депресивних тварин до їхніх сусідів, може посилювати дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА), що призводить до порушень мотиваційної поведінки та зниження рівня дофаміну в мезолімбичній системі [19].

Введення кофеїну призвело до значного покращення всіх досліджуваних параметрів у депресивних тварин. Це відповідає даним про те, що кофеїн є антагоністом аденозинових рецепторів і є стимулятором дофамінової та норадреналінової систем, що може сприяти антидепресивному ефекту [3, 18]. Зменшення часу нерухомості в тесті плавання, зростання рухової активності у відкритому полі і підвищення переваги сахарози у щурів з депресією вказують на антидепресивну дію кофеїну. При цьому в контрольних групах його ефект менш виражений, що також підтверджується даними про те, що кофеїн у фізіологічних дозах більшою мірою компенсує функціональний дефіцит нейромедіаторів, ніж стимулює нормальну активність [19, 20].

Отримані результати підтримують гіпотезу, що дисфункції допамінової системи та ангедонію є ключовими компонентами депресії. Зниження переваги до цукрози у депресивних тварин та його нормалізація під дією кофеїну підтверджують важливість мезолімбичної системи у регуляції мотиваційної поведінки [8]. Дані також вказують на важливість соціальних факторів у формуванні депресивного стану, що є особливо актуальним у контексті сучасних досліджень соціальної ізоляції та її зв'язку з афективними розладами [21, 22].

Таким чином, отримані дані вказують на перспективність використання кофеїну для корекції депре-

сивних станів, зокрема пов'язаних із соціальними факторами, що відкриває нові напрямки для подальших досліджень у сфері нейропсихофармакології.

Висновки.

Вплив непередбачуваного стресу та контагенозний вплив депресивних тварин призводили до вірогідно вираженого зниження рухової активності, підвищення часу нерухомості в тесті на вимушене плавання та зниження переваги до цукрози, що відповідає основним симптомам депресії у людини – психомоторна загальмованість, безпорадність та

ангедонія. Результати експерименту доводять виражену антидепресивну дію кофеїну на поведінкові показники щурів зі стрес-індукованою та контагенозною депресією. Вплив кофеїну на контрольних тварин був менш вираженим, що підтверджує його коригуючий ефект за умов депресії, а не тільки неспецифічну стимуляцію поведінки.

Перспективи подальших досліджень.

Для розкриття механізмів контагенозної депресії плануємо дослідити показники біоелектричної активності головного мозку щурів.

References / Література

- Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biological Psychiatry*. 2020;88(5):388-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.001>.
- Cunha RA, Ferré S, Vaugeois JM, Chen J F. Potential therapeutic interest of adenosine A2A receptors in psychiatric disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(34):4275-4289. DOI: <https://doi.org/10.2174/13816128.26666200710145631>.
- Pardo M, Suárez J, Campillo Á, Cruz-Martin A, López-Moreno JA. Neurobiological bases of caffeine consumption and its impact on the psychostimulant system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2021;109:110280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110280>.
- Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*. 2017;6:78-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>.
- Pollak DD, Herpertz SC, Brakemeier EL. Social interaction and depression: New perspectives on mechanisms and intervention strategies. *Molecular Psychiatry*. 2023;28(2):387-402. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01874-6>.
- Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2015;96:e52434. DOI: <https://doi.org/10.3791/52434>.
- Commons KG, Seidel K, Enwright JF, Jiang X. A rodent model of depression based on chronic stress exposure. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(3):153-167. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.12>.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(37):15037-15042. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>.
- Samson RD, Zeghari R, Poulain P, Pichat P. The sucrose preference test in rodents: an updated methodological review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;72:178-187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.004>.
- Méndez-Díaz M, De La Cruz F, Pérez-García J, Rivas-Arancibia S. Neuroprotective and antidepressant effects of caffeine: Molecular basis and clinical implications. *Neuroscience Research*. 2022;180:25-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.07.005>.
- Liu Y, Wu C, Sun H, Luo J, Zhou Z. Association between caffeine consumption and risk of depression: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2023;327:121-130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.045>.
- Boykoo M, Kutza R, Grinshpuna Yu, Zlotnik A. Establishment of an animal model of depression contagion. *Behavioral Brain Research*. 2015;281:358-363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.017>.
- Zeldetz V, Natanel D, Boyko M, Peiser J. A New Method for Inducing a Depression-Like Behavioural in Rats. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;132:e57137. DOI: <https://doi.org/10.3791/57137>.
- Harro J. Animal models of depression: pros and cons. *Cell and Tissue Research*. 2019;377:5-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2973-0>.
- Unal G, Canbeyli R. Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural Brain Research*. 2019;372:112047. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112047>.
- Samson RD, Zeghari R, Poulain P, Pichat P. The sucrose preference test in rodents: an updated methodological review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;72:178-187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.004>.
- Serafini G, Costanza A, Aguglia A, Amore M. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Depression and Suicidal Behavior: Implications for Treatment. *The Medical clinics of North America*. 2023;107(1):1-29. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.09.001>
- Nagy E, Moore S. Social interventions: An effective approach to reduce adult depression? *Journal of Affective Disorders*. 2017;218:131-152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.043>.
- Wang YB, Song NN, Ding YQ, Zhang L. Neural plasticity and depression treatment. *IBRO Neuroscience Reports*. 2022;14:160-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.09.001>.
- Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2010;1:S85-S94. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091315>.
- Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Crawley E. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020;59(11):1218-1239.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009>.
- Mittmann G, Schrank B, Steiner-Hofbauer V. A scoping review about the portrayal of depression and anxiety in mainstream and social media. *International journal of psychology: Journal international de psychologie*. 2024;59(6):1075-1083. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijop.13232>.

КОФЕЇН ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ МОДУЛЯТОР ДЕПРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ У ЩУРІВ-САМЦІВ: ПОРІВНЯННЯ НЕПЕРЕДБАЧУВАНОЇ ТА КОНТАГЕНОЗНОЇ ДЕПРЕСІЇ

Мізін В. В., Севериновська О. В.

Резюме. Депресивні розлади є найбільш поширеною проблемою серед усіх психічних розладів. Депресія призводить до зниження якості життя та працездатності. Тому, актуальним є дослідження механізмів депресивного стану та речовин здатних надавати стимулюючу та потенційно антидепресивну дію. Метою дослідження було оцінити вплив кофеїну на депресивноподібну поведінку у моделях стрес-індукованої та контагенозної депресії у щурів-самців.

Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах самцях вагою 230–300 грамів, (N=72). Щури були розділені на шість груп: інтактні; тварини з депресією (методика непередбачуваного стресу); тварини, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів; тварини з депресією, яким вводили кофеїн; тварини з контагіозною депресією; тварини з контагіозною депресією, яким вводили кофеїн. Для формування групи тварин з контагіозною депресією до інтактних тварин до клітки додавали щурів із встановленою депресією у співвідношенні 1:2 відповідно (протягом 5 тижнів). Оцінювання депресивноподібного

стану та кофеїнового впливу проводили за методиками: відкрите поле, примусове плавання та тесту на перевагу цукрози.

За показниками методики відкрите поле у щурів обох моделей депресії значно знизилась рухова активність порівняно з контрольною групою, що свідчить про психомоторну загальмованість. В тесті примусового плавання у щурів з депресією збільшився час нерухомості та зменшився час карабкання, що є проявом безнадійності та зниженої мотивації. Також, у щурів з депресією спостерігалась виражена ангедонія, що проявлялась зниженням споживання цукрового розчину. Вплив кофеїну на контрольних тварин був менш вираженим ніж на тварин з депресією. Кофеїн продемонстрував виражений стимулюючий ефект, частково відновив показники рухової активності, зменшив час нерухомості, збільшив час карабкання та значно підвищив споживання цукрозного розчину у тварин зі стрес-індукованою та контактною депресією до рівня показників контрольних тварин. Використання кофеїну є перспективним для корекції депресивних станів, зокрема пов'язаних із соціальними факторами.

Ключові слова: щури, депресія, кофеїн, рухова активність, поведінкові реакції.

CAFFEINE AS A POTENTIAL MODULATOR OF DEPRESSIVE BEHAVIOR IN MALE RATS: COMPARISON OF UNPREDICTABLE AND CONTAGIOUS DEPRESSION

Mizin V. V., Severynovska O. V.

Abstract. Depressive disorders are the most common problem among all mental disorders. Depression leads to a decrease in the quality of life and working capacity. Therefore, it is relevant to study the mechanisms of depressive states and substances capable of exerting a stimulating and potentially antidepressant effect. The study aimed to evaluate the impact of caffeine on depressive-like behavior in models of stress-induced and contagious depression in male rats.

The study was conducted on white sexually mature male rats weighing 230–300 g, (N=72). Rats were divided into six groups: intact; animals with depression (method of unpredictable stress); animals that were administered caffeine via gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks; animals with depression that were administered caffeine; animals with contagious depression; animals with contagious depression that were administered caffeine. To form a group of animals with contagious depression, rats with established depression were added to intact animals in a cage in a ratio of 1:2, respectively (for 5 weeks). The depressive-like state and caffeine effect were assessed using the following methods: Open Field Test, Forced Swim Test, and Sucrose Preference Test.

According to the Open Field Test, the motor activity of rats in both depression models was significantly reduced compared to the control group, which indicates psychomotor retardation. In the Forced Swim Test, depressed rats had increased immobility time and decreased climbing time, which is a manifestation of hopelessness and reduced motivation. Also, depressed rats had pronounced anhedonia, which was manifested by a decrease in sugar solution consumption. The effect of caffeine on control animals was less pronounced than on depressed animals. Caffeine demonstrated a pronounced stimulating effect, partially restored motor activity indicators, reduced immobility time, increased climbing time, and significantly increased sucrose solution consumption in animals with stress-induced and contagious depression to the level of control animals. The use of caffeine is promising for the correction of depressive states, in particular those associated with social factors.

Key words: rats, depression, caffeine, motor activity, behavioral reactions.

ORCID and contribution / ORCID автора та його внесок до статті:

Mizin V. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0786-6099>^{ABCD}

Severynovska O. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0002-1237>^{ADEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Mizin Valeriia Viktorivna / Мізін Валерія Вікторівна

Oles Honchar Dnipro National University / Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Ukraine, 49010, Dnipro, 72 Nauky avenue / Адреса: Україна, 49010, м. Дніпро, пр. Науки 72

Tel.: +380978348311 / Тел.: +380978348311

E-mail: valeriyamv@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 02.10.2024 / Стаття надійшла 02.10.2024 року

Accepted 27.02.2025 / Стаття прийнята до друку 27.02.2025 року