Дата публикации: 01.12.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_11
УДК 616.45-001.1/.3

Publication date: 01.12.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_11
UDC 616.45-001.1/.3

«СОЦИАЛЬНЫЙ» СТРЕСС – РЕЛЕВАНТНАЯ МОДЕЛЬ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИВОТНЫХ

В.Х. Мурталиева, А.Л. Ясенявская, М.А. Самотруева
Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия

Аннотация. Многочисленные исследования подтверждают высокую распространенность в последние годы депрессивных расстройств в разных возрастных группах, что делает актуальной задачу изучения факторов, влияющих на их возникновение и течение. Внимание многих исследователей с целью изучения некоторых эндофенотипов депрессии и определения антидепрессивной активности фармакологических соединений привлекает модель стресса социального поражения. Цель исследования – изучить поведение лабораторных крыс в условиях воздействия «социального» стресса. Полученные результаты изучения психоэмоционального состояния животных в «Суок-тесте» показали формирование выраженного депрессивно-подобного поведения, сопровождающегося угнетением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, а также повышением общего уровня тревожности.

Ключевые слова: поведение, «социальный» стресс, сенсорный контакт, депрессия, «Суок-тест».

"SOCIAL" STRESS – A RELEVANT MODEL OF ANIMAL ANXIETY AND DEPRESSION

V.Kh. Murtalieva, A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotrueva
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Annotation. Numerous studies confirm the high prevalence of depressive disorders in different age groups in recent years, which makes it urgent to study the factors influencing their occurrence and course. The attention of many researchers in case of studying some endophenotypes of depression and identifying the antidepressant activity of pharmacological compounds is attracted by the model of stress of social defeat. The purpose of the study was to examine the behavior of laboratory rats under the influence of "social" stress. The results of the study of the psycho-emotional state of animals in the Suok ("ropewalking") test revealed the formation of pronounced depressive-like behavior, accompanied by inhibition of locomotor and orienting-exploratory activity, as well as an increase in the general level of anxiety.

Keywords: behavior, "social" stress, sensory contact, depression, Suok ("ropewalking") test.

Введение. Многочисленные исследования подтверждают высокую распространенность в последние годы депрессивных расстройств в разных возрастных группах, что делает актуальной задачу изучения факторов, влияющих на их возникновение и течение [1-2]. Состояние депрессии характеризуется основной «депрессивной триадой»: снижением настроения, изменением когнитивных функций и двигательной заторможенностью. Серьезной проблемой является воспроизведение проявлений депрессии на лабораторных животных в эксперименте. Разработка адекватной модели депрессии на животных, позволившая бы экстраполировать результаты изучения симптомов, наблюдаемых при депрессивных расстройствах у человека, вызывает определенные трудности, т.к. животные лишены саморефлексии, самоанализа, самосознания и других особенностей, характерных для человека [3-4]. Наряду с этим, как и все другие психические расстройства, депрессия состоит из эндофенотипов, воспроизводимых независимо друг от друга, которые могут быть оценены у животных.

Экспериментальный подход основан на применении оптимальной модели, которая позволила бы определить лежащие в основе молекулярные изменения и причинно-следственную связь между различными факторами, приводящими к развитию депрессии [5-7].

Внимание многих исследователей с целью изучения некоторых эндофенотипов депрессии и определения антидепрессивной активности фармакологических соединений привлекает модель стресса социального поражения. «Социальный» стресс, являясь хроническим фактором, повторяет большинство стрессовых раздражителей социального характера у человека, приводящих к патологическим изменениям [8]. В эксперименте на модели «социального» стресса на животных моделируется ситуация, и по результату определяются особи, которые находятся в доминирующем статусе и в статусе побеждённого [9]. Изменения поведения у крыс под влиянием данного вида стресса характеризуются уменьшением социального взаимодействия или отсутствием интереса, что напоминают некоторые симптомы депрессии у людей [10-12]. Таким образом, несмотря на трудоемкость в реализации изучаемая экспериментальная модель депрессии отличается хорошей прогностической валидностью, феноменологическим сходством и аналогичным патофизиологическим воспроизведением многих симптомов депрессии у человека [13].

Исходя из вышеизложенного, актуальным является изучение особенностей развития поведенческих нарушений на модели депрессии, основанной на стрессе социального поражения, что формирует цель исследования – изучение поведения лабораторных крыс в условиях «социального» стресса.

Методы и организация исследования. Эксперимент проведен на самцах белых крыс в возрасте 6-ти месяцев, которые были получены из экспериментально-биологической клиники Научно исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Все процедуры обращения с грызунами проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Поведение крыс изучали в условиях сенсорного контакта – модель «социального» стресса, при котором у животных формируется агрессивный и субмиссивный характер поведения [14]. В процессе эксперимента синхронизированных по массе крыс попарно помещали в клетки, которые были разделены на две половины прозрачной перегородкой, и обеспечивали сенсорный контакт. Ежедневно перегородку снимали на 10 мин и наблюдали за социальными взаимодействиями, в результате чего в случае повторного опыта побед были выявлены «победители» (агрессоры) и в случае поражений – «побежденные» (жертвы) особи. У агрессивных животных фиксировали следующие параметры поведения: вертикальные и боковые стойки («угроза»), прямые атаки – укусы, преследования или агрессивный груминг, у субмиссивных – локомоции, обнюхивания, аутогруминг, движения на месте, вертикальные «защитные» стойки, фризинг (неподвижность) и др. В процессе эксперимента животных разделили на группы: контрольная группа (10 особей) и крысы, находившиеся в условиях сенсорного контакта (стресс) в течение 20 дней (20 особей).

Поведенческие параметры животных изучали с применением многокомпонентной поведенческой модели «Суок-тест», позволяющей одновременно оценивать различные параметры поведения животных в условиях новизны, в том числе формирование уровня тревожности, двигательной и исследовательской активности [15]. «Суок-тест» – это «гибрид» нескольких классических моделей, который позволяет провести регистрацию широкого диапазона поведенческих параметр. Установка «Суок-теста» состоит из горизонтальной аллеи диаметром 6 см, разделенной на равные 10-ти сантиметровые секторы, и зафиксирована на высоте 20-25 см с помощью торцевых стенок.

Тестируемое животное помещали в центр аллеи, окруженной слева и справа сегментами, формирующими условно «центральную» зону (20 см). Двигательную активность крыс исследовали в течение 5 минут, движения животных записывали на видеокамеру. По видеоматериалам фиксировали следующие показатели: латентный период выхода из центра; время, проведенное в темном и светлом отсеках «Суок-теста»; количество актов груминга; число «соскальзываний» задних лап. Дополнительными показателями, определяющими двигательную и эмоциональную активность, считали количество посещенных сегментов; вертикальную активность; число остановок; количество исследовательских заглядываний вниз; число направленных движений головой, число переходов через центр, болюсы.

Полученные данные были обработаны статистически с помощью пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT с определением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты изучения поведенческих реакций крыс в «Суок-тесте» подтвердили формирование выраженного депрессивно-подобного состояния. Межсамцовые конфронтации снижали время пребывания в светлой половине теста на 30% у агрессоров и более чем на 40% у жертв по сравнению с контрольными животными ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). Также в обеих группах стрессированных животных отмечалось угнетение исследовательской активности в светлом отсеке теста, проявляющейся снижением числа «исследовательских» заглядываний вниз более чем на 40% ($p<0,01$) у животных с агрессивным поведением и на 70% ($p<0,001$) у животных с субмиссивным поведением, направленных движений головой более чем на 50% ($p<0,01$) и 35% ($p<0,05$), соответственно. Кроме того, в отличие от интактных животных, у крыс с депрессией наблюдалось снижение числа посещенных сегментов в светлом отсеке в среднем на 40% ($p<0,01$) в обеих экспериментальных группах, а также увеличение частоты «соскальзывания» задних лап более чем в 3 раза ($p<0,001$) у агрессоров и более чем на 30% у жертв ($p>0,05$) (рис. 1).

Следует отметить, в условиях хронического воздействия «социальных» конфронтаций наблюдалось увеличение латентного периода выхода из центра: у агрессивных крыс более чем на 60% ($p<0,01$), у субмиссивных более чем в 2 раза ($p<0,001$) (рис. 1).

В темном отсеке «Суок-теста» наблюдали снижение числа посещенных сегментов почти на 40% ($p<0,05$) у агрессоров и на 30% ($p<0,05$) у жертв, «заглядываний» вниз – на 45% и 30% ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно) и направленных движений головой в среднем на 40% ($p<0,01$) в обеих экспериментальных группах. Кроме того, стрессирование крыс в темном отсеке теста способствовало достоверному усилению кратности актов груминга у агрессоров и жертв ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно), увеличению числа «соскальзываний» задних лап на 45% ($p<0,05$) и более чем на 50% ($p<0,01$), а также увеличению количества актов дефекации ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно) (рис. 2).

Кроме того, отмечено достоверно значимое изменение комплексных этологических параметров поведения в светлом и темном отсеках теста: снижение средней скорости движения крыс, а также межостановочных интервалов (от $p<0,05$ до $p<0,001$).

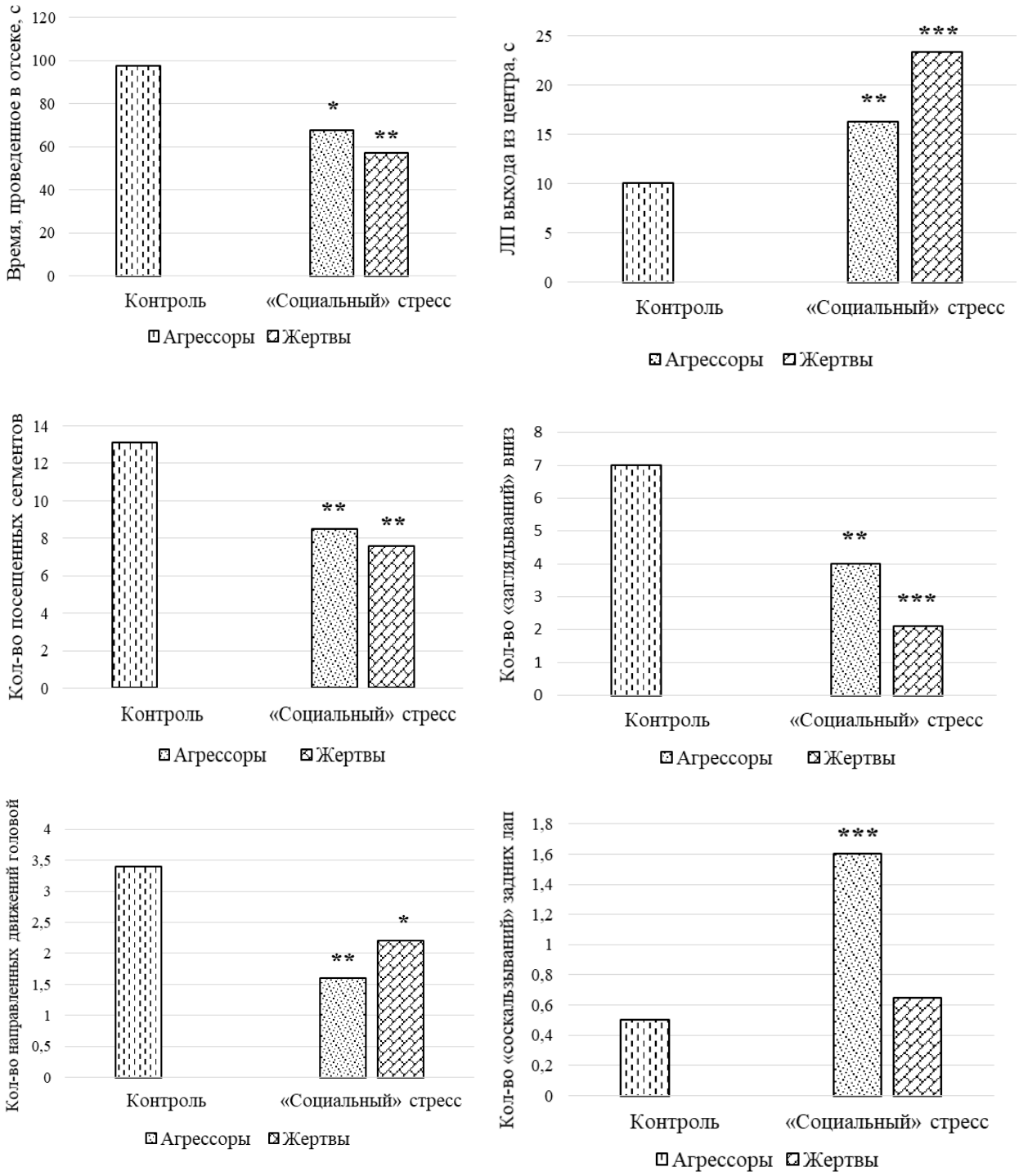


Рис. 1. Влияние «социального» стресса на поведение животных в светлом отсеке «Суок-теста»

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$;*** – $p<0,001$ – относительно контроля (t-критерий Стьюдента), ЛП – латентный период

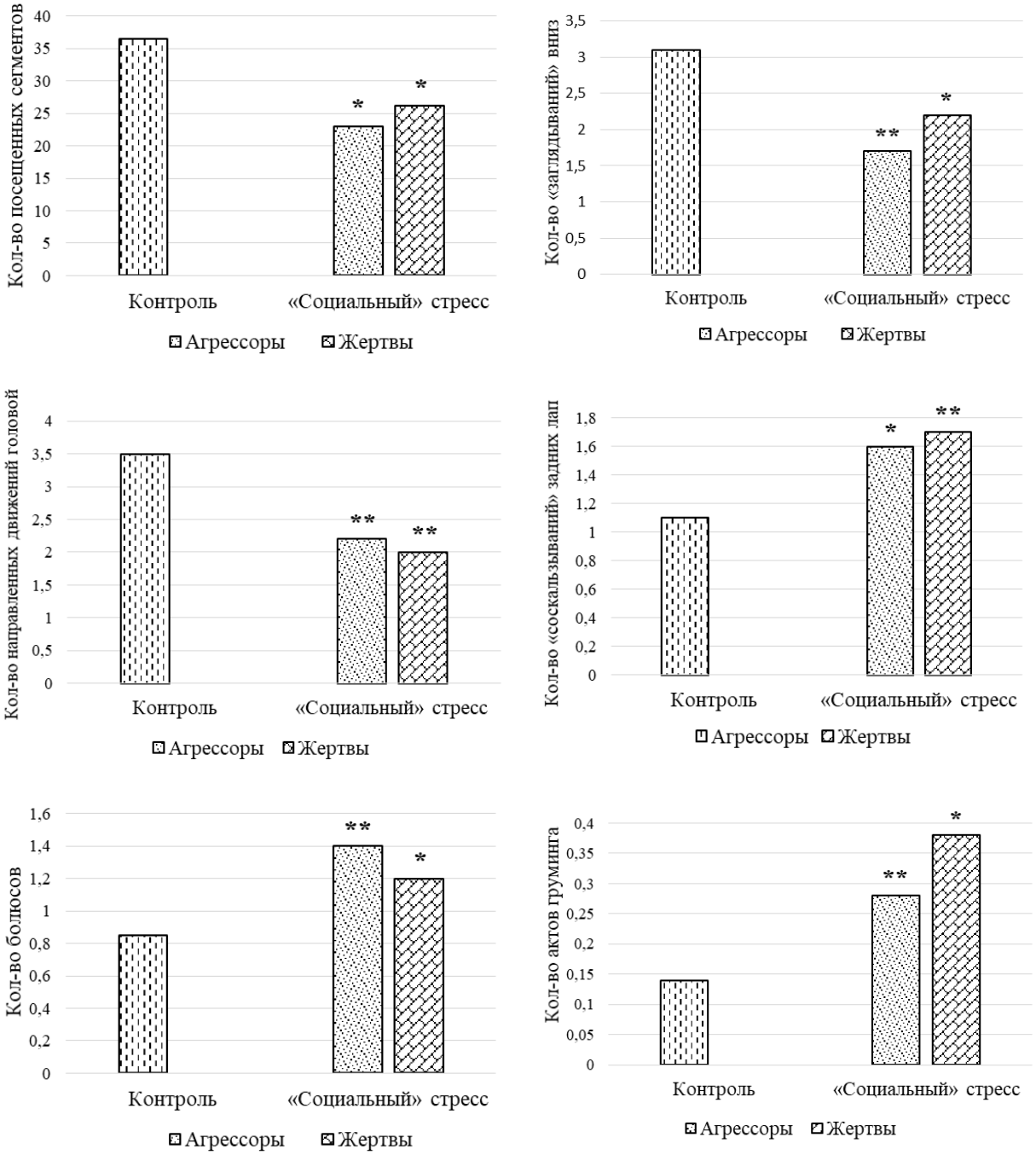


Рис. 2. Влияние «социального» стресса на поведение животных в темном отсеке «Суок-теста»

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01;*** – p<0,001 – относительно контроля (t-критерий Стьюдента)

Заключение. Изучение поведенческих реакций у крыс в «Суок-тесте» на модели депрессии, основанной на стрессе (сенсорный контакт), показало формирование тревожно-депрессивного состояния, что подтверждалось снижением двигательной, исследовательской, условно-рефлекторной и эмоциональной активности. Данная

модель депрессии закрепляет за собой право на широкое использование в научно-экспериментальной деятельности с целью изучения различных аспектов влияния хронического опыта агрессии на нейрохимию мозга, физиологические функции, поведение и состояние животных, т.к. считается высокопродуктивной в плане получения новых и оригинальных данных с возможностью их интерпретации. Полученные результаты подтверждают факт релевантности тревожно-депрессивного состояния у животных, что наблюдается у людей в условиях развития «депрессивной триады». Данная экспериментальная модель может рассматриваться как оптимальная, дающая возможность определить причинно-следственную связь между различными факторами, приводящими к развитию симптоматики и позволяющим получить детальное представление о патогенезе депрессии, необходимое для поиска эффективных средств коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные / Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – № 5. – С. 163-183.
2. Волель, Б. А. Невротическая депрессия: подходы к терапии / Б. А. Волель, О. Ю. Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 1 (2). – С. 69-74.
3. Гарибова, Т. Л. Поведенческие экспериментальные модели депрессии / Т. Л. Гарибова, В. А. Крайнева, Т. А. Воронина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 14-19.
4. Першина, К. В. Нейрофизиологические механизмы стресса и депрессивных состояний и методы борьбы с ними / К. В. Першина // European science. – 2019. – № 1 (43). – С. 78-83.
5. Боровденко, Д. А. Моделирование депрессии / Д. А. Боровденко, С. С. Хованова, Н. М. Киселева // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25. – № 3. – С. 176-180.
6. Экспериментальные модели депрессивного состояния / Ушакова В. М., Горлова А. В., Зубков Е. А. [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2019. – Т. 69. – № 2. – С. 230-247.
7. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания / Каде А. Х., Кравченко С. В., Трофименко А. И. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 6. – С. 171-176.
8. Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects / Doeselaar L., Yang H., Bordes J.[et al.] // Stress. – 2021. – Vol. 24 (2). – pp. 168-180.
9. Kudryavtseva, N. N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies / N. N. Kudryavtseva / Aggression and Violent Behavior. – 2020. – Vol. 52. – P. 101403.
10.Reproducible induction of depressive-like behavior in C57BL/6J mice exposed to chronic social defeat stress with a modified sensory contact protocol / Kamimura Y., Kuwagaki E., Hamano S. [et al.] // Life Sciences. – 2021. – Vol. 282. – P. 119821.
11.The impact of stress on body function: A review / Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H. [et al.] // EXCLI journal. – 2017. – Vol. 16. – pp. 1057-1072.
12.Social stress models in rodents: Towards enhanced validity / J. Koolhaas, S. Boer, B. Buwalda, P. Meerlo // Neurobiol. stress. – 2017. – Vol. 6. – P.104-112.
13.Ясенявская, А. Л. «Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов / А. Л. Ясенявская, В. Х. Муртализева // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 23-35.
14.Kudryavtseva, N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N. N. Kudryavtseva // Aggress Behav. – 1991. – Vol. 17 (5). – pp. 285-291.
15.Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 140-152.

REFERENCES

1. Romanchuk N.P., Pyatin V.F., Volobuev A.N., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Romanov D.V. Brain, depression, epigenetics: new data. *Bulletin of science and practice*, 2020, vol. 6, no. 5, pp. 163-183. (in Russ.)

2. Volel B.A., Sorokina O.Yu. Neurotic depression: approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 1(2), pp. 69-74. (in Russ.)
3. Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A. Animal models of depression. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2017, no. 3, pp. 14-19. (in Russ.)
4. Pershina K.V. Neurophysiological mechanisms of stress and depression and methods of dealing with them. *European science*, 2019, no. 1 (43), pp. 78-83. (in Russ.)
5. Borozdenko D.A., Khovanova S.S., Kiseleva N.M. Modeling depression. *Medical Journal of the Russian Federation*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 176-180. (in Russ)
6. Ushakova V.M., Gorlova A.V., Zubkov E.A., Morozova A.Yu., Zorkina Ya.A., Pavlova D.A., Inozemtseva A.N., Chekhonin V.P. Experimental models of depressive disorder. *Zh Vyssh Nerv Deiat I P Pavlova*, 2019, vol. 69, no. 2, pp. 230-247. (in Russ)
7. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Anan'eva E.I., Chaplygina K.Yu., Uvarova E.A., Tereshchenko O.A. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2018, vol. 25, no. 6, pp. 171-176. (in Russ)
8. Van Doeselaar L., Yang H., Bordes J., Brix L. [et al.] Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specifi c behavioral and neuroendocrine effects. *Stress*, 2021, vol. 24 (2), pp. 168-180.
9. Kudryavtseva N.N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies. *Aggression and Violent Behavior*, 2020, vol. 52, pp. 101403.
10.Kamimura Y., Kuwagaki E., Hamano S., Kobayashi M. [et al.] Reproducible induction of depressive-like behavior in C57BL/6J mice exposed to chronic social defeat stress with a modified sensory contact protocol. *Life Sciences*, 2021, vol. 282, pp. 119821.
11.Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T.P. [et al.]. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI journal*, 2017, vol. 16, pp. 1057-1072.
12.Koolhaas J.M., Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol. stress*, 2017, vol. 6, pp. 104-112.
13.Yasenyavskaya A.L., Murtalieva V.Kh. «Social» stress as a model for evaluating the effectiveness of new stress protectors. *Astrakhan Medical Journal*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 23-35. (in Russ.)
14.Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav.*, 1991, vol. 17 (5), pp. 285-291.
15.Samotrueva M.A., Teply D.L., Tyurenkov I.N. Experimental models of behavior. *Natural Sciences*, 2009, no. 2, pp. 140-152. (in Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вероника Хамидуллаевна Мурталиева – ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: murtalieva90@mail.ru.

Анна Леонидовна Ясенявская – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Марина Александровна Самотруева – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: ms1506@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Veronika Khamidullaevna Murtaliyeva – Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: murtalieva90@mail.ru.

Anna Leonidovna Yasenyavskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Marina Aleksandrovna Samotrueva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: ms1506@mail.ru.

Для цитирования: Мурталиева, В. Х. «Социальный» стресс – релевантная модель тревожно-депрессивного состояния животных / В. Х. Мурталиева, А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 4. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_11

For citation: Murtalieva V.Kh., Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A. "Social" stress – a relevant model of animal anxiety and depression. *Modern Issues of Biomedicine*, 2022, vol. 6, no. 4. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_11