

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИМ ПОВЕДЕНЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Поступила 01.07.09

Изучено развитие депрессивного состояния при длительном стрессировании предварительно отобранных поведенчески активных и пассивных крыс. Стресс индуцировался с использованием метода сенсорного контакта с агрессивными особями. Развитие патологического состояния у животных данных групп происходило по разным сценариям. В результате этого у активных животных развивалось депрессивное состояние, сходное с тревожной депрессией, а у пассивных крыс формировались психоэмоциональные расстройства, подобные тоскливой депрессии. Таким образом, симптоматическая гетерогенность депрессии в значительной мере определяется индивидуально-типологическими особенностями поведения (пассивного/активного) и достаточно отчетливо выявляется с помощью методики сенсорного контакта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: зоосоциальный стресс, индивидуальный тип поведения, сенсорный контакт, «открытое поле», тест Порсолта, депрессия.

ВВЕДЕНИЕ

В современной литературе акцентируется высокая актуальность индивидуализированного подхода в исследованиях стрессорных феноменов и стрессоустойчивости личности, а также в разработке современных методов диагностики и коррекции стрессиндуцированных неврологических расстройств [1].

Известно, что конституционально-личностные особенности в существенной степени определяют склонность/устойчивость по отношению ко многим заболеваниям [2]. Индивидуально-типологические характеристики нервной системы находят свое отражение в индивидуально-типологических особенностях поведения как человека, так и животных [3]. У животных, даже относящихся к одной чистой линии, но различающихся по своему поведению, в частности по уровням локомоторной и эмоциональной активности, в образованиях мозга, причастных к управлению этими функциями, проявляется значительная биохимическая специфика [4]. В настоящее время общепризнано, что развитие психических патологий у людей в большой мере определяется, с одной стороны, генетической

предрасположенностью к тому или иному заболеванию, а с другой – провоцирующими условиями среды. При моделировании патологических процессов у животных должны учитываться обе эти группы факторов. Результаты выполненных на животных исследований индивидуально-типологических особенностей поведения позволяют не только описать соответствующую феноменологию, но и подойти к интерпретации нервных механизмов разного уровня, обеспечивающих формирование индивидуального специфического поведения.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию поведенческих реакций мелких лабораторных животных, анализу их свободного поведения и выяснению возможностей фармакологических воздействий на патологические изменения такого поведения. Однако при исследовании подобных поведенческих моделей у крыс пока не производилось попыток детально проследить, каким образом у животных конкретного генотипа, различающихся по поведенческим характеристикам, формируется депрессивное состояние под влиянием хронического стресса и специфических факторов среды.

Модель депрессии, реализуемая на животных, должна удовлетворять четырем критериям подобия соответствующей психопатологии у людей. Сходными должны быть этиология, симптомати-

¹ Институт физиологии им. А. И. Караева НАН Азербайджана, Баку (Азербайджан).

Эл. почта: afetfarm@mail.ru (А. Я. Бахшалиева).

ка, нейрохимические изменения в мозгу и чувствительность к антидепрессантам [5]. Мы старались выяснить специфику формирования депрессивного состояния у предварительно отобранных поведенчески активных и пассивных половозрелых крыс-самцов, используя метод сенсорного контакта, предложенный Кудрявцевым [6] для изучения тревожно-депрессивного состояния у мышей. Была разработана методика индукции стойкого депрессивного состояния у животных с выраженными индивидуально-типологическими особенностями поведения. Указанное состояние возникало в результате длительного неизбежного стрессирования, обусловленного постоянными поражениями особи в зоосоциальных межсамцовых конфликтах. Индивидуальная реактивность по отношению к хроническому зоосоциальному стрессу описывалась соответственно количественным характеристикам поведенческих реакций животных в условиях соответствующих тестов.

МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 180–220 г. Индивидуальные особенности поведения животных выявляли и прогнозировали на основании определения параметров двигательной, исследовательской и эмоциональной активности в условиях теста «открытого поля» [4] и теста вынужденного плавания (теста Порсолта) [7]. Различные комбинации трех градаций (низкой, средней и высокой) двух признаков (уровня двигательной активности и уровня депрессивности), определяемых в рамках этих тестов, позволили выделить две крайние группы животных – с доминированием активного (высокая двигательная активность и низкий уровень депрессивности) и пассивного (низкая двигательная активность и высокая депрессивность) типов поведения, а также одну промежуточную группу (средние уровни двигательной активности и депрессивности) и шесть смешанных подгрупп с различными комбинациями упомянутых признаков.

Исходя из параметров поведения в указанных выше тестах, мы подобрали группы из 33 активных («высокоактивных и низкодепрессивных») и 33 пассивных («низкоактивных и высокодепрессивных») особей крыс. Эти животные в последующем содержались в стандартных условиях вивария в течение семи дней; затем у них формировали по-

ведение субмиссивного типа с применением метода сенсорного контакта. Для этого приблизительно равных по массе тела самцов попарно помещали в экспериментальные клетки, разделенные на два равных отсека подвижной прозрачной перегородкой с отверстиями. Это позволяло животным видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга, но предотвращало прямой физический контакт. Тестирование начинали во второй половине дня через двое суток после адаптации животных к указанным новым условиям содержания. Перегородку убирали, что приводило к агрессивному столкновению партнеров; возможность непосредственного контакта особей обычно сохранялась на протяжении 10 мин. Если интенсивные атаки со стороны более агрессивной особи длились более 3 мин, перегородку возвращали на место. После визуального наблюдения поведенческих показателей в пределах 10-минутного временного интервала самца, потерпевшего поражение, пересаживали в отсек другой клетки к незнакомому самцу, ранее одержавшему «победу». Агрессивные «успешные» самцы всегда оставались в своих отсеках. В результате этих манипуляций у постоянно терпящих поражение животных формировалось субмиссивное поведение.

Наблюдение поведенческих проявлений, характеризующих развитие депрессии у таких животных, производилось на третий, 10-й и 20-й дни эксперимента (Д3, Д10 и Д20 соответственно). Предполагалось, что первый–третий дни соответствуют начальному периоду развития депрессии, четвертый–10-й – периоду динамического формирования такого состояния, а 11–20-й дни – выраженному относительно устойчивому состоянию депрессии. Структура поведения экспериментального животного при нападении агрессивного партнера характеризовалась нормированными суммарными длительностями эпизодов активной (защитная агрессия и бегство от преследователя) и пассивной защиты – реализаций позы подчинения («лежа на спине», чаще всего после безуспешной попытки избегания) и позы замирания во время нападения противника. Рассчитывались среднегрупповые значения указанных показателей. Кроме того, у этих животных в указанные дни вновь оценивались характеристики поведения в упомянутых выше тестах «открытого поля» и теста Порсолта. В условиях первого теста измеряли латентный период (ЛП) моторных проявлений – интервал от момента помещения крысы в «открытое поле» до начала первого движения, количество пересеченных

квадратов в пределах 5-минутного периода наблюдения (N_k), характеризующее уровень локомоторной активности, количество подъемов на задние лапы (стоек, N_c), являющееся показателем уровня исследовательской активности, и количество актов дефекации (N_d), характеризующее эмоциональное состояние животных. В рамках теста Порсолта регистрировали продолжительность первого эпизода активного плавания (ЭАП) и время пассивного плавания (ВПП) также в пределах 5-минутного интервала наблюдения. Уменьшение первого из этих показателей и увеличение второго рассматривались как свидетельство развития депрессивного состояния. Контролем служили активные и пассивные особи (всего 22 животных), содержащиеся по одной в индивидуальных клетках в течение четырех дней. В таких условиях уменьшались эффекты групповых взаимодействий, но еще не развивались эффекты социальной изоляции. В качестве контрольных показателей тестов «открытого поля» и Порсолта использовались значения упомянутых выше параметров, измеренные до начала выработки субмиссивного поведения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе накопления опыта поражений в зоосоциальных межсамцовых контактах и у активных, и у пассивных животных происходило постепенное развитие патологических сдвигов поведения под влиянием психопатогенных стрессорных воздействий. Как известно, при угрозе нападения животное может проявлять защитное поведение двух основных типов – активное (либо защитная агрессия, либо бегство) и пассивное. Среди пассивно-оборонительных реакций можно выделить два подтипа – принятие позы подчинения («положение лежа») и демонстрацию индифферентности по отношению к угрожающей сенсорной стимуляции («замирание»).

У активных крыс в начальной стадии развития стрессогенных изменений поведения (ДЗ) абсолютно доминировали активные формы защиты. Суммарная длительность эпизодов таких поведенческих феноменов составляла 93 % длительности периодов наблюдения. Демонстрация защитной агрессии (в частности, вертикальные и боковые стойки в «боксерской» позе) занимала 58 % упомянутых периодов; суммарная длительность эпизодов бегства составляла 35 %. Пассивные формы защиты соответствовали всего 7 % продолжительности периодов

наблюдения; длительность демонстраций позы подчинения составляла 4, а эпизодов замирания – 3 %. Стадия динамического формирования состояния депрессии (Д10) у активных животных характеризовалась некоторым сокращением суммарных длительностей эпизодов защитной агрессии (50 %) и бегства (26 %). Продолжительность эпизодов демонстраций позы подчинения достигала 21 %, т. е. по сравнению с таковой в ДЗ она возрастала в среднем более чем в пять раз. Эпизоды демонстрации «безразличия» по-прежнему занимали 3 % длительности периодов наблюдения. Отмечались выраженные реакции страха по отношению к агрессивной особи, находящейся за перегородкой. На стадии сформированного состояния выраженной депрессии (Д20) суммарная длительность проявлений активной защиты сокращалась до 41 %. При этом проявления защитной агрессии все еще занимали почти треть периодов наблюдения (31 %), а длительность эпизодов бегства составляла 10 %. Продолжительность эпизодов пассивной защиты у активных животных достигала 59 %. В данном случае длительность демонстраций позы подчинения («лежа на спине») почти не изменялась по сравнению с таковой в Д10, составляя 19 %, но продолжительность эпизодов замирания достигала в среднем 40 %, т. е. увеличивалась более чем на порядок по сравнению с соответствующими значениями в ДЗ и Д10 (рис. 1, А).

У крыс, составляющих пассивную группу, в начальный период формирования депрессивного состояния (ДЗ) активные формы защиты также доминировали: их суммарная длительность составляла 85 % продолжительности периодов наблюдения. При этом соотношение эпизодов защитной агрессии и бегства было почти равным (44 и 41 % соответственно). Продолжительность проявлений пассивной защиты у поведенчески пассивных крыс в ДЗ была примерно вдвое большей, чем у активных животных: демонстрация поз подчинения длилась 9 %, а эпизоды замирания занимали 6 % периодов наблюдения. На стадии формирования состояния депрессии (Д10) суммарная продолжительность проявлений активной защиты уже составляла лишь чуть больше половины длительности периодов наблюдения. Эпизоды активного защитного агрессивного поведения становились более чем на четверть короче (31 %), чем в ДЗ, а продолжительность периодов бегства от противника сокращалась почти вдвое (до 23 %). Демонстрация поз подчинения соответствовала 22 % длительности периодов наблюдения, а эпизоды замирания (животное занимало положе-

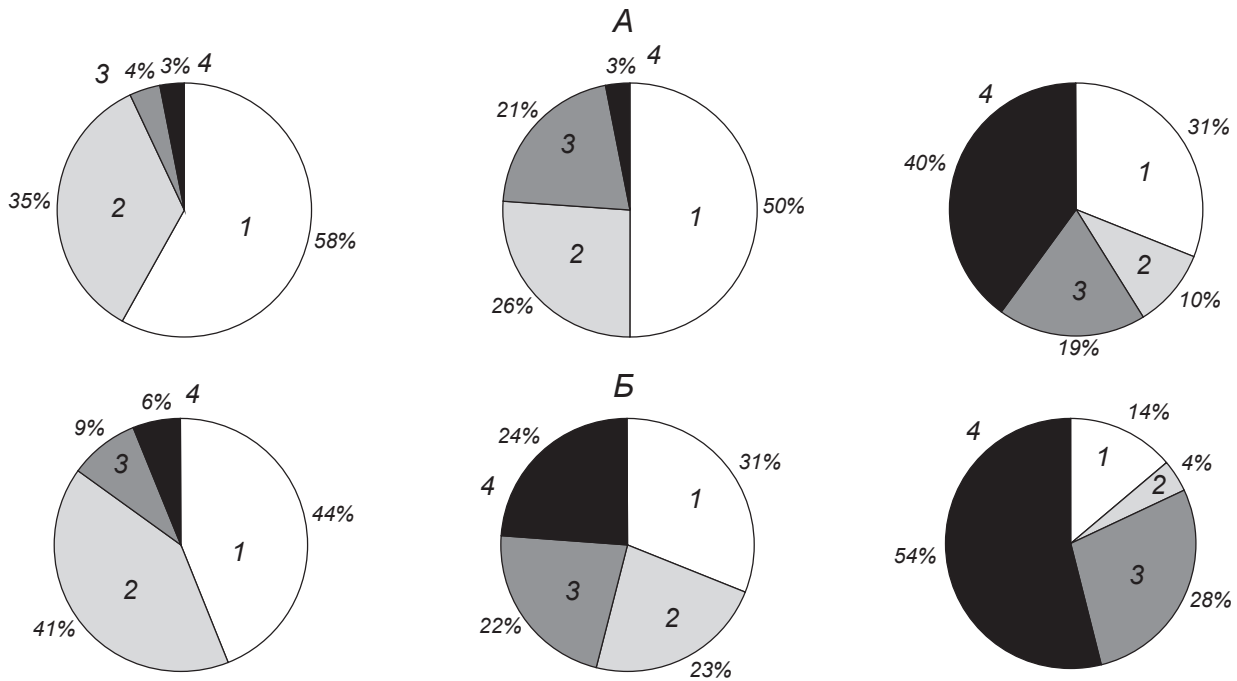


Рис. 1. Соотношение суммарных длительностей проявления активных (1, 2) и пассивных (3, 4) защитных поведенческих феноменов в группах активных (А) и пассивных (Б) крыс при развитии депрессивного состояния, связанном с выработкой субмиссивного поведения.

1 – относительные длительности (%) эпизодов защитной агрессии, 2 – бегства, 3 – принятия позы подчинения и 4 – демонстрации индифферентности («замирания») в третий, 10-й и 20-й дни с сеансами сенсорного контакта, сопровождающимися поражением тестируемого животного. За 100 % принята общая длительность периода наблюдения.

Рис. 1. Співвідношення сумарних тривалостей проявів активних (1, 2) та пасивних (3, 4) захисних поведінкових феноменів у групах активних (А) і пасивних (Б) щурів при розвитку депрессивного стану, пов'язаному з виробленням субмісивної поведінки.

ние отвернувшись, уткнувшись носом в угол клетки и не реагируя на подходы противника) длились 24 % периода наблюдения. В стадии сформировавшегося депрессивного состояния (Д20) пассивные животные проявляли активные реакции защитной агрессии при нападении партнера на протяжении 14 % периодов наблюдения, а эпизоды бегства занимали лишь 4 % данных интервалов. Поведенческие проявления пассивной защиты у пассивных животных отчетливо доминировали. При этом демонстрация поз подчинения («на спине») занимала 28 % времени, а в позе замирания (индифферентности) животные находились более половины периодов наблюдения – 54 % (рис. 1, Б). Последнюю позу пассивные животные принимали в течение всего времени тестирования и даже после него, независимо от изменения ситуации, присутствия или отсутствия агрессора в непосредственной близости. В период, соответствующий Д20, масса тела субмиссивных самцов обеих групп была существенно

снижена по сравнению с таковой до начала стрессирования и у контрольных животных.

Результаты проведенных экспериментов показали, что развитие депрессивного состояния в результате межсамцовых конфронтаций сопровождается и у активных, и у пассивных животных существенными изменениями поведения в «открытом поле» и тесте вынужденного плавания.

Задержка (ЛП) инициации двигательной активности после помещения животного в тест-зону «открытого поля» в группе активных крыс составляла в среднем 8.8 ± 0.9 с. Этот показатель, отражающий уровень тревоги и эмоционального напряжения, последовательно увеличивался в ходе формирования субмиссивного поведения. Такое увеличение вначале (Д3) было относительно умеренным (на 44 %). Однако уже в Д10 данный показатель возрастал более чем в 2.5 раза, а в Д20 увеличение по сравнению с исходным значением было более чем четырехкратным. В группе пассивных

крыс средняя величина ЛП в контроле (до начала сеансов сенсорного контакта) почти вдвое (на 85 %) превышала аналогичный показатель у активных животных. Формирование субмиссивного поведения и в этой группе сопровождалось последовательным увеличением значений ЛП двигательной активности. Однако относительная интенсивность такого прироста у пассивных крыс была несколько ниже: в Д20 нормированное среднее значение ЛП составляло 334 % относительно исходной величины в данной группе (рис. 2, А).

Локомоторная активность исследуемых животных при развитии субмиссивного поведения существенно подавлялась, и к Д20 у них развивался выраженный поведенческий двигательный дефицит – в обеих группах средние значения N_k составляли лишь примерно четверть исходных. Динамика таких изменений у активных и пассивных крыс отличалась определенной спецификой. На начальном этапе зоосоциального стрессирования (Д3) локомоторные показатели активных крыс почти не изменялись по сравнению с контролем. В Д10 снижение локомоторной активности было заметным, но умеренным, и лишь на этапе Д20 среднее значение N_k падало до 26 % исходного. У пассивных крыс начальная интенсивность локомоторной активности была примерно вдвое меньшей, чем у активных животных. Существенное прогрессивное падение этого показателя начиналось почти сразу, уже начиная с Д3 (рис. 2, Б). Развитие локомоторного дефицита у пассивных животных проявлялось как выраженное подавление двигательной активности с полным отказом от поисковых движений и постоянным замиранием.

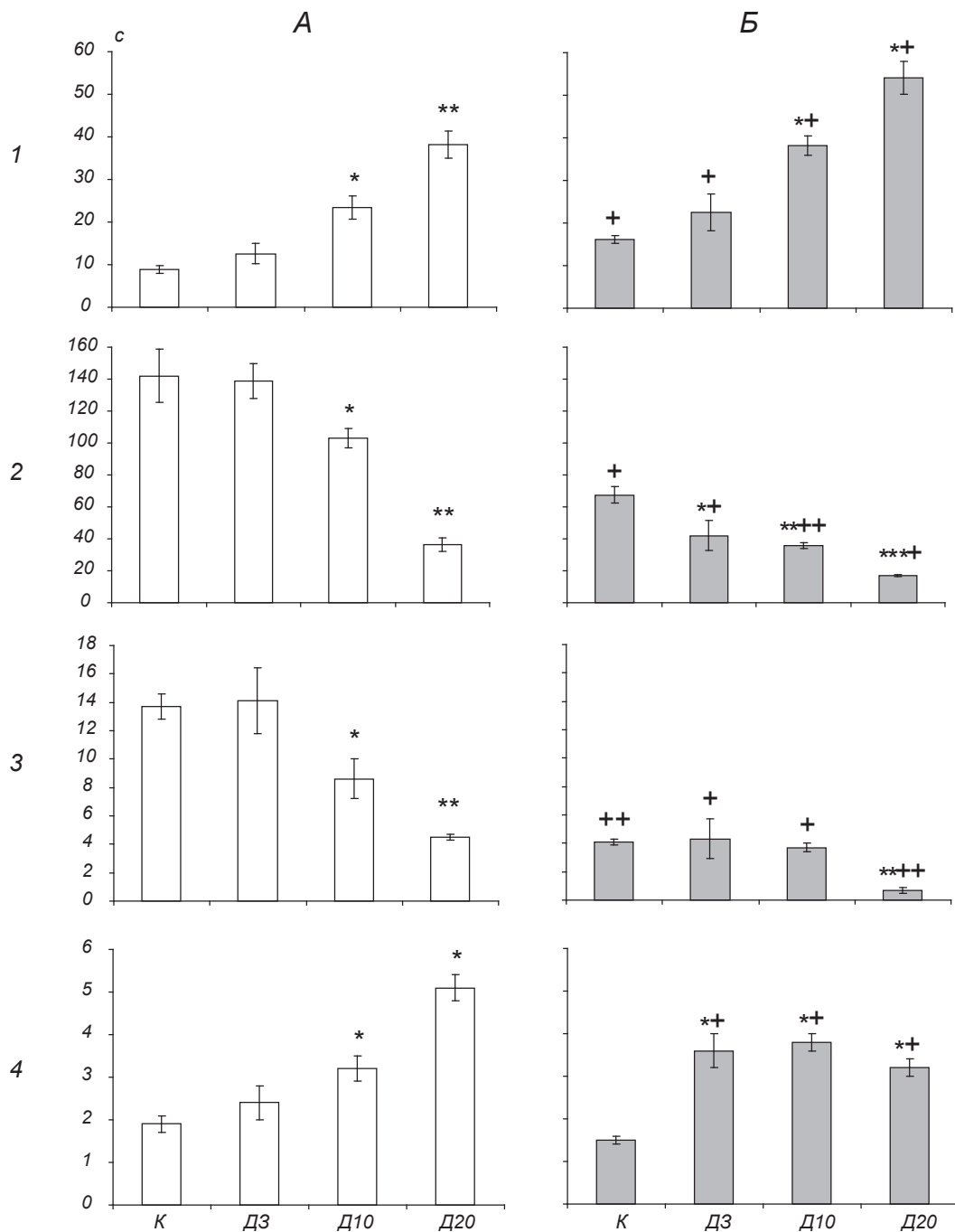
Количество вертикальных стоек (N_c) в условиях «открытого поля» рассматривается как коррелят ориентировочно-исследовательской активности. В исходном состоянии среднее значение N_c у пассивных животных составляло лишь 30 % такового у активных крыс. В обеих тестированных группах в начальный период стрессирования (Д3) данный показатель проявлял некоторую тенденцию к повышению (на 3–5 %, $P > 0.05$). У активных крыс N_c затем начинало относительно быстро уменьшаться, но в Д20 оно все еще составляло примерно треть исходного значения. У пассивных же крыс N_c в Д10 сохранялось на довольно высоком уровне (90 % исходного), но на этапе Д20 падение этого показателя могло рассматриваться как катастрофическое (до 17 % исходной величины) (рис. 2, В).

Динамика изменений количества актов дефекации (подсчитываемых по количеству дефекаци-

онных болюсов в пределах периода наблюдения) существенно отличалась от описанной выше динамики других показателей в «открытом поле». В целом данный показатель, отражающий уровень эмоционального напряжения у тестируемых животных, в ходе развития субмиссивного поведения значительно возрастал. У активных крыс этот процесс был относительно равномерным (прирост на 26 % в Д3, на 68 % в Д10 и на 168 % в Д20). У пассивных же крыс N_d резко увеличивалось (на 140 %) уже в Д3. Это значение почти не изменялось в Д10 и проявляло даже некоторую тенденцию к падению в Д20. Среднее значение N_d у активных крыс в исходном состоянии было несколько большим, чем у пассивных, а в условиях сформированного субмиссивного поведения такая разница становилась еще более значительной (рис. 2, Г).

Тест Порсолта (вынужденного плавания) также показал, что динамика изменений регистрируемых показателей (длительности ЭАП перед первым «зависанием» и суммарной продолжительности ВПП) у поведенчески активных и пассивных животных также отличалась заметной спецификой. Средняя длительность ЭАП у активных крыс сохранялась на достаточно высоком уровне в Д3 и Д10, и лишь в Д20 она падала примерно до двух третей начального значения. Продолжительность соответствующих эпизодов у пассивных крыс в Д3 проявляла достаточно отчетливую тенденцию к увеличению, но затем начинала быстро снижаться, составляя в Д20 лишь 22 % исходного значения. Таким образом, значения ЭАП у всех животных отражали развитие значительного моторного дефицита, но у активных крыс уменьшение интенсивности активного плавания было умеренным, а у пассивных – драматическим. Если у активных крыс интенсивность первого ЭАП к Д20, как уже упоминалось выше, снижалась на треть, то у пассивных животных падение было почти пятикратным (рис. 3, А).

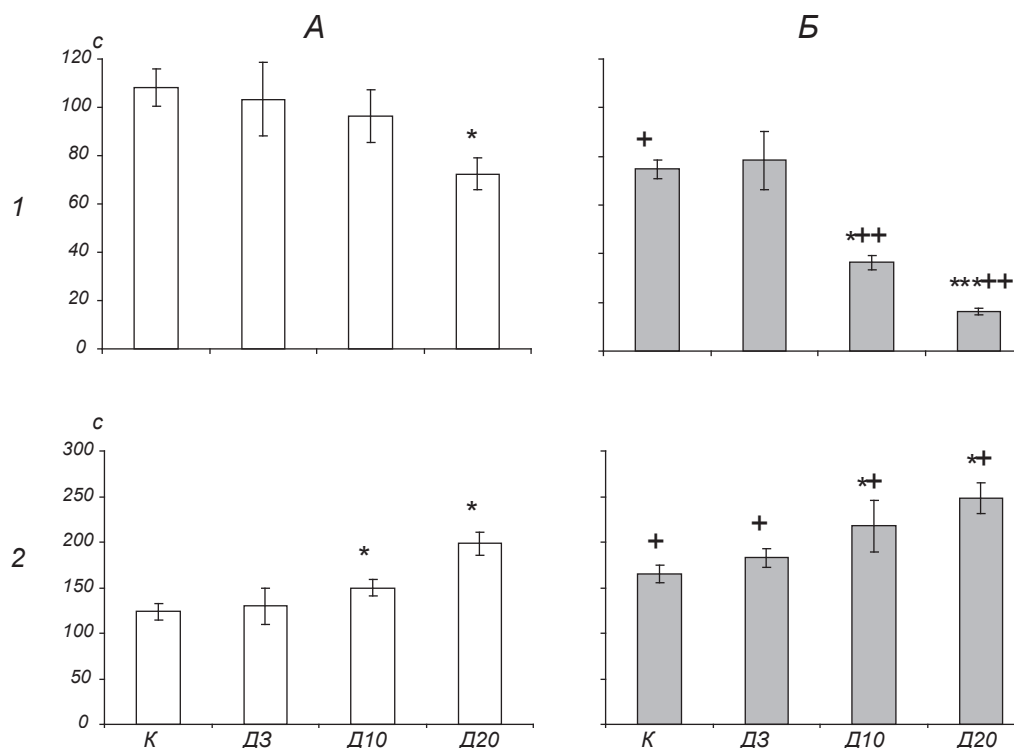
Значения суммарного ВПП, которые следует рассматривать как корреляты уровня депрессивности в поведении животных, в обеих исследованных группах прогрессивно нарастали. Увеличение данного показателя у активных крыс до Д10 было весьма умеренным, но между Д10 и Д20 этот процесс заметно ускорился, и в состоянии развившейся устойчивой депрессии средняя длительность ВПП у активных животных достигала примерно 165 % исходного значения. У пассивных же крыс увеличение суммарной длительности ВПП происходило относительно равномерно, и к Д20 данный показатель у них составлял порядка 150 % исходного значения (рис. 3, Б).



Р и с. 2. Показатели поведения в тесте «открытого поля» у групп активных (А) и пассивных (Б) крыс при развитии депрессивного состояния, связанном с выработкой субмиссивного поведения.

1 – диаграммы значений латентного периода (с) двигательной активности при помещении животного в «открытое поле», 2 – количества пересеченных квадратов, 3 – количества «стоек» и 4 – количества актов дефекации в пределах периода наблюдения. К – контроль, Д3, Д10 и Д20 – третий, 10-й и 20-й дни с сеансами сенсорного контакта, сопровождающимися поражениями тестируемого животного, что приводило к развитию депрессивного состояния. Приведены средние значения по группам ± ± ошибки среднего. Одной, двумя и тремя звездочками отмечены случаи достоверных отличий от контрольных значений в пределах группы с $P < 0.05$, $P < 0.01$ и $P < 0.001$ соответственно, одним, двумя и тремя крестиками – случаи таких же различий между соответствующими значениями в группах активных и пассивных крыс. Количество тестируемых животных $n = 5$.

Р и с. 2. Показники поведінки в тесті «відкритого поля» у груп активних (А) та пасивних (Б) щурів при розвитку депрессивного стану, пов'язаному з виробленням субмісивної поведінки.



Р и с. 3. Показатели поведения в тесте Порсолта у групп активных (А) и пассивных (Б) крыс при развитии депрессивного состояния.

1 – диаграммы длительности (с) эпизода активного плавания и 2 – суммарной продолжительности (с) эпизодов пассивного плавания («зависания») в пределах периода наблюдения. Количество тестируемых животных $n = 6$. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Р и с. 3. Показники поведінки в тесті Порсолта у груп активних (А) та пасивних (Б) щурів при розвитку депрессивного стану.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологическим фактором, вызывающим развитие депрессивного синдрома у экспериментальных животных в используемой нами модели, является хронический неизбежный эмоциональный зоосоциальный стресс. Повторяющиеся поражения тестируемых крыс в агонистических конфронтациях вызывают длительные интенсивные негативные эмоции, связанные с развитием состояния тревоги и страха, что и обуславливает формирование субмиссивного поведения. Как полагают [6], в число внутривидовых факторов, которые могут вызывать необратимые психотравмирующие эффекты, входят также перенаселенность, изоляция, смена иерархического статуса.

На основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что хронический зоосоциальный конфликт вызывает у особей с разным индивидуально-типологическим статусом неидентичные эмоциональные состояния, со

временем обуславливающие специфический нейроповеденческий статус животного. У субмиссивных самцов активных крыс в ходе зоосоциальных контактов с агрессивным партнером формируется депрессивное состояние, по своей картине сходное с клиническими проявлениями тревожной депрессии. В отличие от этого, поведенческие реакции, формирующиеся при развитии депрессии у пассивных крыс, свидетельствуют о том, что в данном случае психоэмоциональные расстройства подобны тоскливой депрессии.

Такой вывод подтверждается следующими фактами. У активных крыс компонент активной защитной агрессии при сенсорном контакте в значительной степени сохранялся (в среднем 31 % интервалов наблюдения). У пассивных же крыс подобное поведение занимало всего 14 % упомянутых интервалов. Поведенческие проявления пассивной защиты в ходе сенсорных контактов у активных крыс после формирования депрессивного состояния длились в среднем 59, а у пассив-

ных – 77 % периода наблюдения. При этом следует подчеркнуть, что демонстрация индифферентного поведения (замирание) у пассивных животных составляло более половины (54 %) указанного периода. ЛП двигательной активности после помещения активных животных в «открытое поле» демонстрировали более чем четырехкратное увеличение, что соответствует резкому повышению ситуативной тревожности в незнакомой обстановке (неофобии). У пассивных крыс соответствующие сдвиги имели ту же направленность, но их относительная интенсивность была несколько меньше. Локомоторная активность у этих крыс в ходе продолжающегося стрессирования быстро падала, и двигательный дефицит к Д20 приобретал характер катастрофического. Активные животные демонстрировали большую устойчивость данного показателя (его падение значительно усиливалось лишь начиная с Д10), и относительная сохранность локомоторной активности на поздних этапах стрессирования у них была заметно выше. Примерно то же можно сказать и о влиянии конфронтационного стрессирования на ориентировочно-исследовательскую активность тестируемых животных. У активных крыс на этапе Д20 обнаруживалась большая сохранность этого вида поведения, чем у пассивных. Следует отметить, что у животных обеих групп начальные этапы стрессирования (Д3) обуславливали некоторую тенденцию к стимуляции ориентировочно-исследовательской деятельности.

У активных животных уровень эмоциональной напряженности к Д20 демонстрировал существенное монотонное повышение. У пассивных же крыс, у которых в исходном состоянии этот уровень был заметно выше, на поздних этапах стрессирования наблюдалось даже некоторое подавление проявления эмоциональных реакций. Наиболее же существенные различия проявлялись в результатах теста Порсолта, которые наиболее непосредственно характеризуют развитие депрессивного состояния. Периоды активного плавания после формирования такого состояния в значительной степени сохранялись у активных крыс (они сокращались лишь примерно на треть). В то же время у поведенчески пассивных животных падение данного показателя являлось почти пятикратным. Увеличение значений суммарного ВПП является прямым свидетельством того, что животные обеих групп находились в состоянии интенсивной депрессии, но приведенные выше количественные характеристики различных поведенческих реакций указывают на достаточно

явную специфику этого состояния у активных и пассивных крыс.

Выбор той или иной стратегии защитного поведения в ходе зоосоциальных конфликтов зависит как от средовых [8], так и от генетических [9] факторов, что определяет предрасположенность к пассивно-оборонительному или активно-ориентировочному поведению. Генетически обусловленные специфика и особенности регуляции церебральных медиаторных систем являются ведущими факторами генетической регуляции поведения [10, 11]. Поэтому логично предположить, что выбор стратегии защитного поведения в значительной мере зависит от генетически детерминированных особенностей медиаторных систем мозга. К настоящему времени накоплено большое количество данных, подтверждающих связь эмоциональности особи с показателями содержания и обмена нейротрансмиттеров и медиаторов в церебральных нейронных системах и соответствующей спецификой психотропного влияния этих агентов [12].

Естественно полагать, что характеристики развития депрессивноподобного состояния животных в результате длительного действия стресс-фактора в значительной степени определяются специфическими свойствами нейронных сетей эмоциогенных гипоталамо-лимбико-ретикулярных структур мозга [13]. Нарушение адекватности химической интеграции в этих структурах вызывает формирование устойчивой патологической детерминанты, порождающей на основе постоянных нисходящих влияний нарушения механизмов внутренней регуляции ведущих функциональных систем организма и приводящей к развитию выраженной психической патологии. В частности, показано, что в условиях длительного и/или интенсивного эмоционального стресса заметно изменяется чувствительность нейронов латерального гипоталамуса и ретикулярной формации к серотонину. У устойчивых к эмоциональному стрессу крыс и особей, предрасположенных к развитию психопатологических сдвигов, этот процесс имеет свои особенности. В исследованиях последних десятилетий было выявлено поразительное многообразие типов рецепторов серотонина в мозгу. Очевидно, полифункциональность указанного трансмиттера/медиатора в мозгу прежде всего связана именно с высоким полиморфизмом его рецепторной системы [14, 15].

Селекция по особенностям поведения по сути является селекцией особей с определенными функциональными состояниями медиаторных систем мозга, регулирующих данный вид поведения. Представляется вероятным, что развитие специфических де-

прессивных состояний у крыс в значительной мере связано с различными уровнями активации серотонинергической системы у этих животных и проявлениями ее ингибирующей (в основном) роли в поведенческой активности.

Полученные нами данные подтверждают, что хронический психоэмоциональный зоосоциальный стресс, вызванный негативным опытом повторных поражений в межсамцовых конфронтациях, приводит к развитию депрессивной симптоматики у животных обеих исследованных групп. Однако выраженность поведенческого дефицита, снижения коммуникативности и повышения уровня депрессивности у активных и пассивных крыс проявляет существенную специфику. Неидентична и динамика развития соответствующих изменений у этих поведенчески различных животных. В аверсивных условиях сенсорного контакта депрессия у них формируется по разным сценариям и имеет характер либо тревожно-депрессивного синдрома, либо тоскливой депрессии. Симптоматическая гетерогенность депрессий поддается адекватной оценке путем измерения времени пассивного и активного состояния крыс в ходе сенсорных контактов и показателей стандартных поведенческих тестов. Очевидно, что учет динамики патологического процесса и картины поведенческих показателей у активных и пассивных особей позволит существенно повысить адекватность использования моделей на животных для оценки фармакологических эффектов антидепрессантов при их хроническом введении.

А. Я. Бахшалієва¹

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ДЕПРЕСИВНОГО СТАНУ У ЩУРІВ З РІЗНИМ ІНДИВІДУАЛЬНО-ТИПОЛОГІЧНИМ ПОВЕДІНКОВИМ СТАТУСОМ

¹Інститут фізіології ім. А. І. Караєва НАН Азербайджану, Баку (Азербайджан).

Резюме

Вивчено розвиток депресивного стану при тривалому стресуванні попередньо відібраних поведінково активних і пассивних щурів. Стрес індукувався з використанням методу сенсорного контакту з агресивними особинами. Розвиток патологічного стану у тварин даних груп відбувався за різними сценаріями. Внаслідок цього в активних тварин розвивався депресивний стан, подібний до тривожної депресії, а у пассивних щурів формувалися психоемоційні розлади, подібні тужливій депресії. Таким чином, симптоматична ге-

терогенність депресії в значній мірі визначається індивідуально-типологічними особливостями поведінки (пасивної/активної) і достатньо чітко виявляється за допомогою методики сенсорного контакту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. А. Горст, В. Р. Горст, И. О. Руденко, "Индивидуальный уровень стрессированности и кардиотипы человека", *Вест. нов. мед. технологий*, **11**, № 1/2, 9-10 (2004).
2. Г. А. Кураев, В. Б. Воинов, "Психофизиологические представления о формировании, развитии и сохранении здоровья человека", *Вест. нов. мед. технологий*, **11**, № 1/2, 5-6 (2004).
3. К. Ю. Саркисова, Л. В. Ноздрачева, М. А. Куликов, "Взаимозависимость между индивидуальными особенностями поведения и показателями энергетического метаболизма мозга у крыс", *Журн. высш. нерв. деятельности*, **112**, № 10, 355-357(1991).
4. Л. М. Герштейн, А. С. Камышева, Т. Л. Чеботарева и др., "Морфохимическая характеристика мозга крыс линии Вистар, различающихся по локомоторной активности в открытом поле", *Журн. высш. нерв. деятельности*, **41**, № 2, 300-305 (1991).
5. A. Dalvi and I. Lucki, "Murine models of depression," *Psychopharmacology*, **147**, 14-16 (1999).
6. N. N. Kudryavtseva and D. F. Avgustinovich, "Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts." *Agress. Behav.*, **24**, 271-286 (1998).
7. R. D. Persolt, M. Le Pichon, and M. Jalfre, "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments," *Nature*, **266**, 730-732 (1977).
8. R. Stam, A. W. Bruijnzeel, and V. M. Wiegant, "Long-lasting stress sensitization," *Eur. J. Pharmacol.*, **405**, 217-224 (2000).
9. G. Liebsch, A. Montkowski, F. Hollsboer, and R. Landgraf, "Behavioral profiles of two Wistar rat lines selectively bred for high or low anxiety-related behavior," *Behav. Brain Res.*, **94**, 301-310 (1998).
10. Н. К. Попова, Д. Ф. Августинович, С. Н. Шиганцов и др., "Определение серотониновых рецепторов в мозге крыс, селекционированных на отсутствие агрессивности", *Нейрохимия*, **46**, № 3, 578-583 (1996).
11. Е. А. Громова, Т. П. Семенова, Г. Г. Гасанов и др., "Влияние 6-оксидофамина на поведение крыс с различной устойчивостью к стрессорным воздействиям", *Журн. высш. нерв. деятельности*, **40**, № 2, 301-309 (1990).
12. А. А. Шутов, О. В. Быстрова, "Содержание серотонина в сыворотке крови как маркер тяжести панических атак и эффективности их лечения", **108**, № 10, 49-54 (2008).
13. R. Landgraf, S. Wigger, F. Hollsboer, and I. D. Neumann, "Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behavior," *J. Neuroendocrinol.*, No. 11, 405-407 (1999).
14. Л. В. Девойно, Г. В. Идова, Е. Л. Альперина, М. А. Чейдоб, "Нейрохимическая установка мозга – экстраиммунный механизм психонейроиммунотуляции", *Вестн. РАМН*, № 9, 19-24 (1998).
15. N. M. Barnes and T. Sharp, "A review of central 5-HT receptors and their function," *Neuropharmacology*, No. 8, 1083-1152 (1999).