

Гендерные и циркадианные различия в эффектах диазепама у адrenaлэктомированных и стрессированных крыс при многопараметрическом тестировании

Э.А. Манвелян, В.А. Батурин, Н.А. Анисимова

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития РФ, Ставрополь

ГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь

Контактная информация: д.ф.н. Манвелян Элеонора Аслибековна, manveljan@rambler.ru

В экспериментах на белых крысах линии Wistar оценивали влияние стресса на эффекты диазепама (0,1 и 0,5 мг/кг) у интактных и адrenaлэктомированных самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании в 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 3 ч.

Выявлено, что стрессирование интактных самцов заметно ослабляет седативный эффект диазепама, смещая на ранние утренние часы, а у самок, напротив, усиливает, индуцируя, и в вечернее время. Кроме того, стресс нивелирует активирующее действие препарата у самок и анксиогенное влияние у самцов и самок крыс. Также стрессирование существенно ослабляет противотревожную активность диазепама у интактных самцов, а у самок смещает с вечерних часов на утренние.

Показано, что адrenaлэктомия ослабляет седативное и противотревожное, нивелирует анксиогенное действие диазепама у самцов. У самок удаление надпочечника нивелирует седативный и активирующий эффекты, смещает на ранние вечерние часы противотревожную активность, а также индуцирует анксиогенное действие транквилизатора в дозе 0,1 мг/кг и нивелирует в дозе 0,5 мг/кг.

Установлено, что стресс на фоне адrenaлэктомии у самцов нивелирует седативный эффект малой и индуцирует большей дозы диазепама, существенно ослабляет противотревожное и индуцирует анксиогенное действие препарата. Стрессирование адrenaлэктомированных самок усиливает седативное и противотревожное действие, нивелирует анксиогенный эффект транквилизатора.

Ключевые слова: диазепам, стресс, адrenaлэктомия.

Введение

Востребованность результатов исследований по проблеме стресса определяется патогенетическим характером воздействия стрессорных факторов и возможностью оценить физиологические механизмы изменений [17]. Вовлеченность надпочечников в развитие стресс-реакции; возникновение в ответ на стрессорные воздействия тревожных расстройств и рост числа психических нарушений; широкое использование транквилизаторов, прежде всего, бензодиазепинового ряда

при фармакотерапии невротоподобных состояний и психических заболеваний делают актуальными изучение влияния стресса на эффективность анксиолитиков и исследование участия надпочечников в реализации специфической активности этой группы препаратов [1, 2, 4, 5, 12, 13]. Изменение эффективности противотревожных лекарственных средств под влиянием стресса, нарушения функции надпочечников с учетом пола, времени суток недостаточно изучено в клинических и экспериментальных условиях. Ра-

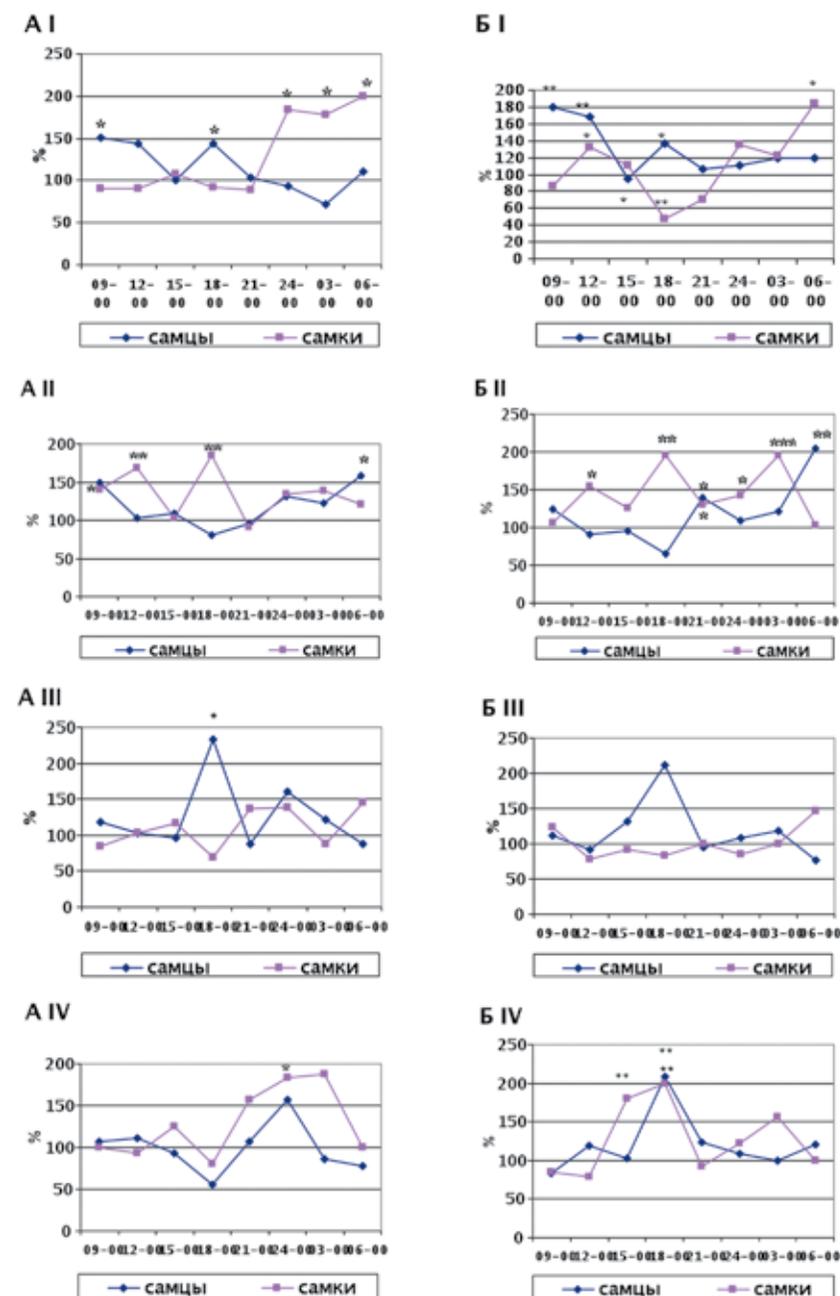


Рис. 1. Влияние диазепама на индекс двигательной активности интактных без (I) и после стресса (II), адrenaлэктомированных без (III) и после стресса (IV) самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании на протяжении суточного цикла. А – диазепам 0,1 мг/кг; Б – диазепам 0,5 мг/кг. По оси абсцисс – время тестирования. По оси ординат (в %): значения индекса двигательной активности. 100% – индекс двигательной активности соответственно контрольных интактных и адrenaлэктомированных без и после стресса самцов и самок, получавших физиологический раствор. * – при P < 0,05; ** – при P < 0,01; *** – при P < 0,01.

нее установлены половые и циркадианные различия стрессового влияния на эффекты диазепама у интактных крыс [9]. Показано, что стресс ограничивает антиконфликтный эффект и подвергает инверсии антиагрессивное действие транквилизаторов [14, 15]. В этой связи, **целью** исследования было изучение влияния стресса на противотревожное и седативное действие эталонного анксиолитика диазепама у интактных и адреналэктомированных (АЭ) самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании на протяжении суточного цикла.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых половозрелых интактных и адреналэктомированных самцах и самках крыс линии Wistar (питомник Рапполово) средней массой 200-220 г (по 6-10 крыс в группе). Животных содержали в клетках-ваннах (по 5-6 крыс) при естественном освещении и максимальной стандартизации температурного режима. Кормление (комбикорм) и уход осуществляли в привычном для животных режиме вивария. Обеспечивался свободный доступ крыс к пище и воде.

Для комплексной оценки тревожно-фобического статуса у крыс использовали многопараметрическую методику [18]. С этой целью каждой крысе в специальной камере предъявляли в определенной последовательности 9 тестов: определение латентных периодов: 1 – спуска с высоты, 2 – прохождения через отверстие, 3 – выхода из темного «домика», 4 – выхода из центра «открытого поля»; реакцию на смену освещенности: 5 – пачение-1; а также реакции на руку экспериментатора: 6 – пачение-2, 7 – затаивание, 8 – вокализация, 9 – прижимание ушей. Ответ на каждый тест оценивали от 0 до

3 баллов: большая оценка в баллах соответствовала более выраженной ответной реакции у животного. Данные тестирования представляли графически. По изменению суммарного показателя по тестам 1–4 (индекс двигательной активности – ИДА) судили о седативном (повышение показателя, снижение двигательной активности) или активирующем (снижение ИДА, повышение двигательной активности) эффекте, а по изменению суммарного показателя по тестам 5–9 (индекс эмоциональной реактивности – ИЭР) – о противотревожном (снижение ИЭР и снижение эмоциональной реактивности) или анксиогенном (повышение ИЭР и повышение эмоциональной реактивности) эффекте транквилизатора. Стрессирование животных проводили путем подвешивания крысы за дорсальную кожную складку в течение одного часа за 3 ч до начала тестирования. Надпочечник удаляли согласно общепринятой методике [7]. Все запланированные эксперименты на адреналэктомированных и ложнопериоперированных животных начинали спустя неделю после операции. Диазепам в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг и физиологический раствор вводили за 30 мин до эксперимента. Опыты проводили в 9, 12, 15, 18, 21, 24, 3 и 6 ч.

Во время работы с животными соблюдались принципы Хельсинкской Декларации о гуманном обращении с объектами исследования.

Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием пакета компьютерных программ. Проводили относительный сравнительный анализ, в т.ч. вычисляя среднесуточное среднеарифметическое значение индексов двигательной активности и эмоциональной реактивности. Сопоставляли данные о влиянии диазепама (100% – физиоло-

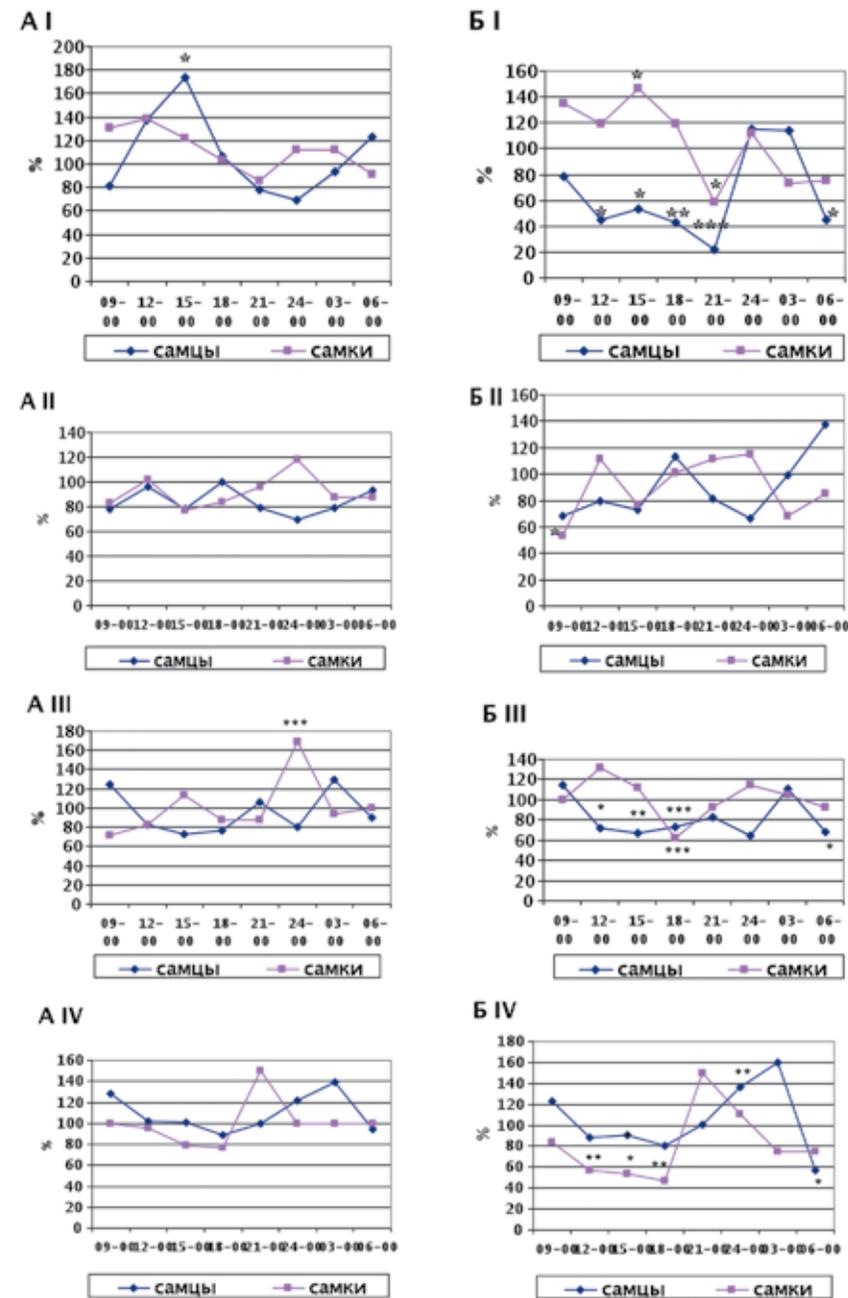


Рис. 2. Влияние диазепама на индекс эмоциональной реактивности интактных без (I) и после стресса (II), адреналэктомированных без (III) и после стресса (IV) самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании на протяжении суточного цикла. По оси ординат (%): значения индекса эмоциональной реактивности. 100% – индекс эмоциональной реактивности интактных и адреналэктомированных соответственно без и после стресса самцов и самок, получавших физиологический раствор. (Остальные обозначения см. на рис. 1).

гический раствор) у интактных, ложнопериорированных и адреналэктомированных самцов и самок без и после стресса. Выявление статистически значимых отличий проводили с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни [16].

Результаты исследований

В ходе наблюдений были выявлены циркадианные различия в эффективности диазепама у самок и самцов крыс.

1. Тестирование интактных животных без стресса.

Средний ИДА при введении транквилизатора в дозе 0,1 мг/кг у самцов был несколько выше, нежели у контрольных

крыс, получавших физиологический раствор. Отличия наиболее заметны были в 9 и 18 ч ($p < 0,05$). У самок на фоне препарата также отмечали сравнительно большой средний ИДА. При этом повышение показателя регистрировали в 24, 3 и 6 ($p < 0,05$) ч. Следовательно, седативный эффект диазепама в дозе 0,1 мг/кг у самцов проявлялся утром и вечером, а у самок – ночью и рано утром (рис. 1А I).

Средний ИЭР у самцов при использовании транквилизатора в малой дозе несущественно повышался. При этом показатель был высок в 15 ч ($p < 0,05$) и имел тенденцию к снижению вечером. У самок препарат также вызывал некоторое повышение среднего индекса эмоци-

ональности. Тем самым установлено, что у самцов днем наблюдалась анксиогенная активность препарата (рис. 2А I).

При введении диазепама в большей дозе (0,5 мг/кг) средний ИДА у самцов достоверно повышался и был заметно высок в 9 ($p < 0,01$), 12 ($p < 0,01$) и 18 ($p < 0,05$) ч по сравнению с контрольными крысами, получавшими физиологический раствор. При аналогичном тестировании самок не отмечали существенного изменения среднего показателя моторной активности, однако выявили повышение его в 6 и 12 ($p < 0,05$) и заметное снижение в 18 ч ($p < 0,01$). Таким образом, у самцов преимущественно проявлялся седативный эффект большей дозы диазепама, а

у самок седативный утром и днем и активирующий вечером (рис. 1Б I).

На фоне введения диазепама в дозе 0,5 мг/кг у самцов средний ИЭР заметно уменьшался ($p < 0,05$). Снижение показателя в течение суток было выявлено в 6, 12, 15, 18 ч, с минимумом в 21 ч ($p < 0,05$). У самок средний индекс эмоциональности не изменялся, однако на протяжении суточного цикла имел тенденцию к повышению в утренние и дневные часы (достоверно в 15 ч) и снижался к 21 ч ($p < 0,05$) (рис. 2Б I). Следовательно, у самцов отмечалось противотревожное действие диазепама в дозе 0,5 мг/кг утром, днем и вечером, а у самок – анксиогенная активность днем и противотревожная – вечером.

Таблица 1

Индекс двигательной активности интактных (И.) и адреналэктомированных (АЭ) самцов и самок крыс без и после стресса при многопараметрическом тестировании на протяжении суточного цикла

Диазепам	9	12	15	18	21	24	3	6	Итого
И. физ. р-р самцы n=79	3,9+ 0,64	3,9+ 0,59	4,2+ 0,51	4,3+ 0,42	5,1+ 0,57	5,5+ 0,43	5,67+ 0,69	5,0+0,45	4,7+ 0,25
И. физ. р-р самки n=78	5,67+ 0,6	5,9+ 0,6	5,6+ 0,69	6,67+ 0,56	5,0+ 0,89	3,1+ 0,64	3,2+ 0,66	2,9+0,78	4,76+ 0,52
И. стресс физ. р-р самцы n=69	4,67+ 0,61	5,13+ 0,72	5,57+ 0,61	6,4+ 0,82 #	5,9+ 0,59	5,0+ 0,5	5,22+ 0,43	4,0+0,91 #	5,24+ 0,26
И. стресс физ. р-р самки n=76	6,0+ 0,62	4,64+ 0,59	6,46+ 0,81	3,89+ 0,63 #	6,4+ 0,45	5,88+ 0,9 #	4,5+ 0,5	6,17+0,95 #	5,49+ 0,35
АЭ физ. р-р самцы n=60	5,6+ 0,83	5,7+ 0,94	5,0+ 0,57	2,0+ 0,67	7,0+ 0,84	3,8+ 1,24	4,8+ 1,5	4,8+2,03	4,84+ 0,52
АЭ физ. р-р самки n=40	3,25+ 0,25	6,6+ 1,12	5,6+ 1,17	6,0+ 0,77	6,0+ 1,22	4,2+ 1,2	5,4+ 1,12	3,67+0,49	5,09+ 0,43
АЭ стресс, физ. р-р самцы n=60	6,2+ 0,71	5,3+ 0,79	5,1+ 0,6	2,8+ 0,61	5,4+ 0,6	3,6+ 1,12	6,6+ 1,12	5,4+1,12	5,05+ 0,45
АЭ стресс, физ. р-р самки n=79	3,25+ 0,25	5,6+ 0,98	4,0+ 0,84	3,75+ 0,75	3,5+ 0,29	3,6+ 0,6	3,2+ 0,73	3,75+0,75	3,83+ 0,27 #

Достоверные отличия между стрессированными и не стрессированными контрольными соответственно интактными и адреналэктомированными самцами и самками: # – при $P < 0,05$.

Таблица 2

Индекс эмоциональной реактивности интактных (И.) и адреналэктомированных (АЭ) самцов и самок крыс без и после стресса при многопараметрическом тестировании на протяжении суточного цикла

Животные, препарат	Время тестирования								Итого
	9	12	15	18	21	24	3	6	
И. физ. р-р самцы n=79	3,7+ 0,4	2,7+ 0,45	2,3+ 0,37	2,8+ 0,39	3,6+ 0,22	3,3+ 0,42	3,11+ 0,54	2,2+0,42	2,96+ 0,2
И. физ. р-р самки n=78	2,89+ 0,48	3,1+ 0,46	2,8+ 0,29	3,44+ 0,38	4,9+ 0,46	3,3+ 0,52	3,4+ 0,48	3,67+0,52	3,44+ 0,23
И. стресс физ. р-р самцы n=69	3,83+ 0,6	3,13+ 0,35	3,43+ 0,53	3,1+ 0,55	4,0+ 0,49	4,56+ 0,65	3,33+ 0,56	2,9+0,57	3,54+ 0,2 #
И. стресс физ. р-р самки n=76	3,73+ 0,40	3,91+ 0,28	3,69+ 0,47	3,56+ 0,5	3,6+ 0,34 #	3,63+ 0,32	3,25+ 0,56	4,0+1,03	3,67+ 0,08
АЭ физ. р-р самцы n=60	2,5+ 0,45	3,8+ 0,29	3,8+ 0,29	3,5+ 0,34	3,2+ 0,49	4,2+ 0,8	2,4+ 0,75	4,2+0,66	3,45+ 0,25
АЭ физ. р-р самки n=40	3,5+ 0,56	3,2+ 0,37	3,2+ 0,49	5,17+ 0,31	4,0+ 0,91	2,6+ 0,24	3,8+ 0,2	3,83+0,79	3,66+ 0,27
АЭ стресс, физ. р-р самцы n=60	2,6+ 0,37	3,2+ 0,2	3,1+ 0,18	3,5+ 0,34	2,8+ 0,37	2,2+ 0,2 #	2,0+ 0,71	3,2+0,58	2,83+ 0,19
АЭ стресс, физ. р-р самки n=79	3,0+ 10,5	4,6+ 0,4 #	4,8+ 0,8	4,25+ 0,53	2,0+ 0,01 #	3,8+ 0,66	4,0+ 0,63	4,0+0,82	3,82+ 0,32

Достоверные отличия между стрессированными и не стрессированными контрольными соответственно интактными и адреналэктомированными самцами и самками: # – при $P < 0,05$.

2. Тестирование интактных стрессированных животных.

Под влиянием стресса у контрольных самцов, получавших физиологический раствор, по сравнению с контрольными не стрессированными самцами средний ИДА несколько повышался. В течение суток показатель был достоверно выше в 18 ч и ниже – в 6 ч ($p < 0,05$) (табл. 1). Средний ИЭР у контрольных самцов, подвергнутых стрессу, был больше, нежели у самцов, получавших физиологический раствор без стресса (119,6%, $p < 0,05$) (табл. 2).

Средний ИДА контрольных стрессированных самок был выше, чем у самок крыс, не подвергавшихся стресс-процедуре. На протяжении суточного цикла показатель моторной активности на фоне стресса был достоверно выше в 24 и 6 ч, ниже – в 18 ч ($p < 0,05$). Средний ИЭР у контрольных самок, подвергнутых стрессу, был несколько выше, чем у самок крыс без стресса. Однако в 21 ч показатель эмоциональности на фоне стресса был даже ниже, чем у не стрессированных самок (73,4%; $p < 0,05$).

Введение диазепама изменяло поведенческие ответы стрессированных животных. Средний ИДА на фоне транквилизатора в дозе 0,1 мг/кг у самцов был выше, чем в контрольной стрессированной группе крыс-самцов, получавшей физиологический раствор ($p < 0,05$). Отличия наиболее заметны были в 6 ч ($p = 0,052$). У самок при аналогичном тестировании также отмечали более высокий средний ИДА ($p < 0,001$). На протяжении суточного цикла повышение показателя у самок регистрировали в 9 ($p < 0,05$), 12 и 18 ($p < 0,01$) ч (рис. 1А II). Следовательно, седативный эффект диазепама в дозе 0,1 мг/кг у самцов при стрессировании немного усиливался и

проявлялся в утреннее время, а у самок заметно усиливался в утренние, дневные и ранние вечерние часы.

Средний ИЭР самцов при использовании транквилизатора в малой дозе после стресса достоверно снижался ($p < 0,01$). У стрессированных самок препарат вызывал некоторое снижение среднего показателя эмоциональности (рис. 2А II). Таким образом, отмечалось небольшое противотревожное влияние диазепама у стрессированных крыс, более отчетливое у самцов.

При введении анксиолитика в большей дозе у самцов после стресса средний ИДА был высок по сравнению с контрольными стрессированными самцами. Различия в течение суток наиболее заметны были в 6 ($p < 0,01$) и 21 ч ($p < 0,05$). При подобном тестировании самок регистрировали более высокий средний ИДА ($p < 0,001$), нежели в контрольной группе. На протяжении суточного цикла при этом было выявлено достоверное повышение показателя в 12 ($p < 0,05$), 18 ($p < 0,01$) и 3 ч ($p < 0,001$). ИДА у самок также несколько повышался в 21 и 24 ч, однако сдвиг при этом не был достоверен (рис. 1Б II). Тем самым, показано, что при стрессировании седативный эффект диазепама (0,5 мг/кг) у самцов ослаблялся и проявлялся в вечерние и ранние утренние часы, а у самок усиливался, заметнее – в дневное, вечернее и ночное время.

На фоне диазепама в дозе 0,5 мг/кг у самцов, подвергнутых стресс-процедуре, средний ИЭР несколько снижался по сравнению с контрольными данными. На протяжении суток некоторое снижение показателя у самцов было отмечено в утренние и дневные часы. У самок средний показатель эмоциональности также немного уменьшался. Достоверно низкий ИЭР у самок наблюдался в 9 ч ($p < 0,05$)

(рис. 2Б II). Таким образом, установлено, что после стресса противотревожное влияние диазепама в дозе 0,5 мг/кг у самцов, в целом, ослабевало, а у самок слабый эффект отмечался утром.

3. Тестирование адrenaлэктомированных крыс.

Достоверных различий между ложнооперированными и интактными крысами выявлено не было, поэтому сравнения проводили между АЭ и интактными крысами. После адrenaлэктомии отмечалась тенденция к повышению средних ИДА и ИЭР у контрольных самцов и самок. Заметные изменения были у самцов (табл. 1, 2).

При введении 0,1 мг/кг диазепама средний ИДА у АЭ самцов был несколько выше, чем у контрольных самцов без надпочечника. Индекс активности при этом колебался в течение суток, с максимумом в 18 ч. У самок средний ИДА немного повышался. В течение суток тенденцию к повышению индекса наблюдали ночью, а к снижению – в 18 ч (рис. 1А III).

Средний ИЭР на фоне 0,1 мг/кг диазепама у самцов без надпочечника несколько снижался. Минимум в течение суток отмечали в 15 ч. У самок средний ИЭР также немного уменьшался. При колебаниях на протяжении суточного цикла индекс эмоциональности у самок повышался в 24 ч (рис. 2А III).

При введении 0,5 мг/кг диазепама у АЭ самцов средний ИДА был больше, чем в контрольной группе крыс-самцов. На протяжении суток тенденция к повышению показателя была отмечена в 15 и 18 ч, и к снижению – в 6 ч. При тестировании самок регистрировали некоторое снижение среднего ИДА. При этом в течение суточного цикла было выявлено небольшое повышение индекса утром и снижение днем (рис. 1Б III).

Средний ИЭР у самцов, подвергнутых адrenaлэктомии, на фоне 0,5 мг/кг диазепама достоверно снижался по сравнению с контрольными результатами ($p < 0,05$). На протяжении суток снижение показателя было отмечено в 6, 12, 15, 18 ч. У самок средний индекс эмоциональности несколько уменьшался. Достоверно низкая реактивность у самок наблюдалась в 18 ч (рис. 2Б III).

Таким образом, после адrenaлэктомии отмечен седативный эффект диазепама (0,1 мг/кг) у самцов вечером и анксиогенный у самок ночью. Противотревожное влияние диазепама (0,5 мг/кг) у АЭ самцов наблюдали утром, днем и вечером, а у самок – вечером.

4. Тестирование адrenaлэктомированных стрессированных животных.

У контрольных стрессированных АЭ самцов, получавших физиологический раствор, по сравнению с контрольными АЭ не стрессированными самцами средний ИДА был несколько больше. Средний ИЭР у контрольных самцов, подвергнутых стрессу, был ниже, чем у самцов, получавших физиологический раствор без стресса (82,0%, $p = 0,051$). При сравнении индексов на протяжении суточного цикла заметные отличия выявлены были в 15 ($p = 0,055$) и 24 ч ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

Анализ поведения контрольных стрессированных АЭ самок выявил более низкий средний ИДА, чем у АЭ самок крыс, не подвергавшихся стресс-процедуре (75,3%; $p < 0,05$). На протяжении суточного цикла показатель моторной активности на фоне стресса был несколько ниже, чем в контрольной группе, в 18 и 21 ч. Средний ИЭР у контрольных самок без надпочечника, получавших стресс, немного превышал уровень в контрольной группе АЭ особей без стресса. На протяжении суток показатель был выше

в 12 (143,8%, $p < 0,05$) и ниже в 21 ч (50%, $p < 0,05$) (табл. 1, 2).

При введении диазепама в дозе 0,1 мг/кг средний ИДА АЭ самцов со стрессом был сравним с данными контрольной стрессированной группы АЭ самцов. Однако в течение суток отмечали изменение ИДА крыс, с максимумом в 24 и минимумом в 18 ч. У самок при аналогичном тестировании более выражено изменялся среднесуточный ИДА. На протяжении суток повышение показателя у самок регистрировали в дневное и ночное время, достоверно – в 24 ч ($p < 0,05$), снижение – в 18 ч (рис. 1А IV). Следовательно, седативный эффект диазепама (0,1 мг/кг) проявлялся у АЭ самок при стрессировании в ночное время.

Средний ИЭР у самцов крыс без одного надпочечника при использовании транквилизатора в малой дозе после стресса несколько повышался. В течение суток тенденцию к снижению показателя эмоциональности отмечали в 18 ч, а к повышению – в 3 ч. У стрессированных АЭ самок средний ИЭР на фоне 0,1 мг/кг препарата имел тенденцию к уменьшению. При этом у самок он немного снижался в 15 и 18 ч и повышался в 21 ч (рис. 2А IV). Таким образом, на фоне стресса и односторонней адреналэктомии отмечалось слабое противотревожное влияние диазепама у самок крыс.

При введении большей дозы исследуемого вещества у АЭ самцов на фоне стресса средний ИДА был несколько выше, нежели в контрольной АЭ стрессированной группе крыс. На протяжении суток повышение ИДА отмечали в 18 ч ($p < 0,01$). У АЭ самок, получавших 0,5 мг/кг диазепама после стресса, регистрировали сходное изменение среднего ИДА, однако в течение суток индекс достоверно повышался в 15 и 18 ч ($p < 0,05$)

(рис. 1Б IV). Тем самым, установлено, что после адреналэктомии и стресса седативный эффект диазепама (0,5 мг/кг) у самцов проявлялся вечером, у самок – в дневные и вечерние часы.

Диазепам в большей дозе, не изменяя средний ИЭР у самцов, подвергнутых адреналэктомии и стресс-процедуре, на протяжении суток снижал показатель в ранние утренние и повышал в ночные часы ($p < 0,05$). У самок средний показатель эмоциональности, напротив, препаратом достоверно снижался ($p < 0,05$). Заметно низкие индексы при этом были отмечены в 12 ($p < 0,01$), 15 ($p < 0,05$) и 18 ч ($p < 0,01$) (рис. 2Б IV). Следовательно, после односторонней адреналэктомии противотревожное влияние диазепама в дозе 0,5 мг/кг у стрессированных самцов отмечалось в ранние утренние часы, а у самок – в дневное и вечернее время. Суммарный эффект препарата был выраженнее у самок. Кроме того, у самцов было выявлено анксиогенное действие ночью.

Обсуждение результатов

Таким образом, под влиянием стресса у интактных самцов отмечалось ослабление седативного эффекта и смещение его на ранние утренние часы. У интактных самок стресс усиливал седативное влияние диазепама и сдвигал его на дневные, вечерние и ночные часы, а также нивелировал активирующее действие.

После стресса у интактных самцов анксиогенный эффект малой дозы диазепама нивелировался, появлялось небольшое суммарное противотревожное влияние. В дозе 0,5 мг/кг противотревожная активность транквилизатора у самцов заметно ослаблялась. У интактных самок появлялась слабая противотревожная активность малой дозы диазепама. В большей дозе у стрессированных самок

анксиогенное действие препарата нивелировалось, противотревожный эффект с вечерних часов смещался на утренние.

После адреналэктомии у самцов по сравнению с интактными особями седативное и противотревожное действие диазепама ослаблялись, а анксиогенное не проявлялось. У самок после удаления надпочечника седативный и активирующий эффекты нивелировались, противотревожная активность смещалась на ранние вечерние часы, а анксиогенное действие проявлялось при введении 0,1 мг/кг диазепама и не отмечалось в дозе 0,5 мг/кг.

По сравнению с АЭ крысами без стресса после стрессирования АЭ самцов седативный эффект малой дозы диазепама нивелировался и, напротив, проявлялся на фоне большей дозы транквилизатора вечером. У АЭ самок после стресса седативный эффект малой дозы усиливался ночью, а большей – днем и вечером.

Также у АЭ стрессированных самцов появлялась тенденция, а у самок нивелировалось анксиогенное действие малой дозы диазепама. На фоне большей дозы препарата у АЭ стрессированных самцов нивелировалось противотревожное и проявлялось анксиогенное действие, у самок отмечался достоверный противотревожный эффект, особенно выраженный в дневные и вечерние часы.

Выявленное ослабление после стресса седативной, активирующей и противотревожной активности диазепама у интактных и АЭ самцов крыс согласуется с наблюдениями других авторов. Для анксиолитических препаратов под влиянием стресса разной этиологии установлено существенное уменьшение антиконфликтного эффекта у самцов, что объясняется стрессиндуцированным па-

дением бензодиазепиновой рецепции [14, 19]. Традиционные анксиолитики бензодиазепинового строения (диазепам, феназепам, клоназепам, алпрозолам, медазепам) после стресса оказывают проагрессивное действие, что выражается в снижении порогов агрессивной реакции [15].

Сохранение после стресса в утреннее время противотревожной активности большей дозы диазепама у интактных и усиления эффекта у АЭ самок, но не у самцов, вероятно, может быть связано со стресс-протективными свойствами эстрогенов, усиливающих функции тормозных ГАМК-механизмов [3, 5, 8, 13, 21]. С другой стороны, активность женской половой системы снижается при стрессировании, обусловленном активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кортизол при этом подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе, лютеинизирующего гормона в гипофизе и эстрадиола в яичниках. Также кортизол снижает чувствительность различных тканей к эстрадиолу. В свою очередь, репродуктивная система посредством эстрадиола оказывает положительное влияние на оба звена стрессовой системы, стимулируя секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона и подавляя обратный захват и расщепление катехоламинов [20, 23]. С этим, возможно, связано усиление противотревожного эффекта диазепама у самок в условиях односторонней адреналэктомии, при снижении уровня кортизола, когда гормон менее выражено ограничивает чувствительность к эстрогенам.

Установленные половые различия в спектре активности транквилизатора, несомненно, связаны с психофизиологическими особенностями и стрессреактивностью мужского и женского

организмов; отличиями в деятельности нейромедиаторных систем мозга, в свою очередь, определяемыми психотропными свойствами половых гормонов, прежде всего, эстрогенов [6, 8, 12]. Гормональный дисбаланс на протяжении овариально-менструального (эстрального) цикла, безусловно, сказывается на характере психофармакологической реакции [3, 5, 6, 13]. Кроме того, различия в чувствительности к диазепаму, конечно, могут быть объяснены половыми особенностями фармакодинамики препарата, отличиями в хронэргии и хронестезии [4, 10, 11]. Также, вероятно, отличия в действии бензодиазепина у самок и самцов крыс могут быть обусловлены половыми особенностями фармакокинетики веществ. Действительно, в клинических исследованиях было обнаружено, что продолжительность фармакологического эффекта транквилизаторов может варьировать в зависимости от пола пациентов. При этом установлено, что выведение новых производных бензодиазепинов замедлено у женщин. Так, клиренс золпидема ниже у женщин, чем у мужчин (3,5 против 6,7 мл/мин/кг) [21]. Еще одной из причин половых различий в фармакологической чувствительности могло бы служить ингибирующее влияние эстрогенов (диэтилстильбестрола, эстрадиола) на ГАМК-бензодиазепиновые рецепторные комплексы. Изменяется как аффинность, так и плотность подобных рецепторов во фронтальной коре и мозжечке животных [8, 12].

Таким образом, выполненное исследование выявило диссимилиацию двигательных и эмоциональных ответов у интактных и адrenaлэктомированных самцов и самок крыс при введении диазепама на протяжении суточного цикла без и после стресса.

Выводы

1. Стресс у интактных самцов заметно ослабляет седативный эффект диазепама, смещая его на ранние утренние часы, а у самок – усиливает, индуцируя, и в вечернее время. Стрессирование нивелирует активирующее действие препарата у самок крыс.

2. Стресс существенно ослабляет противотревожную активность диазепама у интактных самцов, у самок – смещает с вечерних часов на утренние, а также нивелирует «анксиогенное» действие у самцов и самок.

3. Адrenaлэктомия ослабляет седативное и противотревожное, нивелирует анксиогенное действие диазепама у самцов. У самок удаление надпочечника нивелирует седативный и активирующий эффекты, смещает на ранние вечерние часы противотревожную активность, а также индуцирует анксиогенное действие транквилизатора в дозе 0,1 мг/кг и нивелирует в дозе 0,5 мг/кг.

4. Стресс на фоне адrenaлэктомии нивелирует седативный эффект малой и индуцирует при введении большей дозы диазепама, существенно ослабляет противотревожное и индуцирует анксиогенное влияние у самцов крыс. Стрессирование АЭ самок усиливает седативный и противотревожный эффекты, нивелирует анксиогенное действие транквилизатора.

Список литературы

1. Айрапетянц М. Г. Механизмы патогенеза неврозов // Журн. высш. нерв. деятельности им. Павлова. 2005. т. 55. № 6. С. 734-746.
2. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие для слушателей системы последипломного образования. Изд. 3-е,

- перераб., доп. – М.: Медицина. 2000.
3. Бабичев В. Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов // Успехи физиол. наук. 2005. т. 36. № 1. С. 54-67.
 4. Батурич В. А., Манвелян Э. А. Противотревожная активность психотропных препаратов у самок и самцов крыс в разное время суток // Экология человека. 2006. № 4/2. С. 47-49.
 5. Батурич В. А., Манвелян Э. А., Булгакова М. Д. Влияние стресса на галоперидоловую каталепсию у интактных и овариоэктомированных самок крыс в разное время суток // Эксперим. и клин. фармакол. 2012. т. 75. № 5. С. 3-6.
 6. Бардеништейн Л. М., Ершова А. В. Предменструальный синдром с преобладанием аффективных нарушений: от клинико-патогенетических особенностей к новым возможностям терапии // Рос. психиатр. журн., 2006. № 5. С. 79-84.
 7. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований. – М.: Изд-во Московского университета. 1968. 276 с.
 8. Манвелян Э. А. Половая диссимилиация эффектов психотропных средств. – Ставрополь: Изд-во Ставропольского государственного университета. 2008. 106 с.
 9. Манвелян Э. А., Анисимова Н. А. Циркадианные различия эффективности диазепама у стрессированных самок и самцов крыс // Вестник СГУ. 2011. Выпуск 74. № 3. С. 46-52.
 10. Манвелян Э. А., Анисимова Н. А. Влияние диазепама на поведение самок и самцов крыс при многопараметрическом тестировании на протяжении суточного цикла // В кн.:

«Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» – М. Изд-во «Фолиум». 2010. 60 с.

11. Манвелян Э. А., Батурич В. А. Половые и хронобиологические различия в активности диазепама у крыс в тесте конфликтной ситуации // Эксперим. и клин. фармакол. 2008. № 4. С. 11-13.
12. Манвелян Э., Батурич В. Гендерные различия в эффектах психотропных препаратов. – Saarbrücken: Lap-publishing.com. 2011. 126 с.
13. Манвелян Э. А., Батурич В. А., Булгакова М. Д. Циркадианные различия интенсивности галоперидоловой каталепсии у овариоэктомированных самок крыс без и после эстрогенизации // «Биомедицина». 2012. № 2. С. 14-21.
14. Молодавкин Г. М., Воронина Т. А., Рамхин Е. Я., Мелетова О. К. Изменение антиконфликтного действия анксиолитиков под влиянием стресса // Эксперим. и клин. фармакол. 2002. т. 65. № 4. С. 3-6.
15. Молодавкин Г. М., Воронина Т. А., Алдармаа Ж., Мелетова О. К. Изменение антиагрессивного действия анксиолитиков под влиянием стресса // Эксперим. и клин. фармакол. 2004. т. 67. № 4. С. 3-6.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. МедиаСФЕРА. 2002. 212 с.
17. Филаретова Л. П. Стресс в физиологических исследованиях // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2010. т. 96. № 9. С. 924-935.
18. Родина В. И., Крупина Н. А., Крыжановский Г. Н., Окнина Н. Б. Мно-

- гопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс // Журн. высш. нерв. деятельности им. Павлова. 1993. № 5. С. 1006-1017.
19. **Яркова М.А., Чекина К.С., Середенко С.Б.** Стрессиндуцированное падение бензодиазепиновой рецепции и ее фармакологическая коррекция // В кн.: «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» – М. Изд-во «Фолиум». 2010. 10 с.
20. **Bale T.L., Vale W.W.** CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004. v. 44. P. 525-557.
21. **Greenblatt D.G., Harmatz J.S., Moltke L.L., et. al.** Comparative kinetics to the response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000. v. 293. P. 435-443.
22. **McEwen B.S.** Estrogen actions throughout the brain // *Rec/ Progress Horm. Res.*, 2002. v. 57. P. 357-384.
23. **Tache Y., Brunhuber S.** From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotrophin-releasing factor signaling pathways: implications in stress-related functional bowel diseases // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. v. 1148. P. 29-41.

Gender and circadian differences in the effects of diazepam in adrenalectomized and of stressed rats for testing multiparameter

Е.А. Manveljan, В.А. Baturin, N.A. Anisimova

Experiments on white Wistar rats the effects of stress on the effects of diazepam (0,1 and 0,5 mg/kg) in intact and adrenalectomized male and female rats examined with multi-parameter testing at 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 3 o'clock.

After stressing sedative effect of diazepam in intact males weakens, displacing the early morning hours and on the contrary in the female increases, inducing in the evening. In addition, stress the activating effect of the drug in females and anxiogenic effects in male and female rat's levels. Also, stressing significantly antianxiety activity of diazepam in intact males weakens, and in females dismissed by the evening time in the morning.

Adrenalectomy sedative and antianxiety attenuates it is shown, anxiogenic effects of diazepam in males negates. In females, the adrenal gland removal the sedative and activating effects eliminates, antianxiety activity shifts in the early evening time and the anxiogenic effects of tranquilizers in a dose of 0, 1 mg/kg induces and of 0, 5 mg/kg levels.

Stress on the background of adrenalectomy males sedative effect of low dose eliminates and high dose of diazepam induces, significantly antianxiety weakens and the anxiogenic effects of the drug induces. Sedative and antianxiety effects in adrenalectomized females after stressing reinforce, anxiogenic effects of tranquilizers eliminate.

Key words: diazepam, stress, adrenalectomy, gender and diurnal differences.

Моделирование хронической венозной недостаточности нижних конечностей

М.Б. Плотников, И.С. Иванов, А.В. Сидехменова, О.И. Алиев, Т.И. Фомина, Л.А. Ермолаева

НИИ фармакологии СО РАМН, Томск

Контактная информация: Плотников Марк Борисович, mbp2001@mail.ru

Целью исследования является разработка модели хронической венозной недостаточности нижних конечностей, воспроизводимой у крыс Wistar. Показано, что ограничение кровотока в каудальной полой вене проксимальнее правой почечной вены приводит к стабильной венозной гипертензии и сопровождается увеличением объема конечностей, повышенной адгезионной активностью лейкоцитов.

Предлагаемая модель хронической венозной недостаточности нижних конечностей является относительно нетрудоемкой и воспроизводит ряд характерных факторов патогенеза хронической венозной недостаточности у людей.

Ключевые слова: модель хронической венозной недостаточности, интерстициальный отек, венозное давление, адгезия лейкоцитов.

Введение

По данным различных авторов, от 20-25% трудоспособного населения экономически развитых стран страдает хронической венозной недостаточностью нижних конечностей (ХВННК) [5]. Поиск подходов к изучению патогенеза и рациональной терапии ХВННК затруднен отсутствием адекватной модели этого заболевания в связи с тем, что данная патология не характерна для животных [2].

В основе используемых методов моделирования венозной недостаточности лежат два подхода: 1 – затруднение оттока крови из венозного бассейна (модели окклюзии магистральных вен) [8, 10, 12]; 2 – увеличение объема крови, поступающей в венозное русло (модель артерио-венозной анастомоза) [8, 10, 12, 16]. Использование первого подхода позволяет воспроизвести процессы местного воспаления на фоне повышенного венозного давления. Второй подход, кроме всего прочего, позволяет смоделировать клапанную недостаточ-

ность вен и даже воспроизвести клиническую картину варикозного расширения вен, хотя последнее касается только крупных лабораторных животных [8, 10, 11, 12, 16]. Очевидно, что существующие модели ХВННК воспроизводят лишь отдельные патогенетические звенья заболевания и практически не сопровождаются клиническими проявлениями, характерными для пациентов с ХВННК [8, 10, 16].

Поэтому актуальной проблемой является разработка новых моделей ХВННК, воспроизводящих большинство патогенетических звеньев заболевания и характерные клинические проявления (отек, дерматит кожи, изъязвление и др.).

Целью настоящего исследования является разработка модели хронической венозной недостаточности нижних конечностей, воспроизводимой у крыс Wistar, сопровождающейся венозной гипертензией, признаками местного воспаления, интерстициальным отеком и увеличением объема задних конечностей.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 24 конвенциональных крысах-самцах Wistar массой 250-350 г. Животные получены из лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии СО РАМН. Крыс содержали в условиях лабораторного вивария на естественном световом режиме и стандартной диете при свободном доступе к воде и пище.

ХВННК создавали путем ограничения кровотока в полой вене. Для этого у животных под эфирным наркозом проводили лапаротомию, выделяли участок каудальной полой вены проксимальнее правой почечной вены и подводили под него лигатуру. После чего в бедренную вену вводили гепарин в дозе 250 ЕД/кг и осуществляли частичную окклюзию каудальной полой вены. Для этого на участок полой вены помещали иглу диаметром 0,8 мм и перевязывали поую вену. Затем иглу удаляли, частично восстанавливая просвет сосуда. У ложноперирированных животных полностью повторяли оперативное вмешательство, исключая этап окклюзии сосуда.

На 7-е и 14-е сутки у животных оценивали объем стопы задних конечностей, измеряли венозное давление и забирали часть мышцы голени для приготовления гистологических препаратов. Кроме того, в отдельной серии экспериментов оценивали адгезионную активность лейкоцитов на 14-е сутки после частичного лигирования.

Объем стопы задних конечностей определяли онкометрическим методом.

Перед измерением давления крыс наркотизировали диэтиловым эфиром, затем внутривенно вводили гепарин в дозе 250 ЕД/кг. Давление в каудальной полой вене измеряли прямым методом на уровне впадения в нее подвздошной вены. Доступ осуществлялся через бедренную вену.

Пробы крови забирали у крыс из общей

сонной артерии под эфирным наркозом (стабилизировали гепарином 25 ЕД/мл). Суспензию лейкоцитов получали в градиенте плотности при центрифугировании (1 мл фиколл-верографин + 4 мл крови; 30 мин при 1500 об./мин). Лейкоциты дважды отмывали раствором Хэнкса (без Ca^{2+} и Mg^{2+}), центрифугируя при 1000 об./мин в течение 15 мин. Осадок ресуспендировали в 5 мл раствора Хэнкса (без Ca^{2+} и Mg^{2+}) [1]. Полученную суспензию лейкоцитов (40 мкл) помещали в капилляр с внутренним диаметром 1 мм, предварительно обработанный раствором Дюльбекко. Клетки инкубировали при 37 °С в течение 60 мин. Клеточную взвесь удаляли из капилляра при напряжении сдвига, создаваемом давлением 0,05 кгс/см². После чего капилляр заполняли раствором Дюльбекко и освобождали от содержимого уже при напряжении сдвига, создаваемом давлением 0,225 кгс/см² [13]. Число клеток подсчитывали в исходной суспензии, а также первом (неадгезировавшие и с малой силой сцепления) и втором (со средней силой сцепления) смыве, используя камеру Горяева. Из полученных данных рассчитывали число клеток, оставшихся в капилляре (с большой силой сцепления).

После эвтаназии (передозировка эфирного наркоза) у животных забирали часть мышцы голени. Для гистологического исследования кусочки мышц фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем обезвоживали в серии спиртов восходящей концентрации, заливали в парафин и изготавливали поперечные срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На гистологических препаратах мышцы голени с помощью программы «Adobe Photoshop CS2» оценивали площадь интерстициального пространства по отношению к стандартной площади

Таблица 1

Венозное давление (мм вод.ст.) у ложноперирированных крыс (ЛО) и крыс с частичной окклюзией полой вены (ОВ) на 7-е и 14-е сутки

Группа животных	7-е сутки	14-е сутки
ЛО, n=5	40,4±5,6	40,8±2,9
ОВ, n=5	112,4±7,6*	112,0±3,7*

* – $p < 0,05$ по сравнению со значениями у ложноперирированных животных.

Таблица 2

Объем лап (V, мл) у ложноперирированных крыс (ЛО) и крыс с частичной окклюзией полой вены (ОВ) на 7-е и 14-е сутки

Группа животных	7-е сутки		14-е сутки	
	V исходный	V конечный	V исходный	V конечный
ЛО, n=5	1,76±0,04	1,86±0,05	1,91±0,02	1,89±0,01
ОВ, n=5	1,68±0,04	2,01±0,02*+	1,88±0,04	2,01±0,03*+

* – $p < 0,05$ по сравнению со значениями у ложноперирированных животных;
+ – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

ткани (в %) в полях зрения при десятикратном увеличении.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Mann-Whitney U test.

Результаты исследований

После частичной окклюзии полой вены развивается стойкая венозная гипертензия, сохраняющаяся в течение 14 суток (табл. 1). При этом как на 7-е, так и на 14-е сутки венозное давление в группе животных с частичной окклюзией полой вены было больше в 2,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению со значениями у ложноперирированных животных.

В обеих сериях (7-е и 14-е сутки) на фоне венозной гипертензии в группе контроля наблюдали достоверное увеличение объема стопы задних конечностей на 7-е сутки –

20%, на 14-е – 7% по сравнению с ложноперирированными животными (табл. 2).

При гистологическом исследовании выявлено увеличение интерстициального пространства на 25% на 14-е сутки по сравнению с животными ложноперирированной группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о признаках отека мышечной ткани (см. табл. 3, рис.).

На 14-е сутки у животных с частичной окклюзией каудальной полой вены наблюдалось достоверное повышение доли лейкоцитов с большой силой сцепления в 2,6 раза и снижение доли неадгезировавших лейкоцитов и лейкоцитов с малой силой сцепления в 1,6 раза по сравнению с ложноперирированными животными (табл. 4).

Обсуждение результатов

Основную роль в формировании ХВННК у пациентов играют гемодинамические нарушения, вызванные повышенным давлением в венозном русле [3, 5, 15]. В условиях воспроизводимой нами модели ХВННК венозная гипертензия является

одним из ключевых факторов патогенеза и сохраняется в течение 14 суток, что свидетельствует о стабильности модели.

При исследовании изменения объема конечности установлено, что более выраженные изменения проявляются на ранних этапах после окклюзии. Снижение объема конечностей на 14-е сутки по сравнению с 7-ми может быть вызвано как перераспределением жидкой части крови в прилегающие ткани, так и развитием артериоловеноулярных анастомозов, отмеченным рядом авторов [4, 5, 9].

В свою очередь, перераспределением жидкой части крови из сосудистого русла в ткани (происходящим со временем) можно объяснить развитие отека мышечной ткани на 14-е сутки, что мы наблюдали в увеличении интерстициального пространства и частичном уменьшении объема стоп задних лап у крыс. Переходу жидкости, видимо, способствуют венозная гипертензия, воспаление и оксидантный стресс, а также нарушение механических свойств сосудов и повышение проницаемости капилляров [3, 4, 5, 9, 14, 18].

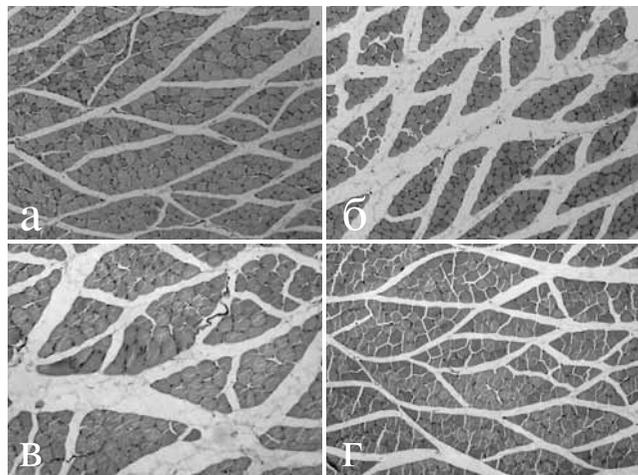


Рис. Мышцы голени крыс. а и б – соответственно, ложнооперированные животные и животные с частичной окклюзией поллой вены на 7-е сутки; в и г – соответственно, ложнооперированные животные и животные с частичной окклюзией поллой вены на 14-е сутки. Отек интерстициального пространства. Окраска гематоксилином и эозином, х 150.

Одним из факторов патогенеза ХВННК является активация лейкоцитов и взаимодействие их с эндотелием сосудов, что рассматривается как элемент воспаления [3, 5, 7, 17]. Гипотеза лейкоцитарной агрессии показана на модели артерио-венозного анастомоза и при окклюзии брыжеечной вены [8, 16]. На предлагаемой нами модели частичной окклюзии каудальной поллой вены также выявлено повышение адгезионной активности лейкоцитов, что может свидетельствовать о развитии воспалительных процессов. Поэтому с точки зрения формирования ХВННК, наиболее характерные изменения показателей наблюдали на 14-е сутки. Патологические изменения в данный временной период касались как сосудистого русла, так и прилегающих тканей и клеток крови.

Таким образом, предлагаемая модель хронической венозной недостаточности нижних конечностей воспроизводит ряд характерных факторов патогенеза и клинических проявлений заболевания у пациентов и может использоваться в экспериментах по оценке активности флеботропных средств.

Таблица 3

Отношение площади интерстициального пространства к стандартной площади ткани (%) на гистологических препаратах мышцы голени у ложнооперированных крыс (ЛО) и крыс с частичной окклюзией поллой вены (ОВ) на 7-е и 14-е сутки

Группа животных	7-е сутки	14-е сутки
ЛО, n=5	33,7±1,2	32,2±1,3
ОВ, n=5	35,1±1,4	40,0±1,2*

* – p<0,05 по сравнению со значениями ложнооперированных животных.

Таблица 4

Адгезионная способность лейкоцитов (%) у ложнооперированных крыс (ЛО) и крыс с частичной окклюзией поллой вены (ОВ) на 14-е сутки

Группа животных	Неадгезировавшие лейкоциты и лейкоциты с малой силой сцепления, %	Лейкоциты со средней силой сцепления, %	Лейкоциты с большой силой сцепления, %
ЛО, n=7	60,3±5,2	22,4±2,7	17,4±6,1
ОВ, n=7	37,6±4,1*	20,3±3,5	42,7±4,6*

* – p<0,05 по сравнению со значениями у ложнооперированных животных.

Выводы

1. Ограничение кровотока в каудальной поллой вене проксимальнее правой почечной вены приводит к стабильной венозной гипертензии.
2. Частичная окклюзия каудальной поллой вены проксимальнее правой почечной вены сопровождается увеличением объема конечности, отеками явлениями в мышечной ткани, повышенной адгезионной активностью лейкоцитов, которые являются характерными клиническими проявлениями и патогенетическими звеньями ХВННК у человека.

Список литературы

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. – Томск: Изд-во Том. ун-та. 1992:264 с.
2. Кириенко А.И., Григорян Р.А., Золотухин И.А. Современные принципы лечения хронической венозной не-

достаточности // Consilium medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2003. Т. 5. № 6, С. 361-366.

3. Ларионов М.В., Обыденов С.А., Хафизьянова Р.Х. Патогенез развития хронической венозной недостаточности и основные направления лечебной тактики // Казанский медицинский журнал. 2004. Т. 85. № 6. С. 433-436.
4. Поташов Л.В., Амосов В.И., Лапенкин С.В., и др. Патогенетические основы развития варикозной болезни вен нижних конечностей по данным динамической радионуклидной флебографии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005. Т. 4. С. 13-19.
5. Савельев В.С. Флебология. М: «Медицина». 2001. 660 с.
6. van Bemmelen S.P., Hoynck van Papendrecht A.A., Hodde K.C., Klopffer P.J. A study of valve incompetence that developed in an experimental model

- of venous hypertension // Archives of surgery. 1986. № 121. P. 1048-1052.
7. **Bergan J.** Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency // Annals of Vascular Surgery. 2007. № 21. P. 260-266.
 8. **Bergan J.J., Pascarella L., Schmid-Schönbein G.W.** Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension // Journal of Vascular Surgery. 2008. Vol. 47. № 1. P. 183-192.
 9. **Burnand K.G., Clemenson G., Whimster I., et al.** The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb // The British journal of surgery. 1982. № 69. P. 41-44.
 10. **Dalsing M.C., Ricotta J.J., Wakefield T., et al.** Animal models for the study of lower extremity chronic venous disease: Lessons learned and future needs // Annals of Vascular Surgery. 1998. Vol. 12. № 5. P. 487-494.
 11. **Jones G.T., Grant M.W., Thomson I.A., et al.** Characterization of a porcine model of chronic superficial varicose veins // Journal of Vascular Surgery. 2009. Vol. 49. № 6. P. 1554-1561.
 12. **Jones G.T.** Animal models in chronic venous disease // Medicographia, Vol. 30, № 2, p. 154-156. 2008.
 13. **Mege J., Eon B., Saux P., et al.** Inhibition of granulocyte adhesion by pentoxifylline and analogues: Effect on leukocyte function // Proceedings of the workshop, France. 1989. P. 17-23.
 14. **Ojdana D., Saftejko K., Lipska A., et al.** The inflammatory reaction during chronic venous disease of lower limbs // Folia Histochemica et Cytobiologica. 2009. Vol. 47. № 2. P. 185-189.
 15. **Pascarella L., Penn A., Schmid-Schönbein G.W.** Venous hypertension and the inflammatory cascade: major manifestations and trigger mechanisms // Angiology. 2005. Vol. 56 № 1. P. 3-10.
 16. **Pascarella L., Schmid-Schönbein G.W., Bergan J.** An animal model of venous hypertension: The role of inflammation in venous valve failure // Journal of Vascular Surgery. 2005. № 41. P. 303-311.
 17. **Takase S., Bergan J.J., Schmid-Schönbein G.W.** Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency // Annals of Vascular Surgery. 2000. № 14. P. 427-435.
 18. **Weingarten M.S.** State of the art treatment of chronic venous disease // Clinical Infectious Diseases. 2001. Vol. 32. № 6. P. 949-954.

Model of chronic venous insufficiency in hind limbs

**M.B. Plotnikov, I.S. Ivanov, A.V. Sidekhmenova,
O.I. Aliev, T.I. Fomina, L.A. Ermolaeva**

The purpose of this research is the development of chronic venous model insufficiency in lower limbs of Wistar rats. Blood flow limitation in caudal vena cava just below the right renal vein leads to stable venous hypertension, accompanied by increase of volume of the hind limbs and high adhesive activity of leucocytes. The offered model of chronic venous insufficiency of hind limbs is not labour-consuming and reproduces number of characteristic pathogenetic factors of chronic venous insufficiency in people.

Key words: model of chronic venous insufficiency, interstitial edema, venous pressure, adhesion of leucocytes.

Современные экспериментальные модели депрессии

**Н.А. Язуина, Ю.К. Комлева, А.Б. Салмина, М.М. Петрова, Г.А. Морозова,
Н.А. Малиновская, Г.Е. Герцог**

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Контактная информация: Язуина Нина Анатольевна, nina.a.k.85@mail.ru

В настоящем обзоре рассмотрены основные экспериментальные модели депрессии и методы оценки депрессивного поведения лабораторных животных. Животные модели достаточно перспективны для понимания психопатологии, но не как отклонений поведения, а как последовательности психологических процессов, подчиняющихся определенным законам. Создание моделей депрессии переживает период расцвета. Существует несколько моделей депрессии: хронического непредсказуемого стресса, стресса раннего периода жизни, социального стресса, выученной беспомощности, водно-иммерсионная модель. Многие из них опираются на определенные манипуляции с поведением животного, которые имеют известные биологические последствия. Изучение моделирования депрессии и поведения лабораторных животных при депрессии позволяет понять природу психопатологии у человека.

Ключевые слова: депрессия, модель хронического непредсказуемого стресса, модель стресса раннего периода жизни, модель социального стресса, модель выученной беспомощности, водно-иммерсионная модель.

Депрессия является одной из актуальных проблем современности, считаясь самым распространенным психическим заболеванием. От 45 до 60% всех самоубийств на планете совершают больные депрессией [1]. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, к 2020 году депрессия выйдет на первое место в мире среди всех заболеваний, обогнав инфекционные и сердечно-сосудистые. Депрессия — это психическое расстройство, характеризующееся «депрессивной триадой»: снижением настроения и утратой способности переживать радость, нарушениями мышления, двигательной заторможенностью. Ею страдает 10% населения в возрасте старше 40 лет, из них две трети — женщины. Среди лиц старше 65 лет депрессия встречается в три раза чаще. Общая распространённость депрессии в юношеском возрасте составляет от 15 до 40% [3]. Как известно, депрессия

— это заболевание, которое тяжелым бременем ложится на пациента, его семью, общество в целом, и в не меньшей степени, чем хронические соматические заболевания, препятствует полноценной жизнедеятельности. Вероятность наступления инвалидности у больных депрессией в 1,8 раза выше, чем у пациентов без этого психического расстройства [3].

Патогенез депрессии

Патогенез депрессий, рассматриваемый с системных позиций, включает в себя как морфофункциональный (нейро-анатомический, нейрофизиологический, нейрохимический), так и патопсихологический компоненты.

Более 40 лет доминировала моноаминовая теория развития депрессии, согласно которой депрессия связана с дефицитом одного из биогенных аминов: серотонина, норадреналина или дофамина (рис. 1).