

- 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., Safiejko 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).

Серотонин рассматривался как основной биогенный амин, обеспечивающий тимоаналептический эффект, противотревожное действие, влияние на пищевое и сексуальное поведение. В настоящее время считается, что дофамин принимает участие в регуляции моторной и целого ряда поведенческих реакций [5]. Моноаминовая гипотеза подтверждается тем, что многие антидепрессанты имеют общий механизм действия, т.е. блокируют обратный захват или ферментную оксидацию моноаминов [18].

Помимо классической моноаминовой теории депрессии, разрабатываются еще несколько подходов к изучению патогенеза [5, 17], включая оценку дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы и исследование анатомических и структурных изменений в гиппокампе и других отделах мозга при депрессии. Известно, что на вероятность развития депрессии влияют особенности экспрессии генов, кодирующих переносчик серотонина (5HTT/SLC6A4), ре-

цептор серотонина 2A (HTR2A), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), триптофангидроксилаза (TPH2).

Кровь, моча и спинномозговая жидкость (ликвор) являются потенциальными источниками для идентификации биомаркеров депрессии. В крови и мозге при генетической модели депрессии, модели хронического непредсказуемого стресса и у пациентов с депрессией найдены следующие молекулы-биомаркеры: MARCKS, MAF, FAM46A, NAGA, UBE3A, CD59, ATP11C, RAPH1, SCAPER/ZNF291, TLR7 и IGSF4A/CADM1. Гены, кодирующие эти белки, принадлежат к трем функциональным категориям: участвующие в транскрипции, развитии нервной системы и в патогенезе нейродегенерации [29]. Картина еще более усложняется при сравнении величины влияния генов и образа жизни на вероятность развития болезни. Несмотря на эти препятствия, область психиатрической генетики стремительно развивается, и несколько новых техноло-

гических достижений (например, открытие целого генома) в ближайшее время будет доступно для крупномасштабных исследований. Важно помнить, что генетическая информация будет носить только дополнительный характер, т.к. сумма внутренних и внешних факторов способствует и влияет на развитие психических заболеваний [23, 24, 30, 34].

Кроме того, психологические факторы и стрессовые события, соматические заболевания, сопровождающиеся увеличением концентрации факторов роста, провоспалительных цитокинов, гормонов, могут вызывать морфологические и функциональные изменения в головном мозге, ассоциированные с развитием депрессии [31]. Эти изменения касаются нейротрансмиттерных и нейроэндокринных систем, регулирующих адаптивные реакции, таких как ГГН-система, глутаматергическая система [26], нейротрофические факторы [13]. Все эти системы, так или иначе, влияют на нейропластичность головного мозга, т.е. способность функционально и структурно адаптироваться к стимулам. Нейропластичность тесно сопряжена с синаптогенезом и элиминацией синапсов, нейрогенезом и апоптозом. Регионы головного мозга, нарушения пластичности и сопутствующие структурные изменения которых связаны напрямую с депрессией, включают гиппокамп, миндалину и префронтальную кору [13]. Гиппокамп давно рассматривается как область контроля над настроением, памятью, концентрацией внимания и обучением. Миндалевидное тело участвует в регуляции эмоций, страха, тревоги и агрессивности. Префронтальная кора отвечает за функции кратковременной памяти, принятия решений и инициативы [22].

В опытах на лабораторных животных (мыши, крысы, хомячки, низшие приматы

такая) показано, что в ситуациях хронического болевого, эмоционального или социального стресса (являющихся экспериментальными моделями депрессии) статистически достоверно уменьшается объем гиппокампа (до 10%, как и у больных депрессией), в зубчатой извилине (gurgus dentata) снижается число гранулярных клеток, а в полях CA1 и CA3 гиппокампа уменьшаются размеры тел пирамидных клеток и развивается атрофия их апикальных дендритов (до 50% длины) и дендритных шипиков, что ведет к нарушению нормального функционирования лимбической системы и ее связей с другими отделами мозга [2]. Изменения в этих структурах головного мозга, связанные с депрессией, включают уменьшение объема, особенно в гиппокампе и префронтальной коре [32, 33], размера и плотности нейронов [9], плотности глии [16, 28, 33], нарушение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы [11]. Считается, что нарушения в указанных структурах головного мозга влияют на эмоции, настроение, память, когнитивные функции, что может приводить к развитию симптомов, типичных для депрессии [13].

Разработка новых адекватных моделей депрессии на животных является актуальной задачей современной нейробиологии, нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Современные модели депрессии на животных должны иметь некоторые нарушения функционирования центральной нервной системы, характерные для данного заболевания, которые возвращаются к норме при длительном приеме антидепрессантов [21].

Критерии оценки моделей на животных

1. Надежность – свойство модели, основанное на повторяемости направленно-

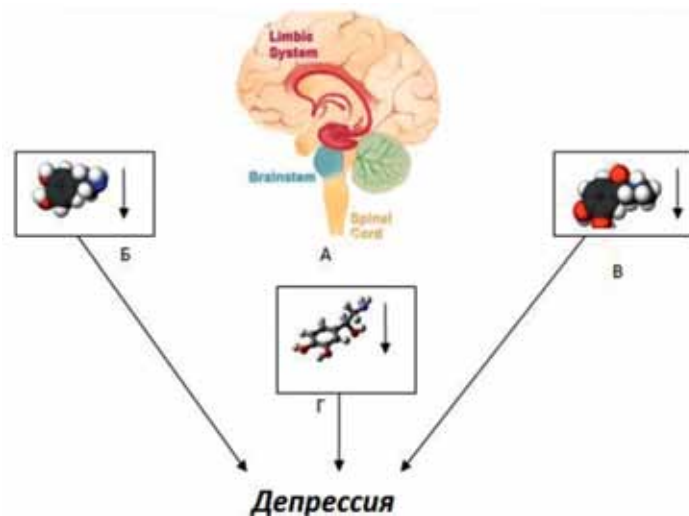


Рис. 1. Классическая моноаминовая теория депрессии.

А – лимбическая система головного мозга; Б – дофамин; В – адреналин; Г – норадреналин.

сти результатов у разных экспериментаторов, в разное время суток и года, а также в измененных условиях эксперимента.

2. Валидность – правомочность ее использования для адекватного моделирования соответствующей патологии:

- Face validity – поведенческие и эндокринные характеристики модели должны напоминать симптоматику моделируемой патологии.
- Etiological validity – этиология феномена в модели на животном и состоянии человека должны быть идентичны.
- Construct validity – модель должна воспроизводить механизмы патологии, т.е. согласоваться с существующими представлениями о механизме патологии.
- Predictive validity – фармакологические воздействия должны сходным образом влиять на характеристики модели и на симптоматику патологии.

3. Обоснованность.

4. Биоэтичность.

Обоснованность и надежность являются основными критериями оценки моделей на животных [19]. Наличие надежных и воспроизводимых экспериментальных систем имеет важное значение для научных исследований [15].

Классификация животных моделей депрессии [14]

Виды моделей:

1) модели повреждения:

- генетическая модель: трансгенные или нокаутные животные;
 - модель удаления обонятельных луковиц.
- 2) модели стресса:
- острый стресс – водно-иммерсионная модель, модель «выученной беспомощности»;
 - хронический стресс – хронический

непредсказуемый стресс;

3) социальные модели:

- модель стресса раннего периода жизни;
- модель социальной изоляции.

Модели повреждения.

Генетические модели депрессии на животных

Генетически модифицированные животные в настоящее время широко используются в качестве моделей для изучения патологии ЦНС человека, в том числе депрессии и тревоги. Для понимания генетической основы при депрессии изучаются генетические локусы у животных и людей. При исследовании генетических моделей детской депрессии на крысах линий Flinders Sensitive Line, Wistar Kyoto и Sprague-Dawley в препубертатном возрасте выраженные симптомы детской депрессии отмечаются у крыс линий Flinders Sensitive Line и Wistar Kyoto. Поведенческие и физиологические особенности генетических моделей депрессии на крысах линии Wistar Kyoto имеют зеркальное отражение по отношению к симптомам у пациентов с депрессией [29]. Нокаутные животные моделируют роль отдельных генов в механизме нарушений поведения и чувствительности к антидепрессантам. Мыши, нокаутные по следующим генам, предложены как модели депрессии: гены, кодирующие компоненты серотонинергической системы (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₇, SERT); норадренергической системы (D β H, α 2A, α 2C, NET); MAO (MAO-A, MAO-B); опиатной системы (μ -рецептор, дельта опиоид рецептор); ГАМК (ГД, ГАМКВ); глутаматергической системы (NMDA δ 4 субъединица, mGluR7) и еще, по крайней мере, 25 других генов [8].

Достоинства и недостатки генетических моделей отражены в табл.

Модель удаления обонятельных луковиц

Удаление обонятельных луковиц является признанной моделью депрессии, которая была исследована, в основном, на крысах [20]. Обонятельная система крыс является частью лимбической, в которой миндалина и гиппокамп формируют эмоциональную память и компоненты поведения. Тем не менее, потеря обоняния, связанная с удалением обонятельных луковиц, не является основным фактором, влияющим на отклонения в поведении животного, как периферически индуцированная аносмия не вызывает те же изменения в поведении. Считается, что удаление обонятельных луковиц вызывает дисфункцию коры, гиппокампа, миндалины, и это лежит в основе поведенческих и других изменений. Таким образом, модель удаления обонятельных луковиц у крыс позволяет изучать активность антидепрессантов и взаимосвязь между структурами лимбической системы, которые также являются дисфункциональными у пациентов с депрессией.

Достоинства и недостатки модели удаления обонятельных луковиц (табл.).

Стресс для моделирования депрессии на животных

Стресс является основным этиологическим фактором риска возникновения депрессии [12]. По этим причинам многие модели депрессии пытаются воспроизвести некоторые основные компоненты депрессивного расстройства под воздействием острого, подострого или хронического стресса.

В водно-иммерсионной модели депрессии создается неконтролируемая или

неизбежная ситуация. Для этого крыс помещают в узкие пеналы, зафиксированные на общей платформе, которую ставят в ванну с водой так, чтобы крысы были погружены в нее до головы в положении на спине. В таком положении крысы остаются в прохладной воде (+16 °C) на протяжении 1 ч, после чего их тщательно высушивают и переносят в теплые жилые клетки. В условиях неизбежной ситуации только пассивные крысы формируют психопатологию, по своим критериям соответствующую посттравматическому стрессовому расстройству [6].

В качестве экспериментальной модели эндогенной депрессии используется парадигма «выученная беспомощность». В классических опытах при пропускании электрического тока через металлический пол остается «островок безопасности». В опытах М. Селигмана (1975) на первом этапе создавались условия, в которых у животного не было никакого пути спасения от регулярно повторяющихся ударов тока, в результате чего создавалась реакция капитуляции, отказа от безуспешных попыток избежать болезненного наказания. Более того, на втором этапе опыта, при помещении обученного подобным образом животного в новую обстановку, в которой имелся «островок спасения», оно не делало никаких попыток избавиться от наказания – срабатывал выработанный ранее стереотип пассивного реагирования. У животных в парадигме «выученная беспомощность» развивается устойчивое депрессивно-подобное состояние, характеризующееся двигательной ретардацией и повышенной тревожностью. Опыт неконтролируемых последствий у животных и людей закономерно приводит к пессимизму и депрессии, к снижению стремления предотвратить трудные

ситуации или активно овладевать ими [12]. Модель «выученной беспомощности» позволяет моделировать некоторые аспекты депрессии [19].

В модели хронического непредсказуемого стресса стресс создают ежедневными изменениями привычных условий существования: лишение корма, лишение воды, наклон клеток, инверсия светового режима, влажная подстилка, изоляция в течение 24-48 ч. Эффективность этой модели заключается в формировании поведенческих и физиологических изменений, которые имеют аналогию с симптомами депрессии – такие как повышение эмоциональности и тревожности, снижение самоконтроля и изменения в режиме сна, которые реагируют на лечение антидепрессантами [12].

Стресс раннего периода жизни является важным фактором, предрасполагающим к психопатологии у людей. У взрослых животных после стресса в раннем периоде жизни наблюдаются поведенческие отклонения, в том числе повышенная тревожность и страх, снижение двигательной активности, уменьшение социальной мотивации, снижение гедонистического ответа, сна и аппетита, эндокринные и нейрохимические изменения. Суть модели стресса раннего периода жизни заключается в отнятии детенышей от матери со 2-го по 15-й дни постнатального периода на 3 ч. в условия инкубатора. Эта модель депрессии особенно важна для понимания психологических проблем сирот, воспитываемых в среде с недостаточным уровнем стимуляции. Более поздние исследования психофизиологических реакций детенышей, отделенных от своих матерей, привели к пониманию поведенческих и социальных факторов, корректирующих и смягчающих напряженность и тревогу, вызван-

ную разлукой маленьких детей с их матерями [25, 27].

Социальный стресс представляет собой важный тип несчастья у многих видов и, как полагают, играет важную роль в развитии депрессии у человека. Для формирования депрессии у самцов мышей используется модель сенсорного контакта. Животных попарно помещают в экспериментальные клетки, разделенные пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, позволявшей видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга (сенсорный контакт), но предотвращавшей физическое взаимодействие. Ежедневно во второй половине дня (15.00-17.00) убирают перегородку, что приводит к межсамцовым конфронтациям. Во время первых 2-3 тестов выявляют победителей (агрессоров) и особей, терпящих поражения (побежденные, жертвы) при взаимодействии с одним и тем же партнером. В дальнейшем после теста побежденного самца пересаживают в новую клетку к незнакомому агрессивному партнеру, сидящему за перегородкой. Если интенсивные атаки со стороны нападающей особи во время агрессивных столкновений длились более 3-х мин., взаимодействие самцов прекращают, вновь устанавливая между ними перегородку. В экспериментальной модели социального поражения на грызунах используются конфликтная ситуация, в результате этого одно животное приобретает доминирующий статус, а другое, в конечном итоге, – побежденного [7, 12].

Следует отметить, что наиболее приближенными к проявлениям у людей являются модели стресса раннего периода жизни, социального поражения и хронического непредсказуемого стресса. Эти модели считаются более натуралистическими в индукции депрессивно-подобного состояния. Но, к сожалению, пока ни

Сравнительная характеристика моделей депрессии

Модель	Недостатки	Достоинства
Генетические модели депрессии	- активация компенсаторных механизмов при генетической манипуляции; - нокауты по некоторым генам не жизнеспособны; - не учитываются дополнительные факторы, определяющие формирование патогенеза депрессии	- позволяет исследовать значение отдельного гена; - влияние нокаута на поведение в общем совпадает с эффектами антагонистов; - позволяет выявить молекулярные механизмы действия препаратов и идентифицировать молекулы-мишени
Модель удаления обонятельной луковицы	- потеря обоняния, связанная с удалением обонятельных луковиц, не является основным фактором, влияющим на отклонения в поведении животного	- позволяет исследовать взаимосвязь между структурами лимбической системы и активность антидепрессантов
Водно-иммерсионная модель	- может дать ложноположительные результаты препаратов, которые повышают двигательную активность и, соответственно, уменьшают неподвижность (например, амфетамин); - неравномерно различается острый от хронического эффект антидепрессантов	- позволяет исследовать действия антидепрессантов на продолжительность неподвижности крыс и мышей в зависимости от дозы
Модель выученной беспомощности	- низкая воспроизводимость и актуальность индукционных методов	- животные, которые беспомощны в этой модели, показывают некоторые особенности, которые имеют сходство с человеческой депрессии, в том числе снижение двигательной активности, потеря веса, нарушения сна, снижение мотивации, и увеличение стрессовых гормонов; - имеет хорошую прогностическую валидность; - позволяет исследовать эффективность антидепрессантов
Модель хронического непредсказуемого стресса	- прогностическая валидность усиливается по ходу времени; - общее отсутствие эффективности депрессантов	- более натуралистическая в индукции депрессивно-подобного состояния; - хорошая прогностическая валидность
Модель социального стресса	- чувствительна к длительному, а не к короткому лечению антидепрессантами	- более натуралистическая в индукции депрессивно-подобного состояния; - социальное поражение оказалось полезным для определения молекулярных механизмов, которые могут вызвать стабильные изменения в ЦНС; - животные могут быть идентифицированы как восприимчивые или устойчивые к воздействию социального поражения, указывающие дальнейшие значения социальных моделей поражения для исследования субстратов индивидуальной уязвимости
Модель стресса раннего периода жизни	- тревожно-депрессивные расстройства развиваются у взрослого животного	- более натуралистическая в индукции депрессивно-подобного состояния; - стабильность фенотипических изменений этой модели дает возможность изучить механизмы, включая экспрессию генов, связанных с расстройствами настроения; - важна для понимания психологических проблем сирот, воспитываемых в среде с недостаточным уровнем стимуляции

одна из моделей не повторяет депрессию, наблюдаемую у больных депрессий.

Фенотипирование экспериментальных животных с моделью депрессии

Оценка нейropsychического статуса экспериментальных животных является одним из основных подходов к подтверждению эффективности модели. Для оценки поведения животного при моделировании депрессии используются следующие тесты: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», вынужденного плавания, подвешивания за хвост, гедонистической чувствительности и гипонеофагии.

Тест «открытое поле» заключается в исследовании двигательного компонента ориентировочной реакции и эмоциональной реактивности животных. Тест предназначен для изучения поведения грызунов в новых (стрессогенных) условиях. Животное помещают внутрь арены. Важно помнить, что поведение в первые 2-4 мин. связано с такими эмоциональными факторами как внезапность, необычность и новизна. Регистрируемые параметры: горизонтальная двигательная активность, вертикальная двигательная активность, груминг, обнюхивание/обследование отверстий, дефекация, моторные нарушения. «Эмоциональные» животные – высокий уровень дефекации и низкая подвижность, а «неэмоциональные» животные – низкий уровень дефекации и высокая подвижность. Показатели высокой тревожности: частые и длительные эпизоды замирания, низкая подвижность и редкие стойки, избегание центральной части арены, высокий уровень дефекации, длительный груминг [4].

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» является одним из общеприня-

тых тестов для оценки тревожного состояния особей. Поведение крыс исследуют в крестообразной установке, состоящей из двух открытых «рукавов» 50х10 см и двух закрытых «рукавов» 50х10 см, расположенных перпендикулярно друг другу. Высота над полом – 1 м. Животное помещают в центр лабиринта. Оцениваемые параметры: время пребывания в закрытых и открытых «рукавах»; количество заходов в закрытые и открытые «рукава»; длительность нахождения в центре, число переходов. Продолжительность теста составляет 3 мин. Тест позволяет оценить тревожность и параметры оценки риска; исследовательскую активность; эмоциональное состояние; двигательную активность [4].

Тест вынужденного плавания (Порсолта) отражает состояние депрессии. При тестировании крысы или мыши опускаются в металлический цилиндр, заполненный на две трети водой (температура +24°C). Длительность теста составляет 3 мин, в течение которых регистрируется поведение животных. Поведенческими показателями служат латентность первого «зависания», а также суммарное время неподвижности (иммобильности) и количество движений, направленных на освобождение от воды. Под иммобильностью подразумевается полное отсутствие плавательных движений при пассивном удержании животного на воде [12]. Тест подвешивания за хвост предназначен для изучения депрессивного поведения лабораторных животных. Мышь или крысу подвешивают за хвост на лейкопластыре, на расстоянии 1,5 см от кончика, а расстояние от пола до носа животного составляет 10 см. Оценивается латентный период иммобильности, суммарная иммобильность в течение 6 мин. Снижение длительности иммобильности у животных

опытных групп по сравнению с контролем расценивается как антидепрессивный эффект [12]. Этот тест получил широкое распространение в экспериментальной нейрофармакологии при разработке препаратов с антидепрессивным действием.

Тест гедонистической чувствительности. Потребление раствора сахарозы – показатель гедонистического поведения. Крысы, ранее привыкшие к сахарозе, как правило, отдают предпочтение питьевой сахарозе по сравнению с водой в бутылке. Регистрируемые параметры: потребление раствора сахарозы и воды за сутки на грамм массы тела одного животного или на общую массу животных. Снижение потребления раствора сахарозы только в сумме с другими симптомами, характерными для этого психоэмоционального расстройства, может свидетельствовать о развитии депрессии у животных [7].

Тест гипонеофагии заключается в том, что животному дают новый корм в новой среде. Время регистрации 2-5 мин. Оценивают следующие показатели: латентный период взятия в лапы корма и количество съеденного корма. В качестве нового корма можно использовать орехи, сладкую кукурузу, тыквенные семечки и другие продукты. Животное после теста необходимо помещать в новую клетку, т.к. существует «социальная передача пищевых предпочтений». Этот тест хорошо реагирует на анксиолитические эффекты бензодиазепинов, барбитуратов и антидепрессантов [10, 12].

Разработка новых адекватных моделей депрессии и методов фенотипирования животных с этими моделями – важное направление современной нейробиологии, психиатрии и нейрофармакологии. От достижения успеха в этом направлении во многом зависит результативность исследований по изучению

молекулярного патогенеза депрессии и разработке новых эффективных методов ее терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (Соглашение № 8061, 2012-2013 гг.).

Список литературы

1. **Балукова Е.В.** Депрессия как фактор риска соматической патологии // Психиатрия. 2008. № 3. С. 36-43.
2. **Изнак А.Ф.** Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7. № 1. С. 24-27.
3. **Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д.** Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. 2005. № 8. С. 38-44.
4. **Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н.** Экспериментальные модели поведения // Естественные науки. 2009. Т. 27. № 2. С. 140-152.
5. **Тювина Н.А.** Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. Т. 11. № 4. С. 35-38.
6. **Шалыпина В.Г., Вершинина Е.А., Ракицкая В.В., Рыжова Л.Ю., Семенова М.Г., Семенова О.Г.** Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс Виста в водно-иммерсионной модели депрессии // Журнал высшей нервной деятельности. 2006. Т. 56. № 4. С. 543-547.
7. **Bondar N.P., Kovalenko I.L.,**

- Avgustinovich D.F., Kudryavtseva N.N.* Influence of experimental context on the development of anhedonia in male mice imposed to chronic social stress. // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova. 2008. Vol. 58. № 2. P. 238-246.
8. *Canavello P.R., Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C., Cachat J.M., Kalueff A.V.* Genetic Animal Models of Depression // Neuromethods. 2009. Vol. 44. № 24. P. 191-200.
 9. *Cotter D., Mackay D., Landau S.* Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2001. № 58. P. 545-553.
 10. *Deacon Rob M.J.* Hyponeophagia: A Measure of Anxiety in the Mouse // Journal of Visualized. 2011. Vol. 51. P. 1-4.
 11. *Drevets W.C., Price J.L., Bardgett M.E., et al.* Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma Cortisol levels // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. Vol. 71. № 3. P. 431-447.
 12. *Duman C.H.* Models of Depression // Vitamins and Hormones. 2010. Vol. 82. № 10. P.1-21.
 13. *Duman R.S., Monteggia L.S.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 59. № 12. P. 1116-1127.
 14. *Fuchs E., Eberhard Fuchs.* Clinical Neurobiology Laboratory, German Primate Center, Göttingen, Germany; Department of Neurology, Medical School, University of Göttingen, Germany; Flügge G.. Experimental animal models for the simulation of depression and anxiety // Dialogues Clin. Neurosci. 2006. Vol. 8. № 3. P. 323-333.
 15. *Geyer M.A., Markou A., Bloom F.E., Kupfer D.J.* Animal models of psychiatric disorders // Psychopharmacology: the fourth generation of progress. 1995. P. 787-798.
 16. *Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L.* Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes // Biol. Psychiatry. 2004. № 55. P. 563-569.
 17. *Hindmarch I.* Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods // Eur. Psychiatry. 2002. Vol. 17. P. 294-299.
 18. *Hirschfeld R.M.* History and evolution of the monoamine hypothesis of depression // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61. P. 4-6.
 19. *Hitzemann R., Ph.D.* Animal Models of Psychiatric Disorders and Their Relevance to Alcoholism // Alcohol Research & Health. 2000. Vol. 24. № 3. P. 149-158.
 20. *Jarosik J., Legutko B., Unsicker K., Halbach O.* Antidepressant-mediated reversal of abnormal behavior and neurodegeneration in mice following olfactory bulbectomy // Exp. Neurol. 2007. Vol. 204. № 1. P. 20-28.
 21. *Jesberger J.A.* Animal models of depression: Parallels and correlates to severe depression in humans // Biological Psychiatry. 1985. Vol. 20. № 7. P. 764-784.
 22. *Kasper S.* Neuroplasticity and the treatment of depression // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2006. Vol. 2. P. 14-20.
 23. *Lakhan S.E., Vieira K., Hamlat E.* Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse // International Archives of Medicine. 2010. Vol. 3. № 1. P. 1-6.
 24. *Lohoff F.W.* Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder // Curr. Psychiatry Rep. 2010. Vol. 12. № 6. P. 539-546.
 25. *Marmendal M., Roman E., Peter Eriksson C. J., Nylander I., Fahlke C.* Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring // Developmental Psychobiology. 2004. Vol. 45. № 3. P. 140-152.
 26. *McEwen B.S., Chattarji S.* Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine // Eur. Neuropsychopharmacol. 2004. Vol. 14. P. 497-502.
 27. *McKinney W.T.* Overview of the past contributions of animal models and their changing place in psychiatry // Neuropsychiatry. 2001. Vol. 82. № 10. P. 68-78.
 28. *Ongur D., Drevets W.C., Price J.L.* Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 13290-13295.
 29. *Pajer K., Andrus B.M., Gardner W., Lourie A., Strange B., Campo J., Bridge J., Blizinsky K., Dennis K., Vedell P., Churchil G.A., Redei E.E.* Discovery of blood transcriptomic markers for depression in animal models and pilot validation in subjects with early-onset major depression // Transl. Psychiatry. 2012. Vol. 2. P. 2-10.
 30. *Savitz J.B., Drevets W.C.* Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates // Neuroscience. 2009. Vol. 164. № 1. P. 300-330.
 31. *Schmidt H.D., Shelton R.C., Duman R.S.* Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol. 36. P. 2375-2394.
 32. *Sheline Y.I., Mittle B.L., Mintum M.A.* The hippocampus and depression // Eur. Psychiatry. 2002. Vol. 17. P. 300-305.
 33. *Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintum M.A., et al.* Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. P. 5034-5043.
 34. *Zubenko G.S., Hughes H.B.* Replacement of homologous mouse DNA sequence with pathogenic 6-base human CREB1 promoter sequence creates murine model of major depressive disorder // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2011. Vol. 156. № 5. P. 517-531.

Current experimental models of depression

N.A. Yauzina, Yu.K. Komleva, A.B. Salmina, M.M. Petrova, G.A. Morozova, N.A. Malinovskaya, G.E. Gertsog

This review covers basic fundamental models of experimental modeling of depression and methods of experimental modeling of behavioral alterations. Animal models are promising enough for the understanding of psychopathology, but not as a deviations of behavior, as well as a series of psychological processes that obey certain laws. Creating models of depression is experiencing a period of prosperity. There are several models of depression: chronic mild stress model, social conflict model, learned helplessness model, water-immersion model. Many of them are based on some manipulation of the animals behavior, which have known biological effects. The investigation of the behavior of laboratory animals and modeling of depression allows detail characteristic features of psychopathology in humans.

Key words: depression, chronic mild stress, early-life stress model, social conflict model, learned helplessness model, water-immersion model.