

Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных

В.Ц. Болотова¹, В.А. Крауз¹, Е.Б. Шустов²

¹ – ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия МЗ РФ», Санкт-Петербург

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: Болотова Вера Цезаревна, vera.bolotova@pharminnotech.com

Целью настоящего исследования является статистический анализ модели экспериментального невроза у лабораторных животных. Проанализированы типичные модели невроза, показаны их достоинства и недостатки. Изучена динамика показателей эмоционального состояния животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) в разные сроки формирования невротоподобного состояния. Количественная оценка невротизации животных учитывает как бальную оценку показателей теста ПКЛ, так и выраженность поведенческих признаков невроза. Разработана методика оценки выраженности признаков экспериментального невроза у лабораторных животных. Установлено, что для формирования экспериментального невроза у крыс наиболее оптимальным является весенне-летний период. Биомедицинская модель экспериментального невроза может быть использована для проведения доклинических исследований по изучению эффективности новых антиастенических средств.

Ключевые слова: неврозы, биологическое моделирование, лабораторные животные.

Введение

Одной из наиболее распространённых форм патологии нервной системы являются неврозы. Термин «невроз» применяют для обозначения функциональных расстройств нервной системы. Неврозы относят к «болезням цивилизации» и связывают широкую их распространённость с нарастающей урбанизацией населения, информационными перегрузками, уменьшением доли физического труда в жизни современного человека, воздействием на него неблагоприятных социально-бытовых факторов, многочисленных психотравмирующих ситуаций.

По данным ВОЗ, заболеваемость неврозами в мире за последние 65 лет возросла более чем в 20 раз. Дан-

ные эпидемиологических исследований неврозов свидетельствуют не только о большой медицинской, но и социально-экономической значимости этой проблемы: заболеваемость неврозами достигает 20-30% [1]. Поэтому информативная и статистически корректная биологическая модель формирования невротического состояния является ценным инструментом разработки и доклинической оценки эффективности новых антиневротических средств.

Патогенетические аспекты формирования экспериментальных неврозов. Клиническая картина почти всех форм неврозов включает в себя нарушение сна, эмоционального состояния и вегетативно-висцеральные, пре-

имущественно сердечно-сосудистые, и желудочно-кишечные расстройства. В последнее время все чаще встречаются указания на важную роль в патогенезе неврозов структур лимбико-ретикулярного комплекса, с которым связана основная симптоматика болезни.

Нарушения условно-рефлекторной деятельности после невротизирующих воздействий наблюдали у всех лабораторных животных, но выражались они по-разному: в виде увеличения латентных периодов и нарушения силовых отношений рефлексов с развитием фазовых состояний (уравнительная, парадоксальная, ультрапарадоксальная), снижения или выпадения условных рефлексов и т.п. Четко выявлялась зависимость характера нарушений условно-рефлекторной деятельности от типологических особенностей нервной системы животных. Нарушения эти были длительными и носили, особенно в начале процесса, волнообразный характер: периодическое улучшение без всякой видимой причины вновь сменялось ухудшением. Эти волнообразные изменения состояния вегетативной и рефлекторной нервной деятельности рассматриваются не как проявление начинающейся болезни, а скорее как мобилизация защитных сил организма. При невротических нарушениях, вызванных длительными стрессовыми воздействиями, происходит истощение катехоламиновых систем, что может привести к снижению интенсивности метаболических процессов. Отмечены нарушения всех фаз сна – укорочение продолжительности глубоких фаз сна, увеличение числа пробуждений, его дефектность

и функциональная неполноценность. Были выявлены нейромедиаторные, сосудистые и глионейрональные нарушения, указывающие на развитие в ЦНС гипоксии и снижение скорости локального мозгового кровотока в 2-3 раза [1, 3-5].

Основная масса исследователей придерживается следующей схемы патогенеза неврозов: психоэмоциональный стресс → стимуляция мозговой деятельности; стрессорные реакции → нарушение интегративной деятельности (дезинтеграция нервной деятельности, нарушения поведения и сна) → нарушения вегетативной нервной деятельности, нейромедиаторной активности, эндокринной системы (симпатoadреналовые сдвиги, увеличение выработки дофамина, ваготонии, инсулярные сдвиги) → нарушения метаболизма микроструктур и микроциркуляции → нарушения деятельности внутренних органов и соматической сферы. Формируется порочный круг: гипоксия мозга стимулирует психоэмоциональный стресс и стимулирует деятельность мозга [1, 3, 4, 9].

В условиях экспериментального невроза у лабораторных животных воспроизводятся следующие состояния:

1. Неврозы с преобладанием процессов возбуждения. Развивается в результате ослабления процессов торможения. Его характерными особенностями является:

- постоянное и неадекватное волнение;
- частая агрессия по отношению к другим особям.

2. Неврозы с преобладанием процессов торможения. Данное психическое

состояние является результатом ослабления процессов возбуждения. Характерные особенности течения данного психического состояния проявляются в следующем:

- развитие пассивных оборонительных реакций;
- депрессия;
- сонливость животного.

Для решения задач экспериментальной психофармакологии модели экспериментального невроза должны удовлетворять ряду требований:

- модальности и интенсивности эмоционального состояния животных (хотя бы в условных градациях его выраженности);
- адекватности выполнения нестандартных форм поведения в эмоционально-стрессовой ситуации;
- характера внутригрупповых взаимодействий животного, т.е. состояния адекватности его зоосоциальных контактов;
- вегетативных проявлений, возникающих в условиях эмоциогенной ситуации.

В настоящее время в исследовательской практике встречаются следующие методические подходы к моделированию неврозоподобных состояний у лабораторных животных:

1. Ограничение рефлекса – инстинкта свободы – фиксация в станке, вынужденная гипокинезия (иммобилизационный стресс).

2. Изменение суточного светоритма и ритмов сна, питания и водопотребления (десинхроноз, конфликт афферентных возбуждений).

3. Изменение привычных иерархических отношений (изоляция, зоосоциальный стресс).

4. Астенизация нервной системы (шум, депривация сна, длительные вибрационные воздействия, изменения газового состава вдыхаемого воздуха, вынужденная физическая нагрузка, непривычные температурные или запаховые воздействия и т.п.).

Сравнительная характеристика современных экспериментальных моделей невроза представлена в табл. 1.

Анализ достоинств и недостатков различных методических подходов к экспериментальной невротизации лабораторных животных показал, что при отсутствии дополнительных специальных требований более адекватным задачам психофармакологических исследований можно считать подход, связанный с конфликтом афферентных возбуждений и формированием десинхроноза у лабораторных животных.

Необходимо также отметить, что в литературе нет единого взгляда на информативность различных методик оценки состояния животных в процессе невротизации, а также критерии формирования невроза. О состоянии невроза, как правило, судят на основании качественных признаков, в то время как количественные оценки его выраженности или отсутствуют вообще, или затрагивают только отдельные признаки, но не их совокупность. Не представлены также количественные данные о влиянии на эффективность формирования невроза таких значимых для состояния грызунов факторов как сезонность, пол и возраст лабораторных животных.

Целью настоящего исследования является статистический анализ модели экспериментального невроза у лабораторных животных.

Таблица 1

Сравнительная характеристика моделей невроза ([1, 3, 8, 9])

Модель	Достоинства	Недостатки
Ограничение рефлекса – инстинкта свободы – фиксация в станке, вынужденная гипокинезия (иммобилизационный стресс)	- формирование устойчивого эмоционально-стрессового состояния - приводит к патологии одних и адаптации других регуляторных систем; - позволяет полно интерпретировать результаты; - результаты легко воспроизводимы	- невозможность длительного воздействия на животного; - быстрое формирование адаптационных механизмов
Изменение суточного светоритма и ритмов сна, питания и водопотребления (десинхроноз, конфликт афферентных возбуждений)	- свободная двигательная активность животных; - позволяет полно интерпретировать результаты; - результаты легко воспроизводимы	- медленное развитие процесса; - нарушение воспроизводства потомства; - необходимость дифференцирования эффектов невротизации от нарушений сна и нарушения питания
Изменение привычных иерархических отношений (изоляция, зоосоциальный стресс)	- свободная двигательная активность животных; - феномен доминирования и подчинения; - выделение наиболее жизнеспособных особей; - управленческая иерархия	- воспроизводит невротическую картину не у всех животных; - выраженность невроза относительно слабая; - результаты в разных группах животных трудно воспроизводимы
Астенизация нервной системы (шум, депривация сна, длительные вибрационные воздействия, изменения газового состава вдыхаемого воздуха, вынужденная физическая нагрузка, непривычные температурные или запаховые воздействия и т.п.)	- снижение частоты реакции на исследователя и смены обстановки; - свободная двигательная активность животных; - очень хорошо воспроизводится у кроликов и морских свинок	- требуется дополнительное оборудование для астенизирующих воздействий; - длительность процедуры (4-9 недель); - моделируется на ограниченных видах лабораторных животных; - результаты трудно воспроизводимы

Материалы и методы

Исследование проведено в ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия МЗ РФ» на 20 инбредных крысах, разводимых в питомнике «Рапполово». Протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией организации. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. В эксперименте были использованы белые беспородные крысы-самцы массой 120-180 г, по 10 особей в каждой серии исследования. С целью оценки значимости фактора сезонности, одна серия исследований проводилась в весенне-летний период, вторая – в осенне-зимний.

Хроническая невротизация крыс осуществлялась методом «конфликта афферентных возбуждений». В качестве стрессоров использовали экстероцептивные раздражители: свет электрической лампочки мощностью 300 Вт, звук электрического звонка интенсивностью 60 дБ и электрический ток пороговой величины. Раздражители подавали в соответствии с программой [4], представленной на рис. 1. Базовый цикл предъявления раздражителей длился 8 мин. Время действия каждого раздра-

жителя, применяемого отдельно, а также в сочетании с другими раздражителями, во всех случаях программы было различным, и интервалы между ними были также неодинаковы. Модель экспериментального невроза создавали в течение 1 мес., ежедневно помещая животных на 2 ч в условия стрессового воздействия. Продолжительность исследования составила 30 дней.

Оценку поведенческих реакций у лабораторных животных проводили в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ). Тестирование осуществлялось до начала невротизации (фон), а также ежедневно на протяжении 30 дней периода невротизации. Изменения в поведенческих реакциях животных оценивались как динамика среднегрупповых значений по отношению к фону [2].

В тесте ПКЛ оценивали состояние тревожности животных. Крысу помещали в центр установки, которая состояла из крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом 4-х рукавов длиной 45 и шириной 10 см (высота стенок в закрытых рукавах 10 см): два противоположных открытых, без стенок, и два закрытых, темных. В

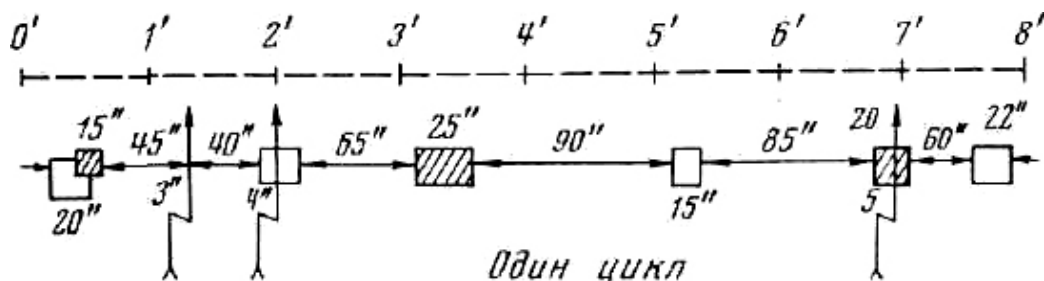


Рис. 1. Схема программы стрессового невротизирующего воздействия («конфликт афферентных возбуждений»). Обозначения: белые фигуры – свет; заштрихованные – звук; стрелка – электрический ток.

центре расположенных крест-накрест рукавов лабиринта находится открытая площадка размером 10x10 см. Исследования проводились при обычном освещении в течение 3 мин. Тест позволяет оценить уровень тревожности животных под влиянием длительного стресса. В течение эксперимента определяли время, проведенное животными в открытых и закрытых рукавах, число заходов в открытые и закрытые рукава, количество свешиваний и выглядываний с открытого рукава, количество стоек, груминг, время нахождения на центральной площадке, латентный период первого захода в открытый рукав, число уринаций и дефекаций. Кроме того, во время выполнения теста фиксировались случаи «нестандартного» поведения животных, которые могли бы быть отнесены к внешним признакам невроза у лабораторных животных.

Статистическая обработка данных проводилась в электронном виде с помощью пакета Microsoft Excel (модули «Описательная статистика», «Однофакторный дисперсионный анализ», «Корреляционный анализ»). Для выявления фазности в динамике показателей проводилась их нормализация в Т-балльные оценки по отношению к фоновым данным с последующим построением соответствующих лонгитюдных кривых.

Результаты весенне-летней и осенне-зимней серий исследования анализировались отдельно, а также в схеме однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Однофакторный дисперсионный анализ, выполненный для показателей теста ПКЛ в отношении внешнего фактора «Невротизирующее воздействие»

по всей продолжительности исследования (30 дней), показал, что ни один из анализируемых показателей не может быть охарактеризован как высоко чувствительный к воздействию. Так, только для показателя «Груминг», характеризующего состояние комфорта у животных, отмечено слабое статистически значимое влияние фактора «невротизирующее воздействие» (снижение на 33% – умеренный дискомфорт, коэффициент детерминации $D=0,03$; $p=0,07$). По показателям, характеризующим особенности эмоционального состояния животных:

- «Время нахождения в открытом рукаве»: коэффициент детерминации $D=0,02$; $p=0,13$ (снижение на 56%, эмоционально спокойное состояние);

- «Количество заходов в закрытый рукав»: коэффициент детерминации $D=0,01$; $p=0,24$ (повышение на 33%, умеренная тревожность).

Для остальных показателей теста ПКЛ коэффициент детерминации фактора «Невротизирующее воздействие» был меньше 1%, а статистическая значимость отличий от фона варьировала от 0,5 до 0,9.

Отсутствие достоверного влияния стрессовых для животных хронических воздействий может быть связано, как минимум, с тремя причинами: недостаточностью силы воздействия, фазностью процесса, адаптацией к воздействию. Кроме того, может играть роль высокая вариативность самих исследуемых показателей, так как они анализировались в «сыром», не нормированном виде.

Для оценки фазности процесса невротизации был выполнен лонгитюдный анализ, для которого показатели теста ПКЛ, снимаемые в ходе невротизиру-

ющего процесса, были преобразованы в Т-оценки по отношению к фоновым данным по следующей формуле:

$$T=50+10*(X_i-X_m)/\sigma,$$

где Т – нормированная оценка показателя, соответствующая его месту на кривой нормального распределения; X_i – конкретное «сырое» значение показателя в соответствующий день невротизации; X_m – среднее значение параметра в фоновом исследовании; σ – стандартное отклонение показателя в фоновом исследовании.

Результаты лонгитюдного анализа динамики показателей теста ПКЛ при невротизирующем воздействии представлены на рис. 2 и 3.

Анализ данных, динамика которых отражена на рис. 2, показывает, что для них можно вычленить определенную фазность процесса невротизации. При этом первая фаза (1-4 дни) отражает стрессовую активацию животных (снижение количества заходов в закрытый рукав, повышение эмоциональной лабильности, повышение латентного пе-

риода захода в открытый рукав). Вторая фаза отражает переходный период от стресс-активации к началу невротизации животных. Она характеризуется постепенным волнообразным снижением эмоциональной лабильности животных при сохраненном высоком уровне стрессового поведения (количество заходов в темный рукав остается повышенным). Продолжительность этой фазы составляет 6-8 дней (с 5 по 11-13 день невротизации). Третья фаза захватывает период после 11-13 дня невротизирующего воздействия и характеризуется умеренно-повышенными признаками тревоги (увеличение длительности пребывания в закрытом рукаве) при стабилизации на низком уровне показателей эмоциональной лабильности и количества заходов в закрытый рукав и латентного периода 1 захода в открытый рукав. Таким образом, третья фаза отражает сочетание невротических проявлений и адаптации животных к хроническому стрессовому воздействию.

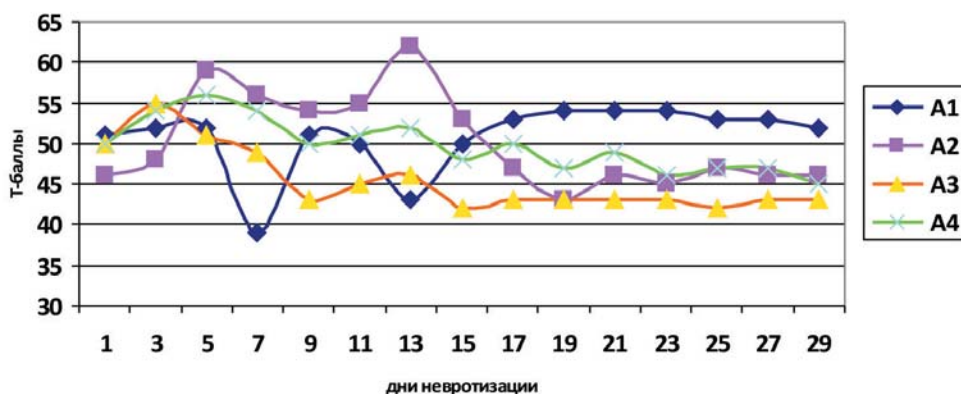


Рис. 2. Динамика показателей теста ПКЛ, отражающих эмоционально-тревожное состояние лабораторных животных в ходе невротизации. Обозначения: A1 – время пребывания в закрытом рукаве, A2 – количество заходов в закрытый рукав, A3 – эмоциональная лабильность, A4 – латентный период первого захода в открытый рукав.

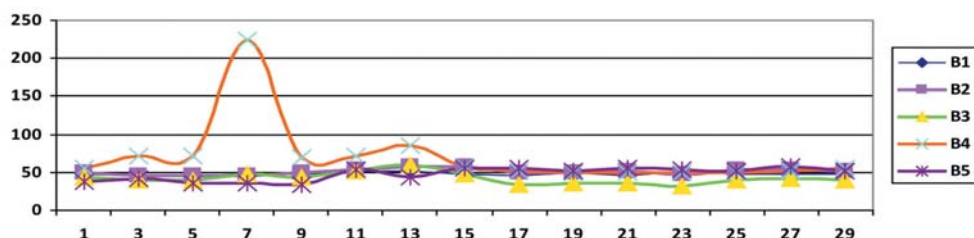


Рис. 3. Динамика показателей теста ПКЛ, отражающих эмоционально-комфортное состояние лабораторных животных в ходе невротизации. Обозначения: B1 – время пребывания в открытом рукаве, B2 – количество заходов в открытый рукав, B3 – ориентировочная активность, B4 – время пребывания на центральной площадке (конфликт мотиваций), B5 – груминг.

Анализ рис. 3 показывает, что параметры теста ПКЛ, связанные с открытыми участками лабиринта (открытый рукав и центральная площадка), практически не чувствительны к использованному в модели хроническому стрессовому воздействию. Их значения остаются в зоне, близкой к 50 Т-баллам, то есть соответствуют диапазону нормальных фоновых значений. И только показатель времени пребывания животных на центральной площадке, отражающий

конфликт мотиваций, оказался чувствительным ко второй фазе (перехода от стрессовой активации к собственно невротизации) формирующегося невротоподобного состояния.

С учетом выявленных фазных изменений в динамике ряда показателей теста ПКЛ, для них был выполнен однофакторный дисперсионный анализ по внешнему фактору «Фазность процесса». Результаты дисперсионного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа показателей теста ПКЛ по внешнему фактору «Фазность процесса»

Показатель теста ПКЛ	Центроиды групп по фазам невротизации				Коэффициент детерминации (D)	Достоверность различий (p)
	фон	фаза стресса	переходная фаза	фаза невротизации		
Кол-во заходов в закрытый рукав	2,3	2,0	3,2	4,1	0,13	0,001
Ориентировочная активность	15,2	9,8	12,1	18,7	0,12	0,001
Эмоциональная лабильность	1,8	2,7	1,6	0,6	0,11	0,004
Груминг	5,1	3,3	2,9	4,5	0,07	0,03
Кол-во заходов в открытый рукав	0,8	0,6	0,5	1,3	0,07	0,04
Время пребывания в открытом рукаве	0,15	0,06	0,05	0,14	0,05	0,10
Латентный период 1 захода в открытый рукав	2,5	2,8	3,5	2,8	0,02	0,40
Время пребывания в закрытом рукаве	4,4	4,4	4,3	4,2	0,02	0,61
Время пребывания на центральной площадке	0,04	0,24	0,23	0,28	0,01	0,77

Анализ табл. 2 показывает, что к фазным признакам невротизации лабораторных животных при хроническом стрессовом воздействии могут быть отнесены: повышение количества заходов в закрытый рукав, повышение эмоциональной лабильности, снижение ориентировочной активности, снижение груминга.

С учетом того, что процесс невротизации является длительным, нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязей показателей теста ПКЛ с длительностью невротизирующего воздействия (табл. 3).

Таким образом, совместный анализ данных табл. 2 и 3 показывает, что только показатель количества заходов лабораторных животных в закрытый рукав может отражать процесс невротизации. Динамика показателей ориентировочной активности, эмоциональной лабильности, количества заходов и времени нахождения животных в открытом рукаве установки для тестирования отражают процессы адаптации животных к хроническому тестовому воздействию.

Наблюдение за поведением животных в ходе процесса невротизации позволило выявить некоторые эпизоды «нестандартной» поведенческой активности, которые могут быть отнесены к признакам невротического поведения. Такие признаки представлены в табл. 4.

Указанные признаки невротического поведения животных могут быть оценены в баллах (невротические баллы), учитывающих как выраженность признака, так и частоту его проявления. Возможный вариант такой балльной оценки представлен в табл. 5.

Наличие одиночных признаков (1-3 за период наблюдения) оценивается в номинальном (единичном) значении балла. Если указанные признаки встречаются относительно часто (4-10 за период наблюдения), то они учитываются с весовым коэффициентом 2, при более частой встречаемости (более 10 эпизодов за период наблюдения) – с коэффициентом 3. Сумма баллов, набранных животным за 2-часовой период наблюдения, отражает выраженность сформированного у него невротического состояния.

Таблица 3

Статистически достоверные коэффициенты корреляции параметров теста ПКЛ с продолжительностью хронического стрессового воздействия в процессе невротизации

Показатель теста ПКЛ	Коэффициент линейной корреляции
Количество заходов в закрытый рукав	+0,86
Время нахождения в открытом рукаве	+0,80
Ориентировочная активность	+0,61
Эмоциональная лабильность	-0,61
Количество заходов в открытый рукав	+0,58

Таблица 4

Варианты «нестандартной» поведенческой активности животных, которые могут быть отнесены к внешним признакам неврозоподобного состояния

Условия наблюдения	Элементы нестандартной поведенческой реакции
Во время груминга	- расширение зоны умыwania (нос + щеки; + ушки; + живот; + спина); - одновременно с умыwанием передними лапами чешется задними лапами (нос, голова, бок); - одновременно с умыwанием и почесываниями покусывает кожу лап или кожу вообще
Движения головой	- трясет головой в состоянии покоя; - крутит головой влево-вправо или вверх-вниз; - шевелит усами в состоянии покоя; - жующие движения челюстей в состоянии покоя; - боковые движения челюстей, скрежет зубами в состоянии покоя; - периодическое встряхивание головой
В закрытом рукаве	- активно обнюхивает стенки, углы или пол закрытого рукава; - активно облизывает стенки закрытого рукава; - крутится вокруг своего хвоста; - пятится назад; - сидит в замершей позе
Вне установки ПКЛ (клетка)	- избыточно активно перемещается в клетке; - демонстрирует агрессивное поведение (боксерские стойки); - подтягивается на крышке клетки

Таблица 5

Шкала бальной оценки невротического поведения животных

Баллы	Признаки поведения
1	- расширение зоны умыwania (нос + щеки); - шевелит усами в состоянии покоя; - активно обнюхивает стенки, углы или пол закрытого рукава; - избыточно активно перемещается в клетке
2	- расширение зоны умыwania (нос + щеки + ушки); - крутит головой влево-вправо или вверх-вниз; - жующие движения челюстей в состоянии покоя; - активно облизывает стенки закрытого рукава; - подтягивается на крышке клетки
3	- расширение зоны умыwania (нос + щеки + ушки + живот); - одновременно с умыwанием передними лапами чешется задними лапами (нос, голова, бок); - жующие движения челюстей в состоянии покоя; - крутится вокруг своего хвоста в закрытом рукаве
4	- расширение зоны умыwania (нос + щеки; + ушки; + живот + спина); - трясет головой в состоянии покоя; - боковые движения челюстей в состоянии покоя; - пятится назад в закрытом рукаве; - демонстрирует агрессивное поведение (боксерские стойки) в клетке
5	- одновременно с умыwанием и почесываниями покусывает кожу лап или кожу вообще; - периодическое встряхивание головой; - скрежет зубами в состоянии покоя; - сидит в закрытом рукаве в замершей позе

Анализ встречаемости этих признаков по фазам процесса невротизации показывает, что они не встречаются в первой фазе процесса, отдельные признаки с тяжестью в 1-2 балла могут проявляться во второй фазе процесса, более выраженно поведенческие признаки невротических состояний у животных проявляются в третьей фазе, особенно на 3-4 неделе формирования невроза.

Так как динамика показателей теста ПКЛ не в полной мере соответствует формированию невротического состояния у лабораторных животных (в основном они характеризуют 1-ю и 2-ю фазы процесса), а оценка поведенческих признаков невроза более характерна для 3-й фазы процесса, то возникает задача разработки интегрального показателя, описывающего выраженность невротических проявлений на всем протяжении моделирования экспери-

ментального невроза. Таким показателем может стать интегральная балльная оценка признаков невротического состояния, суммирующая как результаты теста ПКЛ (переведенные в баллы), так и балльную оценку поведенческих признаков невроза.

Для получения балльной оценки признаков невроза по тесту ПКЛ необходимо текущие его показатели перевести в проценты по отношению к фоновым значениям и полученные результаты соотнести с ключом балльной оценки, представленной в табл. 6.

Суммарный бал, объединяющий балльную оценку теста ПКЛ и поведенческих признаков невроза, мы интерпретировали как показатель выраженности невротического состояния (ВН). Динамика этого показателя в весенне-летней и осенне-зимней сериях исследования представлена на рис. 4.

Таблица 6

**Ключ перевода показателей теста ПКЛ
(% от фоновых значений) в баллы признаков невроза**

Показатель	Выраженность признаков невроза (баллы)				
	1	2	3	4	5
Количество заходов в закрытый рукав	115-130%	131-145%	146-160%	161-200%	более 200%
Эмоциональная лабильность	130-150%	151-170%	171-190%	191-220%	более 220%
Ориентировочная активность	61-80%	51-60%	41-50%	31-40%	менее 30%
Груминг	61-80%	51-60%	41-50%	31-40%	менее 30%

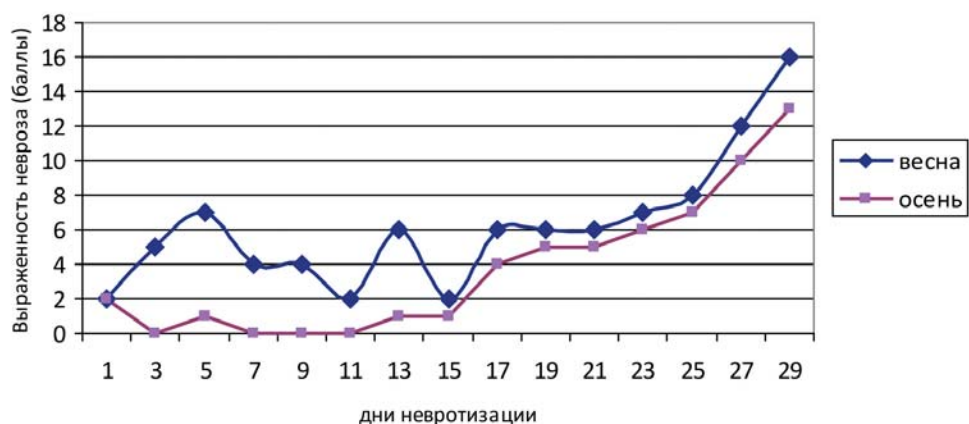


Рис. 4. Динамика показателя выраженности невротического состояния лабораторных животных при весенне-летнем и осенне-зимнем моделировании экспериментального невроза.

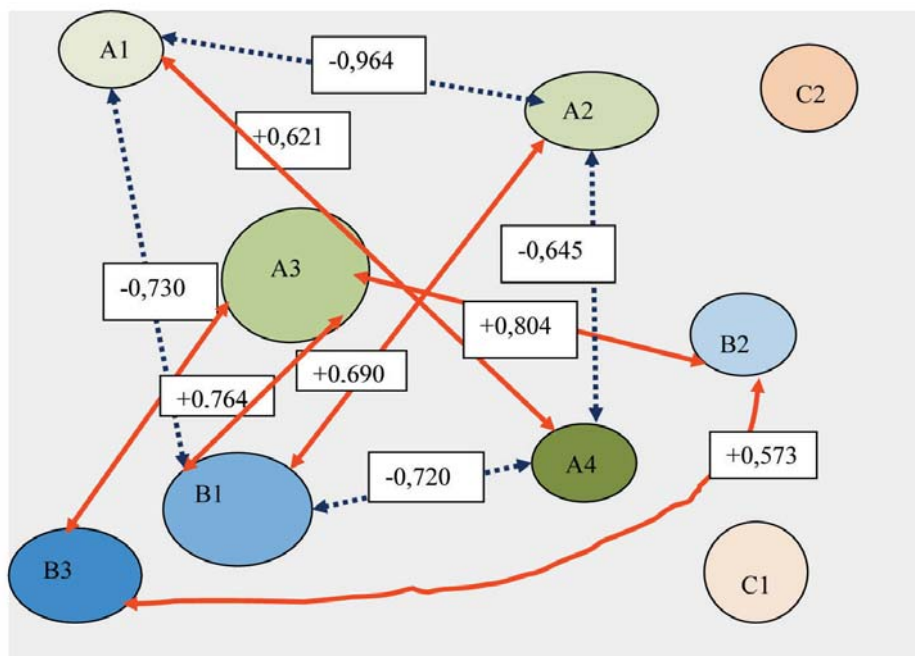
Анализ рис. 4 позволяет сделать вывод, что наиболее типично формирование невроза происходит при его моделировании в весенне-летний период. При этом отчетливо наблюдается стрессовая фаза (первые 3-5 дней), фаза переходных процессов (6-15 день), фаза начальной невротизации (16-25 дни) и фаза сформировавшегося невроза (26-29 дни). При этом границей, отделяющей предшествующие фазы от сформировавшегося невротического состояния, может считаться уровень показателя выраженности невроза (ВН), равный 10 баллам.

При выполнении моделирования невротического состояния у белых крыс в осенне-зимний период выявляются фазные отличия: стрессовая фаза становится слабее и короче (1-2 дня), за ней следует ранее не встречавшаяся фаза латентных изменений (3-12 дни). Фаза переходных процессов становится короче (13-16 день) и протекает при меньшей выраженности невротических признаков. Фазы начальной невротизации и сформировавшегося невроза

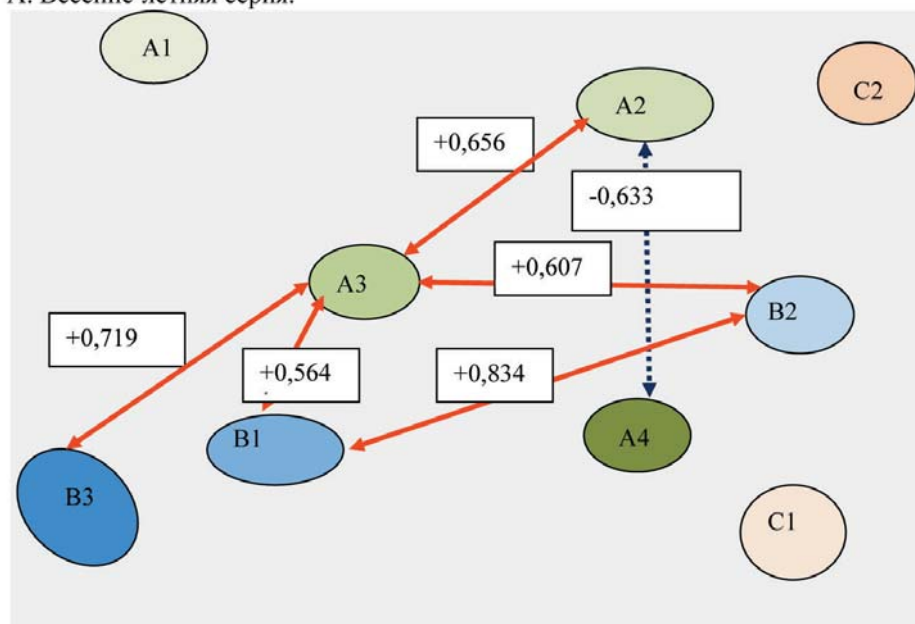
протекают с близкой к весенней серии динамикой, но несколько менее выраженности признаков невротического состояния.

Такие отличия в картине протекания невротизации могут быть связаны с сезонным изменением функционального состояния нервной системы животных в фоновых условиях в разные сезоны исследования. Действительно, структура корреляционных связей показателей теста ПКЛ друг с другом в фоновом замере в весенне-летней и осенне-зимней серии исследований существенно отличаются (рис. 5).

Анализ графов корреляционных связей показывает, что вне зависимости от сезона исследования самостоятельное значение в картине поведенческой активности лабораторных животных в тесте ПКЛ играют показатели груминга и эмоциональной лабильности, которые не имеют статистически значимых корреляций с другими показателями теста. В весенне-летний период моделирова-



А. Весенне-летняя серия.



Б. Осенне-зимняя серия.

Рис. 5. Графы корреляционных связей между показателями теста ПКЛ. Обозначения: A1 – время пребывания в закрытом рукаве, A2 – время пребывания в открытом рукаве, A3 – время пребывания на центральной площадке, A4 – латентный период 1 захода в открытый рукав, B1 – количество заходов в открытый рукав, B2 – количество заходов в закрытый рукав, B3 – ориентировочная активность, C1 – груминг, C2 – эмоциональная лабильность.

ния невроза остальные показатели теста ПКЛ образуют единый, тесно взаимодействующий фактор, который мы интерпретировали как фактор спонтанного поведения. При этом показатели времени пребывания животных в закрытом рукаве и латентный период 1 захода в открытый рукав, характеризующие состояние тревожности, образуют отрицательный полюс фактора, а остальные показатели – положительный. При этом 7 входящих в фактор показателей имеют 10 значимых корреляционных связей, и их среднее (по модулю) значение равно 0,73.

В осенне-зимний период происходит частичный распад корреляционных связей фактора спонтанного поведения. Из него вычленяется в самостоятельный, не коррелирующий с другими показателями, «время пребывания в закрытом рукаве». Значимость отрицательного полюса фактора снижается, в нем остается только показатель латентного периода 1 захода в открытый рукав (с умеренной отрицательной корреляционной связью с показателем времени пребывания в открытом рукаве). Из 6-ти оставшихся в факторе спонтанного поведения показателей формируются только 6 корреляционных связей с усредненным значением, равным 0,67.

Для биологических функциональных систем известно, что включение в структуру корреляционных связей между ее элементами новых показателей, повышение плотности и выраженности связей между ними является признаком напряжения функционирования системы. Так, для системы иммунитета это было показано, в частности, в работе [7]. Следовательно, фактор спонтанной поведенческой активности крыс, определяемый по показателям теста ПКЛ в весенне-летней серии исследований, отражает более высокую степень напряжения механизмов регуляции поведения животных. Имен-

но поэтому дополнительное хроническое стрессовое воздействие, связанное с формированием конфликта афферентных возбуждений, более четко формирует картину неврозоподобного состояния у крыс. В осенне-зимний период механизмы регуляции поведения и чувствительности к стрессовым воздействиям у животных функционируют в более автономном, менее напряженном режиме, что закономерно приводит к появлению латентной фазы невроза и меньшей выраженности его проявления при реализации невротической модели.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что экспериментальный невроз у лабораторных животных (белых крыс) может быть получен при хроническом стрессовом воздействии, формирующем конфликт афферентных возбуждений.

Эффективной моделью невротических состояний у животных может считаться модель, в ходе которой на протяжении не менее 4-х недель животные 2 ч в день подвергаются комплексному стрессовому воздействию, сочетающемуся чередующиеся световые, звуковые и электрокожные афферентные раздражения. Формирующееся при этом функциональное состояние животных отражает как стресс-реакцию, так и адаптацию к хроническому стрессовому воздействию.

Обычно применяемый в целях оценки невротического состояния животных тест приподнятого крестообразного лабиринта является недостаточно информативным. Его показатели могут отражать динамику тревожности, эмоциональной лабильности, ориентировочной активности и комфортности у животных в ходе формирования экспериментального невроза. Однако эти показатели могут

быть использованы только для оценки фаз стрессовой активации и переходных процессов экспериментальной невротической модели. Для оценки собственно невротической фазы необходимо дополнительно использовать внешние поведенческие признаки невроза у животных.

Разработанная методика бальной оценки выраженности признаков невротического состояния, учитывающая как бальную оценку показателей теста ПКЛ, так и бальную оценку выраженности поведенческих признаков невроза позволяет количественно оценить невротизацию животных.

Показано, что для формирования экспериментального невроза у крыс более оптимальным является весенне-летний период. В осенне-зимний период у животных возникают отличия в фазности процесса невротизации и его выраженности, что осложняет процесс биомоделирования.

Показанная биомедицинская модель экспериментального невроза (хроническое стрессовое воздействие + система оценки) может быть использована при разработке и в доклинических исследованиях эффективности новых антиневротических средств.

Список литературы

1. Айрапетянц М.Г., Вейн А.М. Неврозы в эксперименте и в клинике. - М.: Наука. 1982. 270 с.
2. Болотова В.Ц., Крауз В.А. Экспериментальное моделирование невроза // Биомедицина. 2014. № 3. С. 148-149.
3. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психотерапия невротических расстройств (экспериментально-теоретический и клинико-фармакологический анализ). - М.: Медицина. 1987. С. 111-129.
4. Ведяев Ф.П. Модели и механизмы нейрогенного стресса // Журнал высшей нервной деятельности. 1977. Т. 27. № 2. С. 325-327.
5. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. - Киев: Здоров'я. 1983. 136 с.
6. Воробьева Т.М., Бевзюк Д.А., Кириллова Н.А. Роль эмоциогенных структур мозга в механизмах формирования фобий и их возможной трансформации в агрессивное поведение у крыс // Психическое здоровье. 2009. № 4(35). С. 46-51.
7. Елисеева М.Ф., Ивко Н.А., Парамонова М.А., Михеев А.А. Состояние лимфоидного звена иммунитета у юных спортсменов, прошедших стимуляцию биологической активности // Детский тренер: журнал в журнале. Физическая культура. 2005. № 6. С. 28-34.
8. Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П., Августиневич Д.Ф. Влияние повторного опыта агрессии на агрессивную мотивацию и развитие тревожности у самцов мышей // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2003. № 53(3). С. 361-371.
9. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. - М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.

Biological model of experimental neurosis in laboratory animals

V.Ts. Bolotova, V.A. Krauz, E.B. Shustov

The purpose of this study is the statistical analysis of experimental neurosis in laboratory animals. Analyzed the typical model of neurosis, showing their advantages and disadvantages. Dynamics of indicators of the emotional state of animals in the test elevated cross maze at different times of the formation of neurosis-like States was investigated. Quantitative assessment of neurotic animals takes into account both the ball an assessment of the performance of the test elevated cross maze and the severity of behavioral symptoms of neurosis. Developed a method of assessing the expression of the characteristics of the experimental neurosis in laboratory animals. It is established that for the formation of experimental neurosis in rats the best is spring and summer. Biomedical model of experimental neurosis can be used for preclinical studies investigating the effectiveness of new antiasthenic drugs.

Key words: neurosis, biological modeling, laboratory animals.