

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА МОДЕЛИ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС, ВЫЗВАННОГО ОГРАНИЧЕНИЕМ СОЦИАЛЬНОГО ОПЫТА

П. Д. Шабанов, Р. О. Роик¹

В опытах на крысах моделировали депрессивноподобное состояние ограничением социального опыта в раннем онтогенезе (выращивание в условиях социальной изоляции с 17-го дня жизни), которое характеризуется повышенной двигательной и исследовательской активностью, тревожностью, депрессивностью, агрессивностью и гиперреактивностью подкрепления. Это состояние может рассматриваться как синдром социальной изоляции, или депрессивный синдром изолянтов. Наиболее выраженным и значимым проявлением депрессии у животных, выращенных в условиях социальной изоляции, является показатель повышения тревожности и агрессии. Сравнительное изучение эффективности трех антидепрессантов с разным механизмом действия (мапротилин, флуоксетин, тианептин) на данной модели показало, что наибольшей антидепрессивной активностью обладает тианептин, который снижает повышенную тревожность и агрессию у крыс-изолянтов, что, по-видимому, связано с его серотонинмодулирующей активностью.

Ключевые слова: социальная изоляция, депрессия, тревожность, агрессия, антидепрессанты, тианептин

ВВЕДЕНИЕ

Антидепрессанты представляют одну из самых многочисленных групп психофармакологических средств. Она включает более 2000 препаратов, многие из которых применяются редко. В медицинской практике используют сравнительно небольшой набор лекарственных средств, обладающих антидепрессивными свойствами. Такое явное несоответствие между количеством зарегистрированных препаратов и спросом на них связано с несколькими причинами. Во-первых, большинство антидепрессантов обладают однотипным спектром фармакологической активности несмотря на разные механизмы их действия. Этот спектр включает, прежде всего, тимолептическое, тимэректическое, седативное и обезболивающее действия. Во-вторых, лабораторная (экспериментальная) оценка антидепрессантов сравнительно трудна, поскольку депрессия как чисто человеческий феномен не может быть адекватно смоделирована на традиционно используемых в эксперименте животных (грызунах). И, наконец, разные механизмы действия и точки приложения антидепрессантов предполагают разный подход к оценке их клинической эффективности.

Несовершенство существующих экспериментальных моделей для исследования антидепрессантов предполагает поиск новых, в достаточной степени адекватных моделей. Мы остановились на моделировании депрессивноподобного состояния у крыс путем ограничения социальных контактов между сородича-

ми. Известно, что помещение животных в условия социальной изоляции или же выращивание их в условиях социальной изоляции ведет к значительным изменениям в поведении животных [8]. Это описано для приматов, собак, кошек, крыс, мышей и некоторых млекопитающих животных [9, 12, 14, 19]. Социальная изоляция от сородичей повышает степень их реактивности на окружающие воздействия. Это проявляется повышением двигательных форм поведения [8, 9, 13], агрессивности [19], изменением тревожности [10, 18], активности подкрепляющих систем мозга [6, 11]. Все эти признаки укладываются в так называемый синдром социальной изоляции, который более или менее четко описывается при изучении феномена социальной изоляции животных от сородичей [5, 6, 8].

С целью систематизации сведений о поведенческих последствиях социальной изоляции в раннем онтогенезе и разработки модели депрессивноподобного состояния у крыс для оценки антидепрессивной активности потенциальных лекарственных средств соответствующей направленности исследовали влияние выращивания крыс с 17-го дня жизни в условиях социальной изоляции от сородичей на ряд поведенческих показателей у взрослых животных. В дальнейшем анализировали влияние антидепрессантов с разным механизмом действия (тианептин, мапротилин, флуоксетин) на поведенческие последствия социальной изоляции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 120 крысах самцах линии Вистар (питомник Рапполово) массой 200 – 250 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария, и крысах, выра-

¹ Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. академика Лебедева, 6.

ценных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции с 17-го дня после рождения. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Выращивание животных в условиях частично сенсорной и полной внутривидовой изоляции проводили следующим образом: животных помещали в индивидуальные клетки с 17-го дня после рождения, когда они становились способными к самообеспечению. В изоляции крысы находились до 90 – 100 дней. Именно такой период постнатального развития считается наиболее значимым для влияния различных воздействий внешней среды на формирование адаптивного поведения у крыс [6]. Индивидуальные клетки размерами 40 × 30 × 25 см были сконструированы таким образом, чтобы свести контакт животного с экспериментатором или служителем вивария до минимума при уборке клетки. К началу опыта возраст животных-изолянтов и сгруппированных крыс был одинаков (90 – 100 дней). После каждого опыта крыс-изолянтов помещали в свои индивидуальные клетки.

Поведенческие реакции животных оценивали комплексно с использованием наиболее распространенных поведенческих тестов. Исследовательскую активность изучали в тесте “открытое поле” [3], уровень тревожности — в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” [5, 6], внутривидовые взаимодействия — в тесте “чужак-резидент” [5, 6]. Оценку антидепрессивного действия препаратов производили в тесте “отчаяния” Р. Д. Порсолта [1, 15].

Для анализа использовали антидепрессанты с разным механизмом действия: мапротилин (10 мг/кг), блокирующий преимущественно обратный захват норадреналина, флуоксетин (10 мг/кг), блокирующий преимущественно обратный захват серотонина, и атипичный антидепрессант тианептин (10 мг/кг), механизм действия которого связывают с активацией обратного захвата серотонина [2, 4]. Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в поведенческих экспериментах. В качестве контроля использовали введение 0,9 % раствора хлорида натрия. Все инъекции производили внутривенно за 45 – 60 мин до исследования.

Обработку результатов осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с использованием программы Statgrafics.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поведенческие реакции крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, и крыс, выращенных в сообществе, различались. В тесте “отчаяния” Порсолта у крыс, выросших в условиях социальной изоляции, были выявлены признаки депрессивного состояния: увеличение времени иммобилизации ($p < 0,001$) и времени пассивного плавания ($p < 0,01$), а также снижение времени активного плавания ($p < 0,001$) по сравне-

нию с животными, выросшими в сообществе. В тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” у крыс, выросших в социальной изоляции, наблюдалось повышение уровня тревожности: уменьшилось время нахождения животных в открытых рукавах установки ($p < 0,001$), уменьшилось количество свешиваний ($p < 0,001$) и увеличилось количество выглядываний из темных рукавов ($p < 0,05$) по отношению к животным, выросшим в сообществе. В тесте “открытое поле” у животных, выращенных в изоляции, повысилась исследовательская активность (увеличилось количество исследования норок, $p < 0,001$), увеличилась локомоторная активность (повысилось число пересечений квадратов, $p < 0,05$) и уменьшился груминг ($p < 0,01$). При сравнении исследуемых групп в тесте “чужак-резидент” выявлено, что в группе крыс-изолянтов, в отличие от животных, выращенных в сообществе, значительно выросли показатели агрессии, общительности и защиты ($p < 0,001$).

Введение антидепрессантов в разной степени изменило характеристики поведения крыс с разным социальным опытом. В тесте Порсолта после введения всех использованных антидепрессантов у крыс из сообщества и у крыс, выросших в изоляции, снизилось время иммобилизации по сравнению с животными, которым вводили физиологический раствор (табл. 1). Помимо этого, у животных, выросших в изоляции, увеличилось время активного плавания, что свидетельствует о

Таблица 1. Поведенческие реакции крыс, выращенных в сообществе, и крыс, выращенных в изоляции, в “тесте отчаяния” Порсолта

Препарат	Время, с		
	активного плавания	пассивного плавания	иммобилизации
<i>Крысы, выращенные в сообществе</i>			
0,9 % раствор NaCl	225,5 ± 39	75,9 ± 6,5	63,6 ± 5,3
Флуоксетин, 10 мг/кг	252 ± 48,5	96,7 ± 10,1	15,4 ± 0,2**
Мапротилин, 10 мг/кг	236,5 ± 45,3	116,7 ± 16	16,2 ± 1,5*
Тианептин, 10 мг/кг	270,7 ± 37,0	79,1 ± 8,4	20,2 ± 0,4*
<i>Крысы, выращенные в изоляции</i>			
0,9 % раствор NaCl	96,8 ± 9,5###	125,8 ± 12,8##	146,5 ± 9,7###
Флуоксетин, 10 мг/кг	263,3 ± 3,5***	90,3 ± 12,1	15,2 ± 3,1***
Мапротилин, 10 мг/кг	250,8 ± 18,6***	101,6 ± 14,1	18,7 ± 5,5***
Тианептин, 10 мг/кг	211,1 ± 6,3***	112,0 ± 7,0	46,1 ± 5,1***

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 различия достоверны при сравнении: с контролем при: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, с группой крыс, выращенных в сообществе при # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$.

Таблица 2. Поведенческие реакции крыс, выращенных в сообществе, и крыс, выращенных в изоляции, в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”

Препарат	Поведенческие акты			
	Время в открытых рукавах, с	Время в закрытых рукавах, с	Количество выглядываний	Количество свешиваний
<i>Крысы, выращенные в сообществе</i>				
0,9 % раствор NaCl	104,7 ± 40,1	195,0 ± 50,6	1,3 ± 0,5	4,4 ± 1,2
Флуоксетин, 10 мг/кг	172,0 ± 49,0	128,0 ± 49,0	3,25 ± 1,4	5,7 ± 1,2
Мапротилин, 10 мг/кг	160,7 ± 50,1	139,2 ± 50,0	0,3 ± 0,1	10,3 ± 2,1*
Тианептин, 10 мг/кг	280,4 ± 31,7***	20,3 ± 8,6***	0,5 ± 0,4*	21,0 ± 6,0***
<i>Крысы, выращенные в изоляции</i>				
0,9 % раствор NaCl	1,0 ± 0,7###	299,0 ± 0,7	8,1 ± 0,9###	0,1 ± 0,1##
Флуоксетин, 10 мг/кг	73,6 ± 33,2*	226,3 ± 33,25	3,7 ± 1,2*	4,2 ± 1,3**
Мапротилин, 10 мг/кг	115,8 ± 31,6**	174,2 ± 29,5	4,12 ± 0,8**	7,5 ± 1,2***
Тианептин, 10 мг/кг	30,1 ± 6,2***	269,9 ± 6,2	11,4 ± 1,1*	4,5 ± 1,2**

большем эффекте антидепрессантов на эту группу животных.

В тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” поведенческие реакции крыс, выращенных в сообществе, значительно изменились только после введения тианептина. У крыс этой группы уменьшилось время нахождения в закрытых рукавах лабиринта и число выглядываний, повысилась длительность пребывания в светлых рукавах лабиринта и количество свешиваний (табл. 2). Зарегистрированные изменения свидетельствуют о снижении уровня тревожности у крыс, выращенных в сообществе, после введения тианептина. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, также снизилась тревожность, однако, у этих животных противотревожным действием обладали антидепрессанты всех исследованных фармакологических групп.

В тесте “открытое поле” поведение крыс, выращенных в сообществе, после введения флуоксетина и мапротилина характеризовалось снижением исследовательской активности (уменьшилось число исследования норок), после введения тианептина — снижением уровня страха в новой обстановке, что проявилось в

уменьшении числа болюсов дефекаций (табл. 3). У крыс, выросших в изоляции, введение тианептина вызвало снижение исследовательской активности — уменьшилось количество пересеченных квадратов и число исследования норок в сравнении с животными, которым вводили физиологический раствор. У крыс двух других экспериментальных групп, выращенных в изоляции, можно говорить и о снижении исследовательской активности на фоне увеличения “негативной эмоциональности” [3, 16]. Так, после введения флуоксетина, наряду со снижением количества исследования норок, у крыс повысилось число болюсов, а после введения мапротилина — возросла локомоторная активность (увеличилось число пересеченных квадратов).

В тесте “чужак-резидент” у крыс из сообщества после введения флуоксетина повысился уровень агрессии, после введения тианептина — снизился уровень общительности. На крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, антидепрессанты оказали иное действие. У всех животных этой группы снизился уровень агрессии, а у крыс, получивших флуоксетин и

Таблица 3. Поведенческие реакции крыс, выращенных в сообществе, и крыс, выращенных в изоляции, в тесте “открытое поле”

Препарат	Количество поведенческих актов				
	Пересечение квадратов	Вертикальные стойки	Исследование норок	Груминг	Болюсы дефекаций
<i>Крысы, выращенные в сообществе</i>					
0,9 % раствор NaCl	17,3 ± 1,5	3,5 ± 1,1	6,7 ± 0,8	3,4 ± 0,7	2,2 ± 0,5
Флуоксетин, 10 мг/кг	12,3 ± 2,5	3,6 ± 1,1	3,6 ± 1,1*	4,2 ± 1,0	1,5 ± 0,3
Мапротилин, 10 мг/кг	17,2 ± 1,9	5,1 ± 2,4	1,5 ± 0,3***	2,2 ± 0,7	0,8 ± 0,04
Тианептин, 10 мг/кг	12,5 ± 1,3	2,3 ± 0,8	7,1 ± 1,3	2,1 ± 0,6	0,8 ± 0,2**
<i>Крысы, выращенные в изоляции</i>					
0,9 % раствор NaCl	27 ± 4,1#	2,7 ± 0,7	25,6 ± 2,9###	0,6 ± 0,2##	1,0 ± 0,4
Флуоксетин, 10 мг/кг	16,6 ± 4,4	0,87 ± 0,3*	7,2 ± 0,9***	0,9 ± 0,4	2,6 ± 0,4*
Мапротилин, 10 мг/кг	31,5 ± 5,3*	4,7 ± 2,0	13,7 ± 1,8***	1,4 ± 1,1	0,9 ± 0,4
Тианептин, 10 мг/кг	15,0 ± 3,3**	2,2 ± 0,7	11,2 ± 1,8***	0,8 ± 0,2	0,3 ± 0,1

мапротилин, кроме того, повысилась вероятность актов защиты (табл. 4).

Для оценки действия антидепрессантов используют разные экспериментальные модели: поведенческие и не связанные с изменением поведения [1, 2, 4]. Наиболее распространенные поведенческие тесты предусматривают изучение влияния антидепрессантов на эмоциональное состояние животных, в частности, тест “отчаяния” по Порсолту, “выученную беспомощность”, реактивное и вызванное резерпином депрессивноподобное состояние у кошек, агрессивное поведение у мышей и крыс. Нейрофармакологические тесты предусматривают взаимодействие с веществами, оказывающими депрессивное (депримирующее) действие на центральную нервную систему. Это антагонизм с резерпином и тетрабеназином, антинейролептическое действие по тесту каталепсии, антиклофелиновое действие, усиление эффектов фенамина, L-ДОФА, фенилэтиламина, апоморфина, 5-окситриптофана, триптамина (оценка ингибиторов МАО), антагонизм с холиномиметиками ареколином, никотином, оксотренином (антидепрессанты с холиноблокирующим компонентом действия), усиление прессорных эффектов норадреналина, тирамина, серотонина (блокаторы нейронального захвата моноаминов). Существует и ряд достаточно информативных биохимических методов исследования: влияние на активность МАО, на нейрональный захват моноаминов, на радиолигандное связывание с разными типами рецепторов.

Поведенческие тесты достаточно просты, легко воспроизводимы, позволяют оценивать действие антидепрессантов с разным механизмом действия. В этом смысле модель социальной изоляции крыс от сородичей можно отнести к разряду высоко информативных тестов. Действительно, в результате изоляции крыс в раннем онтогенезе у них формируется устойчивый поведенческий симптомокомплекс, включающий повышение двигательной и исследовательской активности, тревожности и депрессивности, системы агрессия-защита и реактивности подкрепляющих систем мозга.

Его можно рассматривать как синдром социальной изоляции [5, 6].

В настоящем исследовании на модели социальной изоляции оценено действие трех антидепрессантов, отличающихся механизмом действия. Наибольшую эффективность в отношении коррекции депрессивноподобного состояния крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, оказал тианептин. Он проявлял свой антидепрессивный эффект в тесте Порсолта, обладал противотревожным действием в приподнятом крестообразном лабиринте, не вызывал негативной эмоциональности в “открытом поле” и не влиял на проявления актов защиты в тесте “чужак-резидент”, как это регистрировали после введения флуоксетина и мапротилина. Действие двух последних антидепрессантов можно описать как умеренно активное. Учитывая, что тианептин представляет антидепрессант, относящийся к серотонинергическим модуляторам, который активизирует обратный захват серотонина, аллостерически влияя на переносчик этого нейромедиатора [17], можно предположить вовлеченность серотонинергических систем головного мозга в патогенез эмоционального состояния, вызванного ранней социальной изоляцией. Это подтверждается исследованиями с введением нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина, избирательно разрушающего серотонинергические нейроны в мозгу. У крыс, получавших нейротоксин в раннем онтогенезе (4 – 17 дни жизни), которых в дальнейшем выращивали в условиях социальной изоляции, наблюдали более выраженные поведенческие нарушения, в частности, при оценке системы агрессия-защита, депрессивности и тревожности [5, 7].

ВЫВОДЫ

1. В опытах на крысах моделируется депрессивноподобное состояние, которое характеризуется повышенной двигательной и исследовательской активностью, тревожностью, депрессивностью, агрессивностью и гиперреактивностью подкрепления. Это состояние может рассматриваться как синдром социа-

Таблица 4. Поведенческие реакции крыс, выращенных в сообществе, и крыс, выращенных в изоляции, в тесте “чужак-резидент”

Препарат	Количество поведенческих актов		
	Общительность	Агрессия	Защита
<i>Крысы, выращенные в сообществе</i>			
0,9 % раствор NaCl	16,5 ± 3,9	1,2 ± 0,9	0,14 ± 0,14
Флуоксетин, 10 мг/кг	21,1 ± 3,3	3,6 ± 1,5*	0,25 ± 0,1
Мапротилин, 10 мг/кг	12 ± 2,2	0 ± 0	0,14 ± 0,14
Тианептин, 10 мг/кг	5,7 ± 1,7***	0 ± 0	0,03 ± 0,08
<i>Крысы, выращенные в изоляции</i>			
0,9 % раствор NaCl	57,8 ± 3,2###	49,5 ± 3,1###	5,6 ± 0,9###
Флуоксетин, 10 мг/кг	56,5 ± 3,4	8,7 ± 1,5***	28,7 ± 4,3***
Мапротилин, 10 мг/кг	59,3 ± 3,1	20,2 ± 2,0***	7,5 ± 1,7***
Тианептин, 10 мг/кг	64,3 ± 4,9	14,0 ± 3,3***	7,3 ± 0,9

льной изоляции, или депрессивный синдром изолянтов.

2. Наиболее выраженным и значимым проявлением депрессии у животных, выращенных в условиях социальной изоляции, является показатель повышения тревожности и агрессии.

3. Наибольшей антидепрессивной активностью на данной модели обладает тianeptin, который снижает повышенную тревожность и агрессию у крыс-изолянтов, что, по-видимому, связано с его серотонинмодулирующим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. И. Андреева, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ремедиум, Москва, 121 – 125 (2000).
2. Э. Б. Арушанян, *Антидепрессанты*, СГМА, Ставрополь, 29 – 134 (2002).
3. И. Ю. Забродин, Е. С. Петров, Г. А. Варганян, *Ж. вышш. нервн. деят.*, **33**(1), 71 – 78 (1983).
4. А. Б. Смуглевич, *Депрессии в общей медицинской практике*, Берег, Москва (2000).
5. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *Мед. акад. ж.*, **4**(2), 34 – 41 (2004).
6. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, В. Ф. Стрельцов, *Рос. физиол. журн.*, **89**(11), 1438 – 1450 (2003).
7. П. Д. Шабанов, А. Д. Ноздрачев, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *DAH*, **393**(4), 562 – 566 (2003).
8. J. N. Crawley, *Eur. J. Pharmacol.*, **112**, 129 – 133 (1985).
9. J. Garson, J. A. Fuentes, and J. del Rio, *Eur. J. Pharmacol.*, **59**, 293 – 296 (1979).
10. A. Karim and M. I Arslan, *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.*, **26**(1), 27 – 32 (2002).
11. R. J. Katz, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **5**(2), 231 – 246 (1981).
12. M. D. Lapis, A. Fulford, S. Muchimapura, et al., *Neurosci. Behav. Physiol.*, **33**(1), 13 – 29 (2003).
13. H. Miura, H. Qiao, and T. Ohta, *Brain Res.*, **926**(1 – 2), 10 – 17 (2002).
14. H. Miura, H. Qiao, and T. Ohta, *Synapse*, **46**(2), 116 – 124 (2002).
15. R. D. Porsolt, M. Le Pichon, and M. Jalfre, *Nature*, **266**, 730 – 731 (1977).
16. B. F. Skinner, *Science and human behavior*, Macmillan, New York (1953).
17. S. M. Stahl, *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and clinical applications*, Cambridge Univ. press, Cambridge (1996).
18. J. C. von Frijtag, L. G. Reijmers, J. E. van der Harst, et al., *Behav. Brain Res.*, **117** (1 – 2), 137 – 146 (2000).
19. P. Willner, *Psychopharmacology*, **83**(1), 1 – 16 (1984).

Поступила 02.04.04

EVALUATION OF ANTIDEPRESSANT ACTIVITY IN A MODEL OF DEPRESSIONLIKE STATE DUE TO SOCIAL ISOLATION IN RATS

P. D. Shabanov and R. O. Roik

St. Petersburg State Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044 Russia

The depression-like state was modeled in rats by means of restricted social experience in the early ontogenesis (growth under conditions of isolation since 17th day of life). This state is characterized with increased motor and exploratory activity, anxiety, depression, aggression, and hyperreactivity of reinforcement. This state can be considered as a syndrome of social isolation (isolant depression syndrome). The most pronounced and significant manifestations of the depression-like state due to social isolation were the increased levels of anxiety and aggression. A comparative study of three antidepressants with different mechanism of action (maprotiline, fluoxetine, tianeptine) on this model showed that tianeptine possessed the most pronounced antidepressant activity. This drug reduced the anxiety and aggression in isolants, which was probably related to serotonin-modulating activity of this drug.