

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ
НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК 57.02

**ХРОНИЧЕСКОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫЗЫВАЕТ
АНГЕДОНИЮ, СНИЖЕНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТИ
И ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ КРЫС**

© 2019 г. А. В. Горлова^{1,*}, Д. А. Павлов^{1,2}, Е. А. Зубков³, А. Ю. Морозова³,
А. Н. Иноземцев¹, В. П. Чехонин³

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия

*e-mail: anna.gorlova204@gmail.com

Поступила в редакцию 31.05.2018 г.

После доработки 12.04.2019 г.

Принята к публикации 03.06.2019 г.

В работе исследовали влияние хронического ультразвукового воздействия переменных частот в диапазоне 20–45 кГц в течение 1, 2 и 3 нед на тревожность, исследовательскую активность и ангедонию у крыс. У животных зарегистрировали развитие ангедонии и снижение исследовательской активности в тестах “Открытое поле”, “Приподнятый крестообразный лабиринт” и “Темно-светлая камера”, что свидетельствует о формировании у них депрессивно-подобного состояния. Указанные изменения в поведении проявлялись одновременно спустя 2 нед ультразвукового воздействия. При этом у крыс не наблюдалось снижения горизонтальной активности, а также соотношения между временем, проведенным в открытых и закрытых участках арен.

Ключевые слова: крысы, ультразвук, депрессивно-подобное состояние, тревожность, исследовательская активность, ангедония

DOI: 10.1134/S0044467719060054

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время более чем у 350 миллионов человек по всему миру диагностировано депрессивное расстройство [Pehrson, Sanchez, 2015], поэтому актуальной проблемой является изучение развития депрессивно-подобного состояния у экспериментальных животных. Большинство существующих моделей основываются на непосредственном физическом воздействии на экспериментальное животное [Григорьян, Гуляева, 2015; Duman, 2010], однако более приближенным к причинам развития депрессии человека является так называемый эмоциональный стресс. Одним из способов построения подобной модели может служить использование непредсказуемого чередования положительных и отрицательных раздражителей, как это делалось в опытах сотрудников И.П. Павлова при создании функциональных нарушений высшей нервной деятельности.

На основе подобного чередования разработана и апробирована новая ультразвуковая модель депрессивно-подобного состояния животных [Morozova et al., 2016; Горлова и др., 2017]. В качестве стрессорного фактора используются ультразвуковые частоты 20–45 кГц, которые входят в диапазон нормальной вокализации грызунов, причем частоты 20–25 кГц относятся к так называемым “отрицательным”, поскольку издаются животными при болевой стимуляции или поражении в схватке, а частоты диапазона 25–45 кГц — к “положительным”, так как издаются крысами при пищевом подкреплении или коитусе [Brudzynski, 2007; Litvin et al., 2007]. В рамках используемой модели частоты в диапазоне 20–45 кГц подаются случайным образом и приводят к столкновению противоположных по эмоциональной и мотивационной нагрузке воздействий. Таким образом, стрессорный фактор данной модели может считаться одним из

наиболее приближенных к причинам развития стресс-индуцированного депрессивного расстройства человека, а сама модель хронического ультразвукового воздействия – рассматриваться как модель хронической информационной неопределенности [Ушакова и др., 2019; Морозова и др., 2007].

В качестве отличительной черты поведения грызунов с индуцированным депрессивно-подобным состоянием часто служит повышение уровня тревожности [Zhang et al., 2017]. Как правило, депрессивно-подобное состояние и тревожные нарушения изучаются экспериментаторами совместно, поскольку повышенная тревожность и депрессивные нарушения могут проявляться одновременно [Estrela et al., 2015]. Тем не менее эти состояния не обязательно связаны друг с другом и обладают различной этиологией [Knyazev et al., 2016]. Так, у некоторых пациентов выявляют депрессию, связанную с ангедонией, – неспособностью испытывать удовольствие, но не связанную с повышенной тревожностью. Это поднимает вопрос о взаимосвязи ангедонии и тревожности у экспериментальных животных в различных моделях депрессивно-подобного состояния.

Интересным вопросом остается анализ стресс-индуцированного изменения исследовательской активности животных, которая является важным показателем естественного интереса к новизне [Stepanichev et al., 2014]. В имеющихся исследованиях, посвященных моделированию депрессивно-подобного состояния грызунов, исследовательская активность не рассматривалась прежде в целой батарее тестов, хотя отмечалась ее тесная связь, например, с пассивным поведением в стрессовых ситуациях [Mällo et al., 2007].

Задачами работы являлось комплексное изучение ангедонии, изменений уровня тревожности и исследовательской активности у крыс при развитии депрессивно-подобного состояния в модели ультразвукового стресса.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Sprague-Dawley из Центрального питомника лабораторных животных РАН (Андреевка). В начале эксперимента возраст животных составлял 2,5 мес. Животных содержали в индивидуальных поликарбонатных клетках размером 30 × 20 × 15 см при постоянной температуре 23°C, контролируемом прямом освещении,

режиме 12:12 ч и свободном доступе к воде и пище. Содержание крыс и все экспериментальные процедуры были выполнены в соответствии с международными правилами обращения с животными (Директива 2010/63 Европейского сообщества от 22 сентября 2010 г.). Были использованы 3 подопытные группы животных и 4 группы контроля. Подопытные группы подвергали непрерывному воздействию ультразвуковых волн в диапазоне 20–45 кГц в течение 1, 2 или 3 нед; контрольные группы стрессовому воздействию не подвергались. Три контрольные группы использовали для изучения вклада индивидуального содержания; входивших в них животных содержали в отдельных клетках в течение 1, 2 либо 3 нед в условиях, идентичных условию содержания подопытных групп за исключением ультразвукового воздействия. В четвертой контрольной группе крыс содержали по 5 особей в клетках размером 55 × 35 × 20 см. Каждая группа состояла из 10 особей. Животных не подвергали никаким иным потенциально стрессовым воздействиям. Все крысы, задействованные в эксперименте, являлись интактными и ранее не участвовали в других экспериментах.

Ультразвуковое воздействие в диапазоне 20–45 кГц проводили с помощью УЗ-генератора (Wietech, Бельгия); уровень звукового давления на используемом в опыте расстоянии до клетки с животным, равном 1,5 м, составил 80 дБ.

Через сутки после окончания ультразвуковой экспозиции проводили поведенческое тестирование. Поведение животных во всех тестах регистрировали с помощью цифровой видеокамеры и анализировали, используя компьютерную программу RealTimer (“Открытая наука”, Россия). Интервалы между тестами для всех групп составляли сутки. Использовали следующие поведенческие тесты:

– Тест на предпочтение раствора сахарозы. В течение 24 ч крысам одновременно был предоставлен доступ к выбору между двумя идентичными поилками, одна из которых содержала 1%-ный раствор сахарозы, а другая – обычную воду. Расположение поилок менялось через 12 ч, чтобы исключить эффект предпочтения места. Предпочтение раствора сахарозы вычисляли по следующей формуле: $\text{Предпочтение} = \frac{\text{масса раствора сахарозы}}{\text{суммарная масса потребленной жидкости}} \times 100\%$. Потребление воды и раствора

сахарозы было оценено путем взвешивания поилок до и после окончания эксперимента.

– Тест “Открытое поле”. Крысу помещали в камеру из серого пластика размером $45 \times 45 \times 40$ см, разделенную на периферические и центральные секторы. В течение 5 мин регистрировали суммарное время нахождения крысы в центральных и периферических секторах и число совершенных стоек, а также число пересеченных секторов.

– Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт”. Крысу помещали в установку, состоящую из двух закрытых (высота стенок 29 см) и двух открытых (высота бортиков 0.5 см) рукавов размером 52×14 см с центральной площадкой размером 14×14 см, размещенной на высоте 100 см от пола. Тестируемое животное помещали в центр установки и в течение 5 мин регистрировали время нахождения в закрытых и открытых рукавах, число совершенных стоек, выглядываний из закрытых рукавов в открытые рукава лабиринта и свешиваний с открытых рукавов.

– Тест “Темно-светлая камера”. Крысу помещали в установку, состоящую из двух отсеков размером $30 \times 30 \times 32$ см. Один отсек был затемнен, второй – ярко освещен. В течение 5 мин регистрировали суммарное время нахождения животного в светлом отсеке, число стоек, совершенных в светлом отсеке, и число выглядываний из темного отсека.

– Статистика. Данные по измерению показателей поведения выражали как $\text{Mean} \pm \text{SEM}$. При статистической обработке использовали двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления значимости факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия с последующим *post hoc* анализом Fisher’s LSD test. Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$. Предварительно был проведен тест Колмогорова–Смирнова, результаты которого не отрицали нормального характера распределения данных, за исключением числа свешиваний с открытого рукава “Приподнятого крестообразного лабиринта”. Для этого случая использовался Kruskal-Wallis test с последующим множественным сравнением Dunn’s test. Для статистического анализа предпочтения раствора сахарозы до начала эксперимента использовалась one-way ANOVA. Для статистического анализа использовалась программа GraphPadPrism версии 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

До начала эксперимента не наблюдалось статистически значимых различий в предпочтении сахарозы между группами ($F_{6,63} = 0.12$, $p = 0.96$, one-way ANOVA, рис. 1 (а)). Не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 0.36$, $p = 0.699$, two-way ANOVA), а также статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания на предпочтение раствора сахарозы ($F_{3,54} = 2.43$, $p = 0.097$, two-way ANOVA). При этом фактор хронического ультразвукового воздействия оказался статистически значимым ($F_{3,54} = 8.42$, $p = 0.0054$, two-way ANOVA). Снижение предпочтения раствора сахарозы относительно простой воды проявилось через 2 нед стрессового воздействия ($p = 0.0313$, *post hoc* Fisher’s LSD test) и сохранилось спустя 3 нед воздействия ($p = 0.0046$, *post hoc* Fisher’s LSD test; рис. 1 (б)).

В тесте “Открытое поле” не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 0.31$, $p = 0.733$, two-way ANOVA), статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 0.07$, $p = 0.927$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 0.13$, $p = 0.725$, two-way ANOVA) на соотношение времени, проведенном животными в центральном секторе, ко времени, проведенном на периферии (рис. 2 (а)). Также не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 0.48$, $p = 0.622$, two-way ANOVA), статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 0.15$, $p = 0.865$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 1.12$, $p = 0.295$, two-way ANOVA) на число пересеченных секторов (рис. 2 (б)). Таким образом, воздействие ультразвука на уровень тревожности и горизонтальной активности в тесте “Открытое поле” оказалось незначимым. Что касается числа совершенных стоек, не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 2.33$, $p = 0.106$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 2.05$, $p = 0.09$,

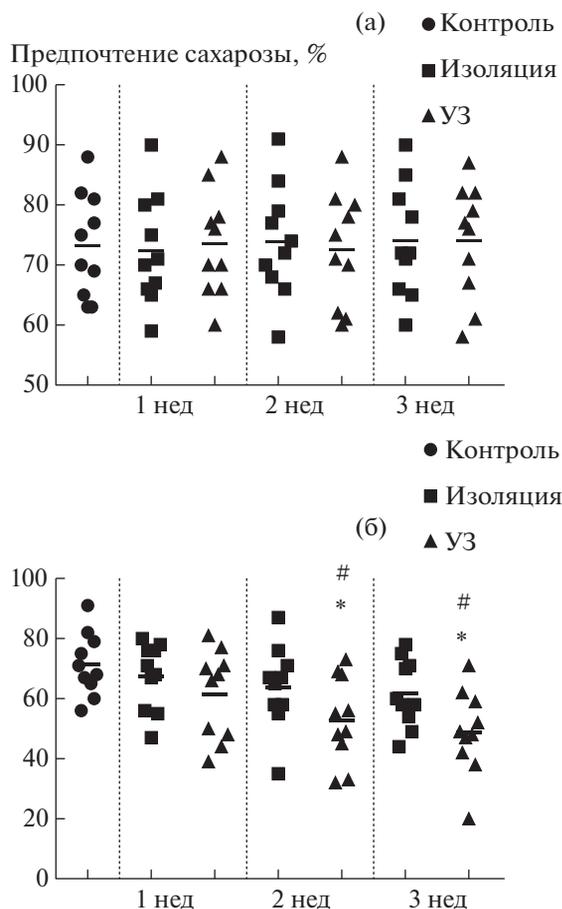


Рис. 1. Влияние ультразвукового воздействия на предпочтение сахарозы у крыс. 2 и 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению предпочтения сахарозы по сравнению с контрольной группой (* $p < 0.05$, Fisher's LSD test), а также по сравнению с соответствующими группами крыс, содержащихся индивидуально в течение 2 или 3 нед (# $p < 0.05$, Fisher's LSD test). (а) – Предпочтение сахарозы между группами до начала эксперимента. Названия групп соответствуют тому, как впоследствии они были распределены. (б) – Предпочтение сахарозы между экспериментальными группами.

Fig. 1. Effect of ultrasound on the preference of sucrose in rats. 2 and 3 weeks of ultrasound stress resulted in a decrease of the sucrose preference in comparison with the control group (* $p < 0.05$, Fisher's LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 2 or 3 weeks (# $p < 0.05$, Fisher's LSD test). (a) – Sucrose preference at the beginning of the experiment. The group names correspond to the way they were subsequently distributed. (b) – Sucrose preference of the experimental groups.

two-way ANOVA) на этот параметр. При этом влияние фактора ультразвукового воздействия оказалось статистически значимым ($F_{3,54} = 4.66$ $p = 0.035$, two-way ANOVA). А

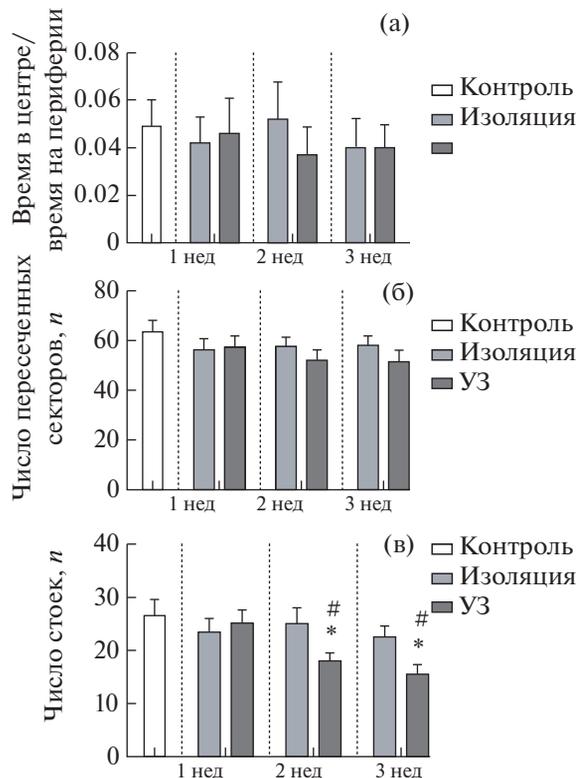


Рис. 2. Влияние ультразвукового воздействия на поведение крыс в тесте “Открытое поле”. (а) – Хронический ультразвуковой стресс не привел к изменению соотношения времени, проведенного животными в центральном отсеке, ко времени, проведенном на периферии. (б) – Ультразвуковой стресс не привел к изменению числа пересеченных секторов. (в) – 2 и 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению числа совершенных стоек по сравнению с контрольной группой (* $p < 0.05$, Fisher's LSD test) и соответствующими группами крыс, содержащихся индивидуально в течение 2 или 3 нед (# $p < 0.05$, Fisher's LSD test).

Fig. 2. Effect of ultrasound on the behavior of rats in the Open Field test. (a) – Chronic ultrasound stress did not change the proportion between time spent in the central area and time spent in the periphery. (б) – Chronic ultrasound stress did not change the number of crossed sectors. (в) – 2 and 3 weeks of ultrasound stress resulted in a decrease of the number of rearings in comparison with the control group (* $p < 0.05$, Fisher's LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 2 or 3 weeks (# $p < 0.05$, Fisher's LSD test).

именно, снижение числа совершенных стоек было зарегистрировано через 2 нед ($p = 0.0471$, *post hoc* Fisher's LSD test) и через 3 нед стрессового воздействия ($p = 0.0256$, *post hoc* Fisher's LSD test; рис. 2 (в)).

В тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” не было обнаружено статистиче-

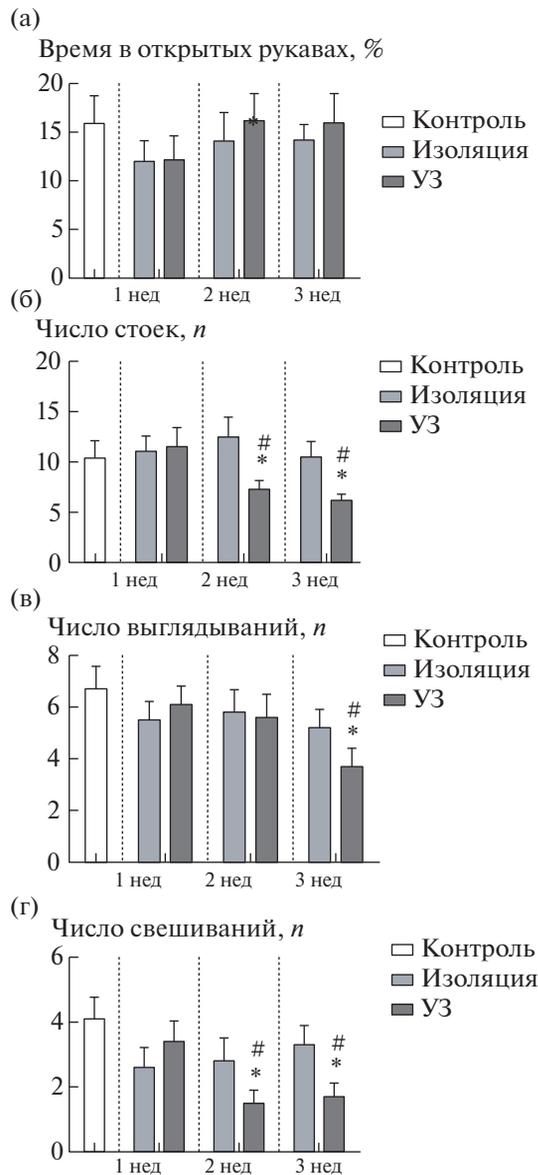


Рис. 3. Влияние ультразвукового воздействия на поведение крыс в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”. (а) – Хронический ультразвуковой стресс не привел к изменению процента времени, проведенного животными в открытом рукаве. (б) – 2 и 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению числа совершенных стоек по сравнению с контрольной группой (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) и соответствующими группами крыс, содержавшихся индивидуально в течение 2 или 3 нед (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test). (в) – 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению числа выглядываний по сравнению с контрольной группой (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) и соответствующими группами крыс, содержавшихся индивидуально в течение 3 нед (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test). (г) – 2 и 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению числа свешиваний по сравнению с контрольной группой (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) и соответствующими группами крыс, содержавшихся индивидуально в течение 2 или 3 нед (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test).

Fig. 3. Effect of ultrasound on the behavior of rats in the “Elevated plus-maze” test. (a) – Chronic ultrasound stress did not change the percent of time spent by animals in the open arm of the maze. (б) – 2 and 3 weeks of ultrasound stress led to a decrease in the number of rearings compared with the control group (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 2 or 3 weeks (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test). (в) – 3 weeks of ultrasound stress led to a decrease in the number of looking-outs compared with the control group (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 3 weeks (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test). (г) – 2 and 3 weeks of ultrasound stress led to a decrease in the number of hanging outs compared with the control group (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 2 or 3 weeks (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test).

ски значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 0.08$, $p = 0.922$, two-way ANOVA), статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 0.92$, $p = 0.404$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 0.43$, $p = 0.516$, two-way ANOVA) на процент времени, проведенного крысами в открытом рукаве (рис. 3 (а)). При рассмотрении числа совершенных животными стоек не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 2.03$, $p = 0.141$, two-way ANOVA), статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 1.96$, $p = 0.152$, two-way ANOVA), однако было показано статистически значимое влияние фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 6.2$, $p = 0.0159$, two-way ANOVA): крысы совершали меньше стоек через 2 нед ($p = 0.0455$, *post hoc* Fisher’s LSD test) и через 3 нед воздействия ультразвука ($p = 0.0394$, *post hoc* Fisher’s LSD test; рис. 3 (б)). Также не было обнаружено статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания на число совершенных крысами выглядываний ($F_{3,54} = 2.19$, $p = 0.145$, two-way ANOVA), при этом было зафиксировано значимое взаимодействие факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 3.41$, $p = 0.0402$, two-way ANOVA) и статистически значимое влияние фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 5.31$, $p = 0.079$, two-way ANOVA). Крысы совершали меньше выгля-

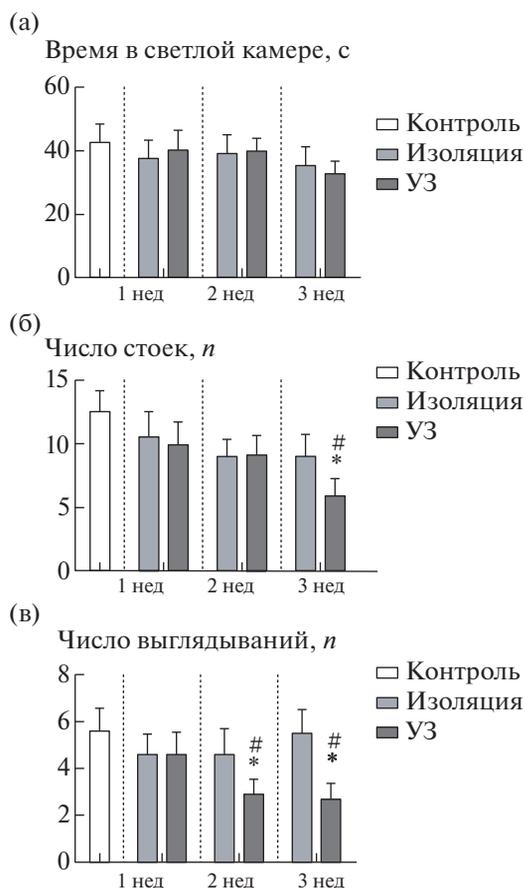


Рис. 4. Влияние ультразвукового воздействия на поведение крыс в тесте “Темно-светлая камера”. (а) – Хронический ультразвуковой стресс не привел к изменению времени, проведенному животными в светлом отсеке камеры. (б) – 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению числа совершенных стоек по сравнению с контрольной группой (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) и соответствующими группами крыс, содержащимися индивидуально в течение 3 нед (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test). (в) – 2 и 3 нед ультразвукового стресса привели к снижению числа выглядываний по сравнению с контрольной группой (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) и соответствующими группами крыс, содержащихся индивидуально в течение 2 или 3 нед (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test).

Fig. 4. The influence of ultrasound on the behavior of rats in the “Dark-Light box” test. (a) – Chronic ultrasonic stress did not lead to a change in the time spent by the animals in the light box of the arena. (б) – 3 weeks of ultrasound stress led to a decrease in the number of rearings compared with the control group (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 3 weeks (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test). (в) – 2 and 3 weeks of ultrasound stress led to a decrease in the number of look-outs compared with the control group (* – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test) and relevant groups in which rats were housed individually for 2 or 3 weeks (# – $p < 0.05$, Fisher’s LSD test).

дываний через 3 нед стрессового воздействия ($p = 0.0247$, *post hoc* Fisher’s LSD test; рис. 3 (в)). Была обнаружена разница между группами в числе свешиваний из открытых рукавов лабиринта ($H = 19.82$, $p = 0.003$, Kruskal-Wallis test). Крысы совершали меньше свешиваний через 2 нед ($p = 0.0337$, Dunn’s test), а также через 3 нед стрессового воздействия ($p = 0.0135$, Dunn’s test; рис. 3 (г)).

В тесте “Темно-светлая камера” не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 0.136$, $p = 0.873$, two-way ANOVA), статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 0.0144$, $p = 0.969$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 0.617$, $p = 0.543$, two-way ANOVA) на время, проведенное крысами в светлом отсеке (рис. 3 (а)). Также не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 1.79$, $p = 0.176$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 2.32$, $p = 0.134$, two-way ANOVA) на число совершенных животными стоек. При этом значимым оказалось влияние фактора ультразвукового воздействия ($F_{3,54} = 3.19$, $p = 0.049$, two-way ANOVA). Крысы совершали меньше стоек через 3 нед стрессового воздействия ($p = 0.036$, *post hoc* Fisher’s LSD test; рис. 4 (б)). Кроме того, не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов одиночного содержания и ультразвукового воздействия ($F_{9,54} = 1.26$, $p = 0.292$, two-way ANOVA) и статистически значимого влияния фактора индивидуального содержания ($F_{3,54} = 0.46$, $p = 0.632$, two-way ANOVA) на число выглядываний крыс из темного отсека, однако влияние фактора ультразвукового воздействия было значимым ($F_{3,54} = 4.27$, $p = 0.0436$, two-way ANOVA). Крысы совершали меньше стоек через 2 нед ($p = 0.047$, *post hoc* Fisher’s LSD test) и через 3 нед стрессового воздействия ($p = 0.044$, *post hoc* Fisher’s LSD test; рис. 4 (г)).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из классических признаков клинической депрессии является снижение способности получать удовольствие. В норме грызуны предпочитают потреблять подсла-

щенный раствор, а при наличии депрессивно-подобного состояния это предпочтение отсутствует, что расценивается как ангедония [Overstreet, 2013]. Тест на развитие ангедонии является наиболее распространенным критерием определения депрессивно-подобного состояния у грызунов [Moreau, 2012]. Согласно полученным нами данным, хроническое воздействие ультразвука переменных частот в течение 2 нед и более способно индуцировать состояние ангедонии у крыс, что подтверждает валидность данной модели.

Из данных литературы известно, что в большинстве теоретических и экспериментальных исследований подчеркивается тесная связь между тревогой и развитием как клинической депрессии человека [Rallis et al., 2014; Fan et al., 2015], так и депрессивно-подобного состояния грызунов [Beerya, Kauferb, 2015; Huang et al., 2017; Neumann et al., 2011; Frazer, Morilak, 2005]. При этом увеличение уровня тревожности грызунов не всегда проявляется совместно с развитием депрессивно-подобных нарушений, аналогично тому, как это наблюдается у пациентов с клинической депрессией [Ju et al., 2018; Knyazev et al., 2016]. В связи с этим для нас представляла интерес оценка возможного изменения уровня тревожности, сопровождающая развитие депрессивно-подобного состояния крыс в новой модели хронического ультразвукового воздействия.

Данные о влиянии хронического ультразвукового воздействия на уровень тревожности крыс оказались противоречивыми. С одной стороны, во всех проведенных тестах, направленных на изучение тревожности, наблюдались схожие результаты: а именно, подопытные группы крыс не проводили статистически значимо меньше времени в центральном секторе в тесте “Открытое поле”, открытых рукавах в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” или светлой камере в тесте “Темно-светлая камера”, что может быть расценено как признак отсутствия повышенной тревожности. С другой, ряд полученных данных подтверждает возможность повышения уровня тревожности под влиянием ультразвука, что выражается в снижении числа выглядываний в открытые рукава лабиринта и свешиваний с открытых рукавов в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”, а также снижении числа выглядываний в светлый отсек в тесте “Темно-светлая камера”.

Известно, что оценка уровня тревожности экспериментального животного является

сложной задачей, поскольку в различных экспериментальных моделях одни и те же животные могут демонстрировать различное поведение [Bourin et al., 2007; Ramos, 2008], и потому для определения уровня индивидуальной тревожности или предрасположенности к воздействию эмоционального стресса рекомендуется использовать несколько тестов для одних и тех же животных [Судаков и др., 2013]. Схожесть изменений поведения экспериментальных животных, прослеживаемая в данной работе, позволяет предположить отсутствие развития явных признаков тревожности, сопряженных с депрессивно-подобным состоянием мышей, индуцированным хроническим ультразвуковым воздействием, однако при этом нельзя полностью исключать влияние данного вида стресса на уровень тревожности экспериментальных животных.

Таким образом, данные, полученные в нашей модели, скорее подтверждают возможность независимого от тревоги развития депрессивно-подобного состояния, уже описанную в литературе [Overstreet, 2012]. Однако наличие данной взаимосвязи, проявляемой на поведенческом уровне, и механизмы, ответственные за наличие или отсутствие повышенной тревожности как коморбидности депрессивного расстройства, нуждаются в дальнейшем изучении.

Также в настоящей работе была детально изучена исследовательская активность экспериментальных животных. Оказалось, что у крыс, подвергнутых ультразвуковому воздействию, развивается значительное снижение исследовательской активности во всех использованных тестах. Поэтому наряду с оценкой прочих параметров депрессивно-подобного состояния, этот показатель также можно считать важным и значимым для рассмотрения в подобного рода исследованиях. Изменение исследовательской активности, наблюдающееся при стрессе у экспериментальных животных, рассматривается как воспроизведение симптомов, характеризующих депрессию человека — потерю интереса к новизне и какой-либо деятельности [Гарибова и др., 2017]. Ввиду этого снижение показателя активности крыс при хроническом ультразвуковом воздействии еще раз подтверждает валидность модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель ультразвукового стресса приводит к развитию у экспериментальных животных ангедонии и сниженной исследовательской активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. 3: 14–19.
- Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. Журн. высш. нерв. деят. 2015. 6: 643–660.
- Горлова А.В., Павлов Д.А., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Динамика развития депрессивно-подобного состояния у крыс, стрессированных хроническим воздействием ультразвука переменных частот. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2017. 3: 271–274.
- Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Сторожева З.И., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Влияние излучения ультразвукового диапазона на формирование симптомов депрессии и тревожности у крыс. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2012. 12: 705–708.
- Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Башкатова В.Г. Определение уровня тревожности крыс: расхождение результатов в тестах “открытое поле”, “крестообразный приподнятый лабиринт” и тесте Фогеля. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2013. 10: 489–493.
- Ушакова В.М., Горлова А.В., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Павлов Д.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Экспериментальные модели депрессивного состояния. Журн. высш. нерв. деят. 2019. 2: 230–247.
- Beery A.K., Kauferb D. Stress, social behavior, and resilience: Insights from rodents. Neurobiol Stress. 2015. 1: 116–127.
- Bourin M., Petit-Demoulière B., Dhonnchadha B.N., Hascöet M. Animal models of anxiety in mice. Fundam Clin Pharmacol. 2007. 21: 567–574.
- Brudzynski S.M. Ultrasonic Calls of Rats as Indicator Variables of Negative or Positive States: Acetylcholinergic Dopamine Interaction and Acoustic Coding. Behav. Brain Res. 2007. 182: 261–73.
- Duman C.H. Models of depression. Vitam. Horm. 2010. 82: 1–21.
- Estrela D.C., Silva W., A.M., Guimarães A.T.B., Mendes B.O., Castro A.L.S., Torres L.S., Malafaia G. Predictive behaviors for anxiety and depression in female Wistar rats subjected to cafeteria diet and stress. Physiology and Behavior. 2015. 15: 252–263.
- Fan L.B., Blumenthal J.A., Watkins L.L., Sherwood A. Work and home stress: associations with anxiety and depression symptoms. Occup Med (Lond). 2015. 65 (2): 110–116.
- Huang H.J., Zhu X.C., Han Q.Q., Wang Y.L., Yue N., Wang J., Yu R., Li B., Wu G.C., Liu Q., Yu J. Ghrelin alleviates anxiety- and depression-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in rodents. Behav Brain Res. 2017. 30: 333–343.
- Ju H.B., Kang E.C., Jeon D.W., Kim T.H., Moon J.J., Kim S.J., Choi J.M., Jung D.U. Associations Among Plasma Stress Markers and Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Breast Cancer Following Surgery. Psychiatry Investig. 2018. 15 (2): 133–140.
- Frazer A., Morilak D.A. What should animal models of depression model? Neurosci Biobehav Rev. 2005. 29: 515–523.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Rimareva J.M. Anxiety, depression, and oscillatory dynamics in a social interaction model. Brain Research. 2016. 1644: 62–69.
- Litvin Y., Blanchard D.C., Blanchard R.J. Rat 22 kHz Ultrasonic Vocalizations as Alarm Cries. Behav. Brain Res. 2007. 182: 166–172.
- Mällo T., Kõiv K., O’Leary A., Eller M., Harro J. Rats with persistently low or high exploratory activity: Behaviour in tests of anxiety and depression, and extracellular levels of dopamine. Behav Brain Res. 2007. 177 (2): 269–281.
- Moreau J. Simulating the anhedonia symptom of depression in animals. Dialogues Clin Neurosci. 2002. 4 (4): 351–360.
- Morozova A., Zubkov E., Strekalova T., Kekelidze Z., Storojeva Z., Schroeter C.A., Lesch K.P., Cline B.H., Chekhonin V. Ultrasound of Alternating Frequencies and Variable Emotional Impact Evokes Depressive Syndrome in Mice and Rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016. 68 (7): 52–63.
- Neumann I.D., Wegener G., Homberg J.R., Cohen H., Slattery D.A., Zohar J., Olivier J.D., Mathe A.A. Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011. 35: 1357–1375.
- Overstreet D.H., Wegener G. The Flinders Sensitive Line Rat Model of Depression—25 Years and Still Producing. Pharmacological Reviews. 2013. 65 (1): 143–155.
- Overstreet D.H. Modeling depression in animal models. Methods Mol Biol. 2012. 829: 125–144.
- Pehrson A.L., Sanchez C. Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. Drug Des Devel Ther. 2015. 19: 603–624.
- Rallis S., Skouteris H., McCabe M., Milgrom J. A prospective examination of depression, anxiety and stress throughout pregnancy. Women Birth. 2014. 27 (4): 36–42.
- Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? Trends Pharmacol Sci. 2008. 29: 493–498.
- Stepanichev S., Dygalo N.N., Grigoryan G., Shishkina G.T., Gulyaeva N. Rodent Models of Depression: Neurotrophic and Neuroinflammatory Biomarkers. Biomed Res Int. 2014. 2014: 1–20.
- Zhang M., Liu Y., Zhao M., Tang W., Wang X., Dong Z., Yu S. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. J Headache Pain. 2017. 18: 1–27.

CHRONIC ULTRASOUND EXPOSURE LEADS TO ANHEDONIA, DECREASE OF RESEARCH ACTIVITY AND CHANGE OF ANXIETY LEVEL IN RATS

A. V. Gorlova^{a,#}, D. A. Pavlov^{a,b}, E. A. Zubkov^c, A. Yu. Morozova^c,
A. N. Inozemtsev^a, and V. P. Chekhonin^c

^a *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

^b *Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

^c *Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: anna.gorlova204@gmail.com*

The effect of chronic exposure to ultrasonic frequencies in the range of 20–45 kHz for 1, 2 and 3 weeks on anxiety level, explorative activity and anhedonia in rats was investigated. Animals showed the development of anhedonia and decrease in explorative activity in the “Open field”, “Elevated plus-maze” and “Dark-light box” tests, which indicates the development of a depressive-like state. These behavioral changes manifested simultaneously after 2 weeks of ultrasound exposure. None of the tests showed a decrease of horizontal activity and preference of open space.

Keywords: rats, ultrasound, depressive-like state, anxiety, explorative activity, anhedonia