

УДК 159.972:575:57.08472972

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К СТРЕССОРНЫМ НАГРУЗКАМ (ОБЗОР)

ФБГНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва

Башкатова В.Г., Судаков С.К.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эмоционального стресса, точные механизмы тревожных состояний остаются во многом неясными до сих пор. В обзоре проанализированы данные о линиях инбредных животных, отличающихся по определенным аспектам эмоционально-стрессорных реакций. В настоящее время линии животных с различной реакцией на эмоциональное стрессорное воздействие рассматриваются как наиболее адекватные модели для исследований механизмов тревожности. В обзоре рассмотрены некоторые дальнейшие перспективные подходы для изучения тревожного поведения животных.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, тревожность, инбредные линии животных с различным фенотипом эмоционально-стрессорных реакций.

Despite a large number of studies concerning the emotional stress, the exact mechanisms of anxiety disorders still remains unclear. The review analyzes data concerning lines of inbred animals with different phenotypes of emotional-stress reactions. At present, the lines of animals with different reactions to emotional stress are considered as most adequate models for the study of human anxiety. In the article, further perspective approaches for studying the anxious behavior of animals are considered.

Key words: emotional stress, anxiety, inbred animals with different phenotypes of emotional-stress reactions.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эмоционального стресса, многие аспекты возникновения и развития эмоционально-стрессорной реакции остаются до сих пор во многом недостаточно изученными. Согласно современным представлениям, эмоциональный стресс – это системная реакция организма, сопровождающаяся широким спектром метаболических и биохимических изменений как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС млекопитающих [1; 2]. В настоящее время хорошо известно, что тревожность является первой реакцией организма на стрессорное воздействие. В то же время патологическая тревожность представляет собой серьезное расстройство центральной нервной системы (ЦНС) [3; 4].

До настоящего времени является дискуссионным вопрос, действительно ли патологическая тревожность развивается как количественная вариация нормального состояния (то есть избыток «нормальной» тревожности), или это качественно другое состояние [5]. Принято считать, что патологическая тревожность характеризуется несоответствующей выраженностью тревожного поведения, которое включает такие фазы, как развитие «диффузной» гипертревожности, интерпретацию «сомнительных» ситуаций как угрозы; преувеличенное избегание опасных ситуаций и/или преувеличенная реакция по отношению к угрозе [3; 6]. Известно, что спектр эмоций, наблюдаемый у крыс и мышей,

не такой разнообразный, как у человека. В то же время тревожноподобное поведение этих животных достаточно хорошо модулируется и, как предполагается, имеет значительное сходство с тревожными состояниями человека [7; 8]. Следует отметить, что большинство поведенческих тестов на тревожность, проводимых на крысах и мышах, позволяет выявить нормальную реакцию страх/тревога животных, в то время как патологическая тревожность человека представляет собой ответную реакцию несоответствующей силы по отношению к исходному стимулу. По классической теории Спилберга [9], в поведении человека и животного всегда присутствуют две категории тревожности – базовая (trait) и ситуативная (state). Базовая тревожность является постоянной, то есть врожденной характеристикой организма, а ситуативная тревожность зависит от конкретной ситуации и меняется соответственно степени «стрессорности» окружающей среды [10]. Многие существующие поведенческие модели тревожности основаны на изучении ситуативной тревожности. Эти модели достаточно широко используются как для исследования нейробиологических механизмов, лежащих в основе тревожных состояний, так и для скрининга соединений с потенциальной анксиолитической активностью [11]. В этих исследованиях используется модель однократного стресса, к примеру, крестообразный приподнятый лабиринт (КПА), черно-белая камера и т.д., что позволяет моде-

лизовать острую (ситуативную), а не базовую тревожность [12; 13]. В то же время в свете современных представлений моделирование базовой тревожности представляется весьма актуальной задачей, в том числе и с точки зрения применения получаемых результатов к тревожной психологии человека [14]. Для моделирования подобной длительной (хронической) тревожности у грызунов используется несколько подходов.

Линии крыс с высокой и низкой тревожностью

На современном этапе развития науки одним из наиболее перспективных направлений при исследовании патогенетических механизмов тревожных расстройств является изучение животных, имеющих генетические различия в характере эмоционально-стрессорных реакций. Генетические подходы к исследованию поведения позволяют выяснить, с чем именно связана изменчивость признака, т.е. в какой степени она связана с изменчивостью генотипов данной группы животных, а в какой — с внешними по отношению к генотипу событиями, воздействующими на ЦНС, а следовательно, и на поведение. К настоящему времени в распоряжении исследователей имеется несколько линий крыс и мышей, отличающихся по определенным аспектам эмоционально-стрессовых реакций, включая развитие тревожности. С использованием различных селекционных критериев были выведены следующие линии крыс: Модсли (Maudsley Reactive, MR и Maudsley Nonreactive rats, MRA) [15; 16]; Римские (Roman High Avoidance, RHA, Roman Low Avoidance, RLA) [17], Сиракузские (SHA и SLA) [18]; Флорипа (Floripa) [19], высокотревожные (High Anxiety Behavior; HAB) и низкотревожные (Low Anxiety Behavior; LAB) линии крыс [20]. Фенотипирование этих линий было проведено на основе разных поведенческих тестов тревожности. Так, **например**, быстрое и медленное формирование реакции активного избегания болевого стимула — удар электрического тока через пол в челночной камере — было положено в основу разделения Римских линий крыс (RHA, RL4). У этих линий были обнаружены многочисленные различия в поведении животных при тестировании их в открытом поле (ОП) и приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) [17]. Крысы линии Флорипа (Floripa L vs. Floripa H rat line) были выведены путем селекционного разделения по уровню их двигательной активности в центральной зоне в тесте ОП [19], а крысы линии Модсли (MR, MNR) — по их поведению в тесте «дефекации в ОП» [16]. В России в Институте физиологии им. Павлова АН СССР были выведены линии крыс KHA и KLA (Koltoushi High Avoidance, Koltoushi Low Avoidance), отличающиеся по поведению в условиях избега-

емого и неизбежного удара электрического тока. Как и другие линии крыс, данные линии KHA и KLA отличаются друг от друга и по иным поведенческим и нейрохимическим признакам [13]. В настоящее время появились данные о наличии выраженных различий тревожноподобного поведения и некоторых других известных линий крыс и мышей в ответ на стрессорное воздействие [21]. В выполненных нами ранее экспериментах было также показано, что крысы линии Фишер-344 обладали более выраженной спонтанно-эмоциональной реакцией, чем крысы линий Вистар или Спрэг-Доули [22].

Другие подходы к моделированию эмоционально-стрессорной реакции

Одним из современных подходов в изучении механизмов развития эмоционально-стрессорной реакции является попытка создания максимально адекватной модели тревожности с помощью использования методов генной инженерии. Установлено, что страх и тревожность человека, так же, как и тревожноподобное поведение животных, является полигенетически детерминированным. Тем не менее модификация одного или более генов, играющих важную роль в патогенетических механизмах тревожности, может в значительной степени модулировать проявления тревожного поведения. Развитие генной инженерии и молекулярной биологии сделало возможным получение так называемых трансгенных животных. С этой целью в геном животного (в настоящее время используются почти исключительно мыши) вводится новый генетический материал — это может быть или участок ДНК, кодирующий измененный ген, уже имеющийся у реципиента, или ген от животного другого вида, например, крысы. При проведении таких исследований применяются специальные молекулярно-биологические методы, которые обеспечивают достаточно надежную экспрессию новой ДНК в геноме реципиента. В противном случае фрагмент, введенный в геном, может сохраняться в латентном виде, не проявляя активности и тем самым не обнаруживая себя [23]. В последнее время в литературе появилось описание мышей с анксиогенным фенотипом [21; 24]. Эти генетические модели тревожности предоставляют возможность исследовать вклад специфических генов и продуктов их экспрессии в формирование эмоционально-стрессорной реакции. Однако следует отметить, что главным недостатком этих моделей по-прежнему остается то обстоятельство, что все они основаны на удалении одного единственного гена, тогда как развитие эмоционально-стрессорной реакции включает модуляцию множества генов. Тем не менее метод создания трансгенных животных дает ценнейшие данные о специфических функциях тех или иных генов,

в том числе в процессе развития тревожных состояний, поэтому список линий мышей-нокаут-ов быстро пополняется.

Для изучения тревожного поведения животных все большее внимание исследователей привлекает метод рандомизированной выборки [21]. В последние годы появились работы, в которых для моделирования повышенного тревожного поведения применяли специальную мРНК технику как высокоэффективный метод выбивания гена [25; 26]. Одним из перспективных направлений исследований является также изучение возможных корреляций между поведенческими ответами реакций страх/тревожность и изменениями активности нейронов в специфичных структурах мозга. Одной из ключевых задач является необходимость точного определения конкретных групп нейронов, которые могут играть ведущую роль в формировании этой реакции. В настоящее время для решения этой задачи наиболее перспективным представляется использование методов функционального картирования мозга различных линий животных, отобранных с учетом психогенетических критериев [27].

Заключение

Широкое распространение тревожных расстройств в современном обществе делает все более актуальным изучение природы этих состояний. В настоящее время линии животных с различной реакцией на эмоциональное стрессорное воздействие рассматриваются как одна из наиболее адекватных моделей для исследования механизмов психоэмоционального стресса человека. Использование линий животных с различной реакцией на эмоционально-стрессорное воздействие может способствовать выявлению мишеней для создания принципиально нового типа лекарственных препаратов, обладающих высокой анкиолитической активностью и низкими побочными эффектами

Список литературы

1. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М., 1981.
2. Судаков К.В. Стресс: постулаты, анализ с позиций общей теории функциональных систем. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992; 4: 86-93.
3. Nutt D. J., Stein D. J. Understanding the neurobiology of comorbidity in anxiety disorders. *CNS Spectr.* 2006; 10 (12): 13-20.
4. Murrough J.M., Yaqubi S., Sayed S., Charney D. Emerging Drugs for the Treatment of Anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015; 3 (20): 393-406.
5. Ohl F., Arndt S.S., van der Staay F.J. Pathological anxiety in animals. *Vet. J.* 2008; 1(175): 18-26.

6. Sloan E., Hall K., Moulding R., Bryce S., Mildred H., Staiger P.K. Emotion regulation as a transdiagnostic treatment construct across anxiety, depression, substance, eating and borderline personality disorders: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2017; 57: 141-163.
7. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2005; 9(4): 775-790.
8. Blanchard D.C., Meyza K. Risk assessment and serotonin: Animal models and human psychopathologies. *Behav Brain Res.* 2017; 10: 0166-4328.
9. Spielberger C. D. Anxiety: Current trends in theory and research. NY.: *Academic Press.* 1972: 34-46.
10. Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav. Brain Res.* 2001; 125: 141-149.
11. Andreatini R., Bacellar L. Animal models: trait or state measure? The test retest reliability of the elevated plus-maze and behavioral despair. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2000; 24: 549-560.
12. Rodgers R.J., Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plusmaze. *Neurosci. & Biobehav. Rev.* 1997; 21: 801-810.
13. Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетики поведения. М., 2002.
14. Calatayud F., Belzung C., Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches. *Behav. Processes.* 2004; 2(67): 195-206.
15. Abel E.L., Altman H.J., Commissaris R.L. Maudsley reactive and nonreactive rats in the forced swim test: comparison in fresh water and soiled water. *Physiol Behav.* 1992; 52: 1117-1119.
16. Blizard D.A., Adams N. The maudisley reactive and nonreactive strains: a new perspective. *Behavior. Genet.* 2002; 5(32): 277-299.
17. Steimer T., Driscoll P. Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress.* 2003; 2(6): 87-100.
18. Brush F.R. Selection for differences in avoidance learning: the Syracuse strains differ in anxiety, not learning ability. *Behav. Genet.* 2003; 6(33): 677-696.
19. Ramos A., Correia E.C., Izidio G.S., Brüske G.R. Genetic selection of two new rat lines displaying different levels of anxiety-related behaviors. *Behav. Genet.* 2003; 6(33): 657-668.
20. Landgraf R., Wigger A. High vs low anxiety-related behavior rats: an animal model of extremes in trait anxiety. *Behav. Genet.* 2002; 5(32): 301-314.

21. Finn D.A., Rutledge-Gorman M.T., Crabbe J.C. Genetic animal models of anxiety. *Neurogenetics*. 2003; 3(4): 109-135.

22. Sudakov S.K., Medvedeva O.F., Rusakova I.V. et al. Differences in genetic predisposition to high anxiety in two inbred rat strains: role of substance P, diazepam binding inhibitor fragment and neuropeptide Y. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2001; 4(154): 327-335.

23. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005; 9(4): 775-790.

24. Waider J., Popp S., Lange M.D., Kern R, Kolter J.F., Kobler J., Donner C.4, Lowe K.R., Malzbender J.H., Brazell C.J., Arnold M.R., Aboagye B., Schmitt-Böhrer A., Lowry C.A., Pape H.C., Lesch K.P. Genetically driven brain serotonin deficiency facilitates panic-like escape behavior in mice. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(10): 1246.

25. Thakker D.R., Hoyer D., Cryan J.F. Interfering with the brain: use of RNA interference for understanding the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol. Ther.* 2005; 3(109): 413-438.

26. Wu Z.M., Zheng C.H., Zhu Z.H., Wu F.T., Ni G.L., Liang Y. SiRNA-mediated serotonin transporter knockdown in the dorsal raphe nucleus rescues single prolonged stress-induced hippocampal autophagy in rats. *J. Neurol Sci*. 2016; 360: 133-140.

27. Sotnikov S.V., Chekmareva N.Y., Schmid B., Harbich D., Malik V., Bauer S., Kuehne C., Markt

P.O., Deussing J.M., Schmidt M.V., Landgraf R. Enriched environment impacts trimethylthiazoline-induced anxiety-related behavior and immediate early gene expression: critical role of Crhr1. *Eur. J. Neurosci*. 2014; 4(40): 2691-700.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Башкатова Валентина Германовна, д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории физиологии подкрепления НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва.

125315, г.Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: nphys@nphys.ru

Информация об авторах

Башкатова Валентина Германовна, д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории физиологии подкрепления НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: nphys@nphys.ru

Судаков Сергей Константинович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Тел.: (495) 6012245.

E-mail: nphys@nphys.ru