Главный редактор
Калуев А.В.
к.б.н., PhD,
Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Заместители главного редактора
Буриков А.А.
д.б.н. проф., зав. каф. общей биологии, Ростовский государственный педагогический университет, Ростов-на-Дону
Сидоров П.И.
д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Ответственный секретарь
Зиневич Н.А.
Вашингтон, США

Редакторы секций

Биологическая аддиктология
Соловьев А.Г.
д.м.н. проф., зав. каф. наркологии и токсикологии, проректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Молекулярная нейробиология
Пастухов Ю.Ф.
д.б.н. проф., зав. лаб. института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Нейроиммунофизиология
Клименко В.М.
д.м.н. проф., зав. физиологическим отделом им. И.П. Павлова, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейрофармакология
Шабанов П.Д.
д.м.н. проф., зав. каф. фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Нейрофизиология
Фингелькурц Ан.А., Фингелькурц Ал.А.
к.б.н., рук. Центра научных технологий по изучению мозга и психики, Эспу, Финляндия

Нейроэтология, нейрохимия и нейрогенетика поведения
Калуев А.В.
к.б.н., PhD, Национальный институт здоровья, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Проблемы сомнологии
Ковальзон В.М.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва

Клиническая и биологическая психиатрия
Сыропятов О.Г.
д.м.н. проф., президент Российского общества биопсихиатрии, директор Исследовательского центра консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Сенсорные системы
Макарчук Н.Е.
д.б.н. проф., директор НИИ физиологии им. П. Богача, зав. каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета, Киев, Украина

Теоретическая нейробиология и нейрокибернетика
Вербицкий Е.В.
к.б.н., зав. лаб., НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана РГУ, Ростов-на-Дону

Эволюционная нейробиология
Соллертинская Т.Н.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Эпилептология
Чепурнов С.А.
д.б.н. проф., биологический факультет, МГУ, Москва
Кириленко Я.В.
Dr. Med., психиатрическая клиника Бремена, Германия

Клиническая неврология
Грачев Ю.В.
д.м.н., в.н.с., НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

История нейронаук
Голиков Ю.П.
к.б.н., рук. музея истории ИЭМ, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейронауки

Международный научно-практический журнал

1(9)—2007

Содержание номера

От редакции 3

Нейропсихофармакология

Кудрявцева Н.Н., Августинович Д.Ф., Бондарь Н.П., Тендитник М.В., Коваленко И.Л., Корякина Л.А.
Экспериментальный подход к скринингу психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим 5

Нейрогенетика

Калуев А.В.
К вопросу о перспективности использования мышей, нокаутных по гену серотонинового транспортера, в качестве генетической модели депрессии. 19

Нейроэтология

Минасян А.
Временная стабильность исследовательского поведения мышей в условиях новизны в различных тестах открытого поля. Краткое сообщение 32

История науки

Селье Г.
Синдром, вызванный действием различных повреждающих агентов 36

Памяти ученых

Памяти профессора **Леонида Ивановича Корочкина** 37

Конференции

Конференции по биологической психиатрии 2006—2009 гг.. 38
XX Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова при Российской Академии наук 39
Календарь конференций. 40
10-я Международная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии «Стресс и поведение» 44

Информация

Российское нейробиологическое общество (РНО) 46
Российское общество биопсихиатрии (РОБП). 46
Правила оформления статей в журнал «Нейронауки» 47

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff
PhD, National Institute of Mental Health,
Bethesda (USA)

Co-Editors

Aleksei A. Burikov
Prof., PhD, DSci,
Rostov State University (Russia)
Pavel I. Sidorov
Acad. Prof., PhD, MD,
Northern State Medical University (Russia)

Secretary

Natalia A. Zinevych
Washington (USA)

Section Editors

Biological Addictology
Andrey G. Solovyov
Prof., PhD, MD,
Northern State Medical University (Russia)

Molecular Neurobiology
Yuriy F. Pastuhov
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry (Russia)

Neuroimmunophysiology
Viktor M. Klimenko
Prof., PhD, MD, Institute of Experimental Medicine
(Russia)

Neuropsychopharmacology
Petr D. Shabanov
Prof., PhD, MD, Military Medical Academy (Russia)

Neurophysiology
Andrei A. Fingelkurts
Aleksander A. Fingelkurts
PhD, PhD, Brain and Mind Technologies
Research Center (Finland)

Behavioural Neuroscience,
Neurogenetics and Neurochemistry
Allan V. Kalueff
PhD, National Institute of Health,
National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

Somnology
Vladimir M. Kovalzon
Prof., PhD, DSci, Institute of Ecology
and Evolution (Russia)

Clinical and Biological Psychiatry
Oleg G. Syropiatov
Prof., PhD, MD, Psychiatry and
Psychotherapy Research Center (Ukraine)

Sensory Systems
Nikolai E. Makarchuk
Prof., PhD, DSci, Kiev National University (Ukraine)

Theoretical Neuroscience
and Neurocybernetics
Evgeniy V. Verbitskyy
PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

Evolutionary Neuroscience
Tatyana N. Sollertinskaya
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry (Russia)

Epileptology
Sergey A. Chepurnov
Prof., PhD, DSci, Biology faculty,
Moscow State University (Russia)
Yana V. Kyrylenko
MD, Psychiatry Clinic Bremen (Germany)

Clinical Neurology
Yuriy V. Grachev
PhD, MD, Institute of General Pathology
and Pathophysiology (Russia)

History of Neuroscience
Yuriy P. Golikov
PhD, Museum of IEM History,
Institute of Experimental Medicine (Russia)

The Russian Journal of Neuroscience

Official Journal of The Russian Neuroscience Society
and The Russian Society for Biopsychiatry

1(9)—2007

Content

Editorial 3

Neuropsychopharmacology

Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F., Bondar N.P., Tenditnik M.V., Kovalenko I.L., Koryakina L.A.
Experimental approach to the screening of psychotropic drugs under simulated clinical conditions 5

Neurogenetics

Kalueff A.V.
On the utility of serotonin transporter knockout mice as a genetic model of depression 19

Neuroethology

Minasyan A.
Temporal stability of exploration behaviors in different mouse open field novelty tests. Brief communication 32

History of Neurosciences

Selye H.
A syndrome produced by diverse nocuous agents 36

In memoriam

Professor **Leonid I. Korochkin** (1935—2006) 37

Conferences

Conferences of Biological Psychiatry 38
Calendar of events 40
10th Jubilee Multidisciplinary International Conference of Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior» 44

Information

The Russian Neuroscience Society (RNS) 46
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) 46
Guidelines for Authors 47

От редакции

В 2007 г. мировой научной общественностью будет широко отмечено столетие со дня рождения основателя теории стресса Ганса (Яноша) Селье (1907—1982 гг.). Столетнему юбилею ученого будет также посвящен Всемирный конгресс по стрессу, проводимый в Будапеште (Венгрия) в следующем году. Ранее в журнале «Нейронауки» был опубликован интересный материал акад. Н.А. Агаджаняна об этом крупном ученом [1], вызвавший большой интерес у читательской аудитории. В этом номере мы продолжаем затронутую тему.

Как известно, в 1924 г. молодой Селье поступил на медицинский факультет Пражского университета, где (после годичного обучения в Париже) он в 1931 г. получает степень доктора медицины и химии. В том же году, награжденный Рокфеллеровской стипендией, ученый переезжает в Штаты, где работает в Университете Балтимора. Спустя 3 года Селье переезжает в Канаду в университет Монреаля. Следует отметить, однако, что широкому признанию теории стресса Селье в 1950-х годах предшествовала кропотливая экспериментальная работа автора в течение многих лет. Особый интерес в связи с этим вызывает одна из первых работ Г. Селье, опубликованная в виде краткого сообщения в журнале «Nature» 4 июля 1936 г. [10]. Относительно небольшая работа, эта статья была с энтузиазмом встречена научным сообществом, и заложила основы знаменитой теории стресса.

Как это часто бывает, именно ранние работы дают многое для понимания того, как формировался тот или иной крупный ученый. В секции «История науки» журнала мы впервые публикуем раннюю работу 29-летнего Селье (см. фото) в переводе на русский язык. Как можно будет заметить, в ней еще отсутствует понятие «стресс», хотя уже и введено понятие общего адаптационного синдрома. Любопытно, что слово «стресс» изначально присутствовало в статье, но было удалено автором (как «ненаучное») по настоянию редактора журнала «Nature». Еще одна особенность этой статьи (практически немыслимая сегодня) — отсутствие в ней ссылок на предшествующие работы по данной теме: настолько были новы описываемые автором феномены. Интерес вызывают также предположения автора о роли гистамина в патогенезе синдрома, и проведенные им параллели адаптационного синдрома с воспалительным и иммунным процессами организма.

Как известно, учение Селье о стрессе не потеряло актуальность и сегодня, найдя многие приложения в области современных нейронаук. За свою активную научную жизнь Г. Селье написал более 40 книг и 1700 статей. Сегодня книги Селье переведены более чем на 20 языков мира. После смерти Селье в 1982 г. его работы цитировалось более чем в 400 тыс. статей, а их автор по-прежнему остается наиболее цитируемым исследователем в области стресса. В течение десятилетий учеными обсуждается, насколько справедливо то, что Селье так и не стал лауреатом Нобелевской премии (хотя и был номинирован несколько раз). И хотя это вряд ли может в полной мере отражать вклад того или иного ученого в науку, несомненно то, что пионерские идеи Г. Селье продолжают оказывать влияние на многие отрасли биомедицинской науки, а лаконичное и логичное изложение автором фактов — оставаться образцом для написания научных работ. Наконец, любимое выражение Селье: «Теории всегда ошибаются, факты — никогда» может служить еще одним интересным штрихом к портрету великого ученого.

Другим интересным материалом номера является большой проблемный обзор «Экспериментальный подход к скринингу психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим». Подготовленная в лаборатории нейрогенетики социального поведения Института цитологии и генетики СО РАН (ИЦГ, Новосибирск), данная работа суммирует многолетний опыт применения психофармакологических препаратов в модели хронического социального конфликта (модели сенсорного контакта) [2, 3, 7—9], разработанном и внедренном в практику авторами статьи. Перекликаясь с работой Селье, в обзоре коллег из Новосибирска нашли отражение многие из поведенческих и физиологических признаков стресса — тревога, иммунодефицит, эрозии слизистых — о которых писал основоположник теории стресса.



Ганс Селье в молодые годы

Несколько комментариев следует сделать по поводу методики хронического социального стресса. Специалисты, работающие в области экспериментальных моделей стресса, безусловно, хорошо знакомы с данной моделью. Разработанная в России, эта методика сегодня успешно применяется во многих нейробиологических лабораториях мира. Как свидетельствуют последние публикации в журналах «Science» и «Nature» [4, 5, 11], приоритет российских разработчиков этой модели признан авторитетными зарубежными учеными, использующими модель в своих работах. Следует отметить, что создатели модели сенсорного контакта — активно работающая группа нейрогенетиков и физиологов ИЦГ СО РАН — являются одними из наиболее цитируемых (в международной научной печати по биологической психиатрии) авторами из России. Многочисленные публикации этой группы регулярно выходят в авторитетных международных журналах по нейронаукам, а также широко публикуются в России.

Уникальная особенность данной модели, на наш взгляд, заключается в ее потенциале как модели *динамики* стресс-индуцируемого патологического процесса, а также (как свидетельствует публикуемый обзор) — в ее высокой чувствительности к широкому спектру психотропных препаратов. Таким образом, в случае внедрения данной модели в практику доклинических испытаний, можно будет ожидать не только ускорение скрининга новых препаратов антитревожного и антидепрессантного профиля, но и появления новых классов антистрессорных психотропных препаратов «транзиторного» действия, специфической мишенью которых будет являться динамический компонент стрессорного патогенеза ЦНС (см. также [4, 6]).

В заключение следует прокомментировать вводимые изменения в правила подачи материалов в журнал «Нейронауки». В редакцию поступают обращения коллег, заинтересованных в публикации своих материалов на английском языке. Необходимость этого связана с пожеланием русскоязычных авторов оперативно знакомить со своими научными результатами коллег из-за рубежа. Как уже сообщалось ранее, Редакция проводит переговоры с зарубежными издательствами о параллельном выпуске нашего журнала на английском языке. Тем не менее, реализация данного интересного проекта потребует времени и значительных организационных усилий. В настоящее время Редакционная коллегия приняла решение организовать, в порядке эксперимента, специальную подсекцию в журнале, где будут публиковаться статьи авторов, представленные на английском языке. Таким образом, получение авторами, публикующимися в журнале, электронных версий своих статей (как это происходит в журнале «Нейронауки» с работами, опубликованными на русском языке), позволит информировать зарубежных коллег о проводимых ими исследованиях.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Г. Селье: необычная фотография из нашего архива // Нейронауки. — 2006. — №6. — С. 33—35.

2. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Августинович Д.Ф. Влияние повторного опыта агрессии в ежедневных конфронтациях на индивидуальное и социальное поведение самцов // Журн. высш. нерв. деят. — 1997. — Т. 47, №1. — С. 86—97.

3. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Мадорская И.А. и др. Экспериментальная модель депрессии: нейрохимические изменения, эффекты имипрамина и циталопрама // Журн. невропатол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1992 — Т. 92, №1. — С. 106—109.

4. Berton O., McClung C.A., DiLeone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeats stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.

5. Berton O., Krishnan V., Nestler E.J. BDNF in anxiety and depression (reply) // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 1599.

6. Haller J., Fuchs E., Halasz J., Makara G.B. Defeat is a major stressor in males while social instability is stressful mainly in females: towards the development of a social stress model in female rats // Brain Res. Bull. — 1999. — Vol. 50. — P. 33—39.

7. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // Aggress. Behav. — 1991. — Vol. 17. — P. 285—291.

8. Kudryavtseva N.N. Experience of defeats decreases the behavioral reactivity to conspecific in partition test // Behav. Process. — 1994. — Vol. 32. — P. 297—304.

9. Kudryavtseva N.N. Psychopathology of repeated aggression: a neurobiological aspect // Perspectives on the Psychology of Aggression / Ed. J.P. Morgan. NOVA Science Publishers, Inc. — 2006. — P. 35—64.

10. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents // Nature. — 1936. — Vol. 138. — P. 32.

11. Tsankova N.M., Berton O., Renthal W. et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action // Nat. Neurosci. — 2006. — Vol. 9. — P. 519—525.

Экспериментальный подход к скринингу психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим

КУДРЯВЦЕВА Н.Н., АВГУСТИНОВИЧ Д.Ф., БОНДАРЬ Н.П., ТЕНДИТНИК М.В., КОВАЛЕНКО И.Л., КОРЯКИНА Л.А.

Сектор нейрогенетики социального поведения, Институт цитологии и генетики, СО РАН, Новосибирск, Россия

Модель сенсорного контакта позволяет моделировать большой спектр психоэмоциональных расстройств (тревожная депрессия, каталепсия, сниженная коммуникативность, повышенная агрессивность, гиперкинезы, тревожность, гиперчувствительность, гиперактивность, нарушение когнитивных процессов, ангедония, алкоголизм и т.д.) у животных в условиях хронического социального конфликта. Применение адекватной патологии поведения у животных для скрининга потенциальных психотропных препаратов позволит выявлять их протекторные и лечебные свойства, а также эффективность в условиях, приближенных к клиническим, и минимизировать, таким образом, фазу клинических испытаний новых препаратов на больных людях. Наши исследования на самцах мышей с использованием известных психотропных препаратов, применяющихся в медицине для купирования депрессии, тревоги или повышенной агрессивности, показали хорошее соответствие их эффектам у больных людей. Экспериментальное изучение динамических изменений в медиаторной активности мозга в процессе развития болезни — от нормы до глубокой патологии — позволит также предлагать адекватные методы фармакологической коррекции в зависимости от стадии заболевания. Предлагаемый фармакологический подход может быть внедрен во все фармакологические проекты, разрабатывающие новые психотропные препараты разного спектра действия.

***Ключевые слова**: модель сенсорного контакта, психотропные препараты, скрининг, патология поведения, антидепрессанты, анксиолитики*

Введение

Скрининг вновь синтезированных препаратов (агентов) с предполагаемыми терапевтическими свойствами включает этапы доклинических и клинических испытаний. В первом случае препарат должен пройти исследования на животных по выявлению общих свойств (таких как летальность, токсичность, скорость всасывания и выведения), а также изучение механизмов его действия. Затем исследования препаратов проводятся по принципу сравнения его эффектов с признанным аналогом, применяющимся в медицине, по методикам, принятым в мировой и российской фармакопее. После подтверждения позитивных свойств препарата, предназначенного для лечения того или иного заболевания, наступает фаза клинических испытаний, когда его эффект проверяется на группе больных. Общая схема таких исследований состоит в том, что больным, согласившимся участвовать в эксперименте, предлагается плацебо или препарат, проходящий проверку. Для контроля берут группу больных, которых лечат традиционным способом, и группу людей с аналогичным заболеванием, которые в силу определенных обстоятельств не проходили никакого лечения.

Однако метод «плацебо» традиционно осуждается с морально-этической точки зрения, поскольку в любом варианте человек становится объектом эксперимента и может попасть в ситуацию, когда он или недополучает необходимое лечение, или это лечение не такое успешное, каким могло бы быть. Бывает, что добровольцы становятся жертвами побочных эффектов новых препаратов, которые не были выявлены при испытаниях на животных. Обычные трудности клинических исследований — это подбор групп людей с определенным заболеванием, давшим свое согласие участвовать в таких экспериментах. Однако изучение эффектов препаратов на больных людях необходимо, поскольку реакция больного организма на введение препарата может коренным образом отличаться от реакции здорового.

Мы предлагаем подход, который, по нашему мнению, позволит если не отказаться совсем, то минимизировать фазу клинических исследований, по крайней мере, для психотропных препаратов, корректирующих различные психоэмоциональные расстройства и сопровождающие их психосоматические заболевания.

Экспериментальный подход основан на применении модели хронического социального конфликта, или, другими словами, модели сенсорного контакта [65], которая изначально была предложена для изучения механизмов агрессивного и субмиссивного (подчиненного, подавленного, угнетенного) поведения у самцов мышей. Было показано, что последовательный повторный опыт социальных побед или социальных поражений в ежедневных конкурентных взаимодействиях приводит к формированию контрастных и устойчивых типов социального поведения у самцов мышей — победителей (агрессоры) и побежденных (жертвы).

В соответствии с психоэмоциональным состоянием (позитивным и негативным) у особей (вслед за множественными нейрохимическими изменениями, затрагивающими процессы синтеза, катаболизма и рецепции основных медиаторов в мозге) меняются и многие поведенческие и физиологические показатели. В целом, можно сказать, что повторный опыт агрессии сопровождается активацией дофаминергических и опиоидергических систем и ингибированием серотонергической системы мозга [27, 67], в то время как повторный опыт социальных поражений ведет к снижению активности всех трех медиаторных систем [1]. И, как следствие, у победителей и побежденных были выявлены значительные различия в эмоциональности, двигательной и исследовательской активности, коммуникативности, потреблении алкоголя в условиях свободного выбора, а также изменения в состоянии иммунной системы, гонадной фун-

кции [26]. Было также установлено, что длительное участие в социальных конфронтациях ведет к формированию психоэмоциональных расстройств и соматических нарушений [1, 67, 69, 72, 73]. Причем характер развивающейся патологии поведения зависел не только от сформированного типа социального поведения, но и от длительности конфронтационных взаимодействий. Кроме того, у животных, отличающихся наследственно обусловленными особенностями нейрохимической регуляции и психоэмоциональными характеристиками (разные инбредные линии мышей), повторный опыт социальных взаимодействий вызывал и разные по выраженности, а иногда и по характеру, изменения [70]. Модель предлагается использовать в медико-биологических и фундаментальных исследованиях [62], а также для решения широкого спектра проблем в области социальной биологии и биологической психиатрии.

Таким образом, с одной стороны, модель сенсорного контакта дает возможность формировать и изучать различные психоэмоциональные и психосоматические расстройства у животных. С другой стороны, появляется возможность использовать таких животных с патологией поведения для изучения эффектов новых (наряду с широко используемыми) психотропных препаратов с предполагаемыми терапевтическими свойствами и осуществлять их скрининг в условиях, приближенных к клиническим. В связи с этим, полагаем целесообразным осветить возможности применения нашего экспериментального подхода для выявления лечебных и протекторных свойств потенциальных психотропных препаратов, а также их эффективности. Авторы благодарны академику И.П. Ашмарину, который первым обратил наше внимание на уникальную возможность использования модели для фармакологического скрининга психотропных препаратов и подтолкнул к детальной проработке этой проблемы.

Психоэмоциональные и психосоматические расстройства, формируемые в модели сенсорного контакта у самцов мышей

Модель сенсорного контакта многократно и подробно была описана в научной литературе ранее [1, 65, 69]. Основной ее принцип состоит в закреплении альтернативных типов (агрессивного и субмиссивного) социального поведения у самцов мышей, приобретаемых в последовательных агрессивных взаимодействиях. Длительный опыт социальных конфронтаций приводит к изменению поведения у агрессоров и жертв в различных ситуациях. В наших исследованиях было использовано восемь критериев [67], соответствие которым, по нашему мнению, свидетельствовало о формировании патологии поведения:

- изменение (увеличение или снижение) ***длительности*** проявления и/или ***выраженности*** какой-либо поведенческой формы; чрезмерность проявления;
- появление ***новых*** форм поведения, которые животные не проявляли ранее;
- ***неадекватность*** поведенческого ответа или физиологической реакции на определенные социальные стимулы или стимулы окружающей среды; неконтролируемость поведения в некоторых случаях;
- ***неадаптивность*** поведения в предлагаемых условиях среды или экспериментальной ситуации;
- ***генерализация*** доминирующих мотиваций;
- длительное ***сохранение*** (персистентность) изменений в поведении и психоэмоциональном состоянии после прекращения действия психопатогенных факторов среды;
- выраженные и множественные ***нейрохимические изменения*** в структурах мозга;
- ***соответствие*** клинической картины того или иного психоэмоционального расстройства, формирующегося у мышей, клинике болезни у людей: сходство этиологии, симптоматики, чувствительности к соответствующим препаратам, применяемым для лечения этого расстройства, а также совпадение нейрохимических изменений, возникающих у мышей и людей в процессе развития болезни.

Так, например, было показано, что у самцов мышей линии C57BL/6J (C57) длительный опыт социальных поражений приводит к развитию смешанного тревожно-депрессивного расстройства, соответствующего всем формальным критериям, которым, как полагают [57, 83], должна удовлетворять экспериментальная модель депрессии. Обнаружено сходство симптоматики, этиологического фактора, чувствительности к антидепрессантам и анксиолитикам, сходство нейрохимических изменений в мозге с клинической картиной этого заболевания у людей [1, 69].

В то же время, у побежденных мышей другой линии CBA/Lac (CBA) этот же стресс социальных конфронтаций вел к формированию выраженной каталепсии, демонстрируемой особями в свободном поведении и в различных тестах [31, 37]. Повторный опыт агрессии, подкрепляемый победами, вызывал развитие патологической агрессии, сопровождаемой признаками маниакального поведения, гиперактивностью, гиперчувствительностью, аддиктивными состояниями и т.д. [67].

В табл. 1 приведены ссылки на работы, в которых показано формирование различных патологических форм поведения у самцов мышей двух линий под влиянием повторного опыта социальных побед и поражений. На сегодняшний момент в наибольшей степени подтверждены и изучены такие психоэмоциональные расстройства у мышей как тревожная депрессия, генерализованная тревога, патологическая агрессивность и психогенный иммунодефицит.

Исследование терапевтических (лечебных) свойств препаратов с предполагаемыми психотропными свойствами

Общая схема экспериментов состоит в том, что у самцов мышей в течение 20—30 дней формируют какое-либо психоэмоциональное расстройство под влиянием повторного опыта социальных агонистических взаимодействий, за которым с неизбежностью следуют психосоматические изменения. Затем животных помещают в комфортные или относительно комфортные условия[1] и начинают хронически (1—2 раза в день, не менее 2 недель) вводить исследуемый препарат. Параллельно такой же группе «больных» животных в аналогичных условиях вводят плацебо (растворитель) (рис. 1).

По истечении периода «лечения» сравнивают эти две группы животных (в соответствующих поведенческих тестах, см. ниже) с целью выявления лечебного эффекта препарата. Сравнение «больных» животных, которые хрони-

[1] Комфортное содержание животных после развития психоэмоционального расстройства предполагает улучшение условий содержания, которые, однако, могут отличаться по степени аверсивности ситуации. При первом виде комфортного проживания, животных содержат с другим партнером через перегородку, но без ежедневных конфронтаций. При этом физический компонент воздействия убирается и отсутствует социальная изоляция, однако сохраняется психоэмоциональное воздействие. Во втором случае животных помещают в одну клетку с самками. При этом физическое воздействие и постоянный страх быть атакованным со стороны агрессивного партнера отсутствуют, и мотивация страха заменяется половой мотивацией.

Таблица 1

Формирование психоэмоциональных расстройств, сопровождаемых психосоматическими нарушениями, у самцов мышей на основе агрессивного и субмиссивного типов поведения

Субмиссивный тип поведения			Агрессивный тип поведения		
Патологии поведения и психосоматические изменения	Линия мышей	Ссылки	Патологии поведения и психосоматические изменения	Линия мышей	Ссылки
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство Генерализованная тревога	C57	[1, 4, 44, 52, 69, 72, 73]	Выраженная тревога	CBA, C57	[10, 44, 75]
Поведенческий дефицит	C57 CBA	[69, 72 73]	Гиперактивность Маниакальные состояния (?)	CBA	[29, 67]
Нарушение когнитивных процессов	C57	[17,18, 19]	Нарушение когнитивных процессов	C57	[13, 18]
Алкоголизм	C57	[77, 79]	Аддиктивные состояния	C57	[67]
Каталепсия	CBA	[31, 37, 71, 80]	Гиперкинезы, стереотипии	CBA	[27, 37]
Снижение коммуникативности (социальное избегание (аутизм?)	C57 CBA	[44, 48, 66, 69, 72, 73]	Патологическая агрессивность Повышенная импульсивность	CBA C57	[12, 29, 67]
Снижение болевой чувствительности	C57	[1]	Гиперчувствительность, повышенная раздражительность	C57 CBA	[12, 67]
Половая дисфункция (снижение половой мотивации, снижение репродуктивности, уровня тестостерона)	C57	[9 ,21, 72]	Половая дисфункция (неадекватная реакция на самку)	CBA C57	[9, 29; 68]
Психогенный иммунодефицит (супрессия клеточного и гуморального иммунитета, снижение резистентности). Усиление роста и метастазирования опухоли	CBA C57	[8, 38, 40, 59, 16, 20, 22]	Обученная (преднамеренная) агрессия	CBA C57	[10, 27, 67, 74]

чески получали плацебо, с животными, которые получали препарат, позволяет выявить его позитивный или негативный эффект. Одновременно с экспериментальными животными исследуют поведение здоровых интактных животных (контроль, норма), которых не подвергают какому-либо воздействию. В качестве нормы (контроля) используются интактные животные, помещенные на 5 дней в условия индивидуального содержания. Предполагалось, что при этом снимается эффект групповых взаимодействий и не развиваются эффекты социальной изоляции [65]. Доказано, что это наилучший контроль из всех возможных контролей в применяемых условиях [2]. Сравнивая группу контрольных животных с исходно «больными» особями, прошедшими курс лечения препаратом, выясняют эффективность действия, т.е. в какой мере препарат улучшил измененные поведенческие или физиологические показатели, приблизив их к уровню у интактных животных.

Поведение животных исследуют в таких широко используемых тестах, как:

1) «*Открытое поле*» для выявления двигательной и исследовательской активности, а также уровня тревожности и эмоциональности;

2) «*Приподнятый крестообразный лабиринт*» (ПКЛ), чувствительный к действию анксиолитиков и оценивающий уровень тревожности у животных [81, 87, 90];

3) тест «*Исследовательская активность*», определяющий поведение животных в новых условиях;

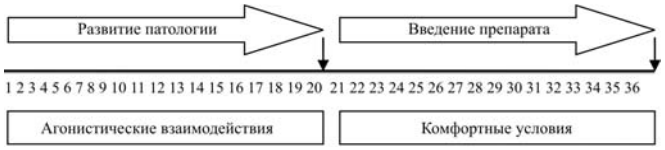


Рис. 1. Схема лечебного введения. Объяснения в тексте

4) *тест Порсолта*, чувствительный к действию антидепрессантов [58, 88] и оценивающий уровень депрессивности по выраженности пассивного поведения животных в неизбегаемой стрессирующей ситуации;

5) тест «*Горячая площадка*», характеризующий болевую чувствительность мышей и другие тесты.

В своих исследованиях мы также широко используем тест «*Перегородка*» [обзор, 28, 66], оценивающий поведенческую реакцию самцов мышей на другого партнера — коммуникативность, которая может включать различные мотивационные компоненты в зависимости от дизайна и целей эксперимента. В частности, у агрессивных самцов с помощью этого теста оценивается агрессивная мотивация [75], а у субмиссивных самцов — тревожность [44]. Кроме того, подробно изучается социальное поведение при взаимодействии двух партнеров во время агонистических взаимодействий с использованием поведенческого атласа В.П. Пошивалова [39] для идентификации соответствующих форм поведения у мышей.

На модели тревожно-депрессивного состояния у мышей [1, 69] в лечебном режиме были исследованы свойства трех препаратов (табл. 2, рис. 2). Это — флуоксетин (прозак), широко использующийся для лечения депрессии у людей [89, 92], новые препараты флуоглизин [41], являющийся аналогом флуоксетина, и Ноолит [15] (литий-содержащий энтеросорбент), которые в настоящее время проходят преклинические исследования.

Флуоксетин (как и флуоглизин) оказал антидепрессивный и анксиолитический эффекты, усиливая коммуникативность в тесте «перегородка» [3]. Флуоксетин также повышал исследовательскую активность. Ноолит в этих условиях введения оказал выраженный антидепрессивный и анксиолитический эффект [14, 52].

Мы полагаем, что схема лечебного воздействия (рис. 1) имитирует условия стационарного лечения больных. Нужно отметить, что положительное действие препаратов в этих экспериментах было выявлено после двух-

Таблица 2

Эффекты хронического введения препаратов субмиссивным самцам мышей линии С57 превентивно (на фоне конфронтаций и социального стресса) и в лечебном режиме (после формирования тревожно-депрессивного синдрома)

Препараты	Доза, тип введения	Поведенческие тесты	Эффект	Литература
Тианептин, активатор обратного захвата серотонина	Превентивно 10 мг/кг/день, в/б, 14 дней	Перегородка	Нет эффекта	[72]
		Открытое поле	Анксиолитический	
		Исследовательская активность	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Антидепрессивный	
Имипрамин, ингибитор обратного захвата катехоламинов и серотонина	Превентивно 10 мг/кг х 2 р/день, в/б, 14 дней	Перегородка	Анксиогенный	[73]
		Открытое поле	Слабый анксиолитический	
		Исследовательская активность	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Антидепрессивный	
		Болевая чувствительность	Ноцицептивный	
Флуоксетин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина	Лечебно 15 мг/кг/день, п/о, 14 дней	Перегородка	Анксиолитический	[3]
		ПКЛ	Нет эффекта	
		Открытое поле	Увеличение исследовательской активности	
		Тест Порсолта	Слабый антидепрессивный	
	Превентивно 25 мг/кг/день, п/о, 14 дней	Перегородка	Нет эффекта	[24]
		ПКЛ	Нет эффекта	
		Открытое поле	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Продепрессивный	
Циталопрам, селективный ингибитор обратного захвата серотонина	Превентивно 10 мг/кг х 2 р/день, 14 дней	Перегородка	Нет эффекта	[30]
		Открытое поле	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Нет эффекта	
		Болевая чувствительность	Нет эффекта	
		Исследовательская активность	Нет эффекта	
Буспирон, агонист 5-HT_{1A} рецепторов	Превентивно 1 мг/кг/день, в/б, 14 дней	Перегородка	Нет эффекта	[43]
		ПКЛ	Анксиолитический	
		Тест Порсолта	Слабый антидепрессивный	
Ипсапирон, агонист 5-HT_{1A} рецепторов	Превентивно 3 мг/кг/день, в/б, 14 дней	Перегородка	Нет эффекта	[43]
		ПКЛ	Анксиолитический	
		Тест Порсолта	Нет эффекта	
Новые препараты, проходящие проверку на антидепрессивные и анксиолитические свойства				
Ноолит, литийсодержащий энтеросорбент [15]	Лечебно 665 мг/кг, п/о, 18 дней	Перегородка	Нет эффекта	[14, 52]
		ПКЛ	Анксиолитический	
		Открытое поле	Анксиолитический	
		Тест Порсолта	Антидепрессивный	
	Превентивно 665 мг/кг, п/о, 18 дней	Перегородка	Нет эффекта	
		ПКЛ	Анксиолитический	
		Открытое поле	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Антидепрессивный	
Флуоглизин, аналог флуоксетина [41]	Лечебно 15 мг/кг/день, п/о, 14 дней	Перегородка	Анксиолитический	[3, 24]
		ПКЛ	Нет эффекта	
		Открытое поле	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Антидепрессивный	
	Превентивно 25 мг/кг/день, п/о, 14 дней	Перегородка	Нет эффекта	
		ПКЛ	Нет эффекта	
		Открытое поле	Нет эффекта	
		Тест Порсолта	Продепрессивный	

Примечание. Слабый анксиолитический или слабый антидепрессивный эффект предполагает различия на уровне тенденции ($0,05<p<0,1$); в этой и других таблицах: в/б — внутрибрюшинное ведение; п/о — пероральное введение; п/к — подкожное введение

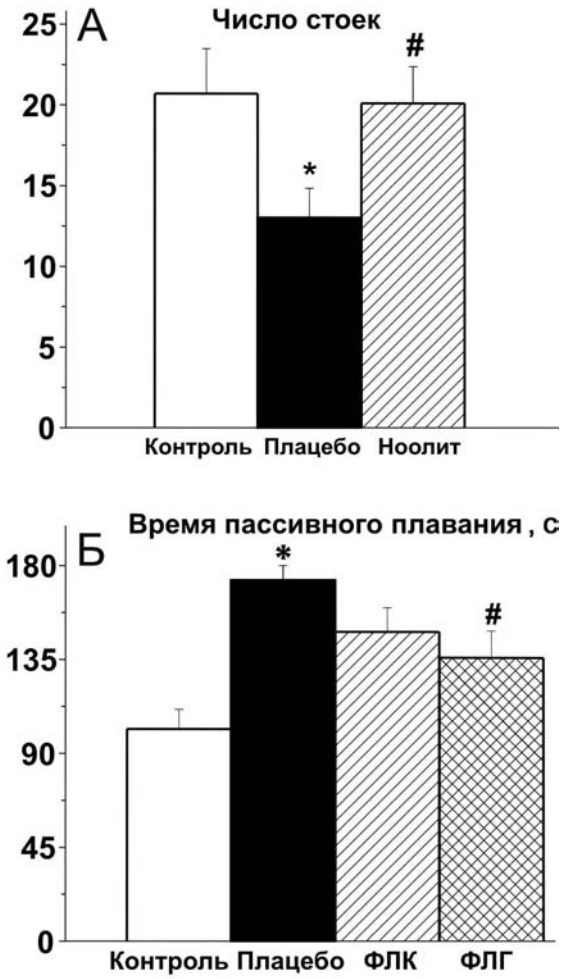


Рис. 2. А — эффект лечебного введения Ноолита (665 мг/кг) на исследовательское поведение в тесте «открытое поле» [52]; Б — эффекты флуоксетина (ФЛК, 15 мг/кг) и флуоглизина (ФЛГ, 15 мг/кг) на длительность пассивного плавания в тесте Порсолта [3]. У депрессивных животных (плацебо) исследовательская активность снижена, а время пассивного плавания повышено по сравнению с контролем (интактное состояние). Под влиянием Ноолита исследовательская активность увеличилась, восстанавливаясь до уровня интактного состояния (контроль). Флуоглизин и флуоксетин оказали антидепрессивный эффект, снизив время пассивного плавания по сравнению с введением плацебо. * — $p<0,05$ — по сравнению с интактными животными; # — $p<0,05$; + — $p<0,1$; — по сравнению с плацебо

недельного лечения. Однако для того, чтобы быть уверенным в их устойчивом эффекте, необходим более длительный срок введения, возможно, 2 мес., аналогично тому, как это назначается в клинике при лечении депрессии. Нужны также дополнительные исследования животных после прекращения курса лечения, что позволит прогнозировать вероятность и частоту возникновения рецидивов, которые характерны для многих психоэмоциональных расстройств.

Выявление протекторных свойств препаратов

Как правило, индивид не может избежать или хотя бы минимизировать негативное влияние социальной среды и окружения, в котором он находится или вынужден находиться в силу определенных жизненных обстоятельств. И тогда встают вопросы о возможности предотвращения развития болезни при длительном воздействии психопатогенных факторов. Наш подход позволяет выявлять протекторные эффекты препаратов при превентивном введении на фоне хронических агонистических взаимодействий. Для этого животным после пяти дней социальных конфликтов, в течение которых формируются контрастные типы поведения, на фоне продолжающихся конфронтаций начинают хронически ежедневно вводить препараты с предполагаемыми или известными терапевтическими свойствами (рис. 3). При этом в аналогичном режиме вводят группе животных плацебо (растворитель). После определенного периода, который должен быть не менее двух недель для препаратов с предполагаемыми психотропными свойствами, исследуют всех животных в поведенческих тестах.

В таком режиме вводили препараты (табл. 2, рис. 4), использующиеся в клинике для купирования депрессии и/или тревоги и влияющие на состояние серотонергической системы, которая изменяется у животных в процессе формирования депрессии [1, 5, 30].

Буспирон, ипсапирон, тианептин и Ноолит (но не флуоксетин, флуоглизин, циталопрам) оказали анксиолитический эффект, т.е. уровень развивающейся тревожности у животных на фоне введения препаратов был ниже хотя бы в одном из поведенческих тестов по сравнению с животными, получавшими плацебо, что позволяет говорить о протекторных свойствах этих препаратов. При этом имипрамин, тианептин и Ноолит предотвращали развитие высокого уровня депрессивности, у буспирона этот эффект был выражен слабее. Циталопрам и ипсапирон не влияли на показатель депрессивности у животных, в то время как флуоксетин и флуоглизин оказали даже некоторый продепрессивный эффект при такой схеме введения.

Естественно возникает вопрос, в чем кроется различная эффективность препаратов, применяемых в клинике? Конечно, дело может быть в дозе и режиме лечения. Так в наших экспериментах циталопрам в дозе 10 мг/кг не оказал эффекта, в то время как на крысах — доза 30 мг/кг и более длительный срок введения препарата предотвращали развитие депрессивности [91]. Нельзя исключить, что на фоне сохраняющегося мощного стрессирующего воздействия нужна другая, комплексная схема лечения с применением психотропных средств с другими механизмами действия, а не монотерапия одним антидепрессантом. Однако по прошествии 15 лет работы с этой моделью пришло понимание того, что разная стадия заболевания требует и разного лечения в зависимости от состояния медиаторных систем, вовлеченных в патологический процесс. Это состояние носит динамический характер и в процессе развития психоэмоциональных расстройств меняется (см. далее).

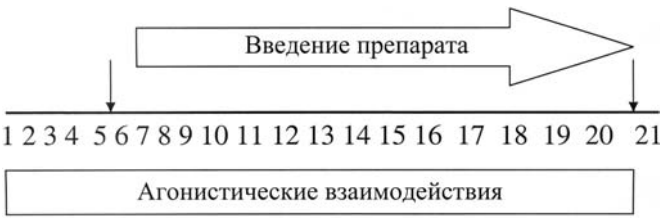


Рис. 3. Схема превентивного введения. Объяснения в тексте

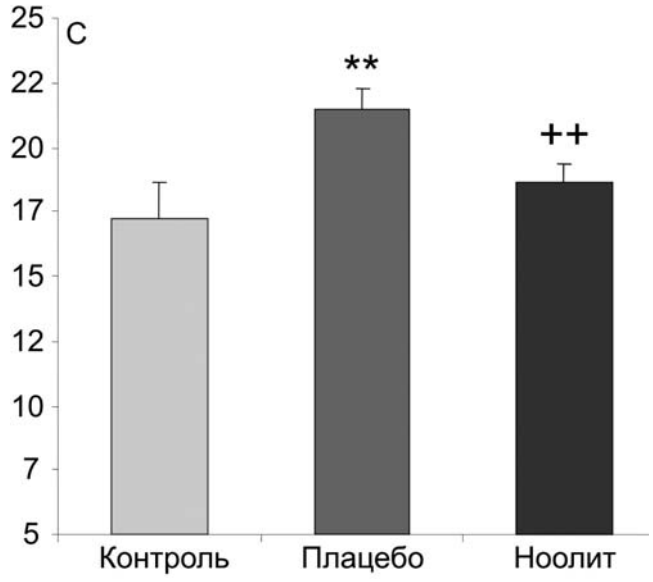


Рис. 4. Влияние Ноолита (665 мг/кг) и плацебо на поведение самцов мышей в тесте Порсолта при превентивном введении на фоне продолжающихся конфронтаций [52]. Видно, что препарат предотвращает развитие выраженной депрессии, поскольку животные на фоне введения препарата и плацебо различаются существенно по этому показателю. ** – $p<0,01$ по сравнению с контролем; ++ – $p<0,01$ по сравнению с самцами мышей при введении плацебо

Исследование эффектов препаратов у животных в зависимости от глубины психоэмоционального расстройства

На основании многих нейрохимических исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что под влиянием повторного опыта агрессии или социальных поражений медиаторные системы мозга претерпевают специфические динамические изменения в процессах синтеза, катаболизма и рецепции медиаторов [обзоры, 1, 67, 72]. Происходит как бы аккумуляция последствий хронических конфронтаций, и в зависимости от длительности психоэмоционального воздействия и глубины развивающейся патологии поведения, эти нейрохимические изменения могут быть разными.

В своих исследованиях мы применяем фармакологический подход, который позволяет оценить возможное изменение состояния нейрохимической активности мозга в процессе формирования психоэмоциональных расстройств. Для этого интактным животным, а также особям, находящимся на разных стадиях развития «болезни», однократно вводят одни и те же предварительно подобранные дозы препаратов. Сравнение эффекта препарата проводят внутри экспериментальной группы при сопоставлении поведения животных в тестах с введением препарата и с введением растворителя. Разный эффект препарата по выраженности или направленности у интактных и «больных» животных свидетельствует об изменении активности медиаторной системы вовлекаемой в патогенный процесс. С помощью этого метода нами было показано, что разные стадии «болезни» часто характеризуются неодинаковой реакцией на многие препараты.

В табл. 3 приведены данные по изучению эффектов препаратов различных спектров действия у субмиссивных самцов мышей в процессе формирования тревожной депрессии. В целом можно сказать, что агонист 5-HT_{1A} рецепторов 8-OH-DPAT, селективный антагонист D_2 рецепторов сульпирид и антагонист D_1/D_2 рецепторов цис-флюпентиксол у контрольных животных и субмиссивных особей после 10 дней конфронтаций оказывают сходное однонаправленное действие, хотя и различающееся по выраженности [6, 7]. У животных после 20 дней социальных взаимодействий, когда мы фиксируем выраженное развитие патологии поведения, наблюдается отсутствие эффекта, что может свидетельствовать о том, что данной дозы препарата уже недостаточно в силу произошедших изменений в состоянии медиаторной активности. Исключение составляет агонист D_1 рецепторов SKF 38393, который оказывал однонаправленный активирующий (анксиолитический) эффект на поведение субмиссивных особей (Т10 и Т20) в тесте «перегородка», однако эффект был более выражен у животных после 20 дней конфронтаций [6]. При этом не было какого-либо эффекта и у интактных животных. У самцов мышей с небольшим опытом социальных поражений ингибитор опиоидных рецепторов налтрексон в малой дозе (0,25 мг/кг) вызывал стимуляцию активной защиты во время межсамцовой конфронтации, а в большой (1 мг/кг) — снижение. У самцов с 10 днями конфронтаций налтрексон не оказывал действия вообще [33].

О том, что эффективность препаратов зависит от длительности конфронтаций и стадии формируемой патологии поведения, подтвердилось и у самцов в процессе формирования агрессивного типа поведения (табл. 4). Так, галоперидол, нейролептик, использующийся в клинике для снятия острых психотических состояний, эффективно снижал агрессию у самцов мышей в первой конфронтации и был абсолютно неэффективен у самцов с длительным опытом агрессии (20 конфронтаций) [78]. Аналогичный эффект был у антагониста D_1 рецепторов SCH-23390 [12]. Налтрексон оказывал антиагрессивный эффект (в дозе 1 мг/кг) у самцов мышей СВА с кратковременным опытом агрессии, но был неэффективен у агрессоров с 10 днями конфронтаций [33] и даже оказывал стимулирующий эффект у самцов мышей С57 с 20-дневным опытом агрессии [36]. Анксиолитики буспирон и диазепам (табл. 4, рис. 5), снижали агрессивность, оказывая анксиогенное действие у самцов мышей с небольшим опытом агрессии (3 дня). У животных с опытом агрессии в течение 20 дней диазепам оказывал анксиолитический эффект, снижая агрессивность (табл. 4, рис. 5), а буспирон был неэффективен (табл. 4) [10, 11, 32].

Из всех этих экспериментов вытекает очевидное подтверждение тому, что психоэмоциональные расстройства, как, впрочем, и множество других болезней, не развиваются сразу, это — процесс во времени, когда возникшие изменения накапливаются, приводя к усугублению состояния. Это было подтверждено прямыми исследованиями серотонинергической системы мозга в процессе развития тревожной депрессии, которые выявили динамические изменения медиаторной активности в структурах мозга [1, 5, 30]. На основании проведенных исследований был сделан вывод [1], что в первые дни конфронтаций у животных социальный стресс вызывает активацию серотонергической активности. В последующем, при хроническом негативном воздействии развивается гипофункция медиаторной системы, по крайней мере, в лимбических

Таблица 3

Эффекты острого введения препаратов интактным и субмиссивным самцам мышей с опытом трех (Т3), 10 (Т10) и 20 (Т20) социальных поражений в межсамцовых конфронтациях

Препарат	Линия	Группы	Поведенческие тесты	Доза, способ введения	Эффект	Литература
8-OH-DPAT, агонист 5-HT_{1A} рецепторов	C57	Интактные		0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, п/к		[+]
			Перегородка*	20 мин	Анксиогенный	
			ПКЛ	35 мин	Анксиогенный (0,5 мг/кг)	
			Тест Порсолта	40 мин	Нет эффекта	
		Т10		0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, п/к		
			Перегородка	20 мин	Нет эффекта	
			ПКЛ	35 мин	Анксиогенный (0,5 мг/кг)	
			Тест Порсолта	40 мин	Нет эффекта	
		Т20		0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, п/к		
			Перегородка	20 мин	Нет эффекта	
			ПКЛ	35 мин	Нет эффекта	
			Тест Порсолта	40 мин	Нет эффекта	
Сульпирид, селективный антагонист D_2 рецепторов	C57	Интактные	Перегородка	20 мг/кг, в/б, 15 мин	Анксиогенный	[6, 7]
			Тест Порсолта		Продепрессивный	
		Т10	Перегородка		Анксиогенный	
			Тест Порсолта		Продепрессивный	
		Т20	Перегородка		Нет эффекта	
			Тест Порсолта		Нет эффекта	
***Цис*-флюпентиксол**, антагонист D_1/D_2 рецепторов	C57	Интактные	Перегородка	0,2 мг/кг, в/б, 20 мин	Нет эффекта	[6, 7]
			Тест Порсолта		Продепрессивный	
		Т10	Перегородка		Нет эффекта	
			Тест Порсолта		Продепрессивный	
		Т20	Перегородка		Нет эффекта	
			Тест Порсолта		Нет эффекта	
SKF 38393, агонист D_1 рецепторов	C57	Интактные	Перегородка	10 мг/кг, в/б, 15 мин	Нет эффекта	[6]
			Тест Порсолта		Нет эффекта	
		Т10	Перегородка		Анксиолитический	
			Тест Порсолта		Нет эффекта	
		Т20	Перегородка		Анксиолитический	
			Тест Порсолта		Антидепрессивный	
Налтрексон, ингибитор опиоидных рецепторов	CBA	Т3	Активная защита	0,25 мг/кг, в/б, 15 мин	Стимуляция	[33]
			Активная защита	1 мг/кг, в/б, 15 мин	Снижение	
		Т10	Активная защита	0,25 мг/кг, в/б, 15 мин	Нет эффекта	
			Активная защита	1 мг/кг, в/б, 15 мин	Нет эффекта	

Примечание. Здесь и в других таблицах: в скобках (0,5 мг/кг) указана доза, при которой был отмечен эффект; в 5-й колонке указанно время, через которое оценивают эффект препарата после его введения. Активная защита оценивается во время межсамцовой конфронтации. * — у субмиссивных мышей тест «перегегородка» используется для оценки уровня тревожности; [+] — данные готовятся к публикации

отделах, что приводит к снижению ее тонуса вследствие истощения. Происходит также развитие гипофункции дофаминергических систем мозга.

Понимание динамического характера изменения нейрохимической активности мозга предполагает и разный характер лечения развивающейся патологии, например, депрессии, в зависимости от стадии болезни. Если плохое настроение сопровождается комплексом соматических отклонений (в частности, снижением веса тела, половой дисфункцией, иммуносупрессией), а также заторможенностью, малой подвижностью и индифферентностью, свидетельствующими о глубокой стадии развития депрессии, можно предполагать состояние гипофункции моноаминергических систем и предлагать больному препараты, усиливающие нейротрансмиссию, допуская, что эти препараты будут более эффективными и окажут быстрый положительный эффект. Очевидно, что эти же препараты могут принести ухудшение состояния, если их принимать на фоне повышенной серотонергической активности мозга, которая наблюдается на начальных стадиях формирования патологии. Теоретически можно было предположить, что на этой стадии более эффективными будут препараты, временно блокирующие серотонергическую передачу, или, например, снимающие состояние тревоги и стресса, что, в свою очередь, приведет к снижению воздействия психопатогенных факторов, провоцирующих развитие депрессии.

Таблица 4

Эффекты острого введения препаратов интактным и агрессивным самцам мышей с опытом побед в одной (Т1), трех (Т3), 10 (Т10) и 20 (Т20) межсамцовых конфронтациях

Препараты	Линия	Группы	Поведенческие тесты	Доза, тип введения	Эффект	Литература
Галоперидол, антагонист D_1/D_2 рецепторов	C57	Т1	Перегородка*	0,1 мг/кг, 0,4 мг/кг, в/б, 30 мин	Снижение	[78]
			Агрессивность		Снижение	
		Т20	Перегородка		Нет эффекта	
			Агрессивность		Нет эффекта	
SCH-23390, антагонист D_1 рецепторов	C57	Т1	Перегородка	0,1 мг/кг, в/б, 30 мин	Снижение	[12]
			Агрессивность		Снижение	
		Т20	Перегородка		Нет эффекта	
			Агрессивность		Нет эффекта	
Налтрексон, ингибитор опиоидных рецепторов	CBA	Т3	Агрессивность	0,25 мг/кг, в/б, 15 мин	Нет эффекта	[33]
		Т10		1 мг/кг, в/б, 15 мин	Снижение (1 мг/кг)	[36]
	C57	Т1	Перегородка	0,25 мг/кг, 1 мг/кг, в/б, 15 мин	Снижение	
			Агрессивность	0,25 мг/кг, в/б, 15 мин	Нет эффекта	
		Т20		1 мг/кг, в/б, 15 мин	Увеличение	
			Перегородка	0,25 мг/кг, 1 мг/кг, в/б, 15 мин	Нет эффекта	
			Агрессивность		Увеличение	
Диазепам, агонист бензодиазепиновых рецепторов	C57	Т3	Агрессивность	0,5 мг/кг, в/б, 2,5 ч	Снижение	[32]
			ПКЛ		Анксиогенный	
		Т20	Агрессивность		Снижение	
			ПКЛ		Анксиолитический	
Буспирон, агонист 5-HT_{1A} рецепторов	C57	Интактные	Перегородка	1 мг/кг, в/б, 30 мин	Нет эффекта	[11]
			ПКЛ		Нет эффекта	
		Т3	Перегородка		Снижение	
			ПКЛ		Анксиогенный	
			Агрессивность		Снижение	
		Т20	Перегородка		Нет эффекта	
			ПКЛ		Нет эффекта	
			Агрессивность		Нет эффекта	

Примечание. * — тест «перегородка» у агрессивных самцов мышей используется для оценки уровня агрессивной мотивации [28]

Нами были получены многочисленные экспериментальные подтверждения этим представлениям (см. табл. 2). Так, флуоксетин и циталопрам, селективные ингибиторы обратного захвата, увеличивающие содержание серотонина в синаптической щели, были неэффективны при превентивном введении на фоне активированной серотонергической активности, которая наблюдается у животных на начальной стадии патологии. Имипрамин, неселективный ингибитор обратного захвата, оказывал даже слабый анксиогенный эффект в одном из тестов в этих условиях, однако, проявлял антидепрессивный эффект, возможно, за счет своего действия также на катехоламинергические системы. В то же время при введении флуоксетина в лечебном режиме, когда препарат вводили на фоне сформированной гипофункции серотонергической активности, был обнаружен положительный эффект. Буспирон и ипсапирон, активируя 5-HT_{1A} рецепторы, при превентивном режиме введения, могли по механизмам обратной связи снизить серотонергическую активность, снижая тем самым уровень тревожности.

Таким образом, становится очевидным, что разные стадии заболевания требуют и разной медикаментозной коррекции вследствие разного состояния медиаторной активности мозга в процессе развития патологии поведения. В свете этого, рассматриваемая модель сенсорного контакта у мышей, позволяющая отслеживать возникающие изменения нейрохимической активности мозга в процессе развития «болезни» — от нормы до глубокой патологии, может быть использована для скрининга психотропных препаратов с целью выявления их эффективности на разных стадиях «болезни». Кроме того, этот подход может быть полезным при разработке комплексной эффективной терапии психоэмоциональных расстройств. Знание нейрохимических изменений в процессе развития психопатологии позволит предлагать рациональные схемы лечения и прогнозировать эффекты новых препаратов.

Экспериментальный подход к разработке методов персональной терапии психоэмоциональных состояний и психосоматических заболеваний

Хорошо известно, что большинство современных лекарств помогают менее чем половине больных, а ряд сильнодействующих средств, в частности, используемых в онкологии, в лучшем случае, — только трети пациентов. Полагают, что это связано с индивидуальными особенностями организма больных, обусловленными различной наследственной чувствительностью к препаратам. Это обнаруживается и в экспериментах, когда животные инбредных линий по-разному реагируют на вводимые препараты. Однако

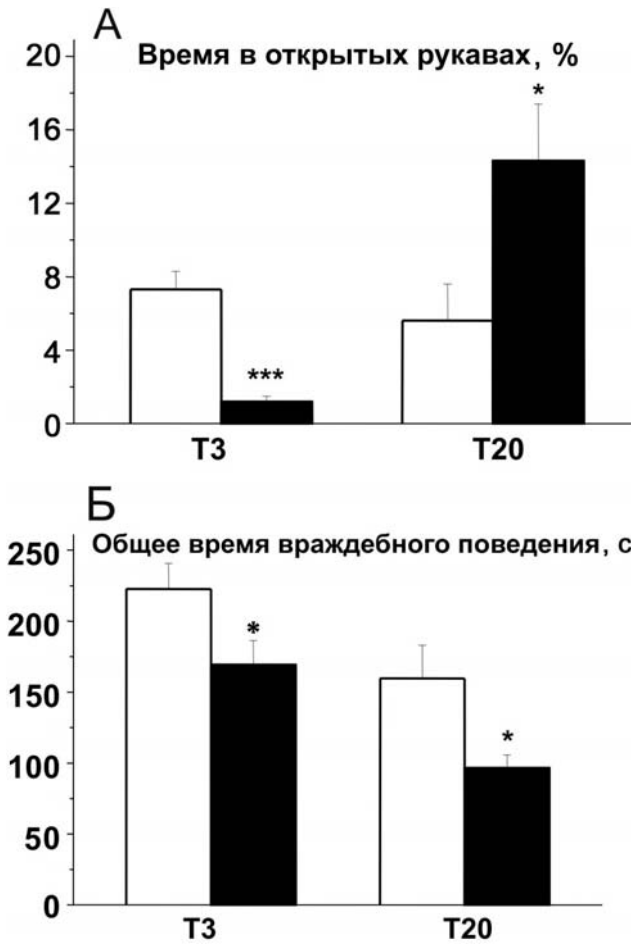


Рис. 5. Эффект острого введения диазепама (0,5 мг/кг) у агрессивных самцов мышей после трех (Т3) и 20 (Т20) межсамцовых конфронтаций на время нахождения в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (А) и на общее время враждебного поведения по отношению к противнику (Б) [32]. Диазепам оказал анксиогенный эффект у самцов с небольшим опытом агрессии (Т3), и анксиолитический эффект у самцов с длительным опытом агрессии (Т20) и снизил общее время враждебного поведения (атаки, угрозы, нанесение вреда имуществу партнера) в обеих группах самцов. Белые столбики — животные с введением растворителя; черные столбики — животные с введением диазепама; * — p<0,05; *** — p<0,001 по сравнению с растворителем

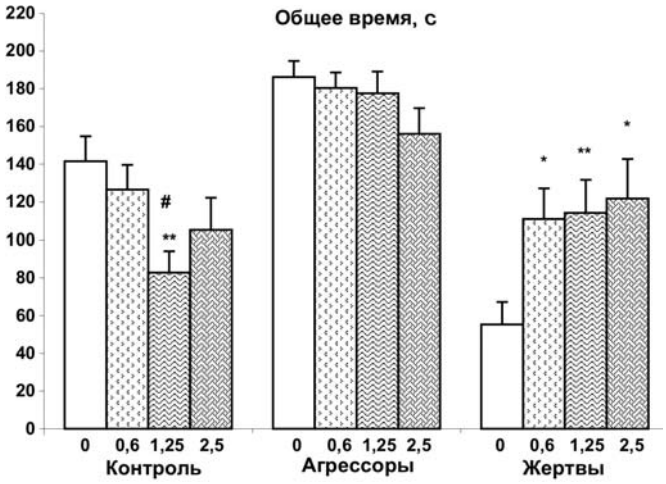


Рис. 6. Влияние селективного агониста κ-опиоидных рецепторов U-50,488H (0,6, 1,25 и 2,5 мг/кг) на коммуникативное поведение контрольных мышей, агрессоров и жертв после 10 дней социальных конфронтаций, оцениваемое в тесте «перегородка» [76]
Белые столбики — животные с введением растворителя; * — p<0,05; ** — p<0,01 по сравнению с растворителем; # — p<0,05 — по сравнению с предыдущее дозой препарата

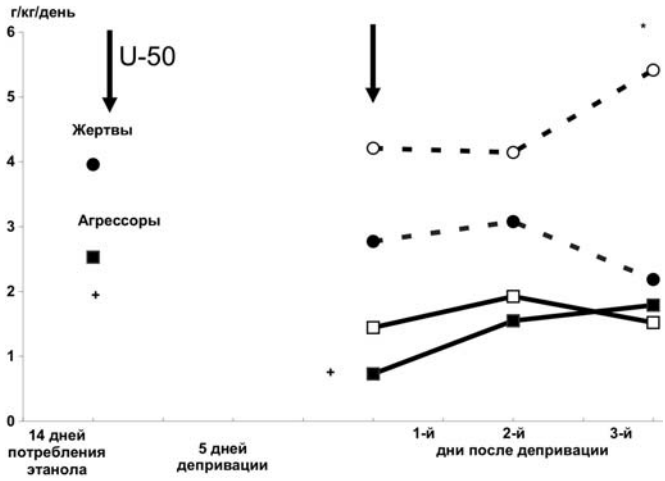


Рис. 7. Влияние селективного агониста κ-опиоидных рецепторов U-50,488H (2,5 мг/кг) на потребление этанола агрессорами и жертвами [77]. Агрессорам и жертвам был предоставлен 10%-ный этанол в условиях свободного выбора. К концу 2-недельного периода жертвы начинали потреблять этанола существенно больше, чем агрессоры. В период депривации и после нее каждой группе животных вводили препарат и растворитель. Препарат не оказал какого-либо влияния на потребление этанола агрессорами. У жертв на фоне введения препарата обнаружено увеличение потребления этанола.
+ — p<0,05 по сравнению с жертвами; * — p<0,05 по сравнению с введением растворителя

наши эксперименты показали, что одна и та же форма поведения или же показатель физиологического состояния под влиянием препарата могут по-разному изменяться у животных одной инбредной линии, но с контрастными типами социального поведения — агрессивных и подчиненных особей. Так, например, в совместных российско-голландских исследованиях было установлено, что агонист κ-опиоидных рецепторов U-50,488H (табл. 5) [76] снижал коммуникативность у контрольных животных, не влиял на это поведение у агрессоров с 10 днями конфронтаций, и оказывал выраженный анксиолитический эффект у побежденных животных (рис. 6). В то же время агонист μ-опиоидных рецепторов DAGO (DAMGO) снижал поведенческую реакцию у контрольных и агрессивных животных в тесте «перегородка», оказывал анксиолитический эффект в ПКЛ и не влиял на эти показатели у побежденных самцов [76]. Нужно отметить, что исходно животные контрастных социальных групп существенно отличаются по поведению в этом тесте. На потребление этанола в условиях свободного выбора (вода, этанол) при хроническом введении U-50,488H не влиял в группе агрессивных самцов и усиливал потребление побежденными самцами (рис. 7). Агонист дофаминовых D_2 рецепторов [(+)3PPP] не влиял на УРПИ (условная реакция пассивного избегания) у интактных животных, ингибировал ее у агрессивных самцов и стимулировал у побежденных (табл. 5) [19].

Таблица 5

Индивидуальная чувствительность интактных, агрессивных и субмиссивных самцов к эффектам острого введения препаратов

Препараты	Линия	Группы	Поведенческие тесты	Доза, способ введения	Эффект	Литература
Флезиноксан, агонист 5-HT_{1A} рецепторов	C57	Интактные	Перегородка*	0,5 мг/кг, в/б, 30 мин	Снижение	[34]
		T10 агрессивные			Снижение	
		T10 субмиссивные			Нет эффекта	
DAMGO, агонист μ-опиоидных рецепторов	C57	Интактные	Перегородка	2 мг/кг, п/к, 30 мин	Снижение	[76]
			ПКЛ	35 мин	Анксиогенный	
		T10 агрессивные	Перегородка	30 мин	Снижение	
			ПКЛ	35 мин	Анксиогенный	
		T10 субмиссивные	Перегородка	30 мин	Нет эффекта	
			ПКЛ	35 мин	Нет эффекта	
U-50,488H, агонист κ-опиоидных рецепторов	C57	Интактные	Перегородка	0,6, 1,25, 2,5 мг/кг, п/к, 30 мин	Снижение (1,25 мг/кг)	[76]
			ПКЛ	35 мин	Анксиолитический (2,5 мг/кг)	
		T10 агрессивные	Перегородка	30 мин	Нет эффекта	
			ПКЛ	35 мин	Нет эффекта	
		T10 субмиссивные	Перегородка	30 мин	Повышение	
			ПКЛ	35 мин	Анксиолитический (2,5 мг/кг)	
(+)3PPP, агонист D_2 рецепторов	C57	Интактные	УРПИ	2 мг/кг, в/б, 30 мин	Нет эффекта	[19]
		T20 агрессивные			Ингибирование	
		T20 субмиссивные			Стимуляция	

Примечание. УРПИ — условная реакция пассивного избегания. При сравнении трех групп (контроль, агрессивные и субмиссивные самцы) в тесте «перегородка» отмечается увеличение или снижение поведенческой реакции на соседнего партнера под влиянием препарата, при этом мотивационная компонента поведения может у этих групп быть различной

Разная реакция на введение одного и того же препарата была обнаружена и на уровне физиологической реакции, в частности, при исследовании влияния острого введения серотониновых препаратов в 3-й желудочек мозга на количество геморрагий и эрозий в слизистой желудка у агрессивных и субмиссивных мышей с 3-дневным опытом конфронтаций [25] (рис. 8).

Естественно было предположить, что психоэмоциональные состояния, возникающие в результате повторного опыта агрессии, сопровождающейся победами (позитивный эмоциональный фон), и повторного опыта социальных поражений (негативный эмоциональный фон) вызывают различные изменения в мозге, что и обусловливает разную реакцию на вводимые препараты, о чем мы писали выше [1, 26]. Поскольку большинство применяемых препаратов воздействовали на рецепторы, можно предположить, что рецепторы могут становиться более чувствительными к медиаторам (сенситизация), что обусловливает повышенную реакцию, или же снижают свою чувствительность (десенситизация) и, соответственно, реакцию на препараты. Понятно, что эти изменения в состоянии рецепторов возникают в ответ на изменение метаболизма медиаторов под влиянием социальных конфронтаций, в результате которых изменяется выброс медиатора в синаптическую щель. Таким образом, с одной стороны, различные психоэмоциональные состояния модифицируют эффект препаратов, что необходимо учитывать при терапии заболеваний. С другой стороны, нашими экспериментами было показано, что сами различия в психоэмоциональных состояниях могут оказать существенное влияние на развитие той или иной болезни.

Так, рост карциномы Кребс-2 и метастазирование трансплантированных клеток аденокарциномы Льюис были существенно выше у субмиссивных животных, чем у агрессивных и контроля (рис. 9) [20, 22]. Напрашивается вывод, что разработка новых методов рациональной терапии онкологических заболеваний должна включать в себя обязательную коррекцию психоэмоционального состояния индивидов, которое может влиять как на развитие и метастазирование опухоли, так и на эффективность онкотерапии.

Становится также очевидным, что даже одну и ту же измененную форму поведения или физиологическую реакцию у разных индивидов может понадобиться купировать разными препаратами, поскольку такие индивиды имеют к ним разную чувствительность. Предлагаемая модель позволяет исследовать особенности реакции индивидов с контрастными психоэмоциональными состояниями на введение одного и того же препарата. В настоящее время персональная терапия является приоритетным направлением современной фармакологии, с которой связывают успехи эффективной терапии.

Заключение. Возможности и перспективы применения социальных моделей для фармакологического скрининга психотропных препаратов

На протяжении многих лет исследователи ищут адекватные модели психоэмоциональных расстройств [см. обзоры: 23, 35, 39, 42, 45, 49, 50, 51, 57, 60, 61, 62, 64, 82, 84, 85, 86, 94], которые бы позволили успешно проводить скрининг психотропных препаратов [обзоры: 39, 48, 53, 55, 56, 82, 85]. Популярными становятся различные биосоциальные модели, изучающие последствия хронических социальных конфликтов и социального стресса у животных [46, 47, 51, 54, 63, 82, 93].

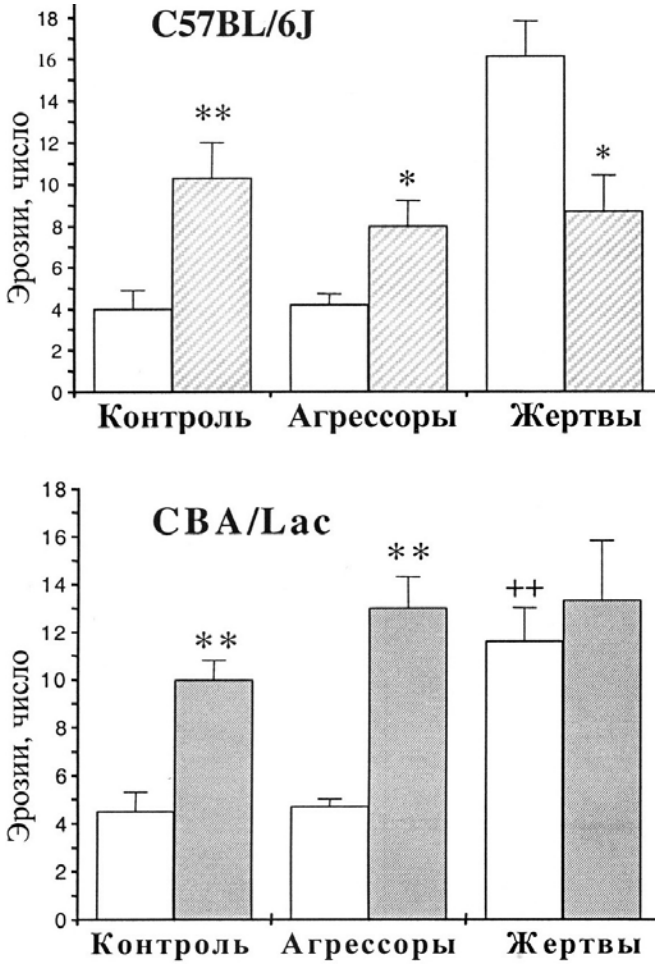


Рис. 8. Влияние ципрогептадина при введении в боковой желудочек мозга (10 мкг) на развитие повреждений слизистой оболочки желудка у самцов мышей линий С57 и СВА после трехдневного социального стресса. Исходно число эрозий в слизистой желудка у жертв обеих линий существенно больше, чем у контроля и агрессоров. Через 18 ч после введения препарата у контроля и агрессоров число эрозий в слизистой желудка увеличилось, у жертв линии С57 их стало меньше, а у жертв линии СВА — не изменилось. Данные свидетельствуют о разном эффекте серотониновых препаратов у животных с разным психоэмоциональным состоянием [25]. Белые столбики — животные с введением растворителя; исчерченные столбики — животные с введением ципрогептадина; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ по сравнению с растворителем; ++ — $p<0,01$ по сравнению с контролем и агрессорами (с введением растворителя)

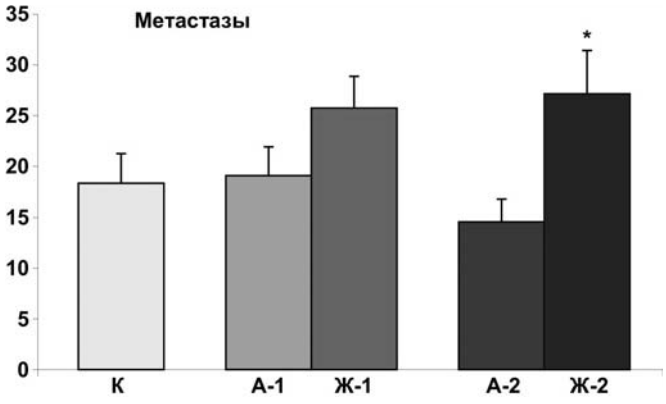


Рис. 9. Влияние психоэмоционального состояния у мышей на метастазирование опухоли Льюис [22]: К — контроль; А-1 и Ж-1 — агрессивные и субмиссивные (соответственно) мыши, которым клетки опухоли вводили после прекращения 20-дневных конфронтаций; А-2 и Ж-2 — агрессивные и субмиссивные (соответственно) животные, которым клетки опухоли вводили на 6-й день конфронтаций, впоследствии агонистические взаимодействия продолжались. Выявлено существенное влияние фактора группы на метастазирование опухоли: число метастазов в легких было существенно больше у побежденных особей по сравнению с контролем и победителями. * — $p<0,05$ по сравнению с самцами группы А-2

В связи с этим наш экспериментальный метод находится в русле всех последних направлений и позволяет проводить скрининг новых психотропных препаратов с потенциальными терапевтическими свойствами в условиях, приближенных к клиническим, и выяснять их протекторные и лечебные свойства, а также эффективность. Это, по нашему мнению, позволит, если не отменить совсем, то минимизировать фазу клинических испытаний новых препаратов на больных людях. Большой спектр патологий поведения (тревожная депрессия, каталепсия, сниженная коммуникативность, повышенная агрессивность, гиперкинезы, тревожность, гиперчувствительность, гиперактивность, нарушение когнитивных процессов, ангедония и т.д.), развитие которых сопровождается изменением в соматическом состоянии животных (повышенное язвообразование, снижение гонадной функции, психогенный иммунодефицит и др.) позволяет думать о том, что этот подход может широко использоваться во многих медико-биологических исследованиях.

Перспективным в плане открывающихся возможностей является получение знаний о состоянии медиаторных систем мозга в каждый конкретный момент развития болезни. Экспериментальное исследование динамических изменений в медиаторной активности (метаболизм, рецепция, экспрессия генов) — от нормы до глубокой патологии, позволит предлагать и адекватные методы фармакологической коррекции и комплексной терапии в зависимости от стадии заболевания. При этом действие препаратов будет исследоваться на нейрохимическом фоне, специфически измененном под влиянием патогенных факторов эмоциональной природы. Наши исследования на животных с использованием известных психотропных препаратов, применяющихся в медицине для купирования, например, депрессии и тревоги показали хорошее соответствие их эффектам у больных людей.

Достоинством этой модели является ее проработанность, широкие методические возможности, простота реализации, высокая продуктивность, а также релевантность — хорошее соответствие и сходство психогенных факторов, приводящих к развитию болезни, сходные с таковыми у людей. Как нам видится, эта модель и фармакологический подход могут быть внедрены во все фармакологические фирмы, разрабатывающие новые психотропные препараты разного спектра действия или проводящие их скрининг.

Список литературы

1. Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В. и др. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, №4. — С. 19—40.

2. Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П. Выбор «контроля» в экспериментальных исследованиях социальных

взаимодействий у мышей // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2005. — Т. 91, №12. — С. 1454—1468.

3. Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Сорокина И.В. и др. Этологическое исследование эффектов флуоглизина в условиях хронического социального стресса у мышей // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2004. — Т. 137, №1. — С. 99—103.

4. Августинович Д.Ф., Липина Т.В., Алексеенко О.В. и др. Особенности функциональной активности серотонергической системы мозга в проявлении естественной и патологической тревожности у мышей: влияние генотипа // Журн. высш. нерв. деят. — 1998. — Т. 48, №2. — С. 331—341.

5. Августинович Д.Ф., Липина Т.В., Кудрявцева Н.Н. Особенности реакции серотонергической системы мозга на социальный стресс разной длительности у самцов мышей линий C57BL/6J и CBA/Lac // Рос. физиол. журн. им. И.В. Сеченова. — 2001. — Т. 87, №4. — С. 532—542.

6. Алексеенко О.В. Особенности дофаминергической регуляции развития экспериментальной тревожной депрессии у самцов мышей линии C57BL/6J: Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук. — Новосибирск: Институт цитологии и генетики СО РАН, 2001. — 16 с.

7. Алексеенко О.В., Августинович Д.Ф., Липина Т.В. Участие D1 и D2 дофаминовых рецепторов мозга в процессе развития депрессии, индуцированной социальными конфронтациями у мышей // Журн. высш. нерв. деят. — 1998. — Т. 48, №6. — С. 1090—1098.

8. Альперина Е.Л., Павина Т.А. Изменения иммунологической реактивности у мышей линии C57BL/6 в условиях зоосоциального конфликта // Бюл. эксп. биол. и мед. — 1996. — Т. 122, №11. — С. 541—543.

9. Амикишиева А.В., Овсюкова М.В. Эффекты альтернативного социального опыта на половую функцию самцов мышей // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2003. — Т. 136, №12. — С. 686—689.

10. Бондарь Н.П. Развитие тревожности при формировании обученной агрессии у самцов мышей линий C57BL/6J и CBA/Lac: эффекты анксиолитиков: Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук. — Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2005. — 17 с.

11. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние буспирона на агрессивное и тревожное поведение самцов мышей с различным опытом агрессии // Эксперим. клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №4. — С. 12—16.

12. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние антагониста D1-рецепторов SCH-23390 на индивидуальное и агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, №8. — С. 992—1000.

13. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Нарушение социального распознавания у самцов мышей с повторным опытом агрессии // Журн. высш. нерв. деят. — 2005. — Т. 55, №3. — С. 378—384.

14. Бородин Ю.И., Кудрявцева Н.Н., Тендитник М.В. и др. Влияние нового энтеросорбента Ноолит на состояние тревожно-депрессивных мышей: анксиолитические и антидепрессивные эффекты // Бюлл. СО РАМН. — 2001. — Т. 4, №102. — С. 45—56.

15. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнеева И.С., Новоселова Т.И. Энтеросорбент Ноолит. Для физической и психологической реабилитации организма. — Новосибирск: НИИКиЭЛ СО РАМН, 2006. — 228 с.

16. Грязева Н.И., Шурлыгина А.В., Вербицкая Л.В. и др. Изменение некоторых показателей иммунного статуса мышей под влиянием хронического социального конфликта // Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85, №8. — С. 1035—1042.

17. Дубровина Н.И. Влияние предварительного привыкания к экспериментальной камере на воспроизведение следа памяти у агрессивных и субмиссивных мышей при угашении условного навыка // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87, №8. — С. 1126—1134.

18. Дубровина Н.И., Попова Е.В., Ильюченок Р.Ю. Воспроизведение следа памяти у мышей с агрессивными и субмиссивными типами поведения // Журн. высш. нерв. деят. — 1997. — Т. 47, №4, — С. 762—765.

19. Ильюченок Р.Ю., Дубровина Н.И., Попова Е.В. Исследование взаимодействия поведенческого стереотипа мышей и эффектов активации пресинаптических дофаминовых рецепторов при угашении и амнезии // Журн. высш. нерв. деят. — 2001. — Т. 51, №4. — С. 467—472.

20. Каледин В.И., Кудрявцева Н.Н. Социальный конфликт и рост опухоли // Докл. Акад. Наук. — 1992. — Т. 324, №5. — С. 1117—1120.

21. Каледин В.И., Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В. Состояние тревоги как возможная причина нарушения соотношения полов в потомстве («феномена военных лет») // Докл. АН. — 1993. — Т.329, №1. — С. 100—102.

22. Каледин В.И., Тендитник М.В., Николин В.П., Попова Н.А., Кудрявцева Н.Н. Влияние психоэмоционального состояния на рост и метастазирование опухоли Льюис у мышей // Докл. Акад. Наук — 2006. — Т. 406, №2. — С. 1—3.

23. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных. — К.: CSF, 1998. — 98стр.

24. Коваленко И.Л. Влияние флуоглизина, аналога флуоксетина, на поведение депрессивных мышей при превентивном и лечебном способах введения // Бюлл. Сибирской Медицины — 2005. — Т. 4. — С. 70—71

25. Корякина Л.А. Влияние блокады 5-HT_2-рецепторов мозга на повреждения слизистой оболочки желудка, вызванные социальным стрессом у самцов мышей двух линий // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85, №8. — С. 1103—1108.

26. Кудрявцева Н.Н. Агонистическое поведение: модель, эксперимент, перспективы // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 1, — С. 67—83.

27. Кудрявцева Н.Н. Нейробиологические корреляты преднамеренной (обученной) агрессии: поиски экспериментальных подходов // Успехи физиол. наук. — 2001. — Т. 32, №4. — С. 23—35.

28. Кудрявцева Н.Н. Применение теста «перегородка» в поведенческих и фармакологических экспериментах // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, №1. — С. 90—105.

29. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Августинович Д.Ф. Влияние повторного опыта агрессии в ежедневных конфронтациях на индивидуальное и социальное поведение самцов // Журн. высш. нерв. деят. — 1997. — Т. 47, №1. — С. 86—97.

30. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Мадорская И.А. и др. Экспериментальная модель депрессии: нейрохимические изменения, эффекты имипрамина и циталопрама // Журн. невропатол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1992. — Т. 92, №1. — С. 106—109.

31. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Попова Н.К. Кататония как элемент субмиссивного поведения у мышей при внутривидовых агонистических взаимодействиях // Журн. высш. нерв. деят. — 1989. — Т. 39, №1. — С. 128—135.

32. Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П. Анксиолитический и анксиогенный эффекты диазепама у самцов мышей с различным

опытом агрессии // Фармакол. токсикол. — 2002. — Т. 133, №4. — С. 429—433.

33. Кудрявцева Н.Н., Долгов В.В., Августинович Д.Ф. и др. Модифицирующее влияние повторного опыта агонистических взаимодействий на эффекты налтрексона у самцов мышей // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87, №2. — С. 227—238.

34. Кудрявцева Н.Н., Липина Т.В., Вишнивецкая Г.Б., Августинович Д.Ф. Участие С1А и С2 рецепторов серотонина в формировании различного уровня тревожности у самцов мышей под влиянием опыта социальных побед и поражений // Журн. высш. нерв. деят. — 1996. — Т. 46, №2. — С. 370—377.

35. Лапин И.П. Стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия. — СПб.: ДЕАН, 2004. — 220 с.

36. Липина Т.В., Августинович Д.Ф., Корякина Л.А. и др. Различия в эффектах налтрексона на коммуникативное и агрессивное поведение у особей с различным опытом социальных побед // Клин. эксперим. фармакол. — 1998. — Т. 61, №3. — С. 13—18.

37. Липина Т.В., Михневич Н.В., Кудрявцева Н.Н. Развитие кататонических реакций у самцов мышей линии СВА/Lac: эффекты повторного опыта агрессии и подчинения // Журн. высш. нерв. деят. — 2003. — Т. 53, №1. — С. 88—93.

38. Попова Н.К., Ильницкая С.И., Колесникова Л.А. и др. Влияние хронических социальных конфликтов на некоторые показатели неспецифической резистентности у мышей // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1996. — Т. 82, №12. — С. 12—17.

39. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. — Ленинград: Наука, 1986. — 175 с.

40. Тендитник М.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В. и др. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов иммунокомпетентных органов мышей под влиянием хронического социального стресса // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, №12. — С. 1522—1529.

41. Толстиков А.Г., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. и др. / Патент РФ №2232574 // Бюлл. СО РАМН. Лекарственное средство для лечения различных форм депрессии «флуоглизин». — 2004. — №20.

42. Arregi A., Azpiroz A., Fano E. and Garmendia L. Aggressive behavior: Implications of dominance and subordination for the study of mental disorders // Aggres. Viol. Behav. — 2006. — Vol. 11. — P. 394—413.

43. Avgustinovich D.F., Alekseyenko O.V., Koryakina L.A. Effects of chronic treatment with ipsapirone and buspirone on the C57BL/6J strain mice under social stress // Life Sci. — 2003. — Vol. 72. — P. 1437—1444.

44. Avgustinovich D.F., Gorbach O.V., Kudryavtseva N.N. Comparative analysis of anxiety-like behavior in partition and plus-maze tests after agonistic interactions in mice // Physiol. Behav. — 1997. — Vol. 61. — P. 37—43.

45. Azpiroz A., Garmendia L., Fano E., Sanchez-Martin J.R. Relations between aggressive behavior, immune activity, and disease susceptibility // Aggres. Viol. Behav. — 2003. — Vol. 8. — P. 433—453.

46. Bartolomucci A., Palanza P., Sacerdote P. et al. Social factors and individual vulnerability to chronic stress exposure // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2005. — Vol. 29. — P. 67—81.

47. Berton O., McClung C.A., DiLeone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeats stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.

48. Berton O., Nestler E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines // Nat. Rev. Neurosci. — 2006. — Vol. 7. — P. 137—151.

49. Blanchard D.C., Blanchard R.J. What can animal aggression research tell us about human aggression? // Horm. Behav. — 2003. — Vol. 44. — P. 171—177.

50. Blanchard D.C., Griebel G., Blanchard R.J. The Mouse Defense Test Battery: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 463. — P. 97—116.

51. Blanchard R.J., McKittrick C.R, Blanchard D.C. Animal models of social stress: Effects on behavior and brain neurochemical systems // Physiol. Behav. — 2001. — Vol. 73. — P. 261—271.

52. Borodin Ju.I., Kudryavtseva N.N., Tenditnik M.V. et al. Behavioral effects of novel enterosorbent Noolit on mice with mixed depression/anxiety-like state // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2002. — Vol. 72. — P. 131—141.

53. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? // Psychopharmacology. — 2002. — Vol. 163. — P. 121—141.

54. Buwalda B., Kole M.H., Veenema A.H. et al. Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2005. — Vol. 29, №1. — P. 83—97.

55. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety // Nat. Rev. Drug Discov. — 2005. — Vol. 4. — 775—790.

56. Cryan J.F., Markou A., Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs // Trends Pharmacol. Sci. — 2002. — Vol. 23. — P. 238—245.

57. Cryan J.F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9. — P. 326—357.

58. Dalvi A., Lucki I. Murine models of depression // Psychopharmacology. — 1999. — Vol. 147. — P. 14—16.

59. Devoino L., Alperina E., Kudryavtseva N., Popova N. Immune responses in male mice with aggressive and submissive behavior patterns: strain differences // Brain Behav. Immun. — 1993. — Vol. 7. — P. 91—96.

60. Finn D.A., Rutledge-Gorman M.T., Crabbe J.C. Genetic animal models of anxiety // Neurogenetics. — 2003. — Vol. 4. — P. 109—135.

61. Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2006. — Vol. 30. — P. 292—303.

62. http://www.bionet.nsc.ru/labs/neurogen/russian/model.html

63. Keeney A.J., Hogg S. Behavioural consequences of repeated social defeat in the mouse: preliminary evaluation of a potential animal model of depression // Behav. Pharmacol. — 1999. — P. 753—764.

64. Koroleva S.V., Ashmarin I.P. A functional continuum of regulatory anxiety-enhancing peptides. The search for complexes providing the optimal basis for developing inhibitory therapeutic agents // Neurosci. Behav. Physiol. — 2006. — Vol. 36. — С. 157—162.

65. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // Aggress. Behav. — 1991. — Vol. 17. — P. 285—291.

66. Kudryavtseva N.N. Experience of defeats decreases the behavioral reactivity to conspecific in partition test // Behav. Process. — 1994. — Vol. 32. — P. 297—304.

67. Kudryavtseva N.N. Psychopathology of repeated aggression: a neurobiological aspect // Perspectives on the Psychology of Aggression / Ed. J.P. Morgan. NOVA Science Publishers, Inc. — 2006. — P. 35—64.

68. Kudryavtseva N.N., Amstislavskaya T.G., Kucheryavy S. Effects of repeated aggressive encounters on approach to a female and plasma testosterone in male mice // Hormon. Behav. — 2004. — Vol. 45. — P. 103—107.

69. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC) // Aggress. Behav. — 1998. — Vol. 24. — P. 271—286.

70. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F., Bakshtanovskaya I.V. et al. Experimental study of neurophysiological basis for hereditary predisposition to the development of depression: Review // In: Animal Models of Biological Psychiatry. Ed.: A.V. Kalueff. — New York: Nova Science Publishers, Inc., 2006. — in press.

71. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V. Experience of defeat increases the susceptibility to catatonic-like state in mice // Behav. Process. — 1989. — Vol. 20. — P. 139—149.

72. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F. et al. Social defeats, depression and anxiety: an experimental model // Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SD RAS, 1995. — 48 P.

73. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1991. — Vol. 38. — P. 315—320.

74. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P, Alekseyenko O.V. Behavioral correlates on learned aggression // Aggress. Behav. — 2000. — Vol. 26. — P. 386—400.

75. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Avgustinovich D.F. Association between experience of aggression and anxiety in male mice // Behav. Brain. Res. — 2002. — Vol. 133. — P. 83—93.

76. Kudryavtseva N.N., Gerrits M.A.F.M., Avgustinovich D.F., Tenditnik M.V., Van Ree J.M. Modulation of anxiety-related behaviors by mu- and k-opioid receptor agonists depends on the social status of mice // Peptides. — 2004. — Vol. 25. — P. 1355—1363.

77. Kudryavtseva N.N., Gerrits M.A.F.M., Avgustinovich D.F. et al. Anxiety and ethanol consumption in victorious and defeated mice; effect of k-opioid receptor activation // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 16. — Issue 7. — P. 504—511.

78. Kudryavtseva N.N., Lipina T.V., Koryakina L.A. Effects of haloperidol on communicative and aggressive behavior in male mice with different experiences of aggression // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1999. — Vol. 63. — P. 229—236.

79. Kudryavtseva N.N., Madorskaya I.A., Bakshtanovskaya I.V. Social success and voluntary ethanol consumption in mice of C57BL/6J and CBA/Lac strains // Physiol. Behav. — 1991. — Vol. 50. — P. 143—146.

80. Kulikov A.V., Kozlachkova E.Y., Kudryavtseva N.N., Popova N.K. Correlation between tryptophan hydroxylase activity in the brain and predisposition to pinch-induced catalepsy in mice // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1995. — Vol. 50. — P. 431—435.

81. Lister R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse // Psychopharmacology. — 1987. — Vol. 92. — P. 180—185.

82. Malatynska E., Knapp R.J. Dominant-submissive behavior as models of mania and depression // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2005. — Vol. 29. — P. 715—737.

83. McKinney W.T.J., Bunney W.E.J. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research // Arch. Gen. Psychiatry. — 1969. — Vol. 21. — P. 240—248.

84. Miczek K.A., Faccidomo S.D.E., Almeida R.M. et al. Escalated aggressive behavior: new pharmacotherapeutic approaches and opportunities // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1036. — P. 336—355.

85. Mitchell P.J., Redfern P.H. Animal models of depressive illness: The importance of chronic drug treatment // Curr. Pharmaceut. Des. — 2005. — Vol. 11. — P. 171—203.

86. Ohl F. Animal models of anxiety // Handb. Exp. Pharmacol. — 2005. — Vol. 169. — P. 35—69.

87. Pellow S., File S.E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1986. — Vol. 24. — P. 525—529.

88. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. — 1977. — Vol. 266. — P. 730—732.

89. Rahola J.G. Antidepressante: pharmacological profile and clinical consequences // Int. J. Psych. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 5. — P. 19—28.

90. Rodgers R.J., Cole J.C. The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology // Ethology and Psychopharmacology / Eds S.J. Cooper, C.A. Hendrie. NY: John Wiley & Sons Ltd, 1994. — P. 9—44.

91. Rygula R., Abumaria N., Flugge G., Hiemke C., Fuchs E., Ruther E., Havemann-Reinecke U. Citalopram counteracts depressive-like symptoms evoked by chronic social stress in rats // Behav. Pharmacol. — 2006. — Vol. 17. — P. 19—29.

92. Stokes P., Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues // Clinic. Therapeutics. — 1997. — Vol. 19. — P. 1137—1225.

93. Vegas O., Fano E., Brain P.F. et al. Social stress, coping strategies and tumor development in male mice: Behavioral, neuroendocrine and immunological implications // Psychoneuroendocrinology. — 2006. — Vol. 31. — P. 69—79.

94. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS // Neuropsychobiology. — 2005. — Vol. 52. — P. 90—110.

Experimental approach to the screening of psychotropic drugs under simulated clinical conditions

KUDRYAVTSEVA N.N., AVGUSTINOVICH D.F., BONDAR N.P. TENDITNIK M.V., KOVALENKO I.L., KORYAKINA L.A.

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

The sensory contact model allows experimentally to form different pathological states produced by chronic agonistic interactions (anxious depression, catalepsy, social withdrawal, pathological aggression, hypersensitivity, cognition disturbances, anhedonia, alcoholism etc) in animals and to study the therapeutic and preventative properties of any drug as well as its efficiency under simulated clinical conditions. This approach can be useful in the search, for example, of novel antidepressants and anxiolytics, and in a better understanding of the drugs' action in different stages of disease development in individuals. It is suggested, that this pharmacological approach must be applied in the screening of different novel psychotropic drugs.

Key words*: sensory contact model, psychotropic drugs, screening, behavioral psychopathologies, antidepressants, anxiolytics*

К вопросу о перспективности использования мышей, нокаутных по гену серотонинового транспортера, в качестве генетической модели депрессии

КАЛУЕВ А.В.

Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Хотя серотониновый транспортер является основной мишенью для действия многих антидепрессантов, его конкретная роль в этиологии и генетике депрессии остается не выясненной. Мыши, нокаутные по гену серотонинового транспортера, представляют собой потенциальную экспериментальную модель для изучения этой проблемы. Ряд подобных поведенческих исследований был проведен ранее, и подробно обсуждался в научной литературе. Тем не менее, возможная оценка депрессивного фенотипа, полученного в наиболее распространенных тестах «поведенческого отчаяния», существенно осложняется гипоактивностью данных мутантных животных. Чтобы более корректно оценить депрессивность этих животных, в недавней серии экспериментов мы сравнили поведение контрольной (немутантной) группы мышей линии C57BL/6 с гетерозиготными (+/-) и нокаутными (-/-) животными по гену серотонинового транспортера в хорошо валидированной модели депрессии, основанной на ангедонии — тесте предпочтения сахарозы. В наших экспериментах все три генотипа продемонстрировали одинаковое предпочтение сахарозы, тем самым показывая отсутствие ангедонического поведения, характерного для клинической депрессии, а также наблюдаемого в ряде других экспериментальных моделей депрессии на животных. Эти результаты подтверждают, что депрессивно-подобное поведение (в отличие от гипоактивности) не является фенотипической особенностью мышей, нокаутных по гену серотонинового транспортера. Таким образом, по-видимому, эти мыши не представляют собой генетическую модель депрессии. В настоящей статье также рассмотрены клинические и экспериментальные данные о роли серотонинового транспортера в патогенезе депрессии и других стресс-индуцированных расстройств ЦНС, а также подробно обсуждаются перспективы дальнейших экспериментальных исследований в данной области.

Ключевые слова: *ангедония, депрессия, гедоническое поведение, нокаутные мыши, серотониновый транспортер, предпочтение сахарозы*

Введение

Депрессия представляет собой широко распространенное многофакторное расстройство ЦНС, которое характеризуется сниженным настроением, утратой интереса к получению удовольствия (ангедонией), снижением энергии и низкой самооценкой [1, 18, 19]. Патогенез депрессии недостаточно изучен и активно исследуется в настоящее время у человека и животных [95]. Серотонин является основным нейромедиатором мозга, вовлеченным во многие расстройства ЦНС, включая тревожность, депрессию, серотониновый синдром (токсидром), гиперактивность и дефицит внимания, а также аутизм и обсессивно-компульсивные расстройства [6, 8, 9, 13, 17, 21, 25, 28, 29, 32, 36—38, 40, 51, 52, 64, 65, 75, 79, 98—100, 109, 112—114, 121, 130] (Вставка I).

Высокоаффинный трансмембранный серотониновый транспортер (СЕРТ) играет ключевую роль в регуляции серотонергической нейротрансмиссии [11, 24, 32, 39, 42, 49, 50, 59, 64, 74, 76, 82, 102, 114, 132, 133]. СЕРТ (рис. 1) широко распространен в мозге, и является мишенью для действия многих психотропных препаратов, включая селективные и неселективные блокаторы (ингибиторы) обратного захвата серотонина (там же, рис. 1). Тот факт, что селективные блокаторы СЕРТ в настоящее время являются наиболее назначаемыми в мире психотропными препаратами, выводит данный белок-транспортер на центральное место (среди других молекул в мозге) в современной нейробиологии и биологической психиатрии.

Полиморфизм по гену *СЕРТ* ассоциируется не только с различной чувствительностью к данным антидепрессантам [60, 71, 103, 104], но с выраженными различиями в эмоциональности, а также морфологии и стресс-реактивности ряда



Рис. 1. Нейробиология и структура серотонинового транспортера (СЕРТ)

эмоциогенных зон мозга [12, 13, 26, 35—38, 63, 86, 111, 112, 122]. Поскольку различные генетические дисфункции СЕРТ приводят к многочисленным расстройствам ЦНС, включая тревогу и депрессию (Вставка I), мыши-нокауты по гену *CEPT* (СЕРТ-/-, рис. 2) являются полезным инструментом для исследования роли серотонина и СЕРТ в различных нормальных и патологических механизмах мозга, а также для изучения генетической природы данных расстройств [61, 64, 80—82, 119, 120]. Данные нокаутные мыши демонстрируют увеличенное экстраклеточное содержание серотонина в мозге, сниженную плотность некоторых серотониновых рецепторов и многочисленные поведенческие аномалии [5, 16, 59, 67, 77, 78, 89, 96] (рис. 2). Наряду с данными о ключевой роли СЕРТ и его гена в действии антидепрессантов [49, 60, 71, 80, 82], это указывает на потенциальную возможность использования мышей, нокаутных по гену *CEPT*, в качестве генетической модели тревожности и депрессии.

На наш взгляд, некоторые методологические факторы могут существенно снизить потенциальную валидность данных результатов. Например, высокая зависимость тестов «отчаяния» от локомоторной активности и гипоактивность (последовательно наблюдаемая у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, в разных тестах [44, 55, 131]), скорее всего, ограничивают использование этих тестов для мышей, нокаутных по гену *CEPT* [54]. В дополнение, генетический фон — линия мышей C57BL/6 — считается малопригодной для теста «подвешивание за хвост», а все подлинии мышей линии 129 (в том числе 129S6) считаются плохим выбором[1] для теста вынужденного плавания Порсолта [69, 73] (Вставка II). Кроме того, мыши, нокаутные по гену *CEPT*, характеризуются измененной плотностью костной ткани и прогрессирующим ожирением (рис. 2). Сами по себе, эти факторы способны неспецифически повлиять на плавание мышей нокаутной группы, осложняя трактовку любых полученных в тесте Порсолта данных.

Наконец, известная высокая базовая тревожность у мышей, нокаутных по гену *CEPT* [45—47, 55], также может оказать влияние на поведение мышей в этих тестах. Все вместе, эти данные позволяют заключить, что депрессивно-подобный фенотип у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, не может считаться подтвержденным тестами «отчаяния» (такими как подвешивание за хвост и принудительное плавание), и что для полной оценки их поведения необходимо применить другие депрессивные тесты или модели.

Среди нескольких известных депрессивных парадигм, ангедонические модели [1, 95, 123, 128], такие как тест предпочтения сахарозы ТПС (Вставка II), более всего подходят для исследования мышей, нокаутных по гену *CEPT*.

Во-первых, ТПС напоминает клинические симптомы депрессивного патогенеза человека, моделируя ключевые симптомы депрессии — потерю аппетентного поведения (ангедонию) [123—126].

Во-вторых, ангедонические ответы в этом тесте обычно хорошо коррелируют с результатами других тестов (подвешивание за хвост, вынужденное плавание Порсолта и др. (Вставка II).

В-третьих, ангедония в ТПС мало зависит от базовой активности и тревожности, и поэтому не может быть существенно изменена малоактивным и тревожным фенотипом мышей, нокаутных по гену *CEPT*.

[1] Прежде всего — по причине общей гипоактивности животных данной линии и развития у них специфических спастических реакций передних конечностей при плавании.

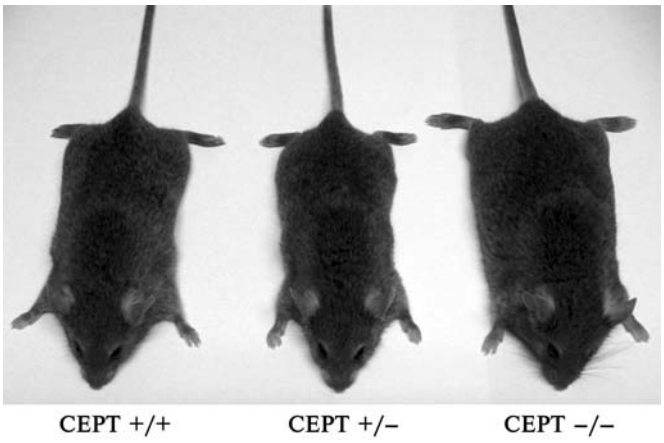


Рис. 2. Мыши, нокаутные по гену серотонинового транспортера СЕРТ (самцы, «фоновая» линия — 129S6). Общими характерными (но не исчерпывающими) фенотипическими особенностями данных мутантов являются повышение уровня серотонина в мозге, снижение плотности 1А-рецепторов (вовлеченных в модуляцию тревоги и депрессии), нарушение закладки соматосенсорной коры (результат участия серотонина как эндогенного регулятора развития мозга), ожирение (развивается преимущественно у самцов во взрослом возрасте), аномальные температурные ответы на стресс, общая гипоактивность, повышенная тревожность, а также измененная чувствительность к действию целого ряда психотропов; по многим показателям, гетерозиготные мыши (СЕРТ+/-) демонстрируют промежуточные физиологический и поведенческий фенотипы [5, 22, 43—47, 59, 61, 67, 87, 119, 120]. В настоящее время известны две мутации по гену *CEPT* — затрагивающие N- [11] или С-концевой [131] фрагменты СЕРТ, поведенческий фенотип которых существенно перекрывается [131]. Наиболее изучен, однако, поведенческий профиль нокаутов по N-концевому фрагменту СЕРТ [11, 43—46, 120], использованных в наших исследованиях

В проведенном нами исследовании [54] оценивали депрессию у мышей групп СЕРТ+/+, СЕРТ+/- и СЕРТ-/-, используя как генетическую основу достаточно активных и нетревожных мышей линии C57BL/6. Учитывая их чувствительность к сахарозе [18, 66, 97] и ангедонии в тесте предпочтения сахарозы [107, 108], эта фоновая линия идеально подходит для исследования мышей, нокаутных по гену *CEPT*. Для того, чтобы оценить различия в активности между генотипами, мы также протестировали все три генотипа в серии тестов на активность (см. далее).

Поведенческие эффекты: ангедония у мышей линии СЕРТ-/-

В нашей работе были использованы мыши-самцы контрольной (СЕРТ+/+) и мутантных (СЕРТ+/-, СЕРТ-/-) линий. В качестве генетической «фоновой» линии была использована линия мышей C57BL/6J [54]. В ТПС животные тестировались в течение трех дней и имели возможность свободного выбора двух бутылок, одна из которых содержала водный раствор сахарозы (3%), а другая — обычную воду. Для того, чтобы исключить выработку предпочтения, положение бутылок менялось каждые 24 ч.

Потребление воды, раствора сахарозы и общее количество потребленной жидкости (мл) оценивалось ежедневно в течение трех дней. Объем потребленной жидкости также оценивался относительно веса тела (мл/г). Предпочтение сахарозы рассчитывалось как процент потребленного раствора сахарозы от общего объема потребленной жидкости. Трехпроцентный раствор сахарозы был выбран для этого исследования, основываясь на хорошей

Вставка I

Роль серотонинового транспортера в нейропсихиатрических расстройствах

Состоящий из 12 гидрофобных трансмембранных доменов, СЕРТ наряду с дофаминовым и норадреналиновым транспортерами принадлежит к общему семейству белков-переносчиков нейромедиаторов. Ген *СЕРТ* человека (*SLC6A4*) состоит из 14 экзонов (порядка 31 кб ДНК) и находится в хромосоме 17q11.2, кодируя белок из примерно 630 аминокислот. Ген *СЕРТ* мыши локализован в хромосоме 11 (11.42). У человека описан особый полиморфный фрагмент гена *СЕРТ*, кодирующий 14 (короткий, short, S) или 16 (длинный, long, L) элементов. L аллель гена *СЕРТ* характеризуется высоким уровнем экспрессии СЕРТ. В северо-американской и европейской популяциях частота L аллели составляет порядка 60%, а S аллели — около 40% (распределение генотипов: 30%LL, 50%LS, 20% SS) [III, VI—VIII].

Селективные ингибиторы СЕРТ (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors), в том числе флувоксамин, флуоксетин, пароксетин и сертралин, являются эффективными антидепрессантами, а также обнаруживают антипанические свойства и терапевтические эффекты в целом ряде других расстройств психики. Препараты группы SSRI характеризуются высокой аффинностью к СЕРТ, и очень слабым связыванием с молекулами других белков-переносчиков и рецепторов мозга. Связывание этих препаратов в мозге отличается выраженной гетерогеностью, являясь неспецифическим в мозжечке и выраженным в других отделах мозга (средний мозг > таламус > кора, стриатум > гиппокамп) [IV, VI, VII, XII]. Особый интерес вызывают данные о том, что функциональные СЕРТ активно экспрессируются не только в синаптических областях нейронов, но и в большом количестве встречаются экстрасинаптически — на аксонах нейронов [XI], указывая на возможность несинаптического захвата серотонина в дополнение к действию СЕРТ в синаптических областях (рис. I). Способность серотонина выходить за пределы синаптической щели на достаточно большие расстояния порядка 20 мкм [XI] указывает на возможное биологическое значение подобной «объемной» нейротрансмиссии в ЦНС.

В литературе отсутствует единое мнение о роли гена *СЕРТ* в патогенезе депрессивных расстройств. Опубликовано большое количество работ, как отмечающих связь гена *СЕРТ* с депрессией, так и отрицающих ее [IX]. Данное обстоятельство вызывает определенные вопросы на фоне того, что связь гена *СЕРТ* с целым рядом других заболеваний ЦНС (прежде всего тревогой, аутизмом, обсессивно-компульсивными расстройствами и др.) доказана достаточно убедительно (см. выше, рис. I, а также [II]). Особое значение имеет связь между генотипом СЕРТ и миндалиной, ответственной за регуляцию аффективных состояний [II, X].

Следует особо подчеркнуть роль стрессорных факторов среды во взаимодействии с генетическими факторами в патогенезе депрессии. В частности, в классическом исследовании Caspi et al. [I] было показано, что полиморфизм по гену *СЕРТ* человека коррелирует с чувствительностью к стресс-индуцированной депрессии (рис. II; см. также аналогичные данные на рис. III и в [IX]).



Рис. I. Роль серотонинового транспортера (СЕРТ) в психиатрии [6, 8, 9, 13, 17, 21, 29, 32, 36—40, 51, 52, 64, 65, 79, 98, 100, 109, 112, 113, 122]: ОКР — обсессивно-компульсивные расстройства; НА — наркомания и алкоголизм; КД — когнитивные дисфункции

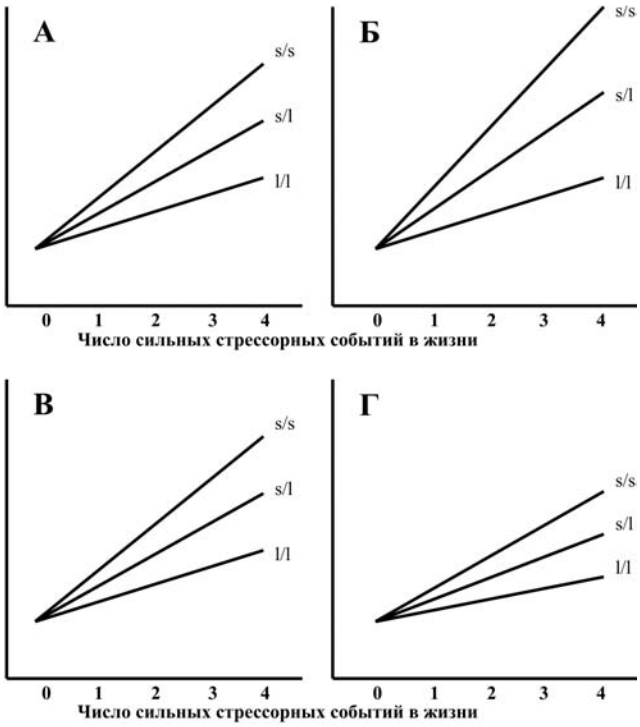


Рис. II. Полиморфизм гена серотонинового транспортера (СЕРТ) и риск возникновения депрессии (по [18], с модификациями):
А — самооценка депрессивности (усл. шкала); Б — вероятность суицидальных мыслей или попыток суицида; В — частота депрессивных эпизодов; Г — частота обращений пациентов по поводу депрессии

Вставка I (продолжение)

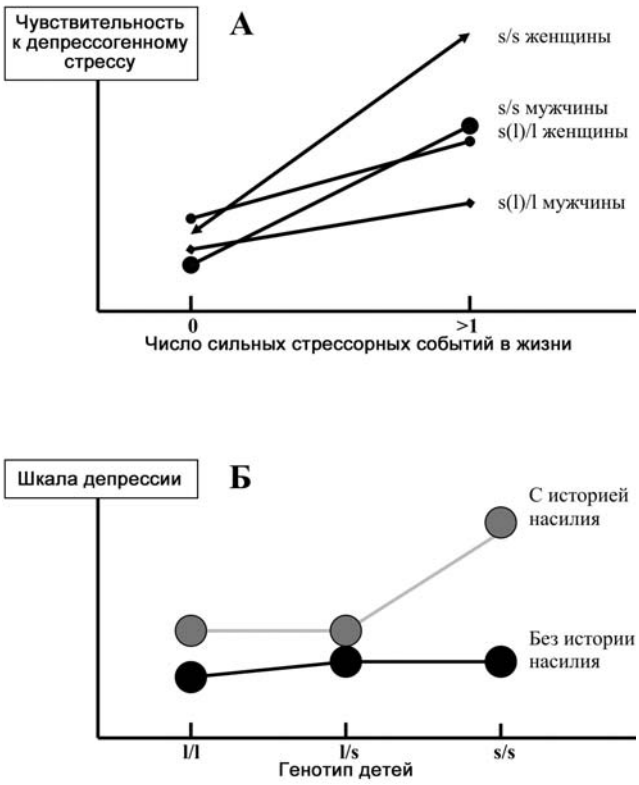


Рис. III. Полиморфизм гена серотонинового транспортера (CEPT) и риск возникновения депрессии в зависимости от истории стрессорных событий: А — взрослые [57]; Б — дети [53] (с модификациями)

Литература

I. Caspi A., Sudgen K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 386—389.

II. Hariri A.R., Mattay V.S., Tessotore A. et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of human amygdala // Science. — 2002. — Vol. 297. — P. 400—403.

III. Heils A., Teufel A., Petri S. et al. Allelic variation of human serotonin transporter // J. Neurochem. — 1996. — Vol. 66. — P. 2621—2624.

IV. Hirano K., Maruyama S., Kimura R. et al. In vivo identification and characterization of binding sites for selective serotonin reuptake inhibitors in mouse brain // Life Sci. — 2004. — Vol. 75. — P. 2933—2945.

V. Horschitz S., Hummerich R., Schloss P. Structure, function and regulation of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter // Biochem. Soc. Trans. — 2001. — Vol. 29. — P. 728—732.

VI. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // Mol. Interv. — 2004. — Vol. 4. — P. 109—123.

VII. Neubauer H.A., Hansen C.G., Wiborg O. Dissection of an allosteric mechanism on the serotonin transporter: a cross-species study // Mol. Pharmacol. — 2006. — Vol. 69. — P. 1242—1250.

VIII. Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4. — P. 13—25.

IX. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H. et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // Br. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 188. — P. 210—215.

X. Willeit M., Praschak-Rieder N., Neumeister A. et al. A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder // Mol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 8. — P. 942—946.

XI. Zhou F.C., Tao-Cheng J.H., Segu L. et al. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence // Brain Res. — 1998. — Vol. 805. — P. 241—254.

XII. Zhou F.C., Sari Y., Zhang J.K. Expression of serotonin transporter protein in developing rat brain // Dev. Brain Res. — 2000. — Vol. 119. — P. 33—45.

чувствительности мышей линии C57BL/6 к концентрациям сахарозы более 1% в тестах потребления сахарозы, и ангедонической депрессией, вызванной хроническим мягким стрессом, в ТПС (см. обзор в [54]).

Помимо ТПС, в нашем исследовании были также использованы широко применяемые в фенотипировании тесты на двигательную активность — тесты защитного зарывания шаров (ТЗШ, marble burrying test) и опилок (ТЗО, bedding digging test) [30]. Смысл ТЗШ заключается в том, что если в клетку с животным насыпать опилки и сверху на них положить несколько небольших (1—1,5 см в диаметре) стеклянных шаров, то животное будет стремиться зарыть аверсивные объекты в опилки. Число зарытых (полностью или частично) шаров оценивается через стандартный (30 мин) промежуток времени. Аналогичный смысл имеет поведение в ТЗО, где в угол пустой клетки насыпается небольшое количество опилок (100 мл), а измеряемым показателем служит площадь поверхности, покрытая подстилкой за 30 мин теста. Защитное зарывание в обеих моделях отражает уровень активности и тревожности, и блокируется анксиолитиками [30]. Через один день после ТПС, животные тестировались в ТЗШ в собственной (знакомой) клетке. На следующий день мыши тестировались в ТЗО, а через неделю — снова в ТЗШ (на этот раз в условиях новизны незнакомой клетки). Активность мышей в данных тестах оценивалась, как описано ранее [30].

В целом, среди всех трех генотипов мышей не было выявлено различий в общем (3 дня) потреблении жидкости [54]. Потребленный объем жидкости из расчета на вес тела также не изменялся. Аналогично, во всех трех группах отмечалось одинаково выраженное предпочтение раствора сахарозы (рис. 3). Наконец, ежедневное потребление жидкости существенно не изменялось ни в один из дней у всех трех генотипов, и предпочтение сахарозы было также одинаково в каждый из дней теста [54].

В отличие от ТПС, мы выявили выраженные различия среди трех групп мышей в ТЗШ и ТЗО (в разных знакомой и незнакомой клетках), обнаруживая значительное снижение активности у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, по сравнению с двумя другими генотипами [54] (таблица). Подчеркнем, что проведение данного поведенческого контроля, в дополнение к ТПС, было необходимо для того, чтобы продемонстрировать наличие поведенческих различий между генотипами в других (неангедонических) тестах.

Обсуждение

Ряд методических вопросов следует задать для корректной интерпретации данных, полученные в ТПС на мутантных или трансгенных животных. В частности важно знать, не изменились ли под действием мутации вкусовая рецепция или уровень потребления жидкости (водный метаболизм)? Следует отметить, что базовое потребление

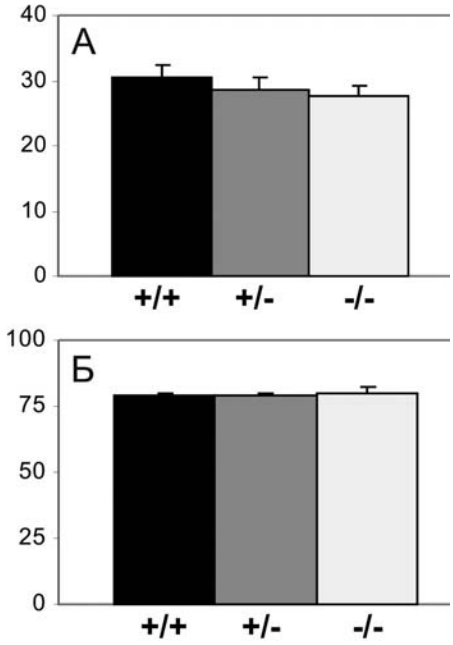


Рис. 3. Тестирование ангедонического поведения мышей-нокаутов по гену серотонинового транспортера (CEPT) в тесте предпочтения сахарозы (3 дня, по [54], с модификациями): А — объем потребленной жидкости (мл); Б — общий процент предпочтения сахарозы

жидкости и предпочтение сахарозы у контрольных и опытных групп в нашем исследовании были такими же, как и в других исследованиях, где использовались мыши «фоновой» линии C57BL/6 [107, 108]. Это подтверждает хорошую валидность и репродуцибельность данной модели стресса, а также отсутствие нарушений водного метаболизма у мышей-мутантов по гену *CEPT*.

Одинаковое (высокое) потребление сахарозы во всех трех группах также свидетельствует, что отсутствие гена *CEPT* не влияет на вкусовые предпочтения мышей, и подтверждает предыдущие данные нашей группы (Вичемс и др., неопубл. данные 1998—2000, см. также [120]) о том, что у мышей-нокаутов по гену *CEPT* наблюдается нормальная чувствительность к различным другим вкусовым агентам, в том числе сахарину и квинину. Таким образом, это позволило нам с полной уверенностью использовать ангедоническую парадигму ТПС для того, чтобы методически корректно исследовать собственно гедоническое поведение у мышей, нокаутных по гену *CEPT*.

Следующий вопрос, возникающий при интерпретации полученных данных, заключается в том, насколько тревога и гипоактивность могут повлиять на описываемый фенотип мышей, нокаутных по гену *CEPT*? Иными словами, насколько эти факторы могут неспецифически повлиять на уровень потребления сахарозы у данных нокаутных животных? Используя ТЗШ и ТЗО (таблица), мы выявили вдвое меньшую активность мышей, нокаутных по гену *CEPT* (несмотря на их хорошо известную высокую тревожность, как показано ранее в многочисленных исследованиях нашей и других групп [47, 55], что должно сопровождаться усилением активности в данном тесте [30]). В дополнение к общей низкой 24-часовой активности мышей, нокаутных по гену *CEPT* [44], эти результаты демонстрируют, что во многих (но не во всех) тестах различные параметры поведения (включая поведение в тестах вынужденное плавание и подвешивание за хвост) действительно могут быть объяснены гипоактивностью мышей, нокаутных по гену *CEPT* (см. дискуссию в [55]).

Тем не менее, результаты тестирования в ТПС демонстрируют неизмененное спонтанное гедоническое поведение у мутантных мышей CEPT+/- и CEPT-/-. Все три генотипа показывают четкое 70—80% предпочтение сахарозы, что соответствует критерию отсутствия ангедонии (предпочтение <65%) в этой модели [107].

В целом, эти результаты соответствуют отсутствию депрессивности у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, линии C57BL/6 в тестах Порсолта и подвешивания за хвост [34, 43, 68, 131]. Описанное в этих работах отсутствие депрессивности не было артефактом либо специфической поведенческой особенностью собственно «фоновой» линии мышей, поскольку в тесте подвешивания за хвост мыши, как и ожидалось, реагировали на имипрамин и дезипрамин, но не регировали на ингибитор CEPT флуоксетин (там же). Следует отметить, что в поведенческих фенотипических исследованиях линия мышей C57BL/6 является эталонной, поскольку она высоко чувствительна к самым различным манипуляциям, влияющим на депрессию. Поэтому интактный поведенческий профиль мышей-нокаутов по гену *CEPT* (с использованием «фоновой» линии C57BL/6), продемонстрированный в трех различных моделях депрессии, подтверждает отсутствие явно выраженного депрессивного поведения у мутантов по гену *CEPT*.

Таблица

Тестирование активности мышей-нокаутов по гену серотонинового транспортера (CEPT) в тестах защитного зарывания (по [54], с модификациями)

Генотип	Показатели	
Тест зарывания шаров	Число незарытых шаров	Число полностью зарытых шаров
CEPT+/+ (n = 10)	1,5±0,54 **	2,5±0,58 *
CEPT+/- (n = 10)	2,3±0,56	2,5±0,45 *
CEPT-/- (n = 10)	4,3±0,65	0,60±0,43
Статистика (тест Крускал—Уоллиса)	H = 8,79; P = 0,012	H = 7,85; P = 0,19
Тест зарывания опилок	Площадь, не покрытая опилками, $см^2$	
CEPT+/+ (n = 10)	64,5±15,2 *	
CEPT+/- (n = 10)	50,4±16,7 **	
CEPT-/- (n = 10)	147,9±14,7	
Примечание. Статистика (тест Крускал—Уоллиса) H = 13,04; P = 0,0015; * — P<0,05, ** P<0,01 против группы CEPT-/-		

Вставка II

Поведенческие модели отчаяния (выученной беспомощности) и ангедонии для скрининга антидепрессантов

Тест вынужденного плавания (forced swim test), тест Порсолта (Porsolt test) [VI—VII], получивший широкое применение при анализе поведенческих эффектов препаратов, основан на наблюдении, что животные, вынужденные плавать в ситуации, если возможность выбраться из воды отсутствует, обычно резко снижают свою активность до минимума, необходимого только для удержания головы на поверхности. При этом стадия иммобильности, или «зависания», интерпретируется как проявление «отчаяния», латентность и суммарная длительность которого могут быть чувствительны к действию введенных препаратов. Тест характеризуется быстротой и высокой предиктивной валидностью, поскольку многие антидепрессанты приводят к снижению иммобильности у экспериментальных животных [VI—VIII]. В настоящее время существует целый ряд различных модификаций данного теста, в том числе основанные на автоматизированной регистрации поведения животных и анализе их поведенческой микроструктуры.

Тест «подвешивание за хвост» (tail suspension test) является еще одной популярной экспериментальной моделью депрессии [IX]. Он конструктивно близок к тесту Порсолта и основан на наблюдении, что мыши, при их подвешивании за хвост, будут демонстрировать определенный период иммобильности, по латентности которого можно судить об уровне их депрессивности. Различные препараты приводят к изменениям длительности иммобильности животных, причем данный тест не только прост и удобен технически, но и более чувствителен к ряду психотропных препаратов, чем тест Порсолта, поскольку позволяет минимизировать «гипотермический» фактор. Недавние психогенетические исследования показали чувствительность многих инбредных линий мышей к данному тесту, а также зависимость эффективности действия препаратов от генотипа животных [V].

В то же время, не следует автоматически рассматривать данную модель как «сухую версию» теста Порсолта, поскольку спектр эффективных препаратов в обеих моделях различается, указывая на то, что в данных двух тестах создаются гетерогенные стрессорные состояния, которые характеризуются различными нейрофизиологическими и нейрохимическими изменениями. Неодинаковая базовая активность мышей разных линий в данных тестах, а также генетические различия в чувствительности к антидепрессантам в данных моделях, также свидетельствует в пользу существования нейробиологических различий между двумя данными поведенческими моделями депрессии [II—IV, V].

Модель хронического стресса, предложенная P. Willner [XII—XV] в качестве «ангедонической» модели депрессии [I, X, XI], основана на том, что ангедония — отказ от положительных эмоций и/или сниженная способность их испытывать — является одним из основных патогенетических механизмов депрессии. Поведенческим показателем в данной модели является уровень потребления стрессированными животными воды, содержащей слабый раствор сахарозы (при наличии альтернативного выбора — обычной воды). Дополнительными поведенческими изменениями у животных в данной модели могут быть снижение интереса к новизне среды, нарушения социального поведения, циркадных ритмов и специфические нарушения сна, напоминающие аналогичные проявления депрессии у человека. Указанные поведенческие изменения являются обратимыми, и могут быть скорректированы при хроническом введении трициклических или серотонинергических антидепрессантов. Ряд других поведенческих изменений у животных в данной модели, соответствующих клиническим признакам депрессии у человека, включает нарушения половой активности, а также различные эндокринные дисфункции. В недавних исследованиях с использованием дополнительных контролей (стрессированные животные, не развивающие ангедонию) в данной модели ангедонический домен был отделен от неспецифического действия хронического стресса. Эти важные данные подчеркивают то обстоятельство, что именно моделируемая ангедония является ведущим патогенетическим фактором в данной модели депрессии. Кроме указанных выше моделей, в последнее время предложен целый ряд других поведенческих тестов, чувствительных к действию факторов, влияющих на депрессивные состояния животных (см. детали в [I, IV, VIII]).

Литература

I. Auriacombe M., Reneric J.P., Le Moal M. Animal models of anhedonia // Psychopharmacol. — 1997. — Vol. 134. — P. 337—338.

II. Bai F., Li X., Clay M., Lindstrom T., Skolnick P. Intra- and interstrain differences in models of «behavioural despair» // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2001. — Vol. 70. — P. 187—192.

III. Bourin M., Chenu F., Ripoll N., David D.J. A proposal of decision tree to screen putative antidepressants using forced swim and tail suspension tests // Behav. Brain Res. — 2005. — Vol. 164. — P. 266—269.

IV. Crawley J.N. What's wrong with my mouse? Behavioural phenotyping of transgenic and knockout mice. — NY.: Wiley-Liss, 2000. — 386 p.

V. Liu X., Gershenfeld H.K. An exploratory factor analysis of the tail suspension test in 12 inbred strains of mice and an F2 intercross // Brain Res. Bull. — 2003. — Vol. 60. — P. 223—231.

VI. Porsolt R.D., Le Pinchon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. — 1977. — Vol. 266. — P. 730—732.

VII. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures // Methods in Behavioral Pharmacology / Ed F. van Haaren, NY.: Elsevier, 1993. — P. 23—51.

VIII. Porsolt R.D. Animal models of depression: utility for transgenic research // Rev. Neurosci. — 2000. — Vol. 11. — P. 53—58.

IX. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice // Psychopharmacol. — 1985. — Vol. 85. — P. 367—370.

X. Strekalova T., Spanagel R., Bartsch D., Henn F.A., Gass P. Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration // Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 29. — P. 2007—2017.

XI. Strekalova T., Spanagel R., Dolgov O., Bartsch D. Stress-induced hyperlocomotion as a confounding factor in anxiety and depression models in mice // Behav. Pharmacol. — 2005. — Vol. 16. — P. 171—180.

XII. Willner P. Animal models of stress: An overview // Methods in Neurosciences. Paradigms for the Study of Behavior / Ed. P.M. Conn, San Diego, NY.: Academic Press, 1993. — P. 145—162.

XIII. Willner P. Animal models of depression: validity and applications // Depression and Mania. Advances in Biochemical Psychopharmacology / Eds G.L. Gessa, W. Fratta, L. Pani, G. Serra, NY.: Raven Press, 1995. — P. 19—41.

XIV. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation // Psychopharmacol. — 1997. — Vol. 134. — P. 319—329.

XV. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS // Neuropsychobiology. — 2005. — Vol. 52. — P. 90—110.

Несколько дополнительных методических аспектов в этих опытах заслуживают отдельного рассмотрения. Во-первых, эти данные не подтверждают ранее полученные сведения о депрессивности в тестах «поведенческого отчаяния» у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, полученных с использованием фоновой линии 129S6 [43, 45]. Анализируя валидность этих тестов, следует указать, что тесты Порсолта и подвешивания за хвост хорошо предсказывают эффекты антидепрессантов, но имеют мало общего с клиническими симптомами (гомология) и этиологией (хроническим характером) депрессивного патогенеза. Напротив, ТПС, который основывается на ангедонии, характеризуется высокой гомологичной и этиологической валидностью, а также чувствительностью к классическим антидепрессантам (включая имипрамин и ингибитор СЕРТ циталопрам) (Вставка II).

Хотя можно спорить, что тесты Порсолта, подвешивания за хвост и ТПС могут отражать разные подтипы депрессии (например, отчаяние против ангедонии), в литературе описана хорошая корреляция между этими моделями депрессии и их способностью выявлять депрессивные изменения в поведении (см., например, [107])[2]. Это подтверждает, что если депрессивный фенотип в принципе существовал бы у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, то использованные тесты, прежде всего ТПС (особенно для «фоновой» линии C57BL/6), всегда смогли его выявить.

Интересно, что общее потребление жидкости также оказалось на уровне контрольных групп у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, в другом исследовании [58], позволяя заключить, что на метаболизм жидкости отсутствие СЕРТ существенного влияния не оказывает. Хотя то же самое исследование зафиксировало снижение потребления этанола у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, этот феномен развился только через несколько недель ежедневного потребления этанола (вероятно, представляет собой модель алкоголизма, а не ангедонии). Вместе с тем, отсутствие ангедонии у мышей, нокаутных по гену *CEPT*, в нашем исследовании совпадает с их поведением в других поведенческих моделях (см., например, отсутствие нарушений предпочтения кокаина [105, 106] у данных мутантных мышей).

Наконец, в недавних работах была проведена оценка гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы мышей, нокаутных по гену *CEPT*, разных линий. В частности, был отмечен сниженный базальный уровень кортикостерона у этих нокаутных мышей [61] (что, однако, противоречит широко известным клиническим данным о повышенном уровне кортизола у депрессивных пациентов [79]). Кроме того, известно, что мыши, нокаутные по гену *CEPT*, характеризуются специфическими нарушениями сна [127], напоминающими не последствия депрессии, а идентичные клиническим и экспериментальным эффектам на сон антидепрессантов-ингибиторов СЕРТ [15, 20, 27]. Все вместе, эти данные также косвенно подтверждают наше предположение [54] о том, что мыши, нокаутные по гену *CEPT*, не представляют собой генетическую модель депрессивного поведения.

[2] Несмотря на критику применимости тестов «отчаяния» к СЕРТ-/- мутантным мышам, в недавнем исследовании [7] было показано, что блокада серотониновых 1А-рецепторов в раннем онтогенезе приводит у них к резкому снижению депрессивных симптомов в тесте подвешивания за хвост (самцы, самки, CD-1 фоновая линия). Интерпретация этих данных затруднена тем обстоятельством, что наблюдаемые изменения сопровождались выраженной гиполокомоцией вне зависимости от блокады 1А-рецепторов. Хотя данное исследование подтверждает роль серотониновых 1А-рецепторов (и их коррекции) в экспериментальных моделях депрессии, и позволяет исключить гиполокомоцию как неспецифический побочный фактор, само по себе оно не может свидетельствовать о депрессивности мышей-нокаутов по гену *CEPT*

Заключительные комментарии и новые направления исследований

Для анализа полученных результатов (рис. 3) интересно проанализировать, насколько наши данные совпадают с клиническими. В целом, существуют противоречивые данные о роли гена *CEPT* (и его полиморфизмов) в депрессии человека, в том числе работы, отрицающие такую связь (см., например, [31, 122]). Также интересны результаты, полученные с использованием различных диагностических критериев депрессии [122], по-видимому, отражающие клиническую гетерогенность депрессии и различную зависимость ее подтипов от полиморфизма по гену *CEPT*. Как отмечалось ранее, получены данные о повышенном риске депрессии у людей с короткой (short) аллелью *CEPT* (s/s), причем только тех из них, кто ранее испытал сильный стресс (Вставка I). С этой точки зрения, поскольку генотип мышей СЕРТ-/- может рассматриваться как аналог генотипа s/s или s/l [80—82] человека, наши данные о неизменной депрессии у интактных (нестрессированных) мышей, нокаутных по гену *CEPT* (-/-), соответствуют этим результатам. В заключение, суммируем некоторые перспективные направления для дальнейших экспериментальных исследований в данной области.

1. Главной целью нашего исследования была оценка базового гедонического фенотипа мышей линии СЕРТ-/-, подтверждающая или опровергающая их потенциальное применение в качестве генетической модели депрессии [54]. Хотя наши эксперименты не обнаружили ангедонической депрессии в поведении этих мышей, остается неизученной (и вполне вероятной) возможность того, что при хроническом стрессировании мыши, нокаутные по гену *CEPT*, могут демонстрировать более выраженное депрессивное поведение. Ряд работ с использованием многократного тестирования мышей данной мутантной линии в тестах отчаяния [48, 131] действительно показал, что многократный стресс, по-видимому, может провоцировать у них депрессию, более выраженную, чем в контроле. В настоящее время исследования с использованием хронического стресса и ТПС у мышей-нокаутов по гену *CEPT* активно ведутся в нашей лаборатории.

2. Альтернативной интерпретацией, однако, может быть участие когнитивных процессов (механизмов памяти) у данных животных. Интересно, что СЕРТ оказывается вовлечен в регуляцию когнитивных процессов (см. дискуссию в [56, 84, 85]), и поэтому такая интерпретация представляется вполне возможной. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования мышей-нокаутов по гену *CEPT* с использованием серии различных когнитивных тестов. При этом важно заметить, что когнитивные процессы участвуют в патогенезе тревожности и депрессии, и могут иметь отношение к описываемым поведенческим изменениям у мышей, мутантных по гену *CEPT*, особенно при длительном стрессе.

3. Еще одной возможностью может быть использование на нокаутах по гену *CEPT* моделей депрессии, осно-

Вставка III
Генетический нокдаун

Использование методов выключения генов (генетического нокдауна) при помощи РНК-интерференции (способности клетки реагировать на появление двухнитевой РНК (small interfering РНК, siРНК) разрушением цитоплазматической мРНК, гомологичной «обнаруженной» siРНК [I, II]) открывает новые перспективы для модуляции активности генов ЦНС при помощи введения в отделы мозга малых фрагментов siРНК, соответствующих конкретным исследуемым генам.

Подобный подход, приводящий к избирательному подавлению экспрессии генов-мишеней, успешно валидирован поведенчески и нейрофизиологически на мышах, и представляет качественно новый подход к терапии патологий ЦНС (см. также интересные данные по генетическому нокдауну гена *BDNF* [I]). В недавних исследованиях был применен генетический нокдаун гена *CEPT* в мозге мыши [III], представляющий интересную альтернативу используемой в настоящей работе генетической модели «классической» глобальной генетической мутации (нокаута) этого гена. Как и следовало ожидать, генетический нокдаун *CEPT* привел к снижению (а не увеличению) депрессивности мышей в тесте Порсолта (без увеличения уровня общей активности) [III], эквивалентному введению антидепрессантов-блокаторов СЕРТ. С другой стороны, эти данные не противоречат, а косвенно подтверждают сделанное нами предположение о том, что выключение (нокаут) гена *CEPT* само по себе не приводит к повышению депрессивности у мышей.

Литература

I. Berton O., McClung C.A., DiLeone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeats stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.

II. Thakker D.R., Natt F., Husken D. et al. Neurochemical and behavioral consequences of widespread gene knockdown in the adult mouse brain by using nonviral RNA interference // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 17270—17275.

III. Thakker D.R., Natt F., Husken D. et al. siRNA-mediated knockdown of the serotonin transporter in the adult mouse brain // Mol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 10. — P. 782—789.

ванных на хроническом социальном стрессе [2—4, 14], подробно рассмотренных ранее в этом номере журнала.

4. Другим перспективным направлением исследования является использование моделей депрессии, связанных с ранним социальным стрессом, в том числе — отделение от матери (см., например, [70]) или социальная изоляция.

5. Важный вопрос, ставившийся в нашей работе — почему мыши, нокаутные по гену *CEPT*, не депрессивны? — также остается открытым. Одной из возможных причин для этого может быть то, что мыши, нокаутные по гену *CEPT* (несмотря на их высокую тревожность и стресс) могут быть защищены от депрессии отсутствием гена *CEPT* — ситуацией, эквивалентной пожизненной терапии антидепрессантами. Данная возможность довольно давно обсуждается в научной литературе, и наши данные [54] косвенно свидетельствуют в пользу данной концепции. В другой интересной работе [10] длительное введение блокаторов СЕРТ начиная с самого раннего возраста приводило к повышенной тревожности у мышей, фактически представляя собой фенокопию мышей, нокаутных по гену *CEPT*. Таким образом, можно допустить, что именно повышенная тревожность (вероятно, опосредованная изменениями в системе 1А-рецепторов серотонина [46, 67]), а не депрессия, является следствием хронической пожизненной блокады СЕРТ или его генетического нокаута. Исследования по длительному (в том числе и пре- и неонатальному) введению различных антидепрессантов позволят выяснить данную проблему (см., однако, [41]).

6. Кроме того, интересно будет исследовать индивидуальные различия в депрессивности мышей в различных тестах, в том числе моделях «отчаяния» и ТПС. Хотя клиническая депрессия сопровождается существенными различиями в поведении пациентов, следует, однако, обратить внимание на относительно низкую вариабельность потребления сахарозы в наших опытах (столбики дисперсии на рис. 3) во всех трех группах, что косвенно свидетельствует об относительной поведенческой гомогенности данных групп в данной модели.

7. Вероятно, проблему индивидуальных различий в стресс-реактивности мышей, нокаутных по гену *CEPT*, целесообразно исследовать и в других моделях стресса, а также — более детально — у гетерозиготных мышей линии СЕРТ+/- (см., например, интересные данные [77]).

8. В контексте индивидуальных различий, а также с точки зрения соответствия клиническим данным, важно будет провести сравнительный анализ депрессивности самцов и самок мышей-нокаутов, поскольку хорошо известно преобладание депрессии у женщин (см. также данные о полиморфизме *CEPT* у женщин [75]), а также описаны поло-специфические различия в нейрохимии и физиологии мышей-мутантов по гену *CEPT* [16].

9. Необходимо провести анализ депрессивности у мутантов по гену *CEPT*, полученных с помощью различных «фоновых» линий мышей, а также сравнить обе известные мутации гена *CEPT* [11, 131] с точки зрения их депрессивного поведения.

10. Целесообразно сопоставить депрессивные фенотипы мышей, нокаутных по гену *CEPT*, с фенотипами нокаутов по генам некоторых рецепторов (плотность которых снижена у мышей СЕРТ-/-, например, серотониновых рецепторов типа 1А, см. выше) и ферментов метаболизма (в частности, инактивации) серотонина [32, 33, 64, 118].

11. Перспективным направлением исследований роли СЕРТ в патогенезе тревоги и депрессии является применение методов генной терапии для коррекции поведенческих аномалий данных мышей-нокаутов. В настоящее время созданы вирусные и плазмидные векторы, позволяющие вводить ген *CEPT* в мозг мышей, повышая экспрессию этого гена в ЦНС [23, 83]. Можно ожидать, что системное или внутримозговое введение данных векторов мышам, нокаутным по гену *CEPT*, приведет к нормализации поведенческих и нейрохимических дисфункций, в том числе корректируя их тревожно-депрессивное поведение при стрессе. Коррекция других поведенческих доменов (например, гипоактивности) также может быть результатом данной генной терапии, позволяя разделить

специфические и неспецифические факторы, определяющие исследуемый нами поведенческий фенотип. Подобные исследования, в сотрудничестве с коллегами из нескольких институтов НИЗ [83, 90—92], проводятся в настоящее время в нашей лаборатории.

12. Особый интерес представляет анализ взаимодействия *CEPT* с другими важными генами ЦНС. Так, например, в литературе подробно обсуждается тесная связь CEPT мозга и мозгового нейротрофического фактора (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и их участие в модуляции центральных процессов и поведения [64, 72, 94, 110] (см. также [62]). В серии недавних работ отмечается возможная роль взаимодействия генов *CEPT* и *BDNF* в патогенезе депрессии [53] и тревоги [90, 92] (см. также дискусию в [14, 56]). Генетическая модель, основанная на двойном нокауте по генам *CEPT* и *BDNF* (BDNF+/-, поскольку мыши линии BDNF-/- нежизнеспособны), может представлять интересную модель для изучения данной проблемы. В частности, известно, что потеря аллели *BDNF* приводит к усугублению тревожного фенотипа мышей, нокаутных по гену *CEPT* [90]. С этой точки зрения возможность проанализировать депрессивный фенотип двойных нокаутов по генам *CEPT* и *BDNF* в модели ТПС является интересной научной задачей (см. также дискуссию в [80, 81]). С учетом недавних клинических данных [111], интересно было бы также проанализировать депрессивность в данной модели на фоне действия возрастного фактора (особенно с учетом нейропротекции и меняющейся роли нейротрофических факторов в ЦНС при старении).

13. Интерес также представляет оценка депрессивности в модели ТПС у двойных нокаутов по гену *CEPT* и генам других белков — транспортеров дофамина и норадреналина [34, 101, 115—117], а также по генам ключевых ферментов метаболизма нейромедиаторов (см. также дискуссию в [80, 81]).

14. Наконец, необходимы тщательные исследования, позволяющие отделить эффекты нокаута *CEPT* от возможных эффектов высоких концентраций серотонина на закладку и развитие мозга [22, 87, 129] (что может косвенно повлиять на фенотип данных мышей-мутантов практически во всех поведенческих тестах). Одним из перспективных подходов может стать выключение гена *CEPT* (а также других интересующих генов — например, *BDNF*) при помощи генетической интерференции (siРНК; Вставка III). Другой возможностью станет создание индуцибельных и тканеспецифических нокаутов по гену *CEPT*, анализ депрессивности которых в «норме» и при индуцированном нокауте позволит выявить непосредственные эффекты «острого» выключения гена *CEPT* (в том числе — в отдельных областях мозга) на поведение. Решение этой задачи позволит также разделить центральные и периферические эффекты серотонина (в том числе их возможное действие на депрессивное поведение), опосредуемые через CEPT.

15. Гетерозиготные (CEPT+/-) мыши с гораздо менее выраженными аномалиями развития ЦНС [22, 87, 129], особенно в условиях хронического стрессирования, также могут быть интересной моделью для подобных исследований.

В заключение, наши данные, полученные с использованием ангедонической модели депрессии (ТПС) не подтверждают правомочность использования мышей, нокаутных по гену *CEPT*, в качестве экспериментальной генетической модели депрессии. Эти результаты вносят вклад в исследование сложного поведенческого фенотипа мышей, нокаутных по гену *CEPT*, и могут позволить исследователям сфокусировать внимание (и усилия) на других интересных поведенческих доменах и процессах, на которые может оказать влияние отсутствие гена *CEPT*.

Список литературы

1. Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного поведения // Нейронауки. — 2006. — №1. — С. 34—56.

2. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Августинович Д.Ф. Влияние повторного опыта агрессии в ежедневных конфронтациях на индивидуальное и социальное поведение самцов // Журн. высш. нерв. деят. — 1997. — Т. 47, №1. — С. 86—97.

3. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Мадорская И.А. и др. Экспериментальная модель депрессии: нейрохимические изменения, эффекты имипрамина и циталопрама // Журн. невропатол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1992 — Т. 92, №1. — С. 106—109.

4. Кудрявцева Н.Н., Августинович Д.Ф., Бондарь Н.П. и др. Экспериментальный подход к скринингу психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим // Нейронауки. — 2006. — №7. — в печати.

5. Adamec R., Burton P., Blundell J. et al. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 170. — P. 126—140.

6. Aghajanian G.K., Sanders-Bush / Serotonin // Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress. — 2002. — www.acnp.org (2006).

7. Alexandre C., Popa D., Fabre V. et al. Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter // Br. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 188. — P. 210—215.

8. Anderson G.M., Gutknecht L., Cohen D.J. et al. Serotonin transporter promoter variants in autism: functional effects and relationship to platelet hyperserotonemia // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 831—836.

9. Ansorge M., Tanneberger C., Davies B., Theuring F., Kusserow H. Analysis of the murine 5-HT receptor gene promoter in vitro and in vivo // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 20. — P. 363—374.

10. Ansorge M.S., Zhou M., Lira A., Hen R., Gingrich J.A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 879—881.

11. Bengel D., Murphy D.L., Andrews A.M. et al. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine («Ecstasy») in serotonin transporter-deficient mice // Mol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 53. — P. 649—655.

12. Bennett A.J., Lesch K.P., Heils A. et al. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 118—122.

13. Bertolino A., Arciero G., Rubino V. et al. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style // Biol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 57. — P. 1517—1525.

14. Berton O., McClung C.A., DiLeone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeats stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.

15. Bjorvatn B., Bjorkum A.A., Neckelmann D., Ursin R. Sleep/waking and EEG power spectrum effects of a nonselective serotonin (5-HT) antagonist and a selective 5-HT reuptake inhibitor given alone and in combination // Sleep. — 1995. — Vol. 18. — P. 451—462.

16. Bouali S., Evrard A., Chastanet M. et al. Sex hormone-dependent desensitization of 5-HT1A autoreceptors in knockout mice deficient in the 5-HT transporter // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 18. — P. 2203—2212.

17. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1112—1120.

18. Caspi A., Sudgen K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 386—389.

19. Cryan J.F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9. — P. 326—357.

20. Dumont G.J., de Visser S.J., Cohen A.F. et al. Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 59. — P. 495—510.

21. Esterling L.E., Yoshikawa T., Turner G. et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene and bipolar affective disorder // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 81. — P. 37—40.

22. Esaki T., Cook M., Shimoji K. et al. Developmental disruption of serotonin transporter function impairs cerebral responses to whisker stimulation in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 5582—5587.

23. Fabre V., Boutrel B., Hanoun N. et al. Homeostatic regulation of serotonergic function by the serotonin transporter as revealed by nonviral gene transfer // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 5065—5075.

24. Fernandez F., Sarre S., Launay J.M. et al. Rat strain differences in peripheral and central serotonin transporter protein expression and function // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 17. — P. 494—506.

25. Fox N.A., Nichols K.E., Henderson H.A. et al. Evidence for a gene-environment interaction in predicting behavioral inhibition in middle childhood // Psychol. Sci. — 2005. — Vol. 16. — P. 921—926.

26. Frodl T., Meisenzahl E.M., Zill P. et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 2004. — Vol. 61. — P. 177—183.

27. Fuchs T., Siegel J.J., Burgdorf J., Bingman V.P. A selective serotonin reuptake inhibitor reduces REM sleep in the homing pigeon // Physiol. Behav. — 2006. — Vol. 87. — P. 575—381.

28. Gallinat J., Strohle A., Lang U.E. et al. Association of human hippocampal neurochemistry, serotonin transporter genetic variation, and anxiety // Neuroimage. — 2003. — Vol. 26. — P. 123—131.

29. Garpenstrand H., Annas P., Ekblom J. et al. Human fear conditioning is related to dopaminergic and serotonergic biological markers // Behav. Neurosci. — 2001. — Vol. 115. — P. 358—364.

30. Gyertyan I. Analysis of the marble burying response: marbles serve to measure digging rather than evoke burying // Behav. Pharmacol. — 1995. — Vol. 6. — P. 24—31.

31. Gillespie N.A., Whitfield J.B., Williams B. et al. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression // Psychol. Med. — 2005. — Vol. 35. — P. 101—111.

32. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 155. — P. 1—10.

33. Gingrich J.A., Ansorge M.S., Merkel R. et al. New lessons from knockout mice: The role of serotonin during development and its possible contribution to the origins of neuropsychiatric disorders // CNS Spectr. — 2003. — Vol. 8. — P. 572—577.

34. Hall F.S. The forced swim test in dopamine, serotonin and norepinephrine transporter knockout mice // IBANGS Conf. Proc. — 2006. — P. 46.

35. Hariri A.R., Weinberger D.R. Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission // Genes Brain Behav. — 2003. — Vol. 2. — P. 341—349.

36. Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A. et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala // Science. — 2002. — Vol. 297. — P. 400—403.

37. Hariri A.R., Drabant E.M., Weinberger D.R. Imaging genetics: Perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 888—897.

38. Hariri A.R., Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function // Trends Cogn. Sci. — 2006. — Vol. 10. — P. 182—191.

39. Heils A., Teufel A., Petri S. et al. Allelic variation of human serotonin transporter // J. Neurochem. — 1996. — Vol. 66. — P. 2621—2624.

40. Hensler J.G. Serotonergic modulation of the limbic system // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2006. — Vol. 30. — P. 203—214.

41. Hilakivi L.A., Hilakivi I. Increased adult behavioral 'despair' in rats neonatally exposed to desipramine or zimeldine: an animal model of depression? // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1987. — Vol. 28. — P. 367—369.

42. Hirano K., Maruyama S., Kimura R. et al. In vivo identification and characterization of binding sites for selective serotonin reuptake inhibitors in mouse brain // Life Sci. — 2004. — Vol. 75. — P. 2933—2945.

43. Holmes A., Yang R.J., Murphy D.L., Crawley J.N. Evaluation of antidepressant-related behavioral responses in mice lacking the serotonin transporter // Neuropsychopharmacology. — 2002. — Vol. 27. — P. 914—923.

44. Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter // Psychopharmacology. — 2002. — Vol. 161. — P. 160—167.

45. Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 54. — P. 953—959.

46. Holmes A., Yang R.J., Lesch K.P. et al. Mice lacking the serotonin transporter exhibit 5-HT(1A) receptor-mediated abnormalities in tests for anxiety-like behavior // Neuropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 28. — P. 2077—2088.

47. Holmes A., Li Q., Murphy D.L., Gold E., Crawley J.N. Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background // Genes Brain Behav. — 2003. — Vol. 2. — P. 365—380.

48. Holmes A., Wellman C.L. Cortico-limbic regulation of affect: the influence of genes and environmental stress // Int. J. Psychopharm. — 2006. — Vol. 9, Suppl. — P. S46—S47.

49. Horschitz S., Hummerich R., Schloss P. Structure, function and regulation of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter // Biochem. Soc. Trans. — 2001. — Vol. 29. — P. 728—732.

50. Hranilovic D., Stefulj J., Schwab S. et al. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 55. — P. 1090—1094.

51. Isbister G.K., Buckley N.A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans // Clin. Neuropharmacol. — 2005. — Vol. 28. — P. 205—214.

52. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 17316—17321.

53. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 673—680.

54. Kalueff A.V., Gallagher P.S., Murphy D.L. Are serotonin transporter knockout mice «depressed»?: hypoactivity but no anhedonic depression // Neuroreport. — 2006. — Vol. 17. — P. 1347—1351.

55. Kalueff A.V., Fox M.A., Gallagher P.S., Murphy D.L. Hypoactivity, anxiety and serotonin syndrome-like behavior contribute to complex behavioral phenotype of serotonin transporter knockout mice // Genes Brain Behav. — 2006. — in press.

56. Kalueff A.V., Wheaton M., Ren-Patterson R., Murphy D.L. BDNF and serotonin transporter in anxiety and depression // Biol. Psychiatry. — 2006. — in press.

57. Kendler K.S., Kuhn J.W., Vittum J., Prescott C.A., Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication // Arch. Gen. Psychiatry. — 2005. — Vol. 62. — P. 529—535.

58. Kelai S., Aissi F., Lesch K.P. et al. Alcohol intake after serotonin transporter inactivation in mice // Alcohol Alcohol. — 2003. — Vol. 38. — P. 386—389.

59. Kim D.K., Tolliver T.J., Huang S.J. et al. Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter // Neuropharmacology. — 2005. — Vol. 49. — P. 798—810.

60. Kraft J.B., Slager S.L., McGrath P.J., Hamilton S.P. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response // Biol. Psychiatry. — 2006. — in press.

61. Lanfumey L., Mannoury La Cour C., Froger N., Hamon M. 5-HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression // Neurochem. Res. — 2000. — Vol. 25. — P. 1199—1206.

62. Lang U.E., Hellweg R., Kalus P. et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits // Psychopharmacology. — 2005. — Vol. 180. — P. 95—99.

63. Lesch K.P. Neurotism and serotonin: a developmental genetic perspective / In: Plomin R., DeFries J., Craig I., McGuffin P. (eds) // Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. APA., 2002. — P. 389—423.

64. Lesch K.P., Zeng Y., Reif A., Gutknecht L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 480. — P. 185—204.

65. Levinson D.F. The genetics of depression: a review // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 60. — P. 84—92.

66. Lewis S.R., Ahmed S., Dym C. et al. Inbred mouse strain survey of sucrose intake // Physiol. Behav. — 2005. — Vol. 85. — P. 546—556.

67. Li Q., Wichems C., Heils A. et al. Reduction of 5-hydroxytryptamine (5-HT)(1A)-mediated temperature and neuroendocrine responses and 5-HT(1A) binding sites in 5-HT transporter knockout mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 291. — P. 999—1007.

68. Lira A., Zhou M., Castanon N. et al. Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 54. — P. 960—971.

69. Lucki I. A prescription to resist proscriptions for murine models of depression // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 153. — P. 395—398.

70. MacQueen G.M., Ramakrishnan K., Ratnasingan R. et al. Desipramine treatment reduces the long-term behavioural and neurochemical sequelae of early-life maternal separation // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 6. — P. 391—396.

71. Masoliver E., Menoyo A., Perez V. et al. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder // Psychiatr. Genet. — 2006. — Vol. 16. — P. 25—29.

72. Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // Trends Neurosci. — 2004. — Vol. 27. — P. 589—594.

73. Mayorga A.J., Lucki I. Limitations on the use of the C57BL/6 mouse in the tail suspension test // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 155. — P. 110—112.

74. McGregor I.S., Gurtman C.G., Morley K.C. et al. Increased anxiety and «depressive» symptoms months after MDMA («ecstasy») in rats: drug-induced hyperthermia does not predict long-term outcomes // Psychopharmacology. — 2003. — Vol. 168. — P. 465—474.

75. Mizuno T., Aoki M., Shimada Y. et al. Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety // J. Psychosom. Res. — 2006. — Vol. 60. — P. 91—97.

76. Mochizuki H., Amano T., Seki T. et al. Role of C-terminal region in the functional regulation of ratserotonin transporter // Neurochem. Int. — 2005. — Vol. 46. — P. 93—105.

77. Montanez S., Owens W.A., Gould G.G. et al. Exaggerated effect of fluvoxamine in heterozygote serotonin transporter knockout mice // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 86. — P. 210—219.

78. Mossner R., Albert D., Persico A.M. et al. Differential regulation of adenosine A(1) and A(2A) receptors in serotonin transporter and monoamine oxidase A-deficient mice // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2000. — Vol. 10. — P. 489—493.

79. Muck-Seler D., Pivac N., Mustapic M. et al. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women // Psychiatry Res. — 2004. — Vol. 127. — P. 217—226.

80. Murphy D.L., Li Q., Engel S. et al. Genetic perspectives on the serotonin transporter // Brain Res. Bull. — 2001. — Vol. 56. — P. 487—494.

81. Murphy D.L., Uhl G.R., Holmes A. et al. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders // Genes Brain Behav. — 2003. — Vol. 2. — P. 350—364.

82. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // Mol. Interv. — 2004. — Vol. 4. — P. 109—123.

83. Ni Y., Goldman D., Hoffman B., Brooks P.J. Overexpression of an epitope-tagged serotonin transporter in serotonin neurons of the dorsal raphe nucleus using a defective HSV-1 vector // Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 138. — P. 133—143.

84. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population // Mol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 10. — P. 1133—1139.

85. Payton A. Investigating cognitive genetics and its implications for the treatment of cognitive deficit // Genes Brain Behav. — 2006. — Vol. 5. — P. 44—53.

86. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression // Nat. Neurosci. — 2005. — Vol. 8. — P. 828—834.

87. Persico A.M., Mengual E., Moessner R. et al. Barrel pattern formation requires serotonin uptake by thalamocortical afferents, and not vesicular monoamine release // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 6862—6873.

88. Pothion S., Bizot J.C., Trovero F., Belzung C. Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress // Behav. Brain Res. — 2004. — Vol. 155. — P. 135—146.

89. Qu Y., Villacreses N., Murphy D.L., Rapoport S.I. 5-HT2A/2C receptor signaling via phospholipase A2 and arachidonic

acid is attenuated in mice lacking the serotonin reuptake transporter // Psychopharmacology. — 2005. — Vol. 180. — P. 12—20.

90. Ren-Patterson R.F., Cochran L.W., Holmes A. et al. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice // J. Neurosci. Res. — 2005. — Vol. 79. — P. 756—771.

91. Ren-Patterson R.F., Kim D.K., Zheng X. et al. Serotonergic-like progenitor cells propagated from neural stem cells in vitro: survival with SERT protein expression following implantation into brains of mice lacking SERT // FASEB J. — 2005. — Vol. 19. — P. 1537—1539.

92. Ren-Patterson R.F., Cochran L.W., Holmes A. et al. Gender-dependent modulation of brain monoamines and anxiety-like behaviors in mice with genetic serotonin transporter and BDNF deficiencies // Cell. Mol. Neurobiol. — 2006. — in press.

93. Rios M., Fan G., Fekete C. et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity // Mol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15. — P. 1748—1757.

94. Rumajogee P., Verge D., Hanoun N. et al. Adaption of the serotoninergic neuronal phenotype in the absence of 5-HT autoreceptors or the 5-HT transporter: involvement of BDNF and camp // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 19. — P. 937—944.

95. Rupniak N.M.J. Animal models of depression: challenges from a drug development persective // Behav. Pharmacol. — 2003. — Vol. 14. — P. 385—390.

96. Salichon N., Gaspar P., Upton A.L. et al. Excessive activation of serotonin (5-HT) 1B receptors disrupts the formation of sensory maps in monoamine oxidase a and 5-ht transporter knock-out mice // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 884—896.

97. Sclafani A. Enhanced sucrose and Polycose preference in sweet «sensitive» (C57BL/6J) and «subsensitive» (129P3/J) mice after experience with these saccharides // Physiol. Behav. — 2006. — Vol. 87. — P. 745—756.

98. Seeger G., Schloss P., Schmidt M.H. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders // Mol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 6. — P. 235—238.

99. Sen S., Villafuerte S., Nesse R. et al. Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 55. — P. 244—249.

100. Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits // Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet. — 2004. — Vol. 127. — P. 85—89.

101. Shen H.W., Hagino Y., Kobayashi H. et al. Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29. — P. 1790—1799.

102. Shigematsu N., Yamamoto K., Higuchi S., Fukuda T. Novel non-uniform distribution of serotonin transporter in the mouse hippocampus and neocortex revealed by N- and C-terminal domain-specific immunochemistry // Brain Res. — 2006. — in press.

103. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F., Di Bella D., Perez J., Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine // Mol. Psychiatry. — 1998. — Vol. 3. — P. 508—511.

104. Smeraldi E., Serretti A., Artioli P., Lorenzi C., Catalano M. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants // Psychiatr. Genet. — 2006. — Vol. 16. — P. 153—158.

105. Sora I., Wichems C., Takahashi N. et al. Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 7699—7704.

106. Sora I., Hall F.S., Andrews A.M. et al. Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 5300—5305.

107. Strekalova T., Spanagel R., Bartsch D. et al. Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29. — P. 2007—2017.

108. Strekalova T., Gorenkova N., Schunk E. et al. Selective effects of citalopram in a mouse model of stress-induced anhedonia with a control for chronic stress // Behav. Pharmacol. — 2006. — Vol. 17. — P. 271—287.

109. Sutcliffe J.S., Delahanty R.J., Prasad H.C. et al. Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors // Am. J. Hum. Genet. — Vol. 77. — P. 265—279.

110. Szapacs M.E., Mathews T.A., Tessarollo L. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression // J. Neurosci. Methods. — 2004. — Vol. 140. — P. 81—92.

111. Taylor W.D., Steffens D.C., Payne M.E. et al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 2005. — Vol. 62. — P. 537—544.

112. Thierry N., Willeit M., Praschak-Rieder N. et al. Serotonin transporter promoter gene polymorphic region (5-HTTLPR) and personality in female patients with seasonal affective disorder and in healthy controls // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 14. — P. 53—58.

113. Tordjman S., Gutknecht L., Carlier M. et al. Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism // Mol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 6. — P. 434—439.

114. Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4. — P. 13—25.

115. Uhl G.R., Hall F.S., Sora I. Cocaine, reward, movement and monoamine transporters // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 21—26.

116. Uhl G.R., Lin Z. The top 20 dopamine transporter mutants: structure-function relationships and cocaine actions // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 479. — P. 71—82.

117. Upton A.L., Ravary A., Salichon N. et al. Lack of 5-HT(1B) receptor and of serotonin transporter have different effects on the segregation of retinal axons in the lateral geniculate nucleus compared to the superior colliculus // Neuroscience. — 2002. — Vol. 111. — P. 597—610.

118. Urani A., Chourbaji S., Gass P. Mutant mouse models of depression: candidate genes and current mouse lines // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2005. — Vol. 29. — P. 805—828.

119. Vogel C., Mossner R., Gerlach M. et al. Absence of thermal hyperalgesia in serotonin transporter-deficient mice // J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 708—715.

120. Wichems C.H., Andrews A.M., Heils A. et al. Spontaneous behavior differences and altered stress responses to psychomotor stimulants in mice lacking the serotonin transporter // Soc. Neurosci. Proc. — 1998. — P. 440.1.

121. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H. et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // Br. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 188. — P. 210—215.

122. Willeit M., Praschak-Rieder N., Neumeister A. et al. A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is

associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder // Mol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 8. — P. 942—946.

123. Willner P. Animal models of stress: An overview: In: Methods in Neurosciences. Paradigms for the Study of Behavior / Ed. P.M. Conn. — San Diego, NY.: Academic Press, 1993. — P. 145—162.

124. Willner P. Animal models of depression: validity and applications: In: Depression and Mania. Advances in Biochemical Psychopharmacology / Eds G.L. Gessa, W. Fratta, L. Pani, G. Serra. — NY.: Raven Press, 1995. — P. 19—41.

125. Willner P., Moreau J.L., Nielsen C.K. et al. Decreased hedonic responsiveness following chronic mild stress is not secondary to loss of body weight // Physiol. Behav. — 1996. — Vol. 60. — P. 129—134.

126. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation // Psychopharmacol. — 1997. — Vol. 134. — P. 319—329.

127. Wisor J.P., Wurts S.W., Hall F.S. et al. Altered rapid eye movement sleep timing in serotonin transporter knockout mice // Neuroreport. — 2003. — Vol. 14. — P. 233—238.

128. Wong M.L., Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression // Nat. Rev. Drug Discov. — 2004. — Vol. 3. — P. 136—151.

129. Xu Y., Sari Y., Zhou F.C. Selective serotonin reuptake inhibitor disrupts organization of thalamocortical somatosensory barrels during development // Dev. Brain Res. — 2004. — Vol. 150. — P. 151—161.

130. Xu K., Ernst M., Goldman D. Imaging genomics applied to anxiety, stress response and resiliency // Neuroinformatics. — 2006. — in press.

131. Zhao S., Edwards J., Carroll J. et al. Insertion mutation at the C-terminus of the serotonin transporter disrupts brain serotonin function and emotion-related behaviors in mice // Neuroscience. — 2006. — Vol. 140. — P. 321—334.

132. Zhou F.C., Tao-Cheng J.H., Segu L. et al. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence // Brain Res. — 1998. — Vol. 805. — P. 241—254.

133. Zhou F.C., Lesch K.P., Murphy D.L. Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative // Brain Res. — 2002. — Vol. 942. — P. 109—119.

On the utility of serotonin transporter knockout mice as a genetic model of depression

KALUEFF A.V.

National Institute of Mental Health, Bethesda, USA

Although serotonin transporter (SERT) is a key target for antidepressants, its exact role in depression etiology remains unclear. While SERT knockout (-/-) mice are a potential model to examine this problem, their depression profile is unclear in several «despair» tests, and may be confounded by their hypoactivity phenotype (confirmed here by marble-burying and bedding tests). To assess depression in these mice, we have recently evaluated wild type, heterozygous and SERT -/-C57Bl/6 males on a well-validated, anhedonia-based depression paradigm, the sucrose preference test (Kalueff et al., 2006). Overall, all three genotypes showed similar sucrose preference, indicating an unaltered hedonic state. These results demonstrate that depression-like behavior (unlike hypoactivity) is not a baseline phenotypic feature of SERT -/- mice, suggesting that these mice do not represent a genetic model of depression. In the present paper we also discuss clinical and experimental data on the role of SERT gene in depression and other stress-related disorders, and outline further directions of research in this field.

Key words: *serotonin transporter, knockout mice, depression, anhedonia, sucrose preference, hedonic behavior*

*Временная стабильность исследовательского поведения мышей в условиях новизны в различных тестах открытого поля. Краткое сообщение**

МИНАСЯН А.

Медицинская школа Университета Тампере, Тампере, Финляндия

Мы исследовали поведение и временное распределение (микроструктуру) исследовательской активности мышей в различных тестах открытого поля (ОП). Мыши линии 129S1 (S1) тестировались параллельно в трех разных ОП (эксперимент 1), двух разных ОП с перерывом в 1 неделю (эксперимент 2) или повторно в том же самом ОП (эксперимент 3). В целом, мыши продемонстрировали высокую степень сходства временных характеристик (распределения) горизонтальной и вертикальной исследовательской активности в условиях новизны (независимо от размера, цвета и формы ОП), которые оставались стабильными при последующих тестах в ОП. В эксперименте 4 мы тестировали мышей гибридных линий (F1: BALB/c-S1; NMRI-S1), также показавших сходство временных микроструктур исследовательской активности в ОП, несмотря на выявленную разницу в тревожности (BALB/c-S1 > NMRI-S1) и активности (NMRI-S1 > BALB/c-S1) этих линий. Эти результаты позволяют предположить, что мыши характеризуются стабильностью временной организации их исследовательской активности в условиях новизны в различных тестах ОП.

Ключевые слова: *новизна, открытое поле, мыши, временная микроструктура, исследовательская стабильность*

Введение

Открытое поле (ОП) является одним из самых популярных тестов в нейробиологии поведения [1—8, 32, 35], и широко используется в нейрогенетике для поведенческого фенотипирования разных линий, а также трансгенных и мутантных животных [16, 17, 19, 21—22]. Поведение в условиях новизны определяют несколько факторов, такие как тревожность, возбуждение, оценка риска, избегание, двигательная и исследовательская активность [29, 31, 33]. Горизонтальная и вертикальная исследовательская активность мышей, количество дефекаций/уринаций и груминг являются традиционными поведенческими показателями в ОП [23], и зависят от действия различных стрессорных факторов и психотропных препаратов [5, 21], что обусловливает широкое использование этого теста в нейробиологических исследованиях.

Несмотря на то, что исследовательская активность животных в условиях новизны ОП может казаться процессом достаточно стохастическим, недавние исследования показали хорошо организованное поведение грызунов в условиях ОП, включая установление ими «ключевых мест», из которого они совершают экскурсии с разной скоростью и ускорением [10—15, 18]. Целый ряд других (кинематических, угловых, 2- и 3-мерных пространственных и энтропических) индексов поведения недавно был предложен для описания активности грызунов в ОП [24—28]. Однако, несмотря на интенсивное использование в нейробиологических исследованиях, сама природа поведения в ОП и его микроструктура еще не до конца понятны и изучены, что подчеркивает необходимость дальнейших экспериментальных исследований в этой области.

Ключевая проблема изучения исследовательской активности животных — анализ отношений между новизной и исследовательским поведением. Хотя исследовательская активность существенно зависит от внешних факторов среды [23], несколько недавних работ показало, что исследовательская активность в ОП у грызунов не зависит от размера, формы и цвета незнакомой арены и что животные поддерживают достаточно консервативное (с точки зрения пространственной организации) поведение при исследовании новизны [8, 9, 14, 15, 30, 34].

Помимо пространственной организации поведения, интерес также представляет пространственно-временная и временная организация исследовательского поведения в условиях новизны. В недавней работе [23] нами была проанализирована исследовательская активность мышей в различных ОП, в том числе с измененными характеристиками ОП (цвет, размер и геометрическая форма). В этой работе мы оценивали широкий спектр типов поведения (включая исследовательские и неисследовательские показатели), и анализировали временную микроструктуру (организацию) активности мышей в этих тестах. В наших опытах использовали линию S1 (самцы и самки; эксперименты 1—3); самцов гибридных линий F1 (NMRI x S1) и BALB/c x S1; эксперимент 4).

Ниже обсуждаются результаты нашего исследования, демонстрирующие, что у мышей:

1) варьирует уровень активности в условиях новизны в различных ОП;

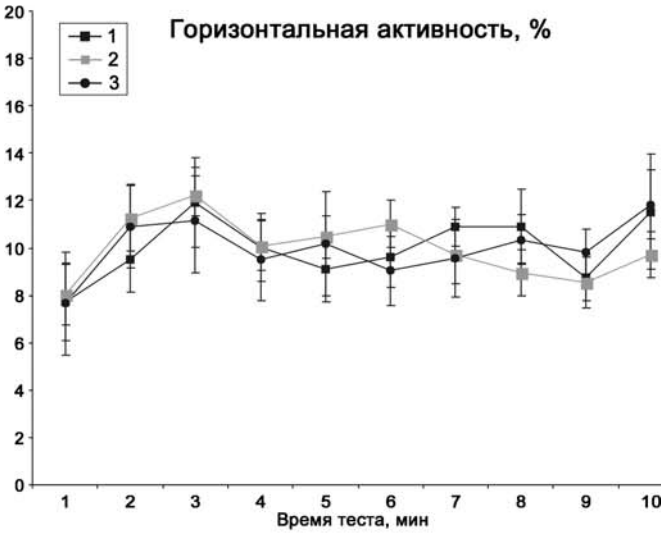
2) отсутствует выраженная временная микроструктура неисследовательского поведения (груминга), но при этом

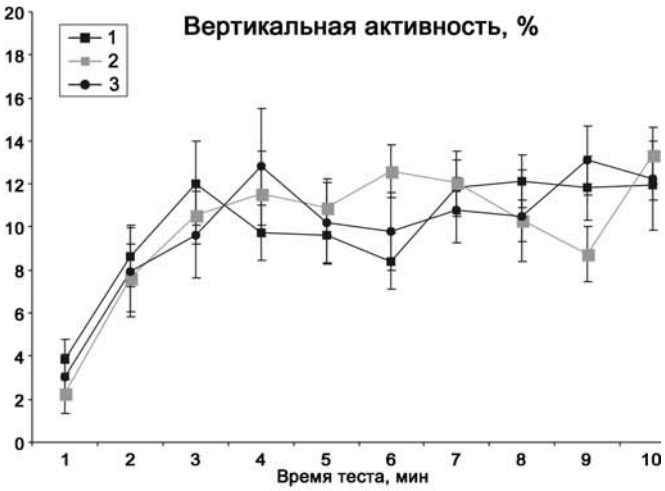
3) сохраняется высокая стабильность временной организации (микроструктуры) горизонтальной и вертикальной исследовательской активности.

Результаты и обсуждение

Горизонтальная и вертикальная исследовательская активность, которую используют животные, чтобы оценить новую среду, представляет собой важную часть естественного поведения грызунов в природе. Несколько интересных наблюдений за поведением животных может быть сделано, основываясь на результатах нашей работы [23]. Эксперимент 1 (рис. 1) показывает, что мыши линии S1 демонстрируют сходную временную организацию исследовательской активности, если тестируются параллельно

* Автор благодарит коллег из Университета Тампере (Финляндия) за сотрудничество в рамках данного проекта.
Исследование поддержано грантом Медицинского научного фонда Тампере и Академии наук Финляндии





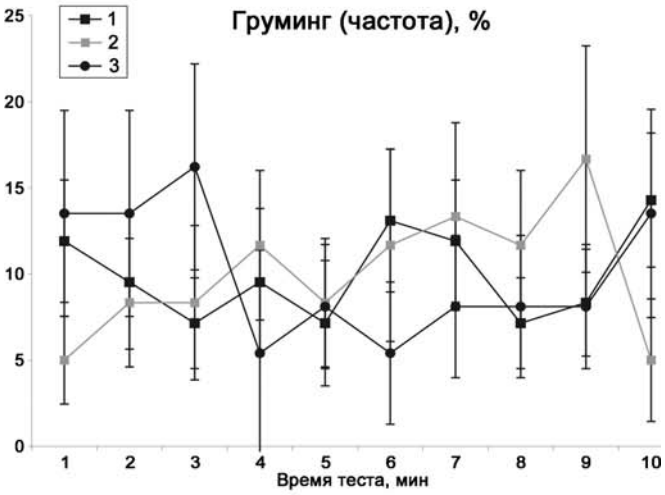
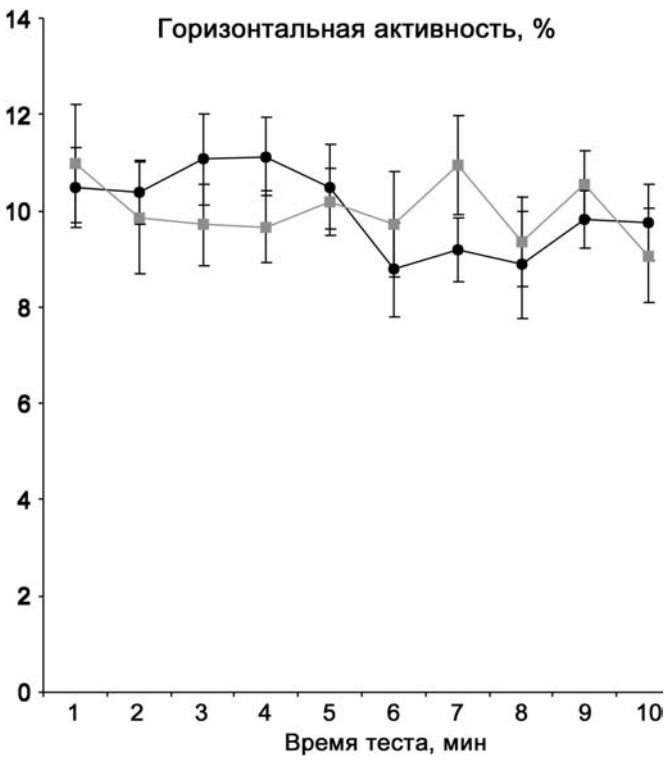


Рис. 1. Примеры временного распределения активности мышей в трех параллельных тестах «открытое поле»: 1 — малом сером квадратном; 2 — большом белом квадратном; 3 — малом коричневом круглом (по [23], с модификациями)



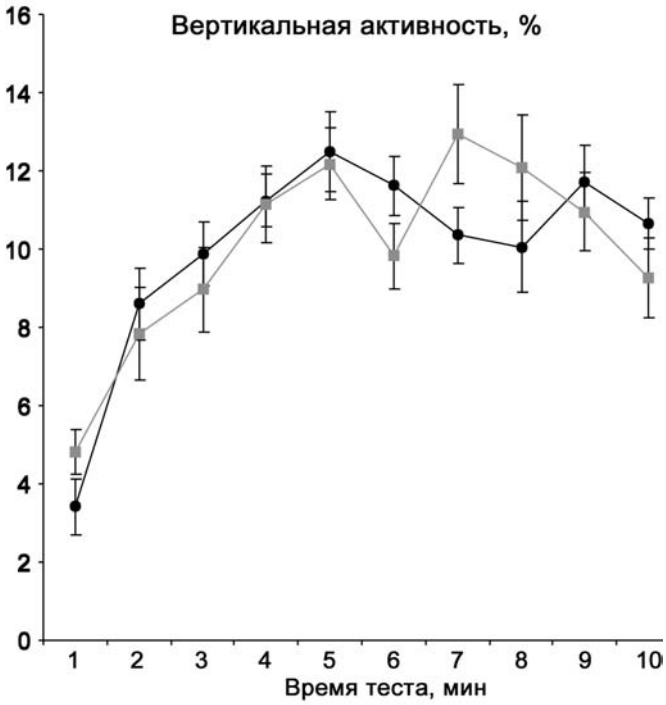


Рис. 2. Примеры временного распределения активности мышей при повторном тестировании в тесте «открытое поле» спустя 1 неделю: черные линии — начальное тестирование; серые линии — повторное тестирование (по [23], с модификациями)

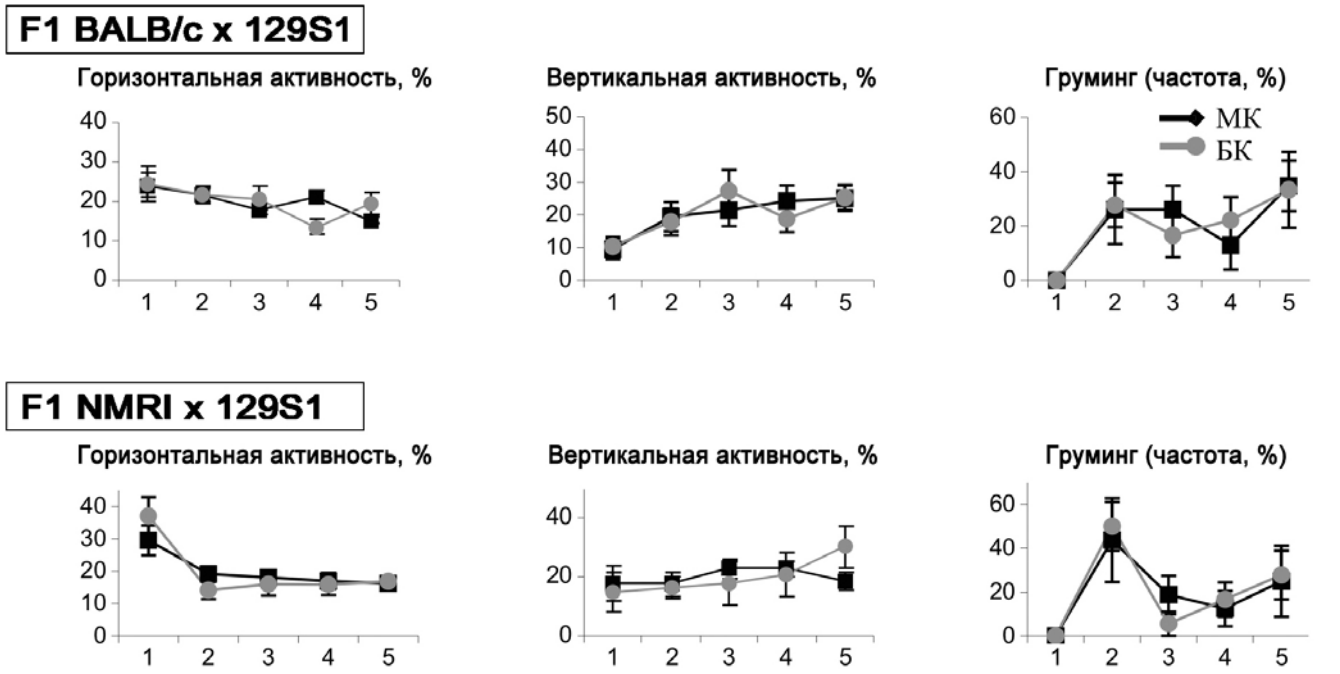


Рис. 3. Временное распределение (частота) активности мышей гибридных линий при тестировании в двух тестах «открытое поле» — малом квадратном (МК) и большом круглом (БК): серые линии — повторное тестирование (по [23], с модификациями)

в трех разных тестах ОП (малом сером квадратном, большом белом квадратном и малом коричневом круглом). Это позволяет предположить, что в условиях новизны (т.е. вне зависимости от типа ОП) мыши демонстрируют одинаковую временную организацию своей горизонтальной и вертикальной активности.

Эксперимент 2 (данные не приводятся) показал, что мыши линии S1 использовали одинаковую временную организацию своего исследовательского поведения, если сначала тестировались в одном ОП, а потом — в совершенно другом ОП. Таким образом, даже большие различия в свойствах новизны (размере, цвете и форме ОП) не влияли на временную микроструктуру исследовательской активности мышей, несмотря на то, что могут возникать существенные различия в уровне поведенческой активности.

Мыши линии S1 не изменяют временную микроструктуру своей активности, исследуя ОП заново спустя 1 неделю после первоначального предъявления (эксперимент 3, рис. 2). Все вместе, эти данные позволяют предположить, что мыши исследуя новое ОП, или повторно исследуя уже знакомое ОП, используют те же самые консервативные временные стратегии, как и во время первоначального исследования. Наконец, эксперимент 4 (рис. 3) показал, что данные выводы можно распространить и на другие линии мышей, в том числе существенно отличающиеся по уровню активности и эмоциональности [23].

Заключение

Таким образом, приводимые данные (рис. 1—3) указывают на существование феномена временной стабильности в организации поведения мышей в условиях новизны. Следовательно, можно предположить, что исследовательское поведение в условиях новизны характеризуется еще большей степенью консервативности своей микроструктуры, чем это ранее предполагалось [14, 15]. Выявление данной (по-видимому, глобальной) закономерности позволяет лучше понять фундаментальные законы, по которым строится поведение животных в условиях незнакомой среды.

Как уже отмечалось, пространственная, временная и пространственно-временная организации поведения в условиях новизны являются важными характеристиками в экспериментальных поведенческих моделях. С этой точки зрения, было бы интересно исследовать возможную консервативность пространственно-временной организации поведения мышей в условиях новизны. С учетом известного сходства в поведении крыс и мышей, было бы также интересно проанализировать феномен временной стабильности в исследовательском поведении лабораторных крыс, тестируемых в различных ОП.

Список литературы

1. Augustsson H., Meyerson B.J. Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus musculus*) and two laboratory strains // Physiol. Behav. — 2004. — Vol. 81. — P. 685—698.

2. Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review // Behav. Brain. Res. — 2001. — Vol. 125. — P. 141—149.

3. Brudzynski S.M., Krol S. Analysis of locomotor activity in the rat: parallelism index, a new measure of locomotor exploratory pattern // Physiol. Behav. — 1997. — Vol. 62. — P. 635—642.

4. Calatayud F., Belzung C., Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches // Behav. Process. — 2004. — Vol. 67. — P. 195—206.

5. Choleris E., Thomas A.W., Kavaliers M., Prato F.S. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field // Neurosci. Biobehav. Revs. — 2001. — Vol. 25. — P. 235—260.

6. Crawley J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests // Brain Res. — 1999. — Vol. 835. — P. 18—26.

7. Drai D., Benjamini Y., Golani I. Statistical discrimination of natural modes of motion in rat exploratory behavior // J. Neurosci. Meth. — 2000. — Vol. 96. — P. 119—131.

8. Drai D., Kafkafi N., Benjamini Y. et al. Rats and mice share common ethologically relevant parameters of exploratory behavior // Bevar. Brain Res. — 2001. — Vol. 125. — P. 133—140.

9. Edut S., Eilam D. Rodents in open space adjust their behavioral response to the different risk levels during barn-owl attack // BMC Ecol. — 2003. — Vol. 3. — P. 10.

10. Eilam D., Golani I. The ontogeny of exploratory behavior in the house rat *(Rattus rattus)*: the mobility gradient // Dev. Psychobiol. — 1988. — Vol. 21. — P. 679—710.

11. Eilam D., Golani I. Home base behavior of rats *(Rattus norvegicus)* exploring a novel environment // Behav. Brain Res. — 1989. — Vol. 34. — P. 199—211.

12. Eilam D., Golani I. Home base behavior in amphetamine-treated tame wild rats *(Rattus norvegicus)* // Behav. Brain Res. — 1990. — Vol. 36. — P. 161—170.

13. Eilam D., Dayan T., Ben-Eliyahu S. et al. Differential behavioural and hormonal responses of voles and spiny mice to owl calls // Anim. Behav. — 1999. — Vol. 58. — P. 1085—1093.

14. Eilam D. Open-field behavior withstands drastic changes in arena size // Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 142. — P. 53—62.

15. Eilam D., Dank M., Maurer R. Voles scale locomotion to the size of the open field by adjusting the distance between stops: a possible link to path integration // Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 141. — P. 73—81.

16. Flint J., Corley R., DeFries J.C. et al. A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice // Science. — 1995. — Vol. 269. — P. 1432—1435.

17. Flint J. Genetic effects on an animal model of anxiety // FEBS Lett. — 2002. — Vol. 529 — P. 131—134.

18. Golani I., Benjamini Y., Eilam D. Stopping behavior: constraints on exploration in rats (Rattus norvegicus) // Behav. Brain Res. — 1993. — Vol. 53. — P. 21—33.

19. Gross C., Santarelli L., Brunner D. et al. Altered fear circuits in 5-HT(1A) receptor KO mice // Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 48. — P. 1157—1163.

20. Hall F.S., Huang S., Fong G.W. et al. Differential basis of strain and rearing effects on open-field behavior in Fawn Hooded and Wistar rats // Physiol. Behav. — 2000. — Vol. 71. — P. 525—532.

21. Homanics G.E., Quinlan J.L., Firestone L.L. Pharmacologic and behavioral responses of inbred C57BL/6J and strain 129/SvJ mouse lines // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1999. — Vol. 63. — P. 21—26.

22. Janus C., Janus M., Roder J. Spatial exploration in transgenic mice expressing human beta-S100 // Neurobiol. Learn. Mem. — 1995. — Vol. 64. — P. 58—67.

23. Kalueff A.V., Keisala T., Minasyan A. et al. Temporal stability of novelty exploration in mice exposed to different open field tests // Behav. Procceses. — 2006. — Vol. 72. — P. 104—112.

24. Kafkafi N., Mayo C., Drai D. et al. Natural segmentation of the locomotor behavior of drug-induced rats in a photobeam cage // J. Neurosci. Methods. — 2001. — Vol. 109. — P. 111—121.

25. Kafkafi N., Pagis M., Lipkind D. et al. Darting behavior: a quantitative movement pattern designed for discrimination and replicacibility in mouse locomotor behavior // Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 142. — P. 193—205.

26. Kafkafi N., Elmer G.I. Activity density in the open field: a measure for differentiating the effects of psychostimulants // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2005. — Vol. 80. — P. 239—249.

27. Kafkafi N., Benjamini Y., Sakov A. et al. Genotype-environment interactions in mouse behavior: a way out of the problem // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 4619—4624.

28. Lipkind D., Sakov A., Kafkafi N. et al. New replicable anxiety-related measures of wall vs center behavior of mice in the open field // J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 97. — P. 347—359.

29. Ohl F., Toschi N., Wigger A. Dimensions of emotionality in a rat model of innate anxiety // Behav. Neurosci. — 2001. — Vol. 115. — P. 429—436.

30. Paulus M.P., Dulawa S.C., Ralph R.J., Geyer M. Behavioural organization is independent of locomotor activity in 129 and C57 mouse strains // Brain Res. — 1999. — Vol. 835. — P. 27—36.

31. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 463. — P. 3—33.

32. Tang X., Orchard S.M., Sanford L.D. Home cage activity and behavioural performance in inbred and hybrid mice // Behav. Brain Res. — 2002. — Vol. 136. — P. 555—569.

33. Tchernichovski O., Golani I. A phase plane representation of rat exploratory behavior // J. Neurosci. Methods. — 1995. — Vol. 62. — P. 21—27.

34. Tchernichovski O., Benjamini Y., Golani I. The dynamics of long-term exploration in the rat. Part I. A phase-plane analysis of the relationship between location and velocity // Biol. Cybern. — 1998. — Vol. 78. — P. 423—432.

35. Valentinuzzi V.S., Buxton O.M., Chang A.M. et al. Locomotor response to an open field during C57BL/6J active and inactive phases: differences dependent on conditions of illumination // Physiol. Behav. — 2000. — Vol. 69. — P. 269—275.

Temporal stability of exploration behaviors in different mouse open field novelty tests. Brief communication

MINASYAN A.

Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland

We have recently investigated behavioural activity and temporal distribution (patterning) of mouse exploration in different open field (OF) arenas. Mice of 129S1 (S1) strain were subjected in parallel to 3 different OF arenas (Experiment 1), two different OF arenas in two trials (Experiment 2) or two trials of the same OF test (Experiment 3). Overall, mice demonstrated a high degree of similarity in the temporal profile of novelty-induced horizontal and vertical exploration (regardless of the size, colour and shape of the OF), which remained stable in subsequent OF exposures. In Experiment 4, we tested F1 hybrid mice (BALB/c-S1; NMRI-S1), showing strikingly similar temporal patterns of their OF exploration despite marked behavioural differences in anxiety (BALB/c-S1 > NMRI-S1) and activity (NMRI — S1 > BALB/c-S1). Here we discuss the results of our study suggesting that mice are characterised by stability of temporal organization of their exploration in different OF novelty situations.

Key words: *Novelty, Open field, Mice, Temporal patterning, Exploration stability*

*Синдром, вызванный действием различных повреждающих агентов**

Ганс СЕЛЬЕ

Кафедра биохимии Университета МакГилля, Монреаль, Канада

Эксперименты на крысах показали, что если организм серьезно поврежден резким воздействием неспецифических факторов (холода, хирургических операций, спинального шока, интенсивных мышечных нагрузок, интоксикации сублетальными дозами различных препаратов — адреналина, атропина, морфина, формальдегида и др.), то развивается характерный синдром, симптомы которого не зависят от природы повреждающего агента или фармакологического препарата и представляют собой ответ организма на повреждение как таковое.

Данный синдром развивается в три стадии.

В течение первой стадии (6—48 часов после первоначального повреждения) наблюдаются:

- быстрое снижение размера тимуса, селезенки, лимфатических желез и печени;
- исчезновение жировой ткани;
- формирование отеков (особенно в тимусе);
- потеря ретроперитональной соединительной ткани;
- накопление плеврального и перитонеального трансудата;
- потеря мышечного тонуса;
- падение температуры тела;
- формирование эрозий в желудочно-кишечном тракте (особенно в желудке и аппендиксе);
- потеря кортикальных липидов и хромафиновой субстанции надпочечников;
- гиперемия кожи;
- экзофтальм;
- усиление слезо- и слюноотделения.

В особенно острых случаях наблюдаются также очаговые некрозы печени и замутнение хрусталика.

Во второй стадии (48 часов после повреждения) надпочечники оказываются значительно увеличены, но восстанавливают свои липоидные гранулы, в то время как медуллярные хромафиновые клетки демонстрируют вакуолизацию; отек начинает исчезать; щитовидная железа обнаруживает тенденцию к гиперплазии (особенно выраженной у морских свинок); общий рост веса тела прекращается и усиливается атрофия гонад. У кормящих животных прекращается секреция молока. Как можно судить по нашим наблюдениям, на этой стадии передний гипоталамус также прекращает синтез гормона роста, гонадотропина и пролактина в пользу наработки тиротропина и адренотропного гормона (что может оказаться более необходимым для организма в таких экстремальных ситуациях).

Если воздействие будет продолжаться относительно малыми дозами препаратов или незначительными повреждениями, животные смогут противостоять этим повреждениям таким образом, что в конце второй стадии сами органы и их функции практически вернутся в норму. Если же воздействия будут продолжаются и далее, то примерно 1—2 мес. спустя (в зависимости от степени повреждения), животные утратят сопротивляемость и вновь продемонстрируют симптомы, характерные для первой стадии. Эти процессы составляют третью стадию описываемого синдрома — стадию истощения.

Мы рассматриваем первую стадию как стадию общей тревоги (general alarm reaction) организма на внезапно возникшую опасность. Поскольку весь синдром представляет, по-видимому, адаптацию организма к новым условиям существования, он может быть назван общим адаптационным синдромом.

Данный синдром может сравниться с другими защитными реакциями организма (например, воспалительными реакциями или образованием антител). Симптомы стадии тревоги также напоминают гистаминовый токсикоз или хирургический или анафилактический шоки. Таким образом, нельзя исключить, что важную роль в инициации описанного синдрома играет высвобождение большого количества гистамина и подобных факторов. Очевидно, что более или менее выраженные трехфазные реакции организма представляют собой обычный адаптивный ответ на различные повреждающие стимулы, в том числе изменения температуры, введение препаратов, мышечные упражнения и др.

A syndrome produced by diverse nocuous agents

SELYE H.

Montreal, Canada

A pioneering work by Hans Selye, first published in «Nature» in 1936.

* Впервые опубликовано в: Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents // Nature. — 1936. — Vol. 138. — P. 32 (пер. с англ. Н.А. Зиневич)

Памяти профессора Леонида Ивановича Корочкина



Профессор Л.И. Корочкин (1935—2006)

19 августа 2006 года российская наука понесла невосполнимую утрату — на 72-м году жизни скончался член-корреспондент РАН Леонид Иванович Корочкин, выдающийся ученый, специалист в области генетики, биологии развития и физико-химической биологии.

Л.И. Корочкин родился 16 апреля 1935 г. в городе Новокузнецке Кемеровской области.

Он работал в Академгородке г. Новосибирска в Институте цитологии и генетики, заведовал лабораторией молекулярной биологии в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, в последние годы возглавлял лабораторию нейрогенетики и генетики развития в Институте биологии гена РАН.

Л.И. Корочкин — основатель ведущей научной школы России «Новые подходы к генетике развития с использованием ксенотрансплантации нервной ткани», автор более 450 публикаций в стране и за рубежом, в том числе 10 монографий и трех учебников.

Л.И. Корочкину принадлежит большое число основополагающих открытий: им создано новое направление в биологии — изучение регуляции синтеза изоферментов; раскрыты механизмы регуляции молекулярной дифференцировки клеток и открыта система транс-действующих регуляторных генов эукариот, которые контролируют синтез тканеспецифических белков и изоферментов.

Л.И. Корочкин был одним из пионеров исследования дифференцировки нервных клеток. В последние годы он уделял особое внимание изучению стволовых клеток человека и животных. Им получены важнейшие теоретические результаты, которые уже сегодня находят применение в медицинской практике и в будущем позволят разработать методы лечения нейропсихических заболеваний.

Л.И. Корочкин вел большую научно-организационную работу. Он руководил Секцией стволовых клеток Научного совета по проблемам генетики и селекции, был членом редколлегий журналов «Biochemical Genetics», «Онтогенез», «Генетика», «Цитология», «Успехи современной биологии», «Клеточная трансплантология и тканевая инженерия», членом Научного совета РАН по проблемам генетики и селекции и Научного совета по проблемам молекулярной биологии и молекулярной генетики.

Леонид Иванович известен как прекрасный педагог, читал курсы лекций в Новосибирском университете и на Биологическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова. Он вел большую работу по подготовке высококвалифицированных научных кадров. Под его руководством защищено 12 докторских и 56 кандидатских диссертаций. Многие его ученики стали известными учеными в России и за рубежом и возглавили лаборатории в ведущих институтах в области физико-химической биологии в разных странах.

Л.И. Корочкин был членом-корреспондентом РАН (1991 г.), академиком РАЕН (1991 г.), академиком Медико-технической академии (1993 г.), доктором медицинских наук, профессором.

Л.И. Корочкин — лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (1996 г.) и премии Президиума РАН им. Н.К. Кольцова за цикл работ «Молекулярно-генетические механизмы клеточной детерминации и дифференцировки» (1994 г.).

Л.И. Корочкин известен не только научному сообществу, но и интеллигентным кругам России как философ и художник. Он автор трех монографий и двух десятков статей по проблемам философии науки и религии.

Коллектив Института биологии гена РАН и редакция журнала «Нейронауки» приносят искренние соболезнования семье и близким Л.И. Корочкина. Леонид Иванович навсегда останется в нашей памяти как яркий ученый и педагог с независимой гражданской позицией.

Конференции по биологической психиатрии

2007 г.

17.03.2007 — 21.03.2007, Santiago, Chile
2nd International Congress of Biological Psychiatry
www.wfsbp.org

17.03.2007 — 21.03.2007, Madrid, Spain
The 15th European Congress of Psychiatry
www.kenes.com/aep2007

18.05.2007 — 24.05.2007, San Diego, USA
160th APA Annual Meeting
www.psych.org

3.06.2007 — 7.06.2007, Wuerzburg, Germany
1st International Congress on ADHD: from childhood to adult disease
www.danube-wuerzburg.de

June 2007, Buenos Aires, Argentina
WPA Regional Meeting, XIV Congress of the Argentinean Association of Psychiatrists
www.aap.org.ar

28.11.2007 — 2.12.2007, Melbourne, Australia
World Psychiatric Association International Congress
Www.wpa.2007melbourne.com

2008—2009 гг.

3.05.2008 — 8.05.2008, Washington, USA
161st APA Annual Meeting
www.psych.org

19.09.2008 — 25.09.2008, Praha, Czech
XXV World Congress of Psychiatry
e-mail raboch@mbox.cesnet.cz

16.05.2009 — 21.05.2009, San Francisco, USA
162nd APA Annual Meeting
Www.psych.org

XX Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова при Российской Академии наук

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе юбилейного XX Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. Съезд состоится **4—8 июня 2007 г. в Москве**.

XX форум физиологов России приурочен к 250-летию Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, на базе которой будут проведены научные заседания. Программа Съезда будет включать широкий круг научных проблем — от молекулярной и клеточной физиологии до физиологии целостного организма, а также вопросы прикладной физиологии, преподавания физиологии, нейроинформатики и биоэтики.

Основные формы работы съезда — лекции, устные доклады, выставки, «круглые столы». Особое внимание и место в Программе будет уделено основной форме представления материалов — стендовым сообщениям. Рабочий язык Съезда — русский, а на сессиях с участием иностранных ученых — русский и английский. Во время съезда будет предложена разнообразная и интересная культурная программа.

XX Съезд будет уникален не только по составу и числу участников (ожидается более 1400 отечественных и зарубежных ученых), но и по характеру, поскольку он станет объединяющим для всех физиологических организаций России и СНГ. Планируется, что в работе Съезда примут участие ведущие ученые, работающие в области физиологии, врачи-клиницисты и молодые специалисты всех регионы России, а также ученые стран ближнего и дальнего зарубежья.

Для покрытия организационных расходов установлен организационный взнос 500 руб. и 200 руб. для молодых ученых (до 36 лет на дату съезда).

Наш адрес: Программный комитет, 117485 Москва, ул. Бутлерова 5А, ИВНДиНФ РАН, с пометкой «Съезд 2007».

Тел.: 334-70-00; факс: 338-85-00.

http://www.mma.ru/

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова).

Календарь конференций

Март 2007		
28.03.—01.04.	Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society	Gottingen, Germany
29.03.—31.03.	The First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain http://www.kenes.com/epilepsy	Prague, Czech Republic
Апрель 2007		
01.04.—04.04.	19th National Meeting of the British Neuroscience Association http://www.bna.org.uk/bna2007	Harrogate, North Yorkshire, UK
Июль 2007		
12.07.—17.07.	IBRO World Congress of Neuroscience http://www.ibro2007.org/	Melbourne, Australia
Сентябрь 2007		
04.09.—08.09.	VIIIth European Meeting on Glial Cells in Health and Disease http://www.euroglialcell.org/	London, UK
15.09.—19.09.	39th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society EBBS 2007 http://www.ebbs-science.org/	Trieste, Italy
Ноябрь 2007		
03.11.—07.11.	Annual Meeting of the American Society for Neuroscience	San Diego, CA, USA
28.11—02.12.	World Psychiatric Association 2007 International Congress wpa2007@meetingplanners.com	Melbourne, Australia
Июль 2008		
12.07.—16.07.	FENS Forum 2008 http://fens.mdc-berlin.de/	Geneva, Switzerland
20.07.—25.07.	XXXI International Congress of Psychology (ICP) http://www.icp2008.de/	Berlin, Germany
November 2008		
15.11.—19.11.	Annual Meeting of the American Society for Neuroscience	Washington, DC, USA

115th Annual Convention of American Psychological Association [APA]

San Francisco, CA, USA
16—19 August 2007
Phone: +1 202 336 5510
WWW: http://www.apa.org/

2nd International Congress of Biological Psychiatry

17—21 April 2007 Santiago de Chile
www.wfsbp-santiago2007.org
www.wfsbp.org

1st July 2006: Call for Posters/ Free Communication Abstracts
15 November 2006: Deadline for Receipt of Posters/Free Communication Abstracts
15 December 2006: Posters/Free Communication Abstracts Acceptance/Rejection
15 December 2006: Early registration deadline

Congress Secretariat
WFSBP Global Headquarters, Avenue de Tervueren, 300
B-1150 Brussels — Belgium
Tel: +32 2 743 15 80 Fax : +32 2 743 15 50

Российская академия наук
Физиологическое общество им. И.П. Павлова
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
University of Maryland Medical School

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в **3-м Международном междисциплинарном конгрессе «НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ» (председатели**: академик МАН, засл. деят. науки РФ **М.Г. Айрапетянц**, д.б.н. **Е.В. Лосева**), проведение которого планируется **с 12 по 20 июня 2007 года на Украине в Крыму (г. Судак).**

Тематика

1. Стрессы и неврозы, эффективные подходы к профилактике и терапии
2. Память, мышление и сознание
3. Нейронауки для психологии и разработки психологов для медицины
4. Интегративная деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем в норме и при патологии
5. Физиология сенсорных систем, использование новых экспериментальных данных в клинике
6. Межклеточные взаимодействия в нервной системе
7. Физико-химические взаимодействия в нервной системе
8. Генетические и молекулярно-биологические подходы в исследовании функций нервной системы
9. Нейрорегуляция жизнедеятельности периферических органов
10. Нейротрансплантация клеток и тканей в эксперименте и клинике
11. Экспериментальная и клиническая нейрофармакология
12. Воздействие физических факторов различной природы на нервную систему
13. Геронтологические аспекты деятельности мозга
14. Нейродегенеративные заболевания
15. Компенсаторные возможности ЦНС

Программный научный комитет

Э.Г. Акмаев, академик РАМН (Россия)
В.В. Шульговский, проф. (Россия)
Е.А. Ильин, проф. (Россия)
Л.М. Чайлахян, чл.-корр. РАН (Россия)
Г.А. Куликов, проф. (Россия)
W. Dimpfel, prof. (Germany)
В.М. Ковальзон, д.б.н. (Россия)
А.М. Иваницкий, чл.-корр. РАН (Россия)
В.Г. Пинелис, проф. (Россия)
В.Н. Швалев, академик РАЕН (Россия)
S.V. Karnup, D.Sc. (USA)
Ю.А. Александровский, проф. (Россия)
М.А. Александрова, д.б.н. (Россия)
A.A. Pontius, prof. (USA)

Конгресс будет проходить в г. Судаке на базе пансионата «Звездный», расположенном на Крымском побережье Черного моря. Участники конгресса будут проживать в пансионате в номерах со всеми удобствами и с трехразовым питанием, а также, по желанию, в частном секторе. В период проведения конгресса можно совершить экскурсии по живописным местам Крымского полуострова.

Публикация материалов и подготовка доклада

Резюме докладов на русском (1 стр.) и английском (1 стр.) языках (в сумме 2 стр., шрифт Arial, кегль 11, текст через 1 интервал, отступы справа 1 см, слева 1,5 см) будут опубликованы в сборнике трудов Конгресса. Просим не включать в тезисы рисунки и таблицы. Материалы высылайте в электронном виде во вложенном файле в формате DOC на адрес **sudak2007@gmail.com** до 25 марта 2007 г.

Адрес Оргкомитета конгресса

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 г. Москва, ул. Бутлерова, 5А, к. 415
Тел.: (495) **334-82-19**, факс:(495) **338-85-00**
E-mail: **sudak2007@gmail.com**
д.б.н. **Елена Владимировна Лосева**, к.б.н. **Наталья Викторовна Пасикова**
Web site: http://brainres.narod.ru

Рабочие языки Конгресса — русский и английский.

WORLD CONFERENCE OF

STRESS

HANS SELYE 1907–2007



including the 3rd Cell Stress Society International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine

Всемирный конгресс по изучению стресса (Венгрия, 23—26 августа 2007 г.)

2007 World Conference of Stress (Budapest, Hungary)
«Centennial anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept»

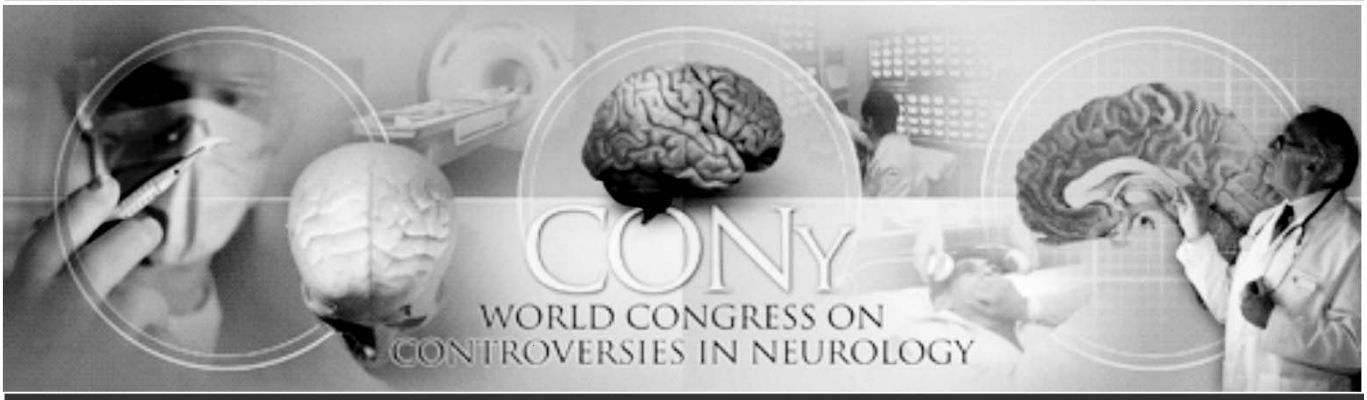
The Conference will celebrate the centennial birth anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept with more than 50 symposia from stress proteins to psychosocial stress. With this Conference we would like to show that science is not only a lifetime commitment, but also a lot of creativity and fun. To help us to plan the meeting better and to receive further information, you are welcome to submit your nonbinding pre-registration at www.stress07.com

We will have several special programs for young scientists including scholarships. On behalf of all the organizers, I am looking forward to have you as our partner in this exciting endeavor.

Prof. Peter Csermely, Chairman of the Organizing Committee. Www.stress07.com



1st World Congress on
CONTROVERSIES IN NEUROLOGY (CONy)



Estrel Hotel & Convention Center
Berlin, Germany

September 6-9, 2007

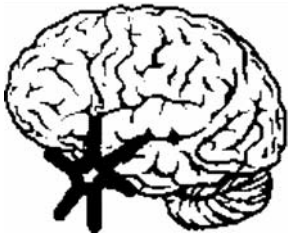
A comprehensive congress fully devoted to clinical debates and controversial issues in a wide spectrum of neurological conditions

www.comtecmed.com/cony

10-я Международная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии

«Стресс и поведение»

Санкт-Петербург, Россия 16—20 мая 2007 г.



Centre for Physiology and Biochemical Research (CPBR)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)
The Russian Neuroscience Society (RNS)

10th Jubilee Multidisciplinary International Conference of Neuroscience and Biological Psychiatry

«Stress and Behavior»

St-Petersburg, Russia May 16—20, 2007

Conference topics

- stress, fear; anxiety, depression
- neurogenetics
- neuromediators and transporters
- neurosteroids in the CNS
- neurochemistry and neurophysiology of stress
- neuropsychopharmacology and neuroendocrinology
- experimental models of behavior
- memory and learning
- psychophysiology and neuropsychology
- psychoneuroimmunology
- general psychiatry
- neuroethology and human ethology
- epilepsy
- other brain/behavioral disorders

Conference Chair: Dr. Allan V. Kalueff, PhD Hon, CBiol (Washington, USA)

Co-Chairs of the Program Committee:
Prof. Viktor M. Klimenko, PhD, MD (St-Petersburg, Russia)
Prof. Oleg G. Syropyatov, PhD, MD (Kiev, Ukraine)

Conference Secretary General: Natalia A. Zinevych, PE (Washington, USA)

Conference working language is English.
Conference abstracts will be published in a special issue of «Neironauki» — the Russian Journal of Neuroscience (Moscow)

Additional social events:

Ivan Pavlov's Museum-Flat organized tour
Ivan Pavlov's Office and Tower or Silence organized tour
Shalyapin's Museum organized tour
Nabokov's museum organized tour
Guided tour to summer Royal suburban palaces

Conference Registration

Delegate Registration form:
- Name;
- Title;
- Affiliation;
- Address;
- Telephone and fax numbers;
- E-mail, web-site;
- Accompanying person(s);
- Title of the abstract (if presenting)

The registration form shall be sent between September 1, 2006 and February 28, 2007 by e-mail to the conference Organizing Committee (biopsych-2007@mail.ru) together with the abstract(s) and proof of registration fees payment. Conference delegates may present abstract, or attend the conference without presenting the abstract. One abstract is accepted per each registered delegate.

Abstracts

All abstracts must be written in English (up to 2 pages A4 in Word format, Times 12 pt, 1.5 spaced) and consist of the following sections:

1) Title of the abstract;
2) Authors (example: A.B. Smith, D.J. Kalm), presenting author first;
3) Organisation(s): example: Texas State University, Texas, USA;
4) Introduction;
5) Methods;
6) Results and discussion;
7) Conclusion.

Submitted papers cannot be edited or corrected. All authors must receive a written confirmation of their registration form and abstracts being received by the conference Secretariat. Deadline for submission of papers is strictly 28 February 2007. NO TABLES, FIGURES OR REFERENCES.

Registration fees

Following the Conference's traditions, the registration fees are kept very low.

- Conference Registration fee this year will be: 20 euro (15 euro for students under 30) for scientists from countries with current economic difficulties (C.I.S., African, selected Asian, South-American countries) and 60 euro for delegates from other countries (30 euro for students under 30), if registered before 28 February 2007.
- Late registration fee after this date will be 25 euro (C.I.S., African, selected Asian and South-American countries delegates and students) and 70 euro (other categories).
- No fee is traditionally charged for the accompanying persons.

Russian visas

Foreign participants may require Russian visas to enter the country. The Organizing committee assists in obtaining Russian visas through the conference authorised tour-operator (contact the Organizing Committee for assistance).

Conference Organizing Committee:

N.A. Zinevych, Conference Secretary General
13001 Crookston Lane, Suite 21
Rockville 20851 MD USA
E-mail: biopsych-2007@mail.ru
http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/stress-and-behaviour/

Российское нейробиологическое общество (РНО)
The Russian Neuroscience Society (RNS)

Основные положения Устава общества

Российское нейробиологическое общество (РНО) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области нейронаук. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области нейронаук и их внедрению в практику. Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о нейронауках;
- распространение и популяризация знаний в области нейронаук; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области нейронаук;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области нейронаук, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области нейронаук, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные научные конференции по нейронаукам. В ходе работы конференции проводится собрание членов общества, формируется Научный Совет общества, избираются Президент и Вице-президент общества. Научный совет Общества состоит из ведущих исследователей в области нейронаук (до 30 чел). Число иностранных членов Совета не должно превышать трети от общего числа членов Совета. Президент и Вице-президент Общества избираются из числа членов РНО и координируют работу Общества в период между конференциями РОН.

Приглашаем Вас и Ваших коллег принять участие в работе Общества и стать членами нашей научной организации.

http://russ-neurosci-soc.narod.ru/index.html;

e-mail: rsbp@mail.ru

Российское общество биопсихиатрии (РОБП)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области изучения биологических механизмов и процессов, лежащих в основе психических патологий. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области биологической психиатрии и их внедрению в практику.

Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о биологических механизмах, лежащих в основе психопатологий;
- распространение и популяризация знаний в области биологической психиатрии; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области биологической психиатрии;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области биологической психиатрии, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием в области биомедицинских наук. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области биологической психиатрии, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Российское нейробиологическое общество (РНО) является ассоциированным членом РОБП. РОБП является ассоциированным членом РНО. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные Региональные научные конференции по биологической психиатрии. Страничка Общества в Интернете — http://brain.bio.msu.ru/cpbr7/robp.htm

Правила оформления статей в журнал «Нейронауки»

К публикации принимаются теоретические и обзорные статьи, результаты завершенных оригинальных исследований, краткие сообщения, информация о съездах и конференциях, рецензии на книги и письма к редактору. Присланные материалы рецензируются. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для напечатания в другие издательства.

1. Общие требования к оформлению статей

Статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в формате любой версии текстового редактора Microsoft Word for Windows (e-mail: rsbp@mail.ru). В конце статьи должны быть полностью указаны фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты автора, осуществляющего связь с редакцией. Печатать следует на одной стороне листа формата А4 через 2 интервала шрифтом Times New Roman, 12 пунктов без переносов и выравнивания по правому краю. Отступ слева для новой строки не обязателен; при этом недопустимо выставлять его при помощи клавиши Tab или нескольких пробелов (можно использовать формат абзаца). Все поля страницы должны быть не менее 3 см, нумерация приводится внизу по центру. Общий объем рукописи, включая аннотацию, список литературы, таблицы, рисунки и подписи под рисунками, не должен превышать для оригинальных статей 16 страниц, для обзорных и теоретических 32 страницы, кратких сообщений 8 страниц. Число таблиц и число рисунков не должно быть более пяти каждое. Размеры рисунков и таблиц не должны превышать одной страницы формата А4. Статьи большего объема могут быть опубликованы в исключительных случаях по решению редакционной коллегии.

2. Структура статьи

1) Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения.

2) Фамилия автора(ов), инициалы, ученые степени автора(ов), занимаемые им(ими) должности.

3) Полное название учреждения (учреждений) и его (их) адрес, включая факс и адрес электронной почты. Отметить надстрочными арабскими цифрами соответствие учреждений, в которых работают авторы.

4) Аннотация (не более 0,5 стр.).

5) Ключевые слова (не более 5).

6) Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: *Введение*, *Материалы и методы*, *Результаты*, *Обсуждение* (могут быть объединены), *Заключение* (*Выводы*).

7) Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.

8) Краткие сообщения печатаются без подразделения статьи на части.

9) В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям.

10) После текста статьи приводится *Список литературы*.

11) На отдельной странице приводятся *Подписи к рисункам* с указанием названия статьи и авторов.

12) Каждая таблица печатается на отдельном листе.

13) На отдельной странице на английском языке приводятся название статьи, латинскими буквами фамилия (фамилии) и инициалы автора(ов), название учреждения, его адрес, включая факс и адрес электронной почты, перевод на английском языке аннотации статьи, озаглавленный как Summary (не более 0,5 стр.).

3. Разделы, подзаголовки, формулы

Названия разделов печатаются заглавными буквами на отдельной строке. Подзаголовки внутри разделов также печатаются на отдельной строке. Не следует выделять фрагменты текста (такие, как названия статьи, разделов, подразделов, таблиц) ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ. Для выделения заголовков разделов рекомендуется использовать **жирный шрифт**, для подзаголовков — ***жирный курсив***, однако допускается и обычный шрифт. После названия статьи, заголовков разделов, подразделов, таблиц точка не ставится.На левом поле по тексту статьи указывается место расположения рисунков и таблиц. Сложные математические формулы печатаются на отдельной строке от руки разборчиво. Формулы нумеруются справа в круглых скобках в случае ссылок на них по ходу текста статьи.

В десятичных дробных числах целая часть отделяется от дробной через запятую (например: 0,001). Печатать десятичные дроби через точку не следует.

4. Рисунки

Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки должны быть четкими с минимальным количеством обозначений. Детали на рисунках обозначаются арабскими цифрами либо русскими буквами, которые расшифровываются в подрисуночных подписях. Иллюстрации (схемы, чертежи, графики и т.д.) направляются в редакцию в электронном виде в одном файле вместе с текстом статьи. В исключительных случаях Редакция может запросить оригиналы иллюстраций. Они присылаются в двух экземплярах, фотографии в трех. Первый экземпляр фотографий не должен содержать никаких пометок на лицевой стороне, а на двух других наносятся все обозначения тушью. На обороте фотографий простым карандашом указываются название статьи и фамилия первого автора, порядковый номер рисунка, его верх и низ. Фотографии должны быть вложены в отдельный конверт. На остальных иллюстрациях на лицевой стороне (на полях) указывается номер рисунка, название статьи и фамилия первого автора. В подписях к микрофотографиям необходимо указать увеличение.

В дополнение к статье можно присылать оригиналы рисунков в электронном виде, в отдельных файлах формата: JPEG, TIFF, PDF, CDR (11), PPT, а также в формате Excel (для диаграмм и графиков). В этом случае качество иллюстраций будет выше.

5. Литература

1. Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке) и включает в себя только опубликованные работы. В тексте рукописи номер ссылки заключается в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы.

2. Ссылки оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ, действующими на территории Российской Федерации.

3. В присланной статье допускается ссылка на автореферат диссертационных работ, но не на саму диссертацию, т.к. она является рукописью.

4. В оригинальных статьях объем библиографического списка не должен превышать 25 источников, а в обзорах литературы — 60 источников.

5. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

6. Пример оформления ссылки на публикацию в журнале:

Dawson D.A. Gender differences in the risk of alcohol dependence: Unites States // Addiction. — 1996. — Vol. 91, №11. — P. 1831—1842.

Пример оформления ссылки на книгу:

Валентик Ю.В., Савченко Л.М. Профилактика ВИЧ/СПИД среди лиц, потребляющих наркотики: Пособие для врачей. — М.: Каллиграф, 2003. — 157 с.

6. Прочие условия

Решение редактора журнала является окончательным. Редакция не вступает в дальнейшую переписку с авторами относительно отклоненных статей. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов, а также возвращать статью автору для исправления. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные статьи не возвращаются. Авторский гонорар не выплачивается.

Редакция также принимает к опубликованию статьи на английском языке, которые будут публиковаться в специальной секции номеров журнала. Получение авторами, публикующимися в журнале, электронных версий своих англоязычных статей позволит оперативно информировать зарубежных коллег о проводимых ими исследованиях.

Электронная почта редакции

rsbp@mail.ru (секретариат РОБП и РНО).
www: http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/