

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Вадим Анатольевич Косолапов*¹✉, *Ирина Александровна Трегубова*²

^{1, 2} **Волгоградский государственный медицинский университет
кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоград, Россия**

¹ ✉ vad-ak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6702-1207>

Аннотация. В статье представлен обзор литературы с систематизацией существующих экспериментальных моделей стрессовых ситуаций.

Ключевые слова: стресс, модель, экспериментальное изучение

На современном этапе развития экспериментальной и клинической медицины стресс и сопровождающие его коморбидные патологии, такие как депрессивные, фобические и тревожные состояния, считаются фундаментом для целого ряда психосоматических заболеваний. Подобные расстройства являются широко распространенным дезадаптивным феноменом, который встречается у 70 % населения РФ [1]. В силу вышеизложенного актуальным остается вопрос поиска превентивных мер, позволяющих нивелировать подобные аффективные расстройства. При поиске фармакологических корректоров стресса ключевым вопросом остается выбор адекватной модели для изучения антистрессовых, антидепрессивных и противотревожных свойств изучаемых соединений.

Цель работы

Помочь исследователю с выбором необходимой модели стресса. Несмотря на все разнообразие моделей стресса, условно их можно разделить на несколько групп.

Ситуационные стрессовые модели. К ним в первую очередь следует отнести наиболее часто встречаемую, по данным литературы, модель иммобилизации животных в различных условиях и временных параметрах, таких как стрессорная ситуация, вызываемая неизбежным электроболовым раздражением лап животных или иммобилизацией путем фиксации лап или тела мелких лабораторных животных, оказывает сильное воздействие на животное, вызывая нередко необратимые изменения [2].

Модели электроболового раздражения животных (в том числе методику «конфликтной ситуации»), гипертермических или холодовых стрессорных воздействий в разнообразных температурных режимах [3, 4], эмоционально-болевые и эмоциональные стрессы [5], хирургический (имитация оперативных манипуляций) [6] и посттравматический стрессы с определением гендерной чувствительности к стрессу [7], стресс, вызванный депривацией парадоксальной фазы сна (ПФС), антиортостатический [8], механический и транспортный виды стрессов [9], комбинирование разных стрессовых ситуаций, чаще всего сочетания болевых, звуковых, ситуационных и поведенческих воздействий [10], имитация социальных стрессовых ситуаций [11].

Модели стресса, вызванные различными химическими агентами. Из химических веществ с данной целью применяют: холецистокинин-4 [12]; воспроизведение девиантных форм поведения осуществляют с помощью кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) или белков теплового шока (БТШ-70), выполняющих роль внутриклеточных шаперонов [13].

Оксидативные стрессы. С этой целью используются диеты с добавлением препаратов, содержащих железо [14], низких доз ртути [15, 16], ионизирующая радиация [17].

Создание клеточного стресса возможно путем моделирования алиментарной дислипидемии [18], содержания лабораторных животных на рационе, обогащенном метионином [19] или высоким содержанием жиров [20], путем введения амфетаминов [11]. Окислительные стрессы могут

моделироваться с помощью метотрексата [21] и липополисахарида *E. Coli*. [22]. Тем не менее надо отметить, что для большинства попыток моделирования оксидативных повреждений характерно использование тех веществ, которые позволяют воспроизвести клеточный стресс, сопровождающий необходимую для исследователя патологию.

Онтогенетические стрессы. Для данных моделей характерно использование в основном вышперечисленных аверсивных стимулов в различные периоды гестации и постнатального развития. Среди наиболее часто встречаемых стрессорных агентов используются: иммобилизация [23]; введение блокатора фермента ароматазы 1,4,6-андростатриен-3,17-дион (АТД) [24]; гипоксия [25]; изучение воздействия различных токсических агентов на плод и развивающийся организм [26], нейрогенные, психогенные стрессы [27] и т. д. Из характерных только для постнатального периода моделей стресса и депрессивных состояний необходимо отметить модели депривации матерей от потомства на разные временные промежутки [19].

Модели с использованием предрасположенных к развитию стресса специализированных линий животных. С данной целью используются инбредные линии мышей BALB/C (животные с «пассивным» фенотипом эмоционально-стрессовой реакции) и C57BL/6 (животные с «активным» фенотипом эмоционально-

стрессовой реакции) [5]. Линии трансгенных мышей: Сер Т – нокаут по состоянию тревога и активация гипоталамо-гипофизарной системы; L1 AP – нокаут по состояниям тревоги и отчаяния; L2 AP – нокаут по состоянию отчаяния и активации гипоталамо-гипофизарной системы; КЛ1 – сверхэкспрессия по тревоги и активации гипоталамо-гипофизарной системы; КЛ2 – блок – нокаут по содержанию кортиколиберина; КЛР1 – нокаут с блоком кортиколиберин рецепторов, животные больше подвержены панике; КЛР2 – нокаут с блоком кортиколиберин рецепторов, животные подвержены гиперреакции [28]. Крысы генетически «гибридной» линии Wistar-Kyoto используются в качестве генетически-депрессивной модели поведения [29]. Крысы линии Wistar и Август отличаются по устойчивости к иммобилизационному стрессу, соответственно гипертензионному синдрому и язво-образованию в ЖКТ [30].

Заключение

В силу разнообразия причин, приводящих к стрессовой ситуации, невозможно создать универсальную модель, восстанавливающую все многообразие физиологических и биохимических механизмов, запускаемых в ответ на аверсивные стимулы различной природы. В силу этого выбор оптимальной модели зависит от целей и задач исследований и полностью остается за экспериментатором.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е. И. Чазов, Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова [и др.] // Кардиология. 2007. № 3. С. 28–37.
2. *Судаков К. В., Петров В. И.* Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты. Волгоград: Комитет по печати и информации, 1997. 168 с.
3. *Иванов Д. Г., Подковкин В. Г., Иванов Г. А.* Влияние пираретама на метаболизм коллагена и показатели фосфорно-кальциевого обмена у крыс, подвергавшихся тепловой нагрузке // Успехи современного естествознания. 2010. № 11. С. 12–18. *Ахапкина В. И.* Адаптивное действие ноотропных средств при экспериментальном стрессе у животных // Фарматека. 2004. № 14(91). С. 121–125.
4. *Милютина Н. П., Бондаренко Т. И., Шустарова Т. А.* Свободнорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс // Российский физиологический журнал. 2004. № 1. С. 73–82. *Влияние пренатального введения амфетамина на генерацию оксида азота в мозге крысят в первые постнатальные дни / В. Г. Башкатова, Л. Ф. Панченко, А. Ф. Ванин [и др.] // Наркология. 2008. № 6. С. 19–22.*
5. *Кравцова О. Ю., Воронина Т. А., Сариев А. К.* Исследование действия мексидола при «избегаемом» и «неизбегаемом» эмоциональном стрессе у мышей инбредных линий BALB/C и C57BL/6. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2004. Т. 67, № 6. С. 8–11.
6. Plasma prolactin and glucose alterations induced by surgical stress: a single or dual response? / F. M. Reis, Ribeiro-de-Oliveira Júnior A, L. J. Machado [et al.] // Exp Physiol. 1998. No. 83(1). P. 1–10.
7. *Cohen H., Yehuda R.* Gender differences in animal models of posttraumatic stress disorder // Dis. Markers. 2011. No. 30(2-3). P. 141–150.

8. Ахапкина В. И. Адаптивное действие ноотропных средств при экспериментальном стрессе у животных // Фарматека. 2004. № 14(91). С. 121–125.
9. Куренков Д. В. Влияние ионизирующего излучения и некоторых факторов стресса на эффективность сорбентов цезия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2006. 24 с.
10. Corticosterone and testosterone levels after chronic stress in an animal model of depression / H. Bonilla-Jaime, S. Retana-Marquez, G. Vazques-Palacios [et al.] // Neuropsychobiology. 2003. No. 48(2). P. 55–58.
11. Social stress during adolescence in Wistar rats induces social anxiety in adulthood without affecting brain monoaminergic content and activity / J. Vidal, J. Bie, R. A. Cranneman [et al.] // Physiol. Behav. 2007. No. 92(5). P. 824–830.
12. Протекторные и терапевтические эффекты гликопролинов при психоэмоциональном стрессе, вызванном введением холецистокинина-4 / Б. А. Умарова, Г. Е. Самонина, Г. Н. Копылова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. № 3. С. 270–274.
13. Лебедев А. А., Шабанов П. Д., Дробленков А. В. Моделирование девиантных форм поведения введением кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа в раннем онтогенезе у крыс // Наркология. 2008. № 4. С. 22–32.
14. Lucesoli F., Fraga C. G. Oxidative stress in testes of rats subjected to chronic iron intoxication and alpha – tocopherol supplementation // Toxicology. 1999. No. 132(2-3). P. 179–186.
15. Induction of oxidative stress by non – lethal dose of mercury in rat liver: Possible relationships between apoptosis and necrosis / B. B. Patnaik, A. Roy, S. Agarwal [et al.] // J. Environ Biol. 2010. No. 31(4). P. 413–416.
16. Ginkgo biloba extract protects against mercury (II) – induced oxidative tissue damage in rats / G. Sener, O. Sehirli, A. Tozan [et al.] // Food Chem Toxicol. 2007. No. 45(4). P. 543–550.
17. Modulation of ionizing radiation generated oxidative stress by HI – 6 (asoxime) in a laboratory rat model / M. Pohanka, J. Pejchal, S. Horackova [et al.] // Neuro Endocrinol Lett. 2010. No. 31. P. 62–68.
18. Механизмы коррекции окислительного стресса антиоксидантами из морских гидробионтов при алиментарных дислипидемиях / В. И. Янькова, В. В. Кнышова, В. З. Ланкин // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30, № 1. С. 64–69.
19. Taurine protects against methotrexate – induced toxicity and inhibits leukocyte death / M. Cetiner, G. Sener, A. O. Sehirli [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2005. No. 1. P. 39–50.
20. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice / F. M. Sohet, A. M. Neyrinck, B. D. Pachikian [et al.] // Biochem. Pharmacol. 2009. No. 78(11). P. 1391–400.
21. Taurine protects myocardial injury induced by hyperhomocysteinemia in rats / L. Chang, J. Xu, F. Yu [et al.] // Amino Acids. 2004. No. 27(1). P. 37–48.
22. Зинчук В. В., Глебов А. Н. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях коррекции L – аргинин – NO – системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 4. С. 368–370.
23. Naloxone treatment prevents prenatal stress effects on peritoneal macrophage activity in mice offspring / E. S. M. Fonseca, M. Sakai, Carvalho-Freitas [et al.] // Neuroendocrinology. 2005. No. 81(5). P. 322–328.
24. Ордян Н. Э., Пивина С. Г., Акулова В. К. Характеристика поведения и стрессопротективности гипофизарно-адренортикальной системы у крыс с пренатальным нарушением метаболизма тестостерона // Российский физиологический журнал. 2005. № 9. С. 1071–1079.
25. Степанова М. С., Булыгина Е. Р., Болдырев А. А. Карнозин защищает мозг в условиях окислительного стресса, создаваемого в период перинатального развития // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. № 4. С. 81–89.
26. Влияние пренатального введения амфетамина на генерацию оксида азота в мозге крысят в первые постнатальные дни / В. Г. Башкатова, Л. Ф. Панченко, А. Ф. Ванин [и др.] // Наркология. 2008. № 6. С. 19–22.
27. Testing the cumulative stress and mismatch hypotheses of psychopathology in a rat model of early – life adversity / N. P. Daskalakis, M. S. Oitzl, D. L. Schächinger [et al.] // Physiol Behav. 2012. [Epub ahead of print].
28. Калыев В. В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза // Нейронауки. 2006. № 1(3). С. 3–20.
29. Strain – depended modification of behavior following antidepressant treatment. Progr. Neuro-Psychopharmacol / S. Tejani-Butt, J. Kluczynski, W. P. Pare [et al.] // Biol. Psychiatry. 2003. No. 27. P. 7–14.
30. Горбунова А. В. Биогенные амины мозга и устойчивость сердечно-сосудистых функций к эмоциональному стрессу // Нейронауки. 2006. № 1(3). С. 3–20.

Информация об авторах

Косолапов В. А. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Трегубова И. А. – кандидат медицинских наук, ВолгГМУ, Волгоград, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 24.02.2022; одобрена после рецензирования 21.04.2022;

принята к публикации 12.05.2022