

УДК 57.026

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ЧАСТОТ ПРИВОДИТ К ИЗБИРАТЕЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ УРОВНЯ АГРЕССИИ У КРЫС

А. В. Горлова^{1,*}, Д. А. Павлов^{1,3}, В. М. Ушакова¹, Е. А. Зубков², А. Ю. Морозова²,
Я. А. Зоркина², А. Н. Иноземцев¹, академик РАН В. П. Чехонин²

Поступило 29.11.2018 г.

Исследовано влияние ультразвуковой модели депрессивно-подобного состояния, вызванного хроническим непредсказуемым воздействием ультразвуковых волн частотой 20–45 кГц в течение 1, 2 или 3 недель, на уровень агрессии самцов крыс линии Sprague-Dawley. Ни один из выбранных сроков стрессового воздействия не привёл к увеличению числа животных, демонстрировавших агрессию в тесте “резидент-интродер”. Однако при этом оказались значительно повышены число атак и их суммарная продолжительность, а также снижен латентный период первой атаки у агрессивных животных, подвергавшихся ультразвуковому воздействию, по сравнению с соответствующими показателями агрессивных животных контрольной группы. Исходя из этого, можно предположить способность ультразвуковой модели хронического стресса к повышению исходного уровня агрессивности у крыс.

Ключевые слова: крысы, стресс, агрессия, ультразвук.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524866753-755>

Ввиду значительного распространения депрессивных расстройств, актуальной задачей является изучение депрессивно-подобного состояния на животных и способов его моделирования [1]. В данной работе использовали новую модель [2, 3], основанную на хроническом непредсказуемом воздействии на крыс ультразвуковых частот, часть из которых (20–25 кГц) ассоциирована с отрицательным эмоциональным состоянием грызунов, а часть (40–45 кГц) — с положительным [4, 5]. Таким образом, осуществляется противоположная эмоциональная и мотивационная нагрузка. Эта модель используется на мышах и крысах; её преимущество заключается в том, что она приводит к развитию состояния информационной неопределённости, наиболее приближенного к причинам стресса у человека [6].

В настоящее время ведётся интенсивный анализ новых возможностей данной модели. В этой связи стоит отметить, что интересным вопросом при изучении депрессии человека и депрессивно-подобного состояния экспериментальных животных остаётся их связь с повышенным уровнем агрессии. Некоторые исследователи предполагают, что агрессивность не характерна для депрессивных расстройств, за исключением редких случаев [7], в то время как

другие исследования утверждают, что повышенный уровень агрессии ассоциирован с депрессивным расстройством [8, 9]. В связи с этим нам представляется важным оценить наличие повышенной агрессивности в структуре депрессивно-подобного состояния, индуцированного хроническим ультразвуковым стрессом у крыс. Эксперимент проводился на самцах крыс линии Sprague-Dawley. Содержание крыс и все экспериментальные процедуры были выполнены в соответствии с международными правилами обращения с животными (Директива 2010/63 Европейского сообщества от 22 сентября 2010 г.). Были использованы 3 опытные группы животных и группа контроля (по 10 особей в каждой группе). Опытные группы подвергались воздействию ультразвуковых волн в диапазоне 20–45 кГц в течение 1, 2 или 3 недель; контрольная группа стрессовому воздействию не подвергалась. Ранее было показано, что одиночное содержание продолжительностью до 3 недель не приводило к изменениям поведения [10]. Ультразвуковое воздействие в указанном диапазоне производили с помощью УЗ-генератора (Wietech, Бельгия).

Через сутки после окончания ультразвуковой экспозиции был проведён тест “резидент-интродер”, предназначенный для измерения уровня межсамцовой агрессии [11]. В домашнюю клетку с тестируемым животным помещали незнакомого ему половозрелого самца беспородных крыс сходного веса и возраста. В течение 10 минут регистрировали число и суммарную длительность агрессивных контактов, инициированных резидентом, а также латентный

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва

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

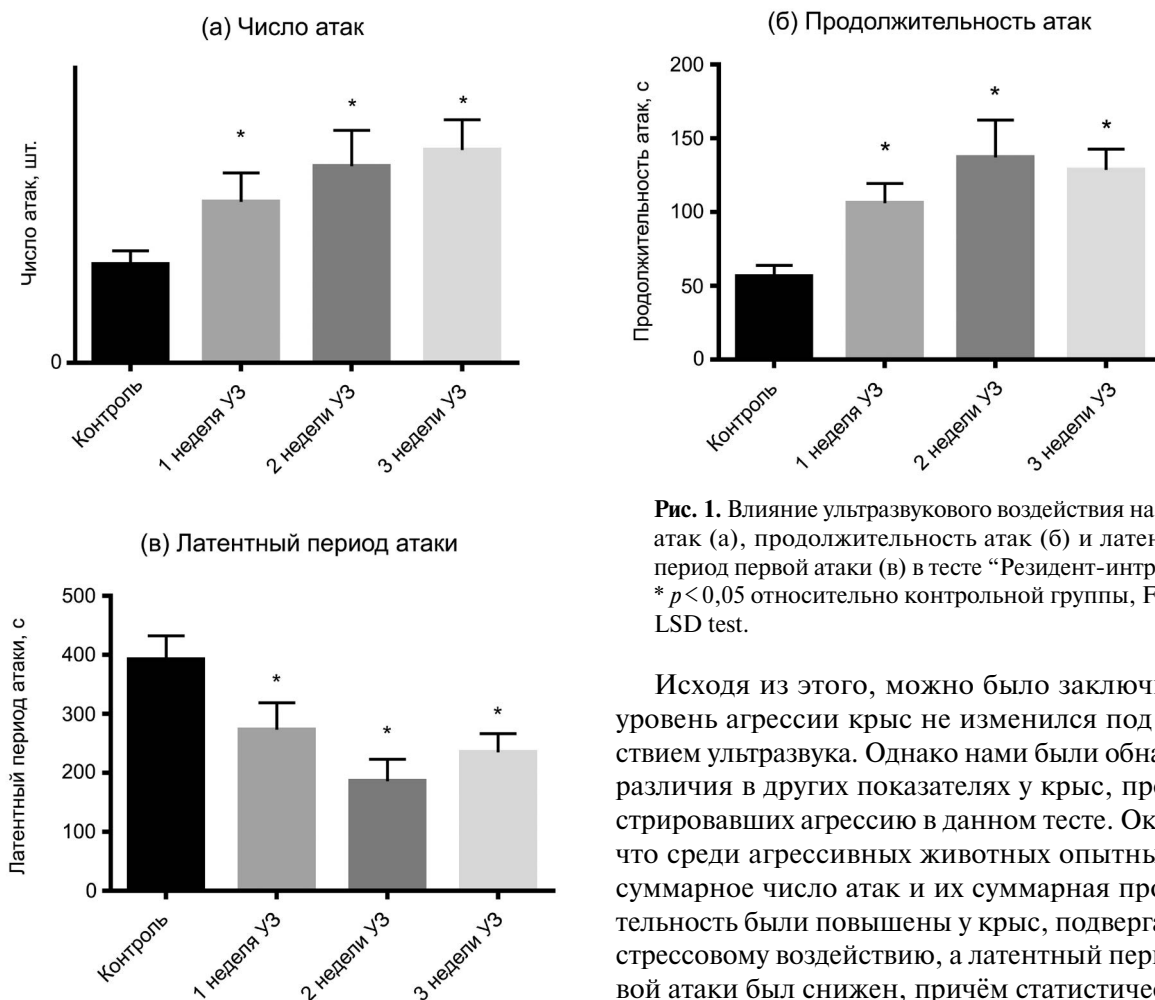


Рис. 1. Влияние ультразвукового воздействия на число атак (а), продолжительность атак (б) и латентный период первой атаки (в) в тесте “Резидент-интродер”. * $p < 0,05$ относительно контрольной группы, Fisher’s LSD test.

Исходя из этого, можно было заключить, что уровень агрессии крыс не изменился под воздействием ультразвука. Однако нами были обнаружены различия в других показателях у крыс, продемонстрировавших агрессию в данном тесте. Оказалось, что среди агрессивных животных опытных групп суммарное число атак и их суммарная продолжительность были повышены у крыс, подвергавшихся стрессовому воздействию, а латентный период первой атаки был снижен, причём статистически значимые изменения относительно контроля наблюдались уже после одной недели ультразвукового воздействия (рис. 1).

Следовательно, хроническое ультразвуковое воздействие увеличило уровень агрессии у самцов крыс в тесте “Резидент-интродер”. Интересно отметить, что наблюдаемые изменения проявились уже через 1 неделю стрессового воздействия, в то время как для увеличения уровня агрессии мышей в данной модели понадобилось 3 недели хронического ультразвукового воздействия [12]. Таким образом, крысы оказались более чувствительны к ультразвуковому стрессу, что проявилось, в частности, в увеличении уровня их агрессии. Однако отсутствие увеличения доли животных, демонстрирующих агрессию, указывает на то, что изменение уровня агрессии крыс в рамках данной модели оказалось выборочным, проявляясь лишь у части экспериментальных животных. Предположительно, это изменение могло проявляться у животных, изначально склонных к проявлению межсамцовой агрессии.

Полученные данные могут быть полезными для изучения механизмов различной чувствительности

период первой атаки. В каждой группе подсчитывался процент животных, демонстрировавших признаки агрессии. Поведение животных регистрировали с помощью цифровой видеокамеры и анализировали, используя компьютерную программу RealTimer (“Открытая наука”, Россия).

Данные выражали в виде среднего и стандартной ошибки. При статистической обработке использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим posthoc анализом Fisher’s LSD test. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Предварительно при помощи теста Колмогорова-Смирнова была установлена нормальная форма распределения. Для статистического анализа использовалась программа GraphPadPrism.

Нами было показано, что процент крыс, демонстрировавших признаки агрессии, не отличался значимо ни в одной экспериментальной группе (50%, 40% и 60% после 1, 2 и 3 недели ультразвукового воздействия) относительно группы контроля (50%).

к стрессу и стресс-индуцированного повышения уровня агрессии, что может быть актуально в связи с наличием индивидуальных особенностей пациентов с диагностированной клинической депрессией, которые могут быть склонны либо не склонны к проявлению социальной агрессии [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pehrson A.L., Sanchez C. Altered γ -Aminobutyric Acid Neurotransmission in Major Depressive Disorder: a Critical Review of the Supporting Evidence and the Influence of Serotonergic Antidepressants // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2015. V. 19. № 9. P. 603–624.
2. Morozova A., Zubkov E., Strekalova T., Kekelidze Z., Storozeva Z., Schroeter C.A., Lesch K.P., Cline B.H., Chekhonin V. Ultrasound of Alternating Frequencies and Variable Emotional Impact Evokes Depressive Syndrome in Mice and Rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2016. V. 68. P. 52–63.
3. Горлова А.В., Павлов Д.А., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Динамика развития депрессивно-подобного состояния у крыс, стрессированных хроническим воздействием ультразвука переменных частот // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2017. Т. 163. № 3. С. 271–274.
4. Brudzynski S.M. Ultrasonic Calls of Rats as Indicator Variables of Negative or Positive States: Acetylcholine-dopamine Interaction and Acoustic Coding. // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 182. № 2. P. 261–73.
5. Litvin Y., Blanchard D.C., Blanchard R.J. Rat 22 kHz Ultrasonic Vocalizations as Alarm Cries. // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 182. № 2. P. 166–172.
6. Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Сторожева З.И., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Влияние излучения ультразвукового диапазона на формирование симптомов депрессии и тревожности у крыс. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012. Т. 154. № 12. С. 705–708.
7. Смулевич А.Б. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997. 155 с.
8. Meyrueix L., Durham G., Miller J., Smalley K.M., Warren J.C. Association between Depression and Aggression in Rural Women. // *J Health Dispar Res Pract.* 2015. V. 8. № 4. P. 136–144.
9. Pikó B., Pinczés T. Impulsivity — Aggression — Depression: Study of Adolescents' Problem Behavior in Light of Their Personality Traits // *Psychiatr. Hung.* 2014. V. 29. № 1. P. 48–55.
10. Koolhaas J., Coppens C., de Boer S., Buwalda B., Meerlo P., Timmermans P. The Resident-Intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress // *J. Vis. Exp.* 2013. V. 77. № 4. P. 4367.
11. Горлова А.В., Павлов Д.А., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Трехнедельная изоляция не приводит к развитию депрессивно-подобных нарушений у крыс // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2018. Т. 165. № 2. С. 140–143.
12. Павлов Д.А., Горлова А.В., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Влияние хронического действия ультразвука переменных частот на уровни агрессии и тревожности у мышей линий СВА и BALB/c. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2017. Т. 163. № 4. С. 400–403.
13. Llorca A., Malonda E., Samper P. The Role of Emotions in Depression and Aggression // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2016. V. 21. No. 5. P. 559–564.

CHRONIC EXPOSURE TO ULTRASONIC FREQUENCIES RESULTS IN SELECTIVE INCREASE OF AGGRESSION LEVEL IN RATS

A. V. Gorlova¹, D. P. Pavlov^{1,3}, V. M. Ushakova¹, E. A. Zubkov², A. Y. Morozova², Y. A. Zorkina², A. N. Inozemtsev¹, Academician of the RAS V. P. Chekhonin

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

² V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

³ The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Received November 29, 2018

We studied aggression in male Sprague-Dawley rats in a model of a depressive-like state induced by unpredictable treatment with ultrasonic waves with the frequencies of 20–45 kHz for 1, 2 or 3 weeks. We did not find any increase in the number of animals exhibiting aggression in the “Resident–intruder” test after the treatment of any chosen duration. However, the aggressive animals exposed to ultrasound exhibited increased number of attacks and their total duration as well as decreased latency of the first attack compared to the respective scores in the animals of the control group. Taking this into account, we suggest that the initial level of aggression increases in a model of ultrasonic chronic stress.

Keywords: rats, stress, aggression, ultrasound.