

0-РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

Сибирское отделение

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт цитологии и генетики

На правах рукописи

ГАЛЯМИНА АННА ГЕОРГИЕВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОЖНОСТИ В РАЗВИТИИ
СМЕШАННОГО ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА:
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

(03.03.01) «физиология»

Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:
профессор, д. б. н. Н.Н. Кудрявцева

Новосибирск - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы «Современные подходы к изучению тревожности и депрессии»	10
1.1. Тревожность.....	10
1.1.1. Определение тревожности. Разные виды тревожности.....	10
1.1.2. Моделирование тревожности на животных.....	12
1.1.3. Регуляция тревожности разными медиаторными системами.....	14
1.1.4. Терапия тревожности.....	19
1.2. Депрессия.....	22
1.2.1. Определение депрессии.....	22
1.2.2. Моделирование депрессии на животных.....	24
1.2.3. Участие разных нейромедиаторных систем в формировании депрессивного поведения.....	25
1.2.4. Терапия депрессии.....	27
1.3. Коморбидность. Тревожная депрессия.....	31
1.3.1. Понятие коморбидности.....	31
1.3.2. Коморбидность тревожности и других психических расстройств.....	33
1.3.3. Коморбидность депрессии с другими психическими заболеваниями.....	34
1.3.4. Коморбидность депрессии и тревоги в клинической и экспериментальной практике.....	36
1.3.5. Формирование тревожно-депрессивной симптоматики под влиянием хронического социального стресса... ..	41
Заключение.....	43
Глава 2. Материалы и методы	44
2.1. Экспериментальные животные.....	44

2.2. Формирование смешанного тревожно-депрессивного расстройства под влиянием хронического социального стресса.....	44
2.3. Поведенческие тесты.....	45
2.4. Фармакологическое воздействие и схемы экспериментов.....	47
2.5. Формирование тревожно-депрессивного состояния у подростков.....	48
2.6. Статистическая обработка.....	50
Глава 3. Результаты.....	51
3.1 Влияние лечебного и превентивного введения диазепама на уровень тревожности и депрессии самцов мышей.....	51
3.2. Влияние кломипрамина на смешанное тревожно-депрессивное расстройство у самцов мышей	53
3.3. Влияние хронического введения рекомбинантного интерлейкина II на тревожное и депрессивное поведение.....	60
3.4. Влияние хронического социального стресса в подростковом возрасте на формирование тревожности и депрессии.....	63
Глава 4. Обсуждение	68
Выводы.....	82
Список сокращений.....	83
Список литературы.....	84

Введение

Актуальность темы. Депрессия в современном мире является широко распространённым заболеванием (Waraich et al., 2004). Прогнозируют, что к 2020 году депрессия будет второй по распространённости причиной нетрудоспособности населения (Murray, Lopez, 1996). Тревожные расстройства также широко распространены в развитых странах и наносят значительный экономический ущерб обществу (Lepine, 2002; Olesen et al., 2012; Somers et al., 2006). Симптомы депрессии и тревожности часто сопутствуют друг другу (DSM-IV, 1994; Hiershfeld, 2001; Silverstone, von Studnitz, 2003; Stahl, 1993). Это выявлялось как в клинической практике, так и в лабораторных исследованиях. При этом показано, что сочетание тревожности и депрессии у людей медленнее поддаётся лечению, требует больших доз препаратов, увеличивает вероятность суицида и чаще приводит к развитию рецидивов (Andreescu et al., 2007; Bolton et al., 2010; Clayton et al., 1991; Gorman, 1996, обзор; Stein et al., 2001). Кроме того, существующие на сегодняшний антидепрессанты и анксиолитики, оказывают свой терапевтический эффект в ограниченном числе случаев даже при монополярном развитии тревоги или депрессии (Andersson, 1998; Aroll et al., 2005; Gorman, 2003). Поэтому изучение механизмов, лежащих в основе тревожно-депрессивной патологии, и поиск эффективной фармакологической коррекции этого заболевания является актуальной задачей. Поиск новых способов лечения смешанного тревожно-депрессивного расстройства осложняется тем, что до сих пор точно не выяснено, являются ли депрессия и тревожность разными заболеваниями, сопутствующими друг другу, или же только разными симптомами одной и той же патологии (Stahl, 1993; DSM-IV, 1994). Однако это является крайне важным для выбора адекватной терапии больных. Если тревожность и депрессия развиваются независимо друг от друга, то можно полагать, что они находятся под контролем разных нейромедиаторных систем и, следовательно, требуют фармакологической коррекции препаратами разного спектра действия. В случае если депрессия и тревожность являются лишь симптомами одной и той же патологии, то их проявление контролируется одними и теми же нейромедиаторными системами и, следовательно, фармакологическая коррекция одного из

симптомов будет приводить к нормализации другого. Создание адекватных экспериментальных моделей на животных имеет большое значение для выяснения механизмов и разработки эффективной фармакологической терапии смешанного тревожно-депрессивного расстройства.

Ранее было показано, что хронический социальный стресс, вызванный повторным опытом социальных поражений в ежедневных межсамцовых конфронтациях, приводит к развитию тревожно-депрессивного состояния у самцов мышей (Августинович и др., 2004b; Kudryavtseva et al., 1995; Kudryavtseva, Avgustinovich, 1998). Препараты, которые при хроническом введении на фоне действия социального стресса (превентивное введение) оказывали протекторный анксиолитический эффект (буспирон, тианептин, ноолит), препятствовали в дальнейшем и развитию депрессии (Avgustinovich et al., 2003; Borodin et al., 2002; Kudryavtseva, Avgustinovich, 1998), хотя, нужно отметить, антидепрессивный эффект часто был выражен довольно слабо. В то же время циталопрам, не снижавший тревожность, не оказывал и протекторного антидепрессивного действия (Кудрявцева и др., 1992). Эти данные наводили на мысль, что тревожность предшествует развитию депрессии. В то же время классический антидепрессант флуоксетин, при отсутствии влияния на тревожность, оказал продепрессивный эффект (Коваленко и др., 2007). Имипрамин при превентивном введении вызывал и анксиогенный и антидепрессивный эффекты (Kudryavtseva et al., 1991). Таким образом, все эти исследования не раскрывали характер взаимосвязи тревожности и депрессивности в структуре исследуемого расстройства и позволяли предполагать как ключевую роль тревоги в развитии депрессии, так и отсутствие взаимосвязанности этих процессов.

Цель и задачи исследования. При помощи хронического введения препаратов различного спектра действия предполагалось исследовать взаимосвязь депрессии и тревожности у самцов мышей в структуре смешанного тревожно-депрессивного расстройства, формируемого под влиянием хронического социального стресса. Исходя из этого, были поставлены следующие задачи:

:

1. Изучить изменение состояний депрессивности и тревожности у самцов мышей под влиянием бензодиазепинового анксиолитика диазепам;
2. Исследовать влияние хронического введения трициклического антидепрессанта кломипрамина на уровень депрессивности и тревожности у самцов мышей;
3. Изучить изменение уровня тревожности и депрессивности самцов мышей под влиянием хронического введения препарата ронколейкина (рекомбинантный интерлейкин 2), обладающего психотропным действием;
4. Исследовать влияние хронического социального стресса на поведение самцов мышей в подростковом возрасте и изучить его отставленные эффекты на изменение психоэмоционального состояния взрослых животных.

Научная новизна. Впервые с применением фармакологического метода (Kudryavtseva et al., 2008) предложен экспериментальный способ исследования механизмов взаимосвязи депрессии и тревожности в рамках смешанного тревожно-депрессивного расстройства, развивающегося под влиянием хронического социального стресса. При анализе клинических и экспериментальных исследований впервые выявлены возможные причины неэффективности действия анксиолитиков и антидепрессантов при коморбидности тревожных и депрессивных симптомов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведённое исследование раскрывает новые возможности экспериментального метода скрининга психотропных препаратов в условиях, приближающихся к клиническим, который позволяет выявлять протекторные свойства препаратов при превентивном введении на фоне развития болезни, лечебные свойства препаратов у животных со сформированным тревожно-депрессивным расстройством, а также эффективность препаратов на разных стадиях болезни. Понимание механизмов взаимосвязи тревожности и депрессии в рамках заболевания имеет практическое значение для подбора терапии в случае ее неэффективности. Предлагается

использование данного экспериментального подхода для скрининга новых психотропных препаратов во всех фармакологических фирмах с целью выявления механизмов их действия, а также их эффективности.

Положения, выносимые на защиту

1. Под влиянием хронически вводимых препаратов различного механизма действия при превентивном и лечебном способе введения уровни депрессии и тревожности изменялись независимо друг от друга;

2. У подростков, находившихся в условиях социального стресса, формирование тревожности и депрессии происходит различными путями;

3. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у самцов мышей с тревожно-депрессивным состоянием, сформированным под влиянием хронического социального стресса, тревожность и депрессия являются независимыми заболеваниями и требуют разной фармакологической коррекции.

Личный вклад автора. Автор сделала определяющий вклад при постановке поведенческих экспериментов на всех стадиях (формирование животных с тревожно-депрессивной патологией, введение фармакологических препаратов, тестирование поведения). Кроме того, автор обрабатывала видеозаписи поведенческих тестов и проводила статистический анализ результатов экспериментов.

Апробация работы. Представленные в работе данные обсуждались на XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2011), VII сибирском съезде физиологов (Красноярск, 2012), Международной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2013), 26th Congress of European College of Neuropsychopharmacology (Barcelona, Spain, 2013), 9th International conference on bioinformatics and genome regulation and structure/system biology (Novosibirsk, 2014)

Публикации. По результатам исследований опубликовано 11 работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, одна статья опубликована в зарубежной печати.

Статьи в журналах:

1. Смагин Д. А., **Галямина А.Г.**, Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние кломипрамина на тревожно-депрессивное состояние, вызванное хроническим социальным стрессом у самцов мышей. // Психофармакология и биологическая наркология. 2011. №1-2. С.2666-2676.

2. **Галямина А.Г.**, Смагин Д.А., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние диазепамы на смешанное тревожно-депрессивное расстройство у самцов мышей. // Российский физиологический журнал имени И.М Сеченова. 2013. Т.99. №11. С. 1240-1249.

3. Шурлыгина А.В., **Галямина А.Г.**, Мельникова Е.В., Пантелеева Н.Г., Тендитник М.В., Труфакин В. А., Кудрявцева Н.Н. Влияние ронколейкина на иммунную недостаточность и тревожно-депрессивное состояние, вызванных хроническим социальным стрессом у самцов мышей. // Российский физиологический журнал имени И.М Сеченова. 2014. Т.100. №2. С.201-214.

4. Kovalenko I.L., **Galyamina A.G.**, Smagin D.A., Kudryavtseva N.N., Enikolopov G.N. Extended Effect of Chronic Social Defeat Stress in Childhood on the Behaviors in Adulthood. // PloSone. 2014. V. 9. №3. P. e91762.

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0091762>

Тезисы конференций

1. **Галямина А.Г.** Взаимосвязь депрессии и тревожности: эффекты кломипрамина. // Материалы. XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». Новосибирский государственный университет. Новосибирск, 2011. С.9.

2. **Галямина А.Г.**, Смагин Д.А., Григорьева А.Е, Коваленко И.Л., Бондарь Н.П.,

Кудрявцева Н.Н. Взаимосвязь тревожности и депрессии в развитии тревожно-депрессивного расстройства у мышей: эффекты диазепама. // VII Сибирский съезд физиологов. Материалы съезда физиологов с международным участием. Красноярск, 2012. С.120.

3. **Галямина А.Г.**, Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Пантелеева Н.Г., Тендитник М.В., Труфакин В.А, Кудрявцева Н.Н. Влияние ронколейкина на иммунную недостаточность и тревожно-депрессивное состояние, вызванное хроническим социальным стрессом у самцов мышей. / «Фундаментальные науки - медицине – 2012». Новосибирск, 2013. С. 122-123.

4. **Galyamina A. G.**, Kovalenko I. L., Kudryavtseva N. N. Effects of chronic diazepam and clomipramine treatment on mixed anxiety/depression conditions in male mice. // 26th Congress of European College of Neuropsychopharmacology. Barcelona, Spain, 2013. S311

5. Kovalenko I. L., Smagin D. A., **Galyamina A. G.**, Kudryavtseva N. N., Enikolopov G. N. Extended effects of chronic social stress on the behaviors of adolescents in adulthood. //26th Congress of European College of Neuropsychopharmacology. Barcelona, Spain, 2013. P.005

6. **Galyamina A.G.**, Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N. Relationship between anxiety and depression in the chronic social defeat stress model: pharmacological research. // The 9th International conference on bioinformatics and genome regulation and structure/system biology. Novosibirsk, 2014. International symposium human genetics. P.20.

7. Kovalenko I.L., **Galyamina A.G.**, Smagin D.A., Michurina T.V., Enicolopov G.N., Kudryavtseva N.N. Implications of hostile environment and social instability in adolescent mice. // The 9th International conference on bioinformatics and genome regulation and structure/system biology. Novosibirsk, 2014. International symposium human genetics. P.36.

Глава 1. Обзор литературы «Современные подходы к изучению тревожности и депрессии»

1.1. Тревожность

1.1.1. Определение тревожности. Разные виды тревожности.

Тревога - переживание эмоционального дискомфорта, обусловленного ожиданием неблагоприятного развития событий и предчувствием грядущей опасности. В отличие от страха, как реакции на конкретную, реальную опасность, тревога - переживание неопределенной, диффузной, безобъективной угрозы (Мещеряков, 2004, Творогова, 2006). Тревожность включает в себя как физиологические, так и поведенческие симптомы. Физиологические симптомы включают в себя усиление сердцебиения, учащение дыхания, увеличение минутного объема циркуляции крови, повышение артериального давления, возрастание общей возбудимости, снижение порогов чувствительности. На поведенческом уровне тревога проявляется как напряжение, озабоченность, нервозность, чувство неопределенности, грядущей неудачи, невозможности принять решение (Творогова, 2006). Изначально тревога представляет собой адаптивное поведение, помогающее индивидууму избегать возможной опасности, но в определённых условиях тревожное поведение приобретает патологические черты и снижает приспособленность организма. Механизмы развития патологической тревожности до конца не изучены. В настоящее время существуют 2 точки зрения (обзор, Belzung, Griebel, 2001). Согласно одной из них, патологическая тревога отличается от нормальной только количественно и представляет собой просто чрезмерную адаптивную тревожность. По другой теории патологическая и адаптивная тревога качественно отличаются друг от друга и являются разными физиологическими состояниями. Кроме того, патологическая тревожность представляет собой гетерогенную группу расстройств, которые различаются между собой не только поведением, но и физиологическими показателями.

Международная классификация болезней (МКБ, 1994) выделяет фобические тревожные расстройства, другие тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства и посттравматическое стрессовое расстройство (МКБ, 1994, цит. по Коротков, Радюк, 1998). Фобические тревожные расстройства представляют собой группу расстройств, при которых единственным или преобладающим симптомом является боязнь определенных ситуаций, не представляющих текущей опасности. Сюда включают агорафобию, социальную фобию, специфические фобии. Под «другими тревожными расстройствами» понимают заболевания, при которых проявление тревоги является основным симптомом и не ограничивается какой-либо конкретной внешней ситуацией. В данной группе болезней отдельно выделяют паническое расстройство, характерной чертой которого являются рецидивирующие приступы резко выраженной тревоги (паники), которые не ограничены какой-либо особой ситуацией или комплексом обстоятельств и, следовательно, непредсказуемы; генерализованное тревожное расстройство (ГТР), которое представляет собой тревогу, являющуюся устойчивой и не ограниченной какими-либо особыми обстоятельствами (т.е. свободно плавающей, или "free-floating"); смешанное тревожно-депрессивное расстройство, которое диагностируется в том случае, если присутствуют одновременно и тревожность, и депрессия, но ни одно из этих состояний не является превалирующим, а степень выраженности их симптоматики не позволяет при рассмотрении каждого поставить отдельный диагноз. Если же симптомы и тревожности, и депрессии настолько выражены, что позволяют поставить отдельный диагноз каждого из этих расстройств, следует кодировать оба диагноза, и в этом случае данная рубрика не должна использоваться (МКБ-10, 1994). Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) представляет собой состояние, при котором у больного непроизвольно появляются навязчивые, мешающие или пугающие мысли (обсессии), от которых он постоянно и безуспешно пытается избавиться с помощью столь же навязчивых и утомительных действий (компульсий). Посттравматическое стрессовое расстройство проявляется в виде повторных неприятных воспоминаний о травмирующем событии, избегании ситуаций, напоминающих о нём, эмоционального обеднения и повышенной возбудимости.

Американское руководство по диагностике психических заболеваний (DSM-IV-TR) в целом выделяет такие же разновидности тревожных расстройств, как и МКБ-10 (DSM-IV-TR, 2000). Данный классификатор выделяет паническое расстройство без агорафобии, ГТР, паническое расстройство с агорафобией, агорафобию без панического расстройства, социальную фобию, специфические фобии, ОКР, острое стрессовое расстройство, тревогу, вызванную приёмом препаратов и тревогу, вызванную общими медицинскими условиями.

Необходимо отметить, что 18 мая 2013 вышла новая редакция DSM – DSM-V, согласно которой ОКР выделяется в отдельную нозологическую единицу, зато к тревожным расстройствам теперь относят тревогу, вызванную разлукой, и селективный мутизм (т.е. избирательный отказ от речи: ребёнок показывает речевые навыки в одних ситуациях, но оказывается не способен говорить в других ситуациях) (DSM-V).

Так же принято различать ситуативную тревогу (state anxiety) описываемую как временное переживание чувства тревоги в провоцирующей ситуации и базовую тревогу (trait anxiety) как особенность личности, проявляющуюся в повышенной склонности переживать тревогу (Cattell, 1966, цит. по Gros et al., 2007). В клинике для оценки личностной и ситуативной тревожности по отдельности используется тест Спилбергера (Spielberger et al., 1983). Интересно отметить, что уровни ситуативной и базовой тревожности плохо коррелируют друг с другом (Goes et al., 2009). Другие исследователи считают, что наоборот, ситуативная и базовая тревожность являются тесно взаимосвязанными, т.к. индивидуум не может всё время быть тревожным, но может чаще и сильнее проявлять тревогу по сравнению с другими индивидами (Lazarus, 1991, цит. по Ramos, 2008).

1.1.2. Моделирование тревожности на животных.

Для моделирования ситуативной и базовой тревожности у животных используются разные экспериментальные методики. Модели поведенческих расстройств, разрабатываемые на животных должны удовлетворять четырём основным критериям: 1. Сходство этиологии; 2. Сходство симптоматики (face validity); 3. Сходство нейрохимических изменений в мозге (construct validity); 4. Сходство эффектов препаратов,

применяющихся в клинике для лечения данной патологии (predictive validity). Эти критерии были предложены McKinney и Bunney (1969) для диагностики экспериментальной депрессии, но они могут быть использованы и для других психоэмоциональных расстройств.

При моделировании тревожности на животных предполагается, что модели, использующие острый стресс (как условный, так и безусловный) формируют у экспериментальных животных ситуативную тревогу (Belzung, Griebel, 2001, обзор). В качестве условного стрессового раздражителя используется электрический ток (Geller, Seifter, 1960; Molewijk et al., 1994; Pinel, Treit, 1978; Vogel et al., 1971). Здесь тревожность животного связана с испытываемым им чувством боли или физического дискомфорта. Параметрами, отражающими состояние тревожности особи, могут являться: ультразвуковая вокализация, вызванная электрическим током; время, затраченное на еду или питьё, несмотря на то, что они сопровождаются ударами тока; время, затраченное на исследование подстилки рядом с источником тока. Однако такие модели плохо соответствуют заболеванию, поскольку этиологический фактор, используемый в данных моделях, не совпадает с факторами, вызывающими тревогу в естественных условиях. Поэтому в настоящее время предпочтение отдаётся моделям, использующим острый безусловный психический стресс. Такие модели основываются на естественных для данного вида поведенческих реакциях: избегании светлых и открытых пространств в тестах приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), открытого поля, светло-тёмной камеры (Crawley, Goodwin, 1980; Hall, 1934; Lister, 1987; Rodgers, Cole, 1994). К подобным моделям можно отнести отделение детёнышей от матерей (Huot et al., 2004) или реакцию на запах хищника (McGregor et al., 2004). Так же для моделирования и измерения тревожности может использоваться социальный стресс как, например, в тесте социальных взаимодействий, при проведении которого животные попарно помещаются на незнакомую территорию, и исследуется их взаимодействие друг с другом (File, Hyde, 1978). Авторы рассматривают такие методики как модели «нормальной» или ситуативной тревожности. Базовую тревожность воспроизводят модели, использующие либо линии мышей,

селектированные по определённым признакам, либо линии мышей, нокаутных по определённым генам. Они же рассматриваются как модели патологической тревожности (Belzung, Griebel, 2001, обзор). Необходимо отметить, что для моделирования базовой тревожности можно так же использовать модель свободного исследования, при использовании которой животному предоставляется свободный выбор между исследованием новой и привычной обстановки. Показано, что при помощи этой модели можно выделить «эмоциональные» и «неэмоциональные» линии грызунов (Griebel et al., 1993). Измерение реакции животного на партнера в его домашней клетке также может служить для изучения базовой тревожности (Кудрявцева, 2002).

1.1.3. Регуляция тревожности разными медиаторными системами.

Наиболее изучено участие серотонергической, норадренергической и ГАМКергической медиаторных систем в механизмах развития тревожности у животных.

Серотонергическая регуляция тревожности. Первое упоминание о роли серотонергических механизмов в тревожном поведении относится к концу 1960-х годов (Larip, Oхenkrug, 1969). Было предположено, что тимоаналептический эффект наблюдается главным образом за счёт усиления центральных серотонергических процессов. В начале 70-х годов было замечено, что блокаторы серотониновых рецепторов оказывают анксиолитический эффект в экспериментах на животных. Соответственно, была сформулирована гипотеза о том, что активация серотонергической системы сопровождается усилением тревожности (Graeff, 2002). Кроме того, было известно, что применяемые в клинике бензодиазепиновые анксиолитики способны блокировать обратный захват серотонина, что также явилось подтверждением гипотезы о связи тревожности и активации серотонергической системы (Wise et al., 1972). В дальнейшем была предложена более сложная модель, согласно которой разные серотонергические отделы мозга по-разному были включены в контроль отдельных типов тревожности. Например, было показано, что серотонин переднего мозга (миндалины и фронтальной коры) усиливает тревогу, вызванную условными стимулами (считается аналогом

панических атак), но, в то же время, серотонин периакведуктального пространства снижает тревогу, вызванную безусловными раздражителями (считается аналогом ГТР) (Sandford et al., 2000; Graeff, 2002).

В целом же, в клинической практике серотонин продолжает рассматриваться как анксиогенный агент, а для лечения тревожности применяются препараты, снижающие активность серотонергической системы. Так, например, широко применяется в клинике селективный агонист 5-HT_{1A} рецепторов, буспирон (Gammans et al., 1992, Sramek et al., 1999). Свой анксиолитический эффект данный препарат проявляет, связываясь с ауторецепторами в нейронах ядер шва, ингибируя таким образом возбуждение нейронов, а также и синтез и утилизацию серотонина (Apter, Allen, 1999). Необходимо отметить, что для лечения тревожных расстройств применяются также и классические антидепрессанты: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Anderson, 1998, van der Linden et al., 2000), механизм действия которых основан на активации серотонергической системы, что плохо согласуется с гипотезой о повышенной активности данной системы при тревожности.

В экспериментах на животных также показано двоякое влияние на тревожность серотонергических препаратов в зависимости от состояния животного и способа введения препарата. Так, например, показан как анксиолитический эффект буспирона, ингибирующего серотонергическую систему (Августинович, Вишневецкая, 2011; Blanchard et al., 2001; Costall et al., 1988), так и его анксиогенный эффект (Августинович, Толстикова, 2012). При использовании классических серотонергических антидепрессантов, СИОЗС, также наблюдается как анксиолитический, так и анксиогенный эффект (Blanchard et al., 2001, обзор; Sanchez, Meier, 1997). Подобная тенденция сохраняется и при введении серотонергических препаратов непосредственно в мозг. Например, введение в миндалину агонистов 5-HT_{2c}-рецепторов оказывает анксиогенный эффект на поведение лабораторных животных, в то время аналогичное введение их антагонистов оказывает анксиолитический эффект (Vicente, Zangrossi, 2011). С другой стороны, введение в периакведуктальное пространство агонистов 5-HT_{2a} и 5-HT_{2c} рецепторов оказывает анксиолитический эффект,

блокируемый предварительным введением 5HT_{2A}-антагонистов (de Oliveira Sergio, 2011).

Участие серотонергической системы в регуляции тревожности подтверждается и молекулярно-генетическими исследованиями. Так, в целом, отмечается связь между полиморфизмом по гену серотонинового транспортёра и уровнем базовой тревожности у людей, хотя и отмечается, что результат может зависеть от способа измерения тревожности (Munafo et al., 2005; Shinka et al., 2004). Кроме того, есть данные, демонстрирующие связь тревожности и нарушения функционирования серотонергических рецепторов. Так, у тревожных пациентов наблюдается нарушение связывания 5HT_{1A}-рецепторов в миндалине, некоторых областях коры и ядрах шва (Lanzerberger et al., 2007), а уровень тревоги отрицательно коррелирует со степенью связывания этих рецепторов (Tauscher et al., 2001).

Показано, что у мутантных мышей, не имеющих гена серотонинового транспортёра, может наблюдаться как повышенная тревожность в тестах приподнятого крестообразного лабиринта и светло-тёмной камеры, так и отсутствие поведенческого эффекта (Holmes et al., 2003). Мыши с нокаутом по гену 5HT_{1A}-рецептора тоже демонстрировали повышенную тревожность, притом вне зависимости от генетической основы (Gross et al., 2000; Olivier et al., 2001; Parks et al., 1998).

Участие ГАМКергической системы. Другим нейромедиатором, играющим важную роль в механизмах регуляции страха и тревоги, является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Именно на активации ГАМКергической передачи основан механизм действия бензодиазепинов – классических анксиолитиков, применяющихся в клинике. Влияние бензодиазепинов на уровень тревожности у человека и животных будет рассмотрено ниже.

Бензодиазепины оказывают свой эффект, связываясь с ГАМК_A-рецепторами. В то же время роль ГАМК_B-рецепторов до конца не выяснена. Так, агонисты ГАМК_B-рецепторов в клинической практике могут, как оказывать анксиолитический эффект (Drake et al., 2003; Hinderer, 1990), так и не влиять на тревожность (Jamous et al., 1994). В экспериментах на животных данный класс препаратов тоже может либо проявлять анксиолитические

свойства (File et al., 1991; Bueno et al., 2005), либо оказываться неэффективным (Umez, 1999; Zarrindast et al., 2001). Кроме того, показан анксиогенный эффект антагонистов ГАМК_B - рецепторов и анксиолитический эффект агонистов ГАМК_A – рецепторов (Zarrindast et al., 2001). Вещества, оказывающие влияние на другие звенья ГАМКергической системы, также оказывают влияние на тревожность. Например, вещества, снижающие активность ГАМК-трансферазы (вигабатрин и вальпроат), основного фермента катаболизма ГАМК, оказывают выраженный анксиолитический эффект (Sherif, Orelan, 1995; Lang, de Angelis, 2003).

Генетические и молекулярные исследования тоже подтверждают вовлечённость ГАМКергической системы в тревожное поведение. Установлена связь между полиморфизмом по гену дегидроксилазы глутаминовой кислоты (основного фермента синтеза ГАМК) и предрасположенностью к развитию паники и фобических расстройств у детей (Smoller et al., 2001). Тем не менее, связи полиморфизма по генам субъединиц ГАМК_A-рецептора и проявлениями тревожности у людей установить не удалось (Crowe et al., 1997).

При исследовании лабораторных животных выявлено снижение уровня экспрессии разных субъединиц ГАМК_A-рецептора у высокотревожных крыс (Wang et al., 2003). Тем не менее, надо отметить, что наблюдалось и увеличение уровня экспрессии ферментов синтеза ГАМК, а также количества ГАМК у мышей с высоким уровнем тревожности. Уровень экспрессии ферментов синтеза ГАМК при этом коррелировал с уровнем тревожности, определяемой по поведению в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) (Tasan et al., 2011). Тем не менее, надо отметить, что некоторые авторы считают, что влияние ГАМКергической системы на тревожность опосредуется серотонином. Известно, что дефицит ГАМК активирует серотонергическую систему (Wise et al., 1972; Forchetti, Meek, 1981), что проявляется в повышенном уровне тревожности. Сторонники данной теории связывают анксиолитический эффект ГАМКергических препаратов, прежде всего с ингибированием серотонергической передачи (Stein et al., 1975). Возможно также, что влияние серотонергической и ГАМКергической систем на

уровень тревожности опосредуется через ингибирование дофаминергической системы (Nikolaus et al., 2010).

Норадренергическая регуляция тревожности. Некоторые исследователи не находят существенных различий в уровне норадреналина в плазме крови пациентов с тревожностью по сравнению с контролем, что отличает их от пациентов с депрессией (Kelly, Cooper, 1998). Тем не менее, адrenoблокаторы способны оказывать анксиолитический эффект, хотя их эффективность существенно ниже по сравнению с бензодиазепинами (Noyes, 1985). Известно, что блокаторы обратного захвата норадреналина оказывают положительный эффект при лечении ГТР, панических атак, социальных фобий, посттравматического стресса и ОКР (Del Osso et al., 2010, обзор).

У животных также, вероятнее всего, препараты, активирующие норадренергическую систему, оказывают анксиолитическое и антидепрессивное влияние на поведение (Itoi, Sugimoto, 2010, обзор). Известно также, что стимуляция голубого пятна (главной норадренергической структуры мозга) у обезьян приводила к развитию тревоги (Redmond et al., 1976), в то время как разрушение голубого пятна у крыс тоже оказывало анксиогенный эффект (Mason, Fibiger, 1979).

Молекулярно-генетические исследования также демонстрируют вовлеченность норадренергической системы в формирование тревожного поведения. Полиморфизм по гену β_1 -адренорецептора может оказывать влияние на уровень экстраверсии личности, оказывая, таким образом, влияние на предрасположенность к развитию социальных фобий (Stein et al., 2004). Фактором риска для развития панического расстройства является полиморфизм по гену катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) (валин в 158 положении повышает вероятность развития паники) (Domschke et al., 2007). Также показано, что полиморфизм по гену норадреналинового транспортёра может обуславливать предрасположенность к развитию панического расстройства (Buttenshon et al., 2011). Предполагается, что у таких индивидов может быть изменена активность дофаминергической или норадренергической системы в миндалине в ответ на стимулы,

вызывающие тревогу. В лабораторных исследованиях обнаружено, что гетерозиготные нокауты по гену норадреналинового транспортера, демонстрируют повышенную тревожность в тестах открытого поля и светло-тёмной камеры, хотя уровень норадреналина у таких мышей и не снижается (Fentress et al., 2013).

Кроме классических теорий, связывающих тревогу с нарушениями активности ГАМК- и моноаминергических систем, существуют данные о роли некоторых других веществ в развитии тревожного поведения. Например, в развитии тревожности определённую роль играют кинуренины. Так, уровень кинуренинов положительно коррелирует с уровнем личностной и ситуативной депрессии по шкале Гамильтона и Спилбергера (Орликов, Рыжов, 1989). Успешная терапия нормализовала так же и уровень кинуренинов. При использовании моделей тревожности на животных тоже обнаружен анксиогенный эффект кинуренинов, таких как L-кинуренин, 3-оксикинуренин и хинолиновая кислота (Lapin, 1996). Некоторые другие кинуренины наоборот оказывают анксиолитический эффект (Lapin, Politi, 1993; Lapin, 1996). Холицистокинин тоже может принимать участие в формировании тревожности у человека и животных. Например, антагонисты холицистокининовых рецепторов обладают анксиолитическим действием разной выраженности (Ларин, 2004), в то время как агонисты оказывают анксиогенный эффект (Harro et al., 1993).

1.1.4. Терапия тревожности.

Бензодиазепины. Применение бензодиазепинов при лечении тревожности. Бензодиазепины были открыты и введены в клиническую практику в конце 1950 - начале 1960-х годов. Считается, что анксиолитический эффект бензодиазепины оказывают, влияя на ГАМКергическую систему. ГАМК_A-рецепторы представляют собой канал для ионов Cl⁻, который при взаимодействии с агонистами открывается на короткое время. Взаимодействие бензодиазепинов со своими сайтами связывания на ГАМК_A-рецепторах изменяет их конформацию. В результате, при взаимодействии рецепторов со своими

агонистами, ионный канал остается открытым более длительное время (Nelson, 2009).

Бензодиазепины используются в медицинской практике для лечения тревожности с 1960-х годов. Они и по сей день используются психиатрами. Бензодиазепины оказывают быстрый анксиолитический эффект (Rickels et al., 1993; Gorman 2003, обзор), в то время как при длительном применении на значительную часть пациентов они не оказывают воздействия (Gorman 2003, обзор). Бензодиазепины оказывают лечебный эффект не для всех типов тревожных расстройств. Например, бензодиазепины эффективны при лечении социальных фобий (Gelertner et al., 1991; Davidson et al., 1993), ГТР (Rickels et al., 1993), посттравматического стресса (Braun et al., 1990; Argiropoulus et al., 2000, обзор). Необходимо отметить, что хотя при лечении панических атак используется только алпрозолам, другие бензодиазепины тоже могут оказывать лечебный эффект при паническом расстройстве (Chouinard et al., 1983). При этом бензодиазепины не эффективны при лечении специфических фобий и не применяются при лечении ОКР (Argiropoulus et al., 2000, обзор). В последнее время бензодиазепины замещаются другими препаратами при лечении различных форм тревоги. В первую очередь это связано с нежелательными побочными эффектами данного класса препаратов. Бензодиазепины вызывают сонливость, амнезию, двигательные нарушения, а также могут приводить к депрессии (Longo, Johnson, 2000; Uzun et al., 2010; Zarcone et al., 1994). Кроме того, при длительном употреблении бензодиазепинов развивается толерантность к препарату: препарат перестает оказывать лечебный эффект, исчезают также побочные эффекты (Ashton, 2005; Bateson, 2002; Costa, Guidotti, 2001). При отмене бензодиазепинов развиваются серьезные физиологические и поведенческие нарушения (синдром отмены). У таких больных вновь наблюдаются тревожность, а также появляются бред, галлюцинации, судороги, бессонница, раздражительность, изменяется чувствительность сенсорных систем (Ashton, 2004; Chouinard, 2004; Lennane, 1986).

Бензодиазепины широко применяются в экспериментах на животных. При использовании моделей, основанных на физическом стрессе, бензодиазепины оказывают анксиолитический эффект в тесте Фогеля (Ellis et al., 1990, Tatarszynska et al., 2011) и

снижают проявление стартл-рефлекса (Tizzano et al., 2002; Winslow et al., 2007), хотя есть данные, что бензодиазепины оказывают влияние на вызванное стрессом застывание, но не на сам стартл-рефлекс (Santos et al., 2005). Кроме того, данные препараты снижают поведенческие последствия острого стресса, вызванного запахом кошки (McGregor et al., 2004). Бензодиазепины снижают защитное поведение, вызванного появлением экспериментатора и его прикосновением к животному и оценку риска, вызванную предъявлением кошки или запаха кошки у крыс (Dielenberg, McGregor, 2001, обзор). У мышей бензодиазепины также снижают защитное поведение в аналогичной модели, как и у крыс (Blanchard et al., 2001, обзор; Griebel et al., 1996). Они оказывают анксиолитический эффект в классических моделях тревожности, таких как тест ПКЛ и используется в качестве положительного контроля при исследовании новых препаратов в данном тесте (Byrnes, Bridges, 2006, Carr et al., 2006, Cole, Rodgers, 1995) и в тесте светло-тёмной камеры (Both et al., 2005; Crawley, 1985; Zanoli et al., 2002). Аналогичный анксиолитический эффект обнаружен при исследовании социальных взаимодействий (File, Hyde, 1978; File et al., 2001).

Анксиолитический эффект бензодиазепины оказывают не только при центральном введении, но и при введении препарата непосредственно в мозг. Так показано, что введение мидазолама внутрь гиппокампа или миндалины усиливает исследование открытых рукавов лабиринта (Menard, Treit, 2001; Nunez-de-Souza et al., 2000). Тем не менее, есть данные, что эффект бензодиазепинов на поведение в конкретном тесте зависит от точной области миндалины, в которую вводят препарат (Pesold, Treit, 1995).

Терапия тревожности антидепрессантами. При лечении тревожности применяются также классические серотонергические антидепрессанты. При этом было показано, что неселективные блокаторы обратного захвата серотонина и норадреналина оказываются более эффективными анксиолитиками, чем селективные блокаторы норадреналина, что является подтверждением участия именно серотонергической системы в механизмах отсроченного анксиолитического эффекта антидепрессанта у людей (Bespalov et al., 2010).

В целом, можно сделать вывод, что бензодиазепиновые анксиолитики оказываются наиболее эффективными на ранних стадиях лечения, в то время как серотонергические антидепрессанты более эффективны на более поздних стадиях (Rickels et al., 1993). ТЦА применяют в клинической практике при лечении генерализованного тревожного расстройства, панических атак (Lydiard et al., 1993; Rickels et al., 1993), но они не эффективны при лечении социальных фобий (Simpson et al., 1998). СИОЗС также эффективны для терапии ГТР (Davidson et al., 2004; Hofmann, Matthew, 2008, обзор; Rickels et al., 2003). При этом СИОЗС в отличие от ТЦА оказывают терапевтический эффект и при лечении социальных фобий и ОКР (Hoffman, Matthew, 2008; Schneier, 2006; Schruers et al., 2005; Stein, et al., 2008).

При использовании моделей тревожности на животных чаще всего не удаётся выявить анксиолитические свойства антидепрессантов. Так, не было показано анксиолитического эффекта при исследовании моделей, основанных на социальном поведении (File et al., 1999) и исследовательском поведении (Borsini et al., 2002, обзор). Тем не менее, существуют данные, что антидепрессанты могут снижать тревожность в тесте светлo-тёмная камера (Bougin et al., обзор, 2002; Shimada et al., 1995). ТЦА могут оказывать терапевтический эффект при использовании моделей, основанных на физическом стрессе, таких как тест Геллера или Фогеля, только при хроническом, но не остром способе введения (Commisaric, Hill, 1995; Fontana et al., 1989). При этом ТЦА оказываются не способными оказывать терапевтический эффект на проявление стартл-рефлекса (Hijzen et al., 1995).

1.2. Депрессия.

1.2.1. Определение депрессии.

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний в современном мире. Депрессия - это психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с негативной пессимистической оценкой самого себя, своего настоящего, будущего и часто прошлого, сопровождающееся искажением мыслительных

процессов, двигательным торможением со снижением побуждения к деятельности или тревожным возбуждением (вплоть до ажитации), соматовегетативными дисфункциями, с часто присущими суицидальными тенденциями (Смулевич, 2006).

Различные медицинские классификаторы выдвигают разные диагностические критерии депрессии. Международная классификация болезней (МКБ-10, 1994) выделяет 10 симптомов депрессии. Три из них считаются основными: 1. Плохое настроение; 2. Снижение интереса к тому, что раньше доставляло удовольствие, т.е. ангедония; 3. Упадок сил и повышенная утомляемость. Кроме того, симптомами депрессии считаются: 1. Психомоторная заторможенность или возбуждение; 2. Чувство собственной бесполезности; 3. Чувство вины; 4. Мысли о самоубийстве; 5. Снижение способности сконцентрироваться; 6. Снижение половой мотивации; 7. Нарушения сна и аппетита. МКБ-10 выделяет легкую, умеренную и тяжелую формы депрессии, отличающиеся друг от друга количеством представленных симптомов. Для постановки диагноза «тяжелая депрессия» необходимо наличие 3 основных симптомов и 4 общих (МКБ-10, 1994).

В тоже время, руководство по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV, 1994) выделяет 9 симптомов депрессии: 1. Подавленное настроение; 2. Снижение интереса к деятельности, доставляющей удовольствие, и способности получать удовольствие (ангедония); 3. Значительное увеличение или снижение веса (>5% изменения за месяц); 4. Психомоторное возбуждение или торможение; 5. Бессонница или гиперсомния; 6. Повышенная утомляемость; 7. Чувство собственной бесполезности или чрезмерное чувство вины; 8. Снижение способности мыслить или сосредотачиваться; 9. Повторяющиеся мысли о смерти или суициде. Для того чтобы был поставлен диагноз «тяжелая депрессия» 5 из 9 перечисленных симптомов должны наблюдаться ежедневно в течение 2 и более недель (DSM-IV, 1994).

Также МКБ-10 и DSM-IV выделяют как отдельные формы депрессии дистимию, характеризующуюся хроническим или периодически возникающим депрессивным настроением незначительной тяжести, рекуррентное расстройство, рассматриваемое как периодически повторяющиеся приступы депрессии, а также некоторые другие формы

депрессии. Тяжелая депрессия может быть дополнительно осложнена психотическими чертами. Отдельно рассматриваются заболевания, связанные с чередованием депрессивных периодов и периодов маниакального возбуждения (циклотимия и биполярное расстройство) (МКБ-10, 1994; DSM-IV, 1994). Большое внимание в последние годы уделяется случаям сочетания тревожных и депрессивных симптомов. Это заставило выделить тревожно-депрессивное расстройство как отдельную нозологическую единицу.

1.2.2. Моделирование депрессии на животных.

В настоящее время существует большое количество экспериментальных методик, которые приводят к появлению у животных депрессивной симптоматики, что позволяет рассматривать их в качестве моделей депрессии. Ясно, что не все симптомы депрессии можно воспроизвести в моделях на животных. Невозможно смоделировать у животных чувство собственной неполноценности, мысли о самоубийстве, заниженную самооценку. Поэтому на моделях стремятся воспроизвести ангедонию, психомоторную заторможенность, потерю веса, подавленное депрессивное поведение. Депрессивноподобное поведение у животных может быть при помощи разнообразных воздействий. Модели депрессии, основанные на введении в мозг фармакологических веществ (Sigg et al., 1965) в настоящее время практически уже не используются, т. к не отвечают критериям сходства с человеческой патологией. В последнее время эффективно развиваются генетические модели, воспроизводящие симптомы депрессии (Колпаков и др., 2004, Brunelli, 2007, Sun et al., 2009, Yacoubi et al., 2003). Подобные модели позволяют исследовать генетическую предрасположенность к депрессии, а также выяснить участие отдельных звеньев нейрохимических систем в становлении депрессии. Наиболее широко применяются модели с использованием стресса, причем стресс может быть как острый (Overmier, Seligman, 1967, Porsolt et al., 1977, Steru et al., 1985), так и хронический (Katz, 1981, Willner et al., 1987). В качестве острого стресса применяют подвешивание за хвост, опускание в стакан с водой, электрический ток. Хронический стресс включает в себя чередование различных воздействий: электрический ток, водная или пищевая депривация,

белый шум и т.д. Большинство описанных моделей имеет общий существенный недостаток: стрессовые воздействия, провоцирующие развитие депрессии, не являются основными этиологическими факторами депрессии у человека. Известно, что основными факторами, провоцирующими депрессию у людей, являются социальные и психологические негативные воздействия. Поэтому предпочтительными являются те модели, которые используют для формирования патологии социальный стресс. К таким моделям относятся, например, модели социальной изоляции (Gilmer, McKinney, 2003; Grippo et al., 2008, Penza et al., 2005). Широко используются и модели, основанные на социальных поражениях, такие как модель резидент-интродер (Koolhaas et al., 1990) и модель сенсорного контакта (Kudryavtseva et al., 1991).

1.2.3. Участие разных нейромедиаторных систем в формировании депрессивного поведения.

Поскольку в настоящей работе были использованы препараты, основанные на моноаминергическом и ГАМКергическом механизме действия, то в дальнейшем будет рассмотрена вовлечённость именно этих систем в формирование депрессии

Моноаминергическая регуляция. Исследование роли моноаминергических механизмов депрессии началось в середине прошлого века. Было показано, что введение резерпина, приводящее к истощению моноаминергических депо мозга, приводит к развитию депрессии (Freis, 1954). Введение предшественника катехоламинов, L-ДОФА (Goodwin et al., 1970), напротив, оказывает антидепрессивный эффект у человека и животных. Позже было обнаружено, что ТЦА оказывают свой эффект, блокируя обратный захват норадреналина и серотонина в синаптической щели. После этого депрессию стали связывать с дефицитом моноаминергических систем и, в первую очередь, серотонергической системы (Lapin, Oxenkrug, 1969; Schildkraut, 1965). Тем не менее, данные, полученные в дальнейшем, противоречивы. Например, опубликованы как работы, в которых удалось обнаружить снижение уровня метаболитов основных моноаминов в

спинномозговой жидкости депрессивных больных, так и работы, в которых подобного снижения не обнаружено (Post, Godwin, 1978). Тем не менее, считается, что низкий уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), основного метаболита серотонина, чаще обнаруживается у пациентов, совершавших попытки суицида, хотя эти данные опровергаются тем, что низкий уровень 5-ГИУК характерен и для людей с высоким уровнем агрессивности (Linnolia et al., 1992; Roy et al., 1989). Кроме того, в головном мозге жертв суицида было обнаружено увеличение плотности 5HT₂-рецепторов, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на истощение серотонергической системы (Owens et al., 1994), а плотность 5HT_{1A}-рецепторов снижена (Sargent et al., 2000). Роль моноаминергических систем мозга в развитии депрессии подтверждается тем, что блокаторы тирозингидроксилазы, основного фермента синтеза катехоламинов, вызывают рецидивы депрессии у пациентов, получавших эффективную терапию селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина (Sjordskma et al., 1965, Shildkraut, 1965). Продепрессивный эффект показан и для блокаторов триптофангидроксилазы, катализирующей синтез серотонина (Shopdsin, 1965). Истощение запасов триптофана в плазме крови приводит к рецидивам депрессии у пациентов, получавших эффективную терапию СИОЗС. Больные, реагировавшие на СИОЗН менее чувствительны к подобной процедуре (Delgado et al., 1990, Delgado et al., 1999).

Участие ГАМКергической системы. Гамма-аминомасляная кислота тоже играет роль при формировании депрессивного поведения. Так, было отмечено снижение количества ГАМК в спинномозговой жидкости и крови депрессивных больных (Gerner et al., 1984; Kasa et al., 1982), хотя такое снижение удалось обнаружить не во всех исследованиях (Gerner et al., 1984). Кроме того, показано, что вещества, оказывающие влияние на ГАМКергическую нейротрансмиссию, способны оказывать влияние и на депрессивное поведение. Например, препараты, ингибирующие переносчик ГАМК и активирующие таким образом ГАМКергическую систему, могут оказывать антидепрессивный эффект у людей (Kaufman, 1998).

При исследовании моделей принудительного плавания также было показано снижение

ГАМКергической нейротрансмиссии в прилежащих ядрах, коре и стволе мозга (Borsini et al., 1988). При этом, агонист ГАМК_A-рецепторов мусцимол оказывает антидепрессивный эффект в тесте принудительного плавания, а их антагонист пикротоксин – продепрессивный (Poncelet et al., 1987). На модели выученной беспомощности было показано снижение количества ГАМК в мозге (Petty, Sherman, 1981). Хронический умеренный стресс также снижает количество ГАМК в гиппокампе (Gronli et al., 2007). Введение в мозг бикуклина блокирует антидепрессивный эффект дезипрамина (Sherman, Petty, 1980).

Молекулярные исследования показали, что полиморфизм по гену одной из субъединиц ГАМК-рецептора оказывается связан с проявлением депрессивного поведения (Oruc et al., 1997; Papadimitriou et al., 1998). Кроме того, показана связь полиморфизма по гену основного фермента биосинтеза ГАМК - ГАМКдекарбоксилазы с развитием депрессии или биполярного расстройства (Lundorf et al., 2005). Показано также, что некоторые резистентные к антидепрессантам формы депрессии связаны со снижением плотности ГАМК_A-рецепторов (Kosel et al., 2004).

При исследовании депрессивноподобного поведения на животных было показано снижение экспрессии генов, кодирующих некоторые субъединицы ГАМК-рецепторов (Kroes et al., 2005). В то же время введение антидепрессантов повышало экспрессию ГАМКергических рецепторов (Tanay et al., 1996; Tanay et al., 2001). Грызуны, несущие мутации в генах ГАМКергических рецепторов, проявляют некоторые черты депрессивноподобного поведения (Shen et al., 2010). Антидепрессанты оказывали терапевтический эффект у таких животных (Shen et al., 2010).

1.2.4. Терапия депрессии.

Трициклические антидепрессанты и их применение при лечении депрессии.
Трициклические антидепрессанты являются старейшим классом препаратов, используемых при лечении депрессии. Они были открыты в конце 1950-х годов совершенно случайно при исследовании седативных свойств имипрамина (Машковский, 2008). Седативный эффект оказался незначителен, но препарат оказал антидепрессивный эффект. С этого времени

ТЦА стали применять для лечения депрессии. ТЦА выделены в особый класс препаратов благодаря их общей химической структуре. Основу составляет трехчленный азотсодержащий гетероцикл, к которому присоединена боковая углеводородная цепь с метилированным атомом азота на конце (Nelson, 2009).

Надо сказать, что при одном из способов метаболизма ТЦА в печени образуется активные деметилированные метаболиты, которые обладают большей норадренергической и меньшей серотонергической активностью по сравнению с исходным препаратом (Tatsumi et al., 1997). Другим вариантом метаболизма ТЦА в печени является гидроксирование кольца. Гидроксированные метаболиты конъюгируются с белками плазмы крови, становясь при этом неактивными, и выводятся из организма (Nelson, 2009).

Антидепрессивный эффект ТЦА основан на серотонергическом механизме действия. Они блокируют обратный захват серотонина, повышая количество медиатора в синаптической щели. Серотонин действует на пресинаптические рецепторы, снижая секрецию медиатора нейроном. Но через 10-14 дней хронического введения препарата пресинаптические рецепторы десенситизируются, что приводит к восстановлению секреции серотонина до первоначального уровня. Восстановление секреции медиатора и ингибирование его обратного захвата приводит к усилению серотонергической функции, что оказывает антидепрессивный эффект (Blier, de Montigny, 1985). ТЦА способны также напрямую связываться с $5HT_{1A}$ и $5HT_2$ рецепторами. Но, кроме серотонергической активности, ТЦА блокируют также обратный захват норадреналина и дофамина, правда, с гораздо меньшей эффективностью. ТЦА также способны блокировать мускариновые, гистаминовые, адренергические α_1 -и α_1 -рецепторы, что обеспечивает физиологические эффекты препаратов (Nelson, 2009).

Применение ТЦА осложнено многочисленными побочными эффектами. У больных, принимающих ТЦА, обнаруживался бред, тремор (считается индикатором повышенного содержания препарата в крови), судороги (Дробижев, 2001; Малин, Медведев, 2002). ТЦА способны вызвать аллергические реакции и повреждения печени, например гепатит (Larrey et al., 1986). Антигистаминная активность способна вызывать, заторможенность,

повышение аппетита и, следовательно, веса (Krane et al., 2003; Nelson, 2009). Антихолинергическая активность проявляется сухостью во рту, нарушениями зрения, задержкой мочи, запорами, тахикардией (Remick, 1988). Как правило, антихолинергические эффекты крайне незначительны. Используемый в данной работе препарат кломипрамин считается самым сильным холинергическим препаратом из всех ТЦА. Значительное влияние ТЦА оказывают на сердечно-сосудистую систему. Ингибируя Na-K-АТФазу, ТЦА замедляют внутрисердечное проведение, особенно у предрасположенных к этому пациентов. Поэтому, частой причиной смерти при передозировке препарата является аритмия (Дробижев, 2001; Малин, Медведев, 2002; Машковский, 2008).

Эффективность ТЦА при лечении депрессии хорошо установлена. Более того, имипрамин является стандартным контролем во время клинических исследований новых препаратов (Nelson, 2009). Тем не менее, после появления новых типов антидепрессантов, таких как СИОЗС, применение ТЦА начинает снижаться. Хотя эффективность обоих классов препаратов при лечении депрессии достоверно не отличается (Arroll et al., 2005), считается, что СИОЗС лучше переносятся организмом и вызывают меньше побочных эффектов, хотя не все исследования подтверждают этот факт. Иногда, снижение дозы препарата помогает снизить нежелательные эффекты ТЦА. Показано, что низкие дозы ТЦА способны оказывать лечебный эффект у депрессивных пациентов и вызывают меньше побочных эффектов, по сравнению со стандартными дозами (Furukawa et al., 2002). В то же время, в особо тяжелых случаях депрессии, ТЦА (по крайней мере, amitriptyline и кломипрамин) оказываются более эффективными (Anderson, 1998). В случае депрессии, осложненной тревогой, существуют свидетельства как в пользу равной, так и в пользу пониженной эффективности ТЦА, хотя они остаются более эффективными, чем плацебо. Однако не показано, что другие классы препаратов более эффективны в случае сочетания тревоги и депрессии (Nelson, 2009).

Используемый в данной работе препарат кломипрамин применяется при лечении различных форм депрессии в России и европейских странах. Некоторые авторы считают

кломипрамин препаратом двойного действия, влияющим как на серотонергическую, так и на норадренергическую системы (Дробижев, 2008; Nelson, 2009). В то же время, другие авторы рассматривают кломипрамин совместно с СИОЗС (Levine et al., 2001). Считается, что именно с серотонергической активностью кломипрамина связана его эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (кломипрамин – наиболее эффективный ТЦА при данной патологии) (McTavish, Benfield, 1990) и депрессии, осложненной навязчивыми идеями (ананкастическая депрессия). Также назначают кломипрамин в случае различных фобий, хронических болей (McTavish, Benfield, 1990; Peters et al., 1990). Следует отметить, что норадренергическая активность препарата и возможность ее практического применения в клинике исследована достаточно слабо.

Показана эффективность ТЦА на моделях депрессии на животных. Также как и в клинических исследованиях, ТЦА используются в качестве положительного контроля, поскольку ТЦА всегда оказывают выраженный антидепрессивный эффект. Имипрамин снижает время неподвижности в тестах принудительного плавания (Galeotti et al., 2000; Griebel et al., 2002) и подвешивания за хвост у депрессивных крыс и мышей (Millan et al., 2001). При использовании модели обученной беспомощности ТЦА снижают латентное время избегания стресса (Hajszan et al., 2009) и количество неизбежаний (Tohda et al., 2010; Valentine et al., 2008). При этом ТЦА оказывают даже более быстрый эффект, чем СИОЗС (Valentine et al., 2008). Было показано, что ТЦА повышают потребление раствора сахарозы, сниженное под влиянием хронического мягкого стресса (Millan et al., 2001). Таким образом, можно сказать, что ТЦА эффективны при лечении депрессии как в исследованиях на животных, так и в клинической практике.

Применение бензодиазепинов при лечении депрессии. В клинической практике при лечении депрессии широко применяют бензодиазепины (Demyttenaere et al., 2008; Voyer et al., 2005). При этом эффективность бензодиазепинов, за исключением алпрозолама, как антидепрессивных препаратов достоверно не доказана. Существуют свидетельства как в пользу повышенной антидепрессивной эффективности бензодиазепинов по сравнению с

ТЦА, так и наоборот (Johnson, 1985). В некоторых исследованиях не было показано достоверных отличий между этими классами препаратов (Johnson, 1985). Тем не менее, есть основания предполагать, что бензодиазепины проявляют лечебный эффект только при депрессиях умеренной тяжести (Laakmann et al., 1996).

Бензодиазепины и антидепрессанты влияют на разные симптомы заболевания. Бензодиазепины эффективны при лечении таких черт депрессии как бессонница, тревога и возбуждение, а антидепрессанты - подавленного настроения (Johnson, 1985). Эти данные подтверждает то, что эффект бензодиазепинов выше при депрессиях, сочетающихся с тревожностью (Valenstein et al., 2004). Исключением является препарат алпрозолам, для которого многочисленными исследователями показана сравнимая с имипрамином антидепрессантная активность вне зависимости от наличия или отсутствия тревоги. При этом алпрозолам иногда оказывал даже более быстрый лечебный эффект по сравнению с ТЦА (Калинин, 2000). Исходя из приведенных выше фактов, некоторые авторы склоняются к тому, что наиболее эффективным может оказаться сочетание бензодиазепинов с классическими антидепрессантами (Johnson, 1985).

Особо следует отметить, несмотря на применение бензодиазепинов при лечении депрессии, считается, что препараты данного класса могут также способствовать развитию депрессии и появлению суицидальных идей (Longo, Johnson, 2000), хотя некоторые авторы оспаривают это (Johnson, 1985; Patten, 2008). Вероятно, продепрессивными свойствами обладают только высокие дозы бензодиазепинов (Smith, Salzman, 1991).

1.3. Коморбидность. Тревожная депрессия.

1.3.1. Понятие коморбидности.

Длительное время в медицинской литературе отсутствовало представление о нескольких болезнях, наблюдающихся у одного больного одновременно. Только в 1970 году А. Feinstein (Feinstein, 1970) вводит термин «коморбидность» для обозначения дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться

самостоятельно помимо текущего заболевания и отличается от него. В дальнейшем изучение проблемы коморбидности получило широкое распространение, особенно в психиатрии, где основное внимание уделялось сочетанию психических и соматических расстройств. К сожалению, в данном вопросе всегда существовала значительная терминологическая путаница, сохранившаяся и по сей день. Так, некоторые исследователи рассматривали коморбидность как наличие у одного человека более одного заболевания, а другие - только как относительный риск развития одного заболевания на фоне другого (Вёрткин и др., 2013). Они выделяли трансиндромальную, транснозологическую и хронологическую коморбидность. Первые две представляют собой наличие у одного пациента нескольких симптомов или заболеваний соответственно, связанных друг с другом патогенетически, а последняя предполагает их одновременное сосуществование. Подобная классификация существует и по сей день (Смулевич, 2001). Кроме того, в настоящее время принято выделять коморбидность как наличие одновременно с настоящим заболеванием другой болезни или медицинского состояния, связанного с ним общими патогенетическими механизмами и мультиморбидность, как сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека (Смулевич, 2001).

По другой классификации существует (Gijsen et al 2001) причинная, усложнённая, ятрогенная, неуточнённая и случайная коморбидность. Причинной коморбидностью называют поражение различных органов и систем, которое вызвано одним патогенетическим агентом. Осложнённая коморбидность развивается через определённое время как результат основного заболевания. Ятрогенная коморбидность развивается при вынужденном приёме лекарств, если заранее установлена опасность этой медицинской процедуры. В случае неуточнённой коморбидности предполагается существование общих патогенетических механизмов, но требуются дополнительные тесты для подтверждения этой гипотезы. Для случайной коморбидности подобные механизмы не установлены.

Коморбидностью также часто называют сочетание двух разных психических заболеваний. Некоторые авторы считают это недопустимым, поскольку чаще всего

неизвестно, являются ли «коморбидные заболевания» действительно разными заболеваниями или разными проявлениями одной и той же общей патологии (Maj, 2005). Этот автор считает, что подобные случаи коморбидности являются только следствием непроработанности диагностических критериев (например, DSM-IV), которые не позволяют ставить пациенту несколько диагнозов одновременно, но при этом требуют, что симптомы одного заболевания не перекрывали симптомы другого. Так же следует отметить, что, несмотря на частую постановку одновременно нескольких диагнозов, ни DSM-IV, ни МКБ-10 не включают понятия коморбидности.

1.3.2. Коморбидность тревожности и других психических расстройств.

Симптомы тревожности часто присутствуют в клинической картине других психических заболеваний. Например, ОКР наблюдается у больных шизофренией, что осложняет течение болезни (Hwang et al., 2000). Считается, что в данном случае симптомы ОКР могут, как предшествовать развитию шизофрении, так и быть одним из её проявлений или же симптомы ОКР могут развиваться в результате терапии нейролептиками (Bottas et al., 2005). У больных шизофренией так же часто отмечают наличие панических атак (19-45 % пациентов), при этом у больных, испытывающих панические атаки, симптомы шизофрении также выражены более ярко (Bayile et al., 2001, Goodwin et al., 2001). Так же у больных шизофренией обнаруживаются симптомы ГТР и различных фобий (Бобров, Павлова, 2011).

У больных эпилепсией симптомы тревожных расстройств также диагностируются чаще, чем в среднем в человеческой популяции (Telles-Zenteno et al., 2007, Piazzini et al., 2001). Тревога у эпилептических больных может наблюдаться во время припадков (иктальная тревога), предшествовать припадку (преиктальная тревога), наблюдаться после припадков (постиктальная тревога) или во время промежутков между припадками (интериктальная тревога). При этом полагают, что в последнем случае симптомы тревожности не связаны непосредственно с эпилептической активностью, и тревога может рассматриваться как отдельное от эпилепсии заболевание (Beyenburg et al., 2005).

Симптомы тревоги также отмечают у детей, больных аутизмом и синдромом

Аспергера (Gillot et al., 2001, Kim et al., 2000, Muris et al., 1998). Повышенный уровень тревожности у больных аутизмом сохраняется и во взрослом состоянии (Gillott, Standen, 2007). У больных аутизмом наблюдают ОКР, различные виды фобий, агорафобию, ГТР и панические атаки (Gillot et al., 2001, Kim et al., 2000, Muris et al., 1998, 1998, Gillott, Standen, 2007).

Также тревожность часто сочетается с алкогольной или наркотической зависимостью. При этом риск коморбидности с тревогой положительно коррелирует с выраженностью зависимости (Grant et al., 2004). Показано, что для алкогольной зависимости характерна коморбидность со всеми видами тревожных расстройств, кроме ГТР, в то время как для наркотической зависимости более характерны различные виды фобий (Merikangas, Swanson, 2010). В то же время, алкогольная и наркотическая зависимости являются факторами, предрасполагающими к развитию панического расстройства или паники в течение следующих 12 месяцев (Eaton and Key 1990; Key, Eaton 1990).

Необходимо отметить, что различные виды тревожных расстройств могут наблюдаться у одного и того же пациента. Наиболее классическим случаем можно считать сочетание агорафобии и панических атак. DSM-IV рассматривает агорафобию как одно из проявлений панического расстройства, выделяя как отдельные нозологические единицы «паническое расстройство без агорафобии» и «паническое расстройство с агорафобией». Некоторые исследователи (Bienvenu et al., 2010), впрочем, считают, что пациенты, страдающие от агорафобии, не сопровождающейся паническими атаками, на самом деле страдают от других различных типов фобий. Тем не менее, МКБ-10, рассматривает агорафобию и паническое расстройство как независимые заболевания. Агорафобия и паническое расстройство определяемые согласно критериям МКБ-10 не столь часто коррелируют друг с другом, как определяемые согласно критериям DSM-IV.

1.3.3. Коморбидность депрессии с другими психическими заболеваниями.

Антипсихотические препараты вследствие блокады дофаминергической передачи могут оказывать некоторый продепрессивный эффект. DSM-IV выделяет подобную

постпсихотическую депрессию, как депрессию, наблюдаемую только во время остаточной фазы шизофрении (Wing, Agraval, 2003). Но неизвестно, является ли подобная депрессия следствием шизофрении или представляет собой проявление симптомов, прежде скрытых шизофренией (Knights, Hirsh, 1981). Симптомы депрессии могут наблюдаться одновременно с шизофренией и могут быть скорректированы нейролептиками (Baynes et al., 2000). Чаще всего наличие депрессивных симптомов осложняет терапию шизофрении и способствует рецидивам (Johnson, 1988; Tsuang, Coryell, 1993). Шизофрения увеличивает риск развития депрессии по сравнению с общей популяцией (Buckley et al., обзор, 2009). Многие пациенты, первоначально диагностированные, как депрессивные, испытывали бред и галлюцинации (Ohayon, Shatzberg, 2002; Hafner et al, 2005). Кроме того, было обнаружено, что пациенты с шизофренией и депрессивные пациенты страдают от сходных симптомов: у обеих групп наблюдались нарушения концентрации, потеря сил и т.д. в начальный период болезни (Hafner et al., 2005)

У пациентов, страдающих эпилепсией часто наблюдаются симптомы депрессии. Разные исследователи приводят разные проценты пациентов, страдавших от обоих заболеваний одновременно. В целом, риск развития депрессии у больных эпилепсией выше, чем в среднем в популяции (Hermann et al., 2000, обзор, Telles-Zenteno et al., 2007), а для эпилепсии депрессия является наиболее частым сопутствующим заболеванием, хотя её и не всегда удается диагностировать (Kanner, Palac, 2000). На основе экспериментов на животных была предложена модель, согласно которой хроническая эпилепсия приводит к разрегулированию гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. Повышенный уровень глюкокортикоидов приводит к увеличению числа 5HT_{1A}-рецепторов в ядрах шва, что в свою очередь приводит к ингибированию серотонергической системы, что выражается в депрессивном поведении (Pineda et al., 2010).

Показано, что зависимость от психотропных препаратов увеличивает риск развития депрессивной симптоматики. Так, среди пациентов, страдающих зависимостями от 10 до 30 % испытывает депрессию во время заболевания и от 30 до 50 % - в течение жизни (Hasin et al., 2002). Депрессия в данном случае может быть как следствием приёма препарата, так

и независимым заболеванием, симптомы которого сохраняются и в отсутствии приёма препарата. Наличие коморбидной зависимости или депрессии осложняет течение первоначально диагностированного заболевания (Hasin et al., 2002; Rachbeisel et al., 1999; Salloum, Tase, 2000).

1.3.4. Коморбидность депрессии и тревоги в клинической и экспериментальной практике

Симптомы депрессии и различных тревожных расстройств часто наблюдаются вместе у одного и того же пациента (Alonso et al., 2004). При этом депрессия чаще сопровождается тревожными симптомами, чем дистимия (Merinkgas, Angst, 1995). Существует тенденция, согласно которой развитие тревожности сопутствует развитию депрессии (Orvaschel et al., 1995; Reinherz et al., 1989; Rohde et al., 1991). В то же время, другие авторы сообщают, что подобное характерно только для специфических и социальных фобий и расстройства отделения от родителей, в то время как паническое расстройство и ОКР чаще всего развиваются после наступления депрессивного эпизода (Wittchen et al., 1999).

Практикующие врачи не всегда уверены, что могут провести дифференцированную патологию этих заболеваний. Так, например, шкала опросника, применяющегося в клинике (Hospital Anxiety Depression Scale - HADS) (Zigmond, 1983), содержит подшкалу для измерения тревоги и подшкалу для измерения депрессии. Хотя, в целом считается, что данный опросник можно использовать для раздельной тревоги и депрессии, но, в действительности, обнаружена высокая корреляция между выраженностью депрессивных и тревожных симптомов (Bjelland et al., 2002), хотя и не все исследователи подтверждают этот факт (Hermann, 1997). Некоторые исследователи считают, что HADS измеряет уровень стресса в целом (Razavi et al., 1990). Шкалы Занга для оценки уровня депрессии (Zung, 1965) и уровня тревоги (Zung, 1971) содержат перекрывающиеся вопросы. Например, оба опросника содержат пункты, касающиеся учащённого сердцебиения и повышенной утомляемости, а шкала депрессии - пункты о повышенной раздражительности и беспокойстве. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton,

1960) содержит пункты «ажитация», «психическая тревога», «соматическая тревога», шкала тревоги того же автора (Hamilton, 1959) – пункт «депрессивное настроение», и обе шкалы измеряют также нарушения сна, сходные желудочно-кишечные, соматические и генитальные симптомы.

Несмотря на традиционное разделение депрессии и тревоги, в настоящее время существует такая нозологическая единица, как тревожная депрессия или тревожно-депрессивное расстройство. В таких случаях помимо депрессивных симптомов у больного наблюдаются беспокойство, панические атаки, возбуждение, ипохондрия, различные фобии, вегетативные симптомы (потливость, сухость во рту, желудочно-кишечные симптомы) (Clayton et al., 1991). Разные исследователи приводят различные проценты больных, сочетающих признаки обоих заболеваний (от 19 до 91) (Кассано, Савино, 1994; Clayton et al., 1991). Считается, что сочетание тревоги и депрессии скорее правило, чем исключение. При этом для таких случаев характерно более тяжелое протекание болезни по сравнению с другими формами этого заболевания. Пациенты с выраженными тревожными симптомами обычно имеют более высокий балл по шкале Гамильтона для депрессии: у высокотревожных пациентов более выражены депрессивное настроение, негативная самооценка, ипохондрия, невозможность сосредоточиться, бессонница, упадок сил, психомоторное возбуждение. Кроме того, высокотревожные пациенты хуже реагируют на лечение: для снятия симптомов им необходимо более длительное время, и сама болезнь, как правило, носит более тяжелый характер (Clayton et al., 1991). Тревожность способствует суицидам при депрессии (Fawcett et al., 1990). К сожалению, мы имеем слабое представление о механизмах развития смешанной тревожно-депрессивной патологии, нет надежных способов ее лечения, кроме того, в данной области существуют большие терминологические разногласия.

Долгое время не существовало разделения тревоги и депрессии. Диагноз «меланхолия» включал в себя симптомы обоих заболеваний. С начала 1970-х годов эти 2 заболевания начинают рассматриваться отдельно, а медицинские руководства, например, DSM-III не позволяют диагностировать их у одного и того же пациента. Для тревоги было предложено

эффективное лечение бензодиазепиновыми анксиолитиками, а для депрессии - трициклическими антидепрессантами. Однако в конце 1980-х годов накопилось большое количество фактов, свидетельствующих о том, что депрессия и тревога часто сочетаются друг с другом. С этого времени в медицинских руководствах появляются заболевания, одновременно характеризующиеся и депрессивными, и тревожными симптомами (Levine et al., 2001). Но характер взаимоотношений между тревогой и депрессией остается совершенно невыясненным.

Из-за того, что долгое время в клинической практике пытались разделить тревогу и депрессию, до сих пор не существует точного определения терминов «тревожная депрессия» или «тревожно-депрессивное расстройство», четких критериев, по которым можно было бы поставить тот или иной диагноз, а также надежных методов лечения конкретного варианта сочетания депрессии и тревоги. МКБ-10 называет тревожно-депрессивным расстройством заболевание, характеризующееся наличием подпороговых (не позволяющих поставить четкий диагноз тревога или депрессия) тревожных и депрессивных симптомов (МКБ-10, 1994).

DSM-IV выделяет тревожно-депрессивное расстройство как расстройство настроения с чертами дисфории длительностью не менее 1 месяца и выявлением 4х или более из следующих 10-ти симптомов: 1. Затруднения концентрации внимания; 2. нарушения сна (затрудненное засыпание, сонливость или беспокойный, не приносящий отдыха сон); 3. чувство слабости или утраты энергии; 4. раздражительность; 5. беспокойство; 6. плаксивость; 7. склонность к чрезмерным опасениям; 8. ожидание худшего; 9. безнадежность (глубокий пессимизм в отношении будущего); 10. низкая самооценка или чувство собственной бесполезности (DSM-IV, 1994).

DSM-IV рассматривает 4 основных концепции сочетания тревоги и депрессии: 1. Это разные заболевания, которые иногда сочетаются вместе; 2. Тревога и депрессия являются разными проявлениями общей вызвавшей их причины; 3. Тревога предшествует депрессии; 4. Сходство симптомов депрессии и тревоги приводит к тому, что их часто диагностируют у одного и того же пациента. Некоторые авторы считают, что тревога

может являться одним из симптомов депрессии, полностью исчезая после депрессивного эпизода (Кассано, Савино, 1994).

Разные авторы дополнительно предлагают свои варианты классификации. Так, например, выделяют тревожно-депрессивное расстройство, как заболевание, характеризующееся явно выраженными симптомами тревоги с менее выраженными симптомами депрессии. Но те же авторы называют тревожно-депрессивным расстройством заболевание с признаками тревоги и депрессии, не достигающими уровня, позволяющего четко поставить тот или иной диагноз (аналогично МКБ-10) (Stephen, 1993). У таких пациентов под влиянием стресса в дальнейшем может развиваться тревога или депрессия (как правило, в течение года это происходит с каждым пятым пациентом (Hierscfield, 2001). Другие авторы (Silverstone, von Studnitz, 2003) выделяют несколько вариантов сочетания депрессии и тревоги: 1. Тревога с подпороговыми симптомами депрессии; 2. Депрессия с подпороговыми признаками тревоги; 3. Хорошо развитые тревога и депрессия; 4. Подпороговые тревога и депрессия (аналогично тревожно-депрессивному расстройству из рассмотренной выше классификации). В данном случае не выделяются как разные заболевания тревожная депрессия и тревожно-депрессивное расстройство (Hierscfield, 2001). Другие авторы выделяют коморбидные тревогу и депрессию, как заболевание, характеризующееся равным развитием тревоги и депрессии. Депрессию с подпороговыми симптомами тревоги они называют тревожной депрессией, а заболевание с подпороговыми симптомами тревоги и депрессии - смешанным тревожно-депрессивным расстройством (Silverstone, von Studnitz, 2003).

Ясно, что подобная путаница с терминами не способствует диагностике заболеваний и их лечению в клинической практике. Кроме того, в исследовании экспериментальных моделей депрессии и тревожности непонятно, какой именно тип взаимоотношений моделируется. Соответственно, это мешает понять взаимосвязь между тревогой и депрессией, нейрохимические механизмы подобных патологических состояний и предложить наиболее адекватные для каждого случая методы лечения.

Клинические исследования показали, что классические антидепрессанты, например,

ТЦА, СИОЗС, блокаторы моноаминоксидазы А (МАО А), эффективны при лечении тревожных расстройств, таких как паника, фобии, ОКР, посттравматический синдром, ГТР. Некоторые анксиолитики оказались эффективны при лечении депрессии (Levine et al., 2001).

Исследования на животных подтверждают тесную взаимосвязь тревоги и депрессии. При разработке новых моделей депрессии тревожность тоже оказывается затронутой в той или иной степени. Так, моделирование посттравматического синдрома приводило к появлению не только тревоги в тесте открытого поля, но и депрессивно-подобного состояния в тесте принудительного плавания (Kung et al., 2010). Некоторые нокаутные линии (например, по гену диацилглицеролкиназы или по гену протеинкиназы С) демонстрируют одновременно и сниженную тревожность, и сниженные показатели депрессивности в тестах по сравнению с исходной линией (Barbier, Wang, 2009; Kakefuda et al., 2010). Однако такая связь проявляется далеко не всегда, так, самки, нокаутные по гену рецептора тиреотропного гормона демонстрируют депрессивно-подобное поведение, но не проявляют тревожности в тесте неофагии (Sun et al., 2009). Взаимосвязь тревожности и депрессии в моделях на животных так же проявляется при одновременном изменении этих эмоциональных состояний на фоне введения различных препаратов. Так, при хроническом введении кортикостерона развивается как депрессивноподобное, так и тревожноподобное поведение у самцов мышей (David et al., 2009). А хроническое введение имипрамина и флюоксетина достоверно снижает как тревожность в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта, так и депрессивность в тестах принудительного плавания и подвешивания за хвост (David et al., 2009).

Было предложено несколько гипотез, объясняющих функциональную взаимосвязь между разными, но часто сочетающимися психическими расстройствами: проявление того или иного синдрома зависит от степени и/или уровня поражения биохимических систем; нарушение работы одной биохимической системы влечет за собой дисфункцию других систем; нарушение механизмов нейрофизиологической регуляции сопровождается рядом когнитивных и поведенческих эффектов, которые, в свою очередь, приводят к изменению

функционирования следующих нейрофизиологических систем; сочетаемость психических расстройств обусловлена действием определенных генетических факторов (Кассано, Савино, 1994). Но каждая из данных гипотез требует экспериментальной проверки.

Предполагают, что главную роль в развитии тревожно-депрессивной патологии играют серотонергическая и норадренергическая системы. Так у пациентов с тревожной депрессией была обнаружена корреляция между уровнем тревоги и уровнем 5-ГИУК, а агонисты серотониновых рецепторов усиливали тревожные симптомы. Препараты, влияющие на состояние серотонергической системы (ингибиторы MAO A, ТЦА) оказывали анксиолитический и антидепрессивный эффект у пациентов с тревожной депрессией (Delini-Stula et al., 1995). В то же время ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина оказывали у этих пациентов более выраженный эффект, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, что позволяет говорить о вовлеченности норадренергической системы (Silverstone, Ravindran, 1999). Существуют также данные об изменении дофаминергической системы при тревожной депрессии и лечебном эффекте ингибиторов обратного захвата дофамина (Rampello et al., 1995). Кроме того, новые вещества, такие как антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов или вазопрессиновых рецепторов, оказали антидепрессивный и анксиолитический эффекты в поведенческих тестах на животных (Tatarczynska et al., 2011; Griebel et al., 2002).

1.3.5. Формирование тревожно-депрессивной симптоматики под влиянием хронического социального стресса.

Адекватной методикой для исследования смешанного тревожно-депрессивного состояния у животных является модель сенсорного контакта, которая была разработана в Институте цитологии и генетики СО РАН (Kudryavtseva et al., 1991), и на данный момент может быть рассмотрена как наиболее релевантная модель депрессии. Для нее было доказано соответствие всем основным критериям, предложенным для моделирования депрессии (сходство этиологии, симптоматики, нейрохимических нарушений в мозге, чувствительности к используемым в клинике антидепрессантам) (Августинович и др.,

2004b; Кудрявцева, 1999; Kudryavtseva et al., 1991). Факторами, приводящими к формированию тревожно-депрессивного расстройства, являются социальные поражения, длительное отсутствие социального успеха, негативные эмоции, постоянная тревога, вызываемая страхом быть атакованным агрессивным и сильным партнером. Физический (болевого) компонент в данной модели незначителен, то есть вызывающим депрессию фактором является социальный стресс, что соответствует этиологии депрессии у человека. После 20 дней социальных поражений в ежедневных межсамцовых конфронтациях самцы мышей линии C57BL/6J демонстрируют депрессивноподобное поведение, сходное с поведением депрессивных больных. Они снижают двигательную и исследовательскую активность, демонстрируют «поведенческое отчаяние» в тесте Порсолта, снижают предпочтение раствора сахарозы (Кудрявцева и др., 2006; Kudryavtseva et al., 1991), причем поведенческие нарушения сохраняются не менее 2 недель (Августинович и др., 2004b). Введение антидепрессантов улучшает состояние таких животных (Кудрявцева, и др., 1992; Avgustinovich et al., 2003). Также было показано сходство нейрохимических изменений в мозге депрессивных больных и мышей с депрессивноподобным поведением, полученном при помощи модели сенсорного контакта. На основании данных, полученных в нашей лаборатории, была подтверждена гипотеза о динамическом изменении состояния серотонергической системы в процессе развития депрессии (Августинович и др., 2004а). Согласно этой гипотезе, на ранних стадиях развития патологии происходит активация серотонергической системы, которая на стадии выраженной депрессии сменяется истощением.

В то же время было показано, что в условиях хронического социального стресса, вызванного поражениями в ежедневных межсамцовых конфронтациях, развитие тревожности предшествует развитию депрессии. Было показано увеличение тревожности в тесте ПКЛ и коммуникативности уже после 3-10 дней хронического социального стресса, причем повышенная тревожность сохранялась в течение 2х недель (Августинович и др., 2004b). Фармакологические эксперименты показали, что превентивное введение агониста 5HT_{1A} – рецепторов ипсапирона (Avgustinovich et al., 2003) снизило тревожность, не оказав

влияние на депрессию, что говорит о возможной независимости этих двух патологий. Однако было показано, что превентивное введение анксиолитика буспирона снижало тревожность, предотвращая в дальнейшем развитие депрессии (Avgustinovich et al., 2003). Также, если препарат не оказывал анксиолитического эффекта, как например, при введении 8-ОН-DPAT, агониста 5HT_{1A} рецепторов (Августинович, 2008), то он и не препятствовал развитию депрессии. Эти данные говорят о значимости тревоги для формирования депрессии в данной модели, однако не проливают свет на их взаимоотношения при уже сформировавшейся патологии. Введение антидепрессанта флуоксетина (СИОЗС) животным со сформированным тревожно-депрессивным состоянием оказало антидепрессивный эффект, не повлияв на тревожность (Коваленко и др., 2007), что говорит в пользу предположения о независимости тревожности и депрессии в данной модели. С другой стороны, лечебное введение энтеросорбента ноолита оказывало одновременно и антидепрессивный и анксиолитический эффект (Vorodin et al., 2002), что позволяло говорить, наоборот, о взаимосвязанности тревоги депрессии.

Заключение

Таким образом, хотя доказана роль повышенной тревожности в развитии депрессивноподобного поведения, формирующегося под влиянием хронического социального стресса, имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод о зависимости/независимости депрессивноподобного и тревожного поведения на стадии выраженной патологии. Поэтому целью данной работы было исследовать влияние препаратов различного спектра действия (как влияющих на специфические нейромедиаторные системы тревоги или депрессии, так и не оказывающих специфического воздействия на эти системы) на данные типы поведения. Однонаправленное изменение тревожного и депрессивного поведения под влиянием одного и того же препарата будет свидетельствовать о взаимосвязанности этих патологий, в то время как разнонаправленный эффект препарата или его влияние только на тревожность или депрессию будет свидетельствовать о независимости этих заболеваний в используемой модели.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Экспериментальные животные.

Эксперименты проводились на половозрелых самцах мышей линии C57Bl/6J в возрасте 2,5-3 месяцев массой 25-30 г. В возрасте 1 месяца самцы отсаживались от матерей и содержались в однополых группах по 8-10 животных в пластиковых клетках размером 36x23x12 см. Эксперименты по влиянию хронического социального стресса в подростковом возрасте проводились на самцах мышей той же линии в возрасте 1 месяца. Животные содержались в условиях вивария Института цитологии и генетики СО РАН при 12-ти часовом режиме освещения, пищу и воду получали без ограничений. Все экспериментальные процедуры с животными одобрены Комиссией по биоэтике ИЦиГ СО РАН.

2.2. Формирование смешанного тревожно-депрессивного расстройства под влиянием хронического социального стресса.

Животных с тревожно-депрессивным поведением формировали под влиянием хронического социального стресса (Kudryavtseva et al., 1991). Выровненных по массе особей из разных пометов попарно помещали в металлические экспериментальные клетки размером 28x14x10см, разделенные на два равных отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, позволявшей животным видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга (сенсорный контакт), но предотвращавшей физическое воздействие. Формирование тревожно-депрессивного поведения начинали через 3 дня, после адаптации животных к новым условиям проживания и сенсорного знакомства друг с другом. Ежедневно во второй половине дня после замены крышки клетки на прозрачное оргстекло, необходимое для наблюдения за животными и 5-ти минутной адаптации особей к новому освещению, перегородку убирали на 10 минут. Это приводило к агонистическому взаимодействию самцов. Уже в первой-второй драке выявлялись победители и побежденные. Интенсивные

атаки, если они длились больше 3 минут, прекращали, опуская перегородку. Опыт победы или поражения закреплялся в течение трех дней при агрессивных взаимодействиях с тем же противником. В последующие дни после тестирования самца, потерпевшего поражение (жертвы, побежденные мыши), пересаживали в незнакомую клетку на чужую подстилку с незнакомым агрессивным партнером за перегородкой. Самца, демонстрировавшего агрессивное поведение (агрессоры, победители), оставляли в своём отсеке. В данной работе использовались самцы мышей с тревожно-депрессивным состоянием, которое было сформировано в результате 20 дней социальных поражений (жертвы, депрессивные животные). В качестве контроля использовали самцов, помещённых на 5 дней в индивидуальные клетки для снятия эффекта групповых взаимодействий и не имевших последовательного опыта агонистических взаимодействий. Предполагается, что это наиболее оптимальный контроль в наших экспериментальных условиях, который рассматривается в качестве интактного состояния мышей (Августинович и др., 2005).

2.3. Поведенческие тесты.

Тест «Перегородка». Этот тест (Kudryavtseva, 1994) оценивает поведенческую реакцию животного на партнера в соседнем отсеке общей клетки, разделенной прозрачной перегородкой с отверстиями. Данный тест можно использовать для измерения уровня тревожности у животных (Avgustinovich et al., 1997). За 5 минут до тестирования крышка экспериментальной клетки заменялась прозрачным оргстеклом для активации животного. После этого в течение 5 минут регистрировалась реакция на знакомого партнера, после чего партнер заменялся на незнакомого и опять исследовалось поведение возле перегородки в течение 5 минут. Оценивали следующие параметры, характеризующие поведенческую активность животного: 1. Число подходов к перегородке 2. Общее время, проведенное возле перегородки, когда мышь касается ее лапами или носом, реагируя на партнера за перегородкой. Кроме того, исследовался производный параметр: среднее время возле перегородки за один подход, равный отношению общего времени,

проведённому возле перегородки к числу подходов. Для жертв знакомым партнером служил агрессор, проживавший в соседнем отсеке. Для контрольных животных знакомым партнером служил групповой самец, подсаженный в соседний отсек за сутки до тестирования. В качестве незнакомого партнера, как для жертв, так и для контрольных животных, использовались групповые самцы, подсаженные в соседний отсек непосредственно во время тестирования.

Тест приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) (Lister, 1987, Rodgers, Cole, 1994) состоит из 2 открытых (25x5x30см) и двух закрытых рукавов (25x5x30), расположенных крестообразно и приподнятых на высоту 50см от пола. Данный тест используется для оценки анксиолитических и анксиогенных свойств препаратов и потому может быть использован и для измерения уровня тревожности. Эксперимент проводился в затемненной комнате. После 5 минут активации в домашней клетке в освещенной комнате животное помещалось в лабиринт носом в закрытый рукав. За 5 минут теста регистрировали следующие параметры: число выходов в закрытые, открытые рукава и в центр в виде процента от общего числа входов и выходов; общее время, проведенное в закрытых, открытых рукавах и в центре в виде процента от общего времени тестирования; а также дополнительные параметры: число переходов из одного рукава в другой, число выглядываний из закрытых рукавов, число заглядываний под лабиринт, число вертикальных стоек и общее время аутогруминга (то есть, время, когда животное умывается или чешется). Лабиринт тщательно мыли и высушивали после каждой мыши.

Тест Порсолта. Поведение животных в этом тесте является чувствительным к действию антидепрессантов (Porsolt et al., 1977) и, как показали исследования (Kudryavtseva et al., 1991), может оценивать уровень депрессивности у самцов мышей. После 5 минут активации в домашней клетке животное помещается в стакан (внутренний диаметр 9 см, высота 20 см, температура воды $t = 25 \pm 1^\circ\text{C}$) и в течение 5 минут фиксировали общее время (с): активного плавания, в течение которого животные старались

активно выбраться из ситуации, искали выход и пассивного плавания животных: суммарного времени полной иммобильности (неподвижности) и времени, когда животное поддерживает себя на поверхности слабыми движениями одной-двух лап (дрейф). Кроме того, фиксировали латентное время демонстрации полной иммобильности, которое регистрировали в том случае, если животное находилось в этой позе не менее 5 секунд. Вода в стакане менялась после каждого животного.

2.4. Фармакологическое воздействие и схемы экспериментов.

В работе использовали бензодиазепиновый анксиолитик диазепам (торговое название «Реланиум», Польша, Польша) в дозе 0,5 мг/кг, трициклический антидепрессант кломипрамин (Sigma, США) в дозах 20 и 40 мг/кг или ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин II человека, Биотех) в дозе 5000 МЕ/кг. Препараты растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно хронически в течение 14 дней. Использовались две схемы введения препаратов – в процессе формирования тревожно-депрессивного состояния начиная с 7-го дня агонистических взаимодействий (превентивно) и лечебно – после 20 дней агрессивных взаимодействий в период прекращения конфронтаций (Kudryavtseva et al., 2008).

Диазепам представляет собой бензодиазепиновый анксиолитик. Предполагают, что терапевтический эффект препарата обусловлен модулирующим влиянием на ГАМКергическую систему (Nelson, 2009). Препарат оказывает анксиолитическое, миорелаксантное, противосудорожное и умеренно снотворное действие. Применяют при неврозах, психопатиях, шизофрении, реактивной депрессии и органических поражениях головного мозга, в том числе и для купирования психомоторного возбуждения и тревожной ажитации при указанных заболеваниях (Машковский, 2008). Доза препарата была выбрана на основе предварительных экспериментов. Препарат хронически вводили животным превентивно, на фоне агонистических взаимодействий, и лечебно, после формирования тревожно-депрессивного состояния.

Кломипрамин относится к классу трициклических антидепрессантов. От своего аналога имипрамина, который длительное время использовался как антидепрессант в клинической практике, кломипрамин отличается наличием в молекуле атома хлора. По фармакологическим свойствам также близок к имипрамину (Машковский, 2008), увеличивая содержание моноаминов в синаптической щели, путем блокады обратного нейронального захват серотонина и норадреналина (Nelson, 2009). Оказывает выраженное тимоаналептическое действие с менее выраженным, чем у имипрамина, стимулирующим компонентом. Применяют при разных формах депрессий, в том числе при глубоких, затяжных формах. Полагают, что в отличие от имипрамина, кломипрамин обычно не усиливает страха и тревоги (Машковский, 2008). Дозы препарата были подобраны в соответствии с используемыми в литературе для мышей (Drago et al, 2000; Micale et al, 2008; Ventura et al., 2002) и проверены в предварительных экспериментах. Кломипрамин вводили животным с выраженным тревожно-депрессивным состоянием после 20 дней социального стресса.

Для воздействия на иммунный статус тревожно-депрессивных животных использовали аналог интерлейкина 2 - ронколейкин, широко использующийся в клинической (Машковский, 2008) и ветеринарной (Островский и др., 2010) практике для стимулирования иммунной системы при лечении септических состояний различной этиологии и в качестве противоопухолевого препарата. Препарат стимулирует рост, дифференцирование и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток и эпидермальных клеток Лангерганса (Машковский, 2008). Препарат вводили лечебно.

Терапевтический эффект препаратов на тревожно-депрессивное состояние самцов мышей исследовали в различных поведенческих тестах при сравнении с группой аналогичных самцов, которым вводили физиологический раствор.

2.5. Формирование тревожно-депрессивного состояния у подростков

Взаимосвязь формирующегося под влиянием хронического социального стресса тревожно-депрессивного состояния была дополнительно исследована на другой модели. Здесь тревожно-депрессивное состояние формировалось у самцов-подростков. Потенциальные агрессоры – взрослые самцы мышей были помещены по одному на 5 дней в один из отсеков клетки, разделенных прозрачной перфорированной перегородкой, которая разделяет ее на 2 равных отсека. На 6-й день в свободный отсек клетки (утром) подсаживали самцов-подростков в возрасте 1 месяца. Ежедневно в период 14:00-17:00 часов стандартную крышку клетки заменяли прозрачной пластиной, и через 5 минут (период активации) убирали перегородку, что приводило к демонстрации агрессии со стороны взрослого самца. Взрослые самцы нападали, кусали и преследовали молодых самцов, которые, в свою очередь, убегали или демонстрировали защитное поведение. Если атаки со стороны взрослого самца были интенсивными или длились более 3-х минут, перегородку возвращали на место, прекращая нападения. В других случаях самцов разделяли перегородкой через 5 минут. Ежедневно в течение 14 дней каждого самца-подростка помещали в незнакомую клетку к другому взрослому агрессивному партнеру, проживавшему все время эксперимента на своей территории. Затем в последовательные три дня исследовали поведение молодых самцов в тестах «перегородка», ПКЛ и тест Порсолта.

В другой серии экспериментов с целью выявления возможных отставленных эффектов социального стресса, самцы-подростки после двух недель взаимодействия с взрослым агрессивным партнером, помещались попарно в условия комфортного проживания – с таким же самцом на 3 недели. Затем самцов рассаживали на пять дней в индивидуальные клетки для снятия групповых отношений и удобства тестирования поведения животных в тестах «перегородка», ПКЛ, тест Порсолта. В этой серии также изучали социальное поведение при взаимодействии с другим партнером своего возраста, проживавшим до этого в группе.

В качестве контроля использовали самцов-подростков, того же возраста, проживавших весь экспериментальный период по 6 особей, в основном, однопометными группами.

Перед тестированием поведения в различных тестах этих животных, как и опытных, рассаживали на 5 дней в индивидуальные клетки для снятия эффекта групповых взаимодействий и удобства поведенческого тестирования.

2.6. Статистическая обработка.

Проверка нормальности производилась при помощи критерия Шапиро-Уилкса (Shapiro-Wilks W-тест). Равенство дисперсий определялось критерием Левена (Levene test). Поскольку большинство исследованных параметров удовлетворяло гипотезе о нормальном распределении, для дальнейшего анализа использовались методы параметрической статистики: однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с фактором «группа» (контроль, самцы с введением физиологического раствора, самцы с введением препарата). Для теста "перегородка" в эксперименте с использованием кломипрамина в дозе 40 мг/кг использовался дисперсионный анализ для повторных измерений с факторами "группа" и "партнёр" ("знакомый" и "незнакомый"). Последующие сравнения между группами проводили критерием Fisher LSD или критерием Бонферрони. Поскольку большая часть параметров теста ПКЛ не удовлетворяла критериям нормального распределения, для анализа использовались методы непараметрической статистики: дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) и дальнейший анализ при помощи критерия Манна-Уитни (Mann-Witney, U-критерий).

При исследовании влияния хронического социального стресса на поведение подростков в тесте «перегородка» использовали однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений. Последующие сравнения проводили при помощи критериев Fisher LSD или Бонферрони. Для анализа данных теста ПКЛ и теста Порсолта использовали t-критерий Стьюдента.

Критическое значение уровня значимости принималось $p \leq 0.05$. Анализ данных производился с помощью программы Statistica 6.0. В экспериментальных группах было по 10-12 животных

Глава 3. Результаты

3.1. Влияние лечебного и превентивного введения диазепама на уровни тревожности и депрессивности самцов мышей.

Тест «перегородка». При исследовании эффектов превентивного введения диазепама (Рисунок 1) однофакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» (контроль, жертвы с введением физиологического раствора и жертвы с введением диазепама) на показатель числа подходов к перегородке и общего времени пребывания возле перегородки в реакции на партнера в соседнем отсеке ($F(2,30) = 19,13$; $p < 0,001$ и $F(2,30) = 12,17$; $p < 0,001$, соответственно). Сравнение групп по критерию Бонферрони выявило снижение обоих показателей поведения возле перегородки у жертв по сравнению с контролем: подходы – $p < 0,001$, у жертв с введением физиологического раствора; $p < 0,002$, с введением диазепама; общее время – $p < 0,001$, у обеих групп жертв.

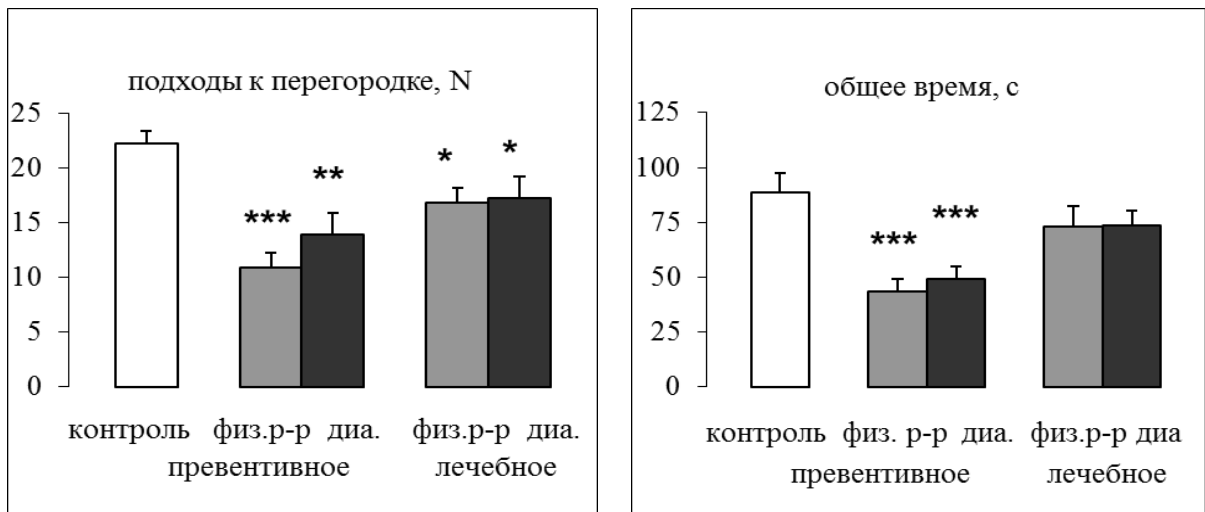


Рисунок 1. Влияние диазепама на поведение самцов мышей в тесте «перегородка» при превентивном и лечебном способах введения

* - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $p < 0,001$ по сравнению с контролем.
 физ. р-р. – физиологический раствор, диа – диазепам

При исследовании лечебного введения однофакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» на число подходов к перегородке ($F(2,34) = 4,94$; $p < 0,013$). Сравнение групп критерием Бонферрони выявило снижение числа подходов у

жертв, получавших физиологический раствор и диазепам по отношению к контролю ($p < 0,024$ и $p < 0,038$, соответственно). Статистически значимых отличий между животными, получавшими физиологический раствор и диазепам, обнаружено не было ни по одному из параметров теста при лечебном и превентивном способах введения.

Приподнятый крестообразный лабиринт. Для превентивного введения (Таблица 1) непараметрический дисперсионный анализ не выявил достоверного влияния фактора «группа» ни на один из параметров теста. Тем не менее, при дальнейшем сравнении критерием Манна-Уитни было показано, что сравнению с контролем в группе жертв с введением физиологического раствора было увеличено время аутогруминга ($p < 0,031$). Под влиянием диазепама эти различия исчезли.

Для лечебного введения непараметрический дисперсионный анализ выявил влияние фактора «группа» на число вертикальных стоек ($N = 21,1$; $p < 0,001$) и время аутогруминга ($N = 20,4$; $p < 0,001$). Дальнейшее сравнение критерием Манна-Уитни выявило статистически значимые по сравнению с контролем снижение числа вертикальных стоек ($p < 0,001$ - для обеих экспериментальных групп) и уменьшение времени аутогруминга для группы с введением физиологического раствора ($p < 0,001$) и диазепама ($p < 0,004$).

Тест Порсолта. Для превентивного введения (Рисунок 2) однофакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» на показатели латентного времени неподвижности ($F(2,33) = 9,11$; $p < 0,001$) и времени пассивного плавания ($F(2,33) = 4,24$; $p < 0,023$). Сравнение критерием Бонферрони выявило снижение латентного времени демонстрации неподвижности у обеих групп жертв по сравнению с контролем ($p < 0,05$ - с введением физиологического раствора, $p < 0,001$ - с введением диазепама). Также было обнаружено статистически значимое увеличение общего времени пассивного плавания у животных, получавших диазепам по сравнению с контролем ($p < 0,027$).

Для лечебного введения однофакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» на латентное время первой неподвижности ($F(2,34) = 16,27$; $p < 0,001$). Сравнение критерием Бонферрони показало, что у обеих групп жертв снижено

латентное время неподвижности по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий между животными, получавшими физиологический раствор и животными, получавшими диазепам, обнаружено не было ни по одному из параметров теста при лечебном и превентивном способах введения.

Таблица 1. Влияние диазепама на поведение самцов мышей в тесте ПКЛ

параметры	превентивное введение			лечебное введение	
	контроль	физ. р-р	диазепам	физ. р-р	диазепам
Закрытые рукава, N (%)	47,4 ± 1,9	61,1 ± 6,3	53,0 ± 2,4	51,7 ± 4,6	51,6 ± 2,9
Закрытые рукава, с. (%)	69,1 ± 7,5	82,1 ± 6,5	81,7 ± 5,8	85,1 ± 2,6	76,4 ± 7,2
Центр, N (%)	48,4 ± 0,7	36,6 ± 5,7	45,0 ± 1,7	45,3 ± 4,1	46,5 ± 2,1
Центр, с. (%)	25,2 ± 8,0	16,7 ± 6,0	17,4 ± 5,7	13,8 ± 2,6	22,4 ± 6,7
Открытые рукава, N (%)	4,2 ± 1,4	2,2 ± 1,3	2,0 ± 1,4	2,9 ± 1,3	1,9 ± 1,3
Открытые рукава, с. (%)	1,5 ± 0,6	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,8
Переходы, N	4,1 ± 0,8	2,2 ± 0,7	4,5 ± 1,4	4,5 ± 1,1	3,9 ± 1,0
Выглядывания, N	6,1 ± 1,3	5,2 ± 0,8	5,7 ± 0,9	4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,8
Заглядывания, N	5,0 ± 1,4	3,2 ± 1,4	2,7 ± 0,5	3,2 ± 0,8	5,2 ± 1,4
Аутогруминг, с.	12,5 ± 2,8	7,6 ± 2,0*	11,0 ± 2,5	0,3 ± 0,2***	0,1 ± 0,1**
Вертикальные стойки, N	2,0 ± 0,4	4,2 ± 0,6	3,7 ± 1,0	0,0 ± 0***	0,4 ± 0,2***

Примечание: . * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем.
физ. р-р - физиологический раствор.

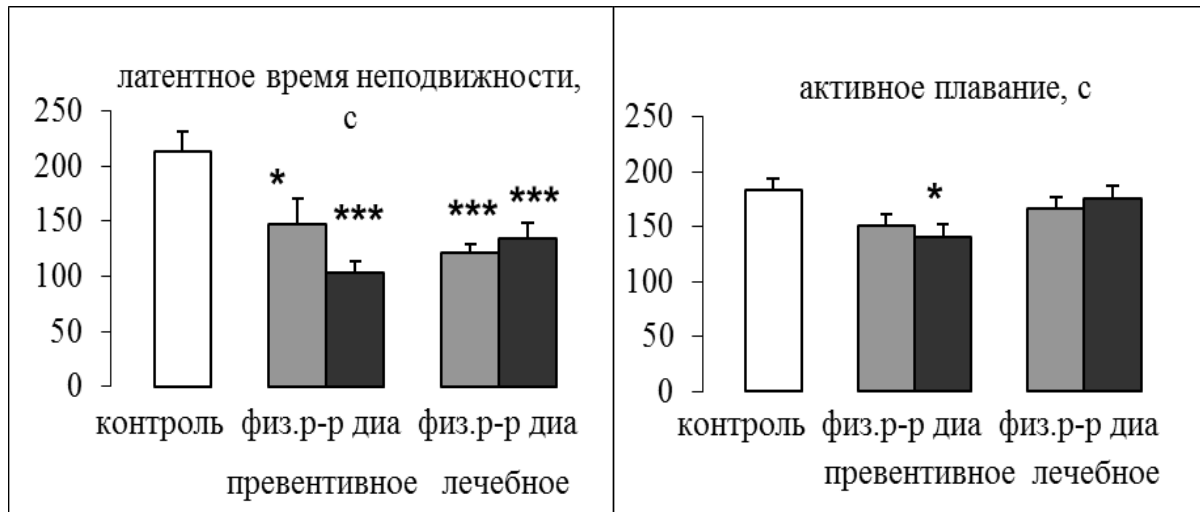


Рисунок 2. Влияние диазепама на поведение самцов мышей в тесте Порсолта при лечебном и превентивном введении.

* - $p < 0,05$ ***; $p < 0,001$ по сравнению с контролем. физ. р-р. – физиологический раствор, диа – диазепам.

3.2. Влияние кломипрамина на тревожно-депрессивное расстройство у самцов мышей.

Прежде всего, необходимо отметить, что хроническое введение кломипрамина в дозе 40 мг/кг приводило к появлению многочисленных побочных эффектов: у животных наблюдались моторные нарушения, облазила шерсть.

Тест «перегородка». Введение кломипрамина в дозе 40 мг/кг оказало значительное влияние на поведение животных в тесте «перегородка» (Рисунок 3). Дисперсионный анализ для повторных измерений выявил достоверное влияние фактора «группа» для числа подходов к перегородке и времени, проведенного возле неё ($F(2,29) = 24,34$; $p < 0,001$ и $F(2,29) = 18,28$; $p < 0,001$, соответственно). Фактор "партнёр" также оказывает статистически значимое влияние на все параметры теста: ($F(2,29) = 7,67$; $p < 0,01$ для числа подходов, $F(2,29) = 54,42$; $p < 0,001$, для общего времени возле перегородки и $F(2,29) = 28,25$). Также выявлено статистически значимое влияние взаимодействия факторов для числа подходов и времени возле перегородки ($F(2,29) = 4,55$; $p < 0,019$). Сравнения между группами критерием Fisher LSD показали снижение числа подходов (для всех случаев $p < 0,001$) и общего времени, проведенного возле перегородки ($p < 0,001$ - для животных, получавших кломипрамин, и $p < 0,002$ - для животных, получавших физиологический раствор), при реакции на знакомого партнера по сравнению с контрольными животными. У депрессивных животных с введением физиологического раствора по сравнению с контролем было снижено время, проведенное около перегородки ($p < 0,001$) в реакции на незнакомого партнера. У депрессивных животных, которым вводили кломипрамин, было снижено число подходов к перегородке и время, проведенное около нее, как по сравнению с контролем ($p < 0,001$ для обоих параметров), так и по сравнению с депрессивными животными, получавшими физиологический раствор ($p < 0,004$ - для числа подходов и $p < 0,001$ - для времени).

Сравнение реакции на знакомого и незнакомого партнера показало, что животные из всех исследованных групп увеличивают время возле перегородки ($p < 0,021$ для депрессивных животных с введением кломипрамина, $p < 0,001$ для контрольных животных и депрессивных животных с введением физиологического раствора) в реакции на незнакомого партнера по сравнению со знакомым. Кроме того, при реакции на

незнакомого партнера депрессивные животные с введением физиологического раствора увеличивали число подходов к перегородке по сравнению с реакцией на знакомого партнера ($p < 0,001$).

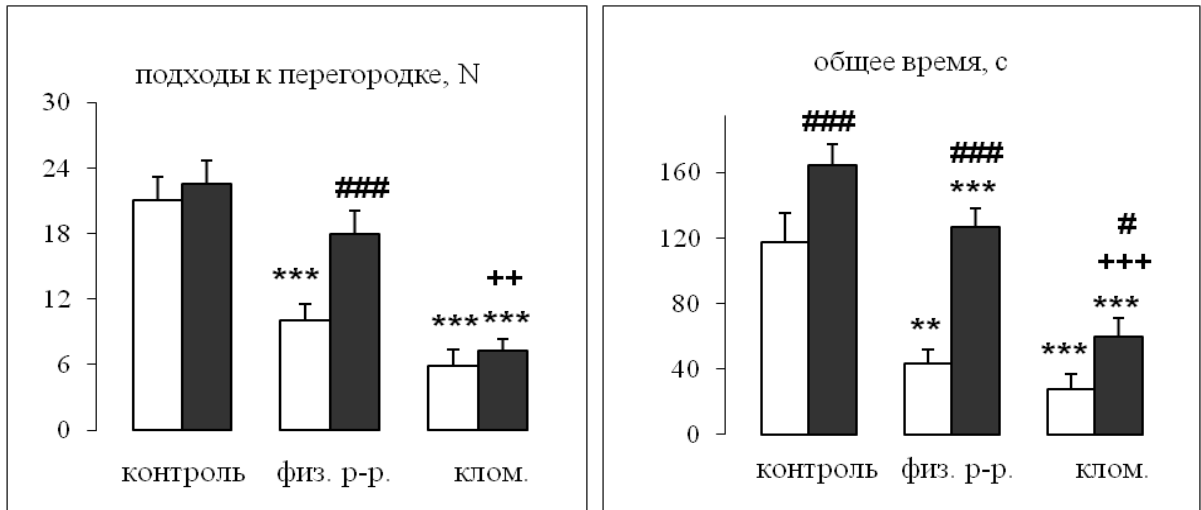


Рисунок 3. Влияние кломипрамина в дозе 40 мг/кг на поведение самцов мышей в тесте «перегородка».

Белые столбцы - реакция на знакомого партнера, чёрные столбцы - реакция на незнакомого партнера. ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ++ - $p < 0,01$; +++ - $p < 0,001$ по сравнению с введением физиологического раствора, # - $p < 0,05$; ### - $p < 0,001$ по сравнению с реакцией на знакомого партнера.

физ. р-р. - физиологический раствор, клом. – кломипрамин

При введении кломипрамина в дозе 20 мг/кг однофакторный дисперсионный анализ показал достоверное влияние фактора «группа» на число подходов к перегородке ($F(2,36) = 16,07$; $p < 0,0001$) и время, проведенное возле перегородки ($F(2,36) = 24,59$; $p < 0,001$) при реакции на знакомого партнера (Рисунок 4). Сравнение критерием Fisher LSD выявило сниженное число подходов к перегородке и время, проведенное возле нее, у депрессивных животных с введением физиологического раствора и кломипрамина по сравнению с контролем ($p < 0,001$, для всех групп). Депрессивные животные с введением кломипрамина

не отличались от животных с введением физиологического раствора ни по одному параметру поведения возле перегородки.

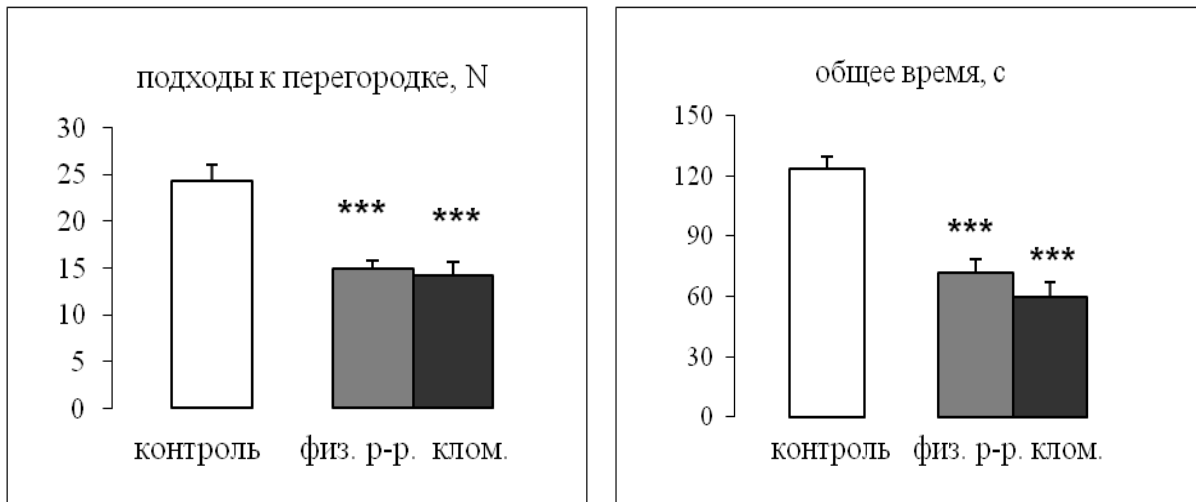


Рисунок 4. Влияние кломипрамина в дозе 20 мг/кг на поведение самцов мышей в тесте «перегородка» .

*** - $p < 0,001$, по сравнению с контролем. физ. р-р. -физиологический раствор, клон. – кломипрамин

Приподнятый крестообразный лабиринт. В эксперименте с использованием кломипрамина в дозе 40 мг/кг (Таблица 2) непараметрический анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» на параметры: время, проведенное в закрытых рукавах ($N = 7,76$; $p < 0,021$), в центре ($N = 7,34$; $p < 0,025$) и открытых рукавах ($N = 7,26$; $p < 0,026$), выходы в закрытые рукава ($N = 8,14$; $p < 0,017$), число переходов из одного рукава в другой ($N = 6,65$; $p < 0,036$), число заглядываний под лабиринт ($N = 7,71$; $p < 0,021$).

Сравнение критерием Манна-Уитни выявило снижение числа выходов в центр ($p < 0,031$) и заглядываний под лабиринт ($p < 0,05$) у животных, получавших физиологический раствор по сравнению с контролем. У животных, получавших кломипрамин по сравнению с контролем, было снижено число переходов ($p < 0,013$), число выходов в открытые рукава и в центр ($p < 0,045$ для обоих параметров), время, проведенное в центре ($p < 0,011$) и открытых рукавах ($p < 0,023$), число вертикальных стоек ($p < 0,001$) и число заглядываний под лабиринт ($p < 0,011$). При этом число выходов в закрытые рукава и время,

проведенное в них ($p < 0,009$ для обоих параметров) были увеличены по сравнению с контролем. Кроме того, по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор, у самцов, получавших кломипрамин, было снижено время, проведенное в центре ($p < 0,048$), число вертикальных стоек ($p < 0,001$), но увеличено время, проведенное в закрытых рукавах ($p < 0,046$).

Таблица 2. Влияние кломипрамина (40 мг/кг) на поведение тревожно-депрессивных самцов мышей в тесте приподнятого крестообразного лабиринта

параметры	контроль	физ.р-р.	кломипрамин
Открытые рукава, с. (%)	5,5 ± 3,0	0,8 ± 0,4	0,2 ± 0,2*
Открытые рукава, N (%)	6,8 ± 2,0	4,1 ± 1,9	1,5 ± 1,5*
Центр, с. (%)	15,1 ± 2,4	12,9 ± 2,6	7,2 ± 1,7*+
Центр, N (%)	47,4 ± 0,7	44,5 ± 1,0*	39,4 ± 4,3*
Закрытые рукава, с. (%)	79,3 ± 4,7	86,3 ± 2,6	92,6 ± 1,7**+
Закрытые рукава, N (%)	45,8 ± 2,3	51,4 ± 2,0	59,0 ± 4,9**
Выглядывания, N	6,4 ± 0,9	6,7 ± 1,1	5,4 ± 1,2
Заглядывания, N	4,7 ± 1,2	2,2 ± 0,6*	1,3 ± 0,4*
Переходы, N	4,2 ± 0,9	2,0 ± 0,6	1,2 ± 0,3*
Вертикальные стойки, N	16,4 ± 2,2	10,9 ± 1,1	4,2 ± 1,1***+++

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем; + - $p < 0,05$; +++ - $p < 0,001$ по сравнению с введением физиологического раствора.

При использовании кломипрамина в дозе 20 мг/кг (Таблица 3) непараметрический анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» для параметров: время, проведенное в открытых (N = 13,77; $p < 0,001$), закрытых рукавах (N = 14,43; $p < 0,001$) и в центре (N = 9,63; $p < 0,008$), число выходов в открытые (N = 12,18; $p < 0,002$) и закрытые рукава (N = 10,68; $p < 0,005$), и в центр (N = 6,56; $p < 0,038$), число заглядываний под лабиринт (N = 18,71; $p < 0,001$) и число переходов (N = 6,04; $p < 0,049$).

По сравнению с контролем у животных, получавших физиологический раствор и кломипрамин, было снижено время в открытых рукавах ($p < 0,002$ и $p < 0,004$, соответственно), время в центре ($p < 0,006$ и $p < 0,008$, соответственно), число выходов в открытые рукава ($p < 0,005$) и заглядываний под лабиринт ($p < 0,001$ для обеих групп), число вертикальных стоек ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно) и повышено число

выходов в закрытые рукава ($p < 0,005$ и $p < 0,01$ соответственно) и время, проведенное в них ($p < 0,001$). Кроме того, у животных, получавших физиологический раствор, было снижено число переходов ($p < 0,028$) по сравнению с контролем. У кломипраминовых мышей было снижено число выходов в центр ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и число вертикальных стоек ($p < 0,05$) по сравнению с физрастворной группой. Других различий между животными, получавшими кломипрамин и физиологический раствор, обнаружено не было.

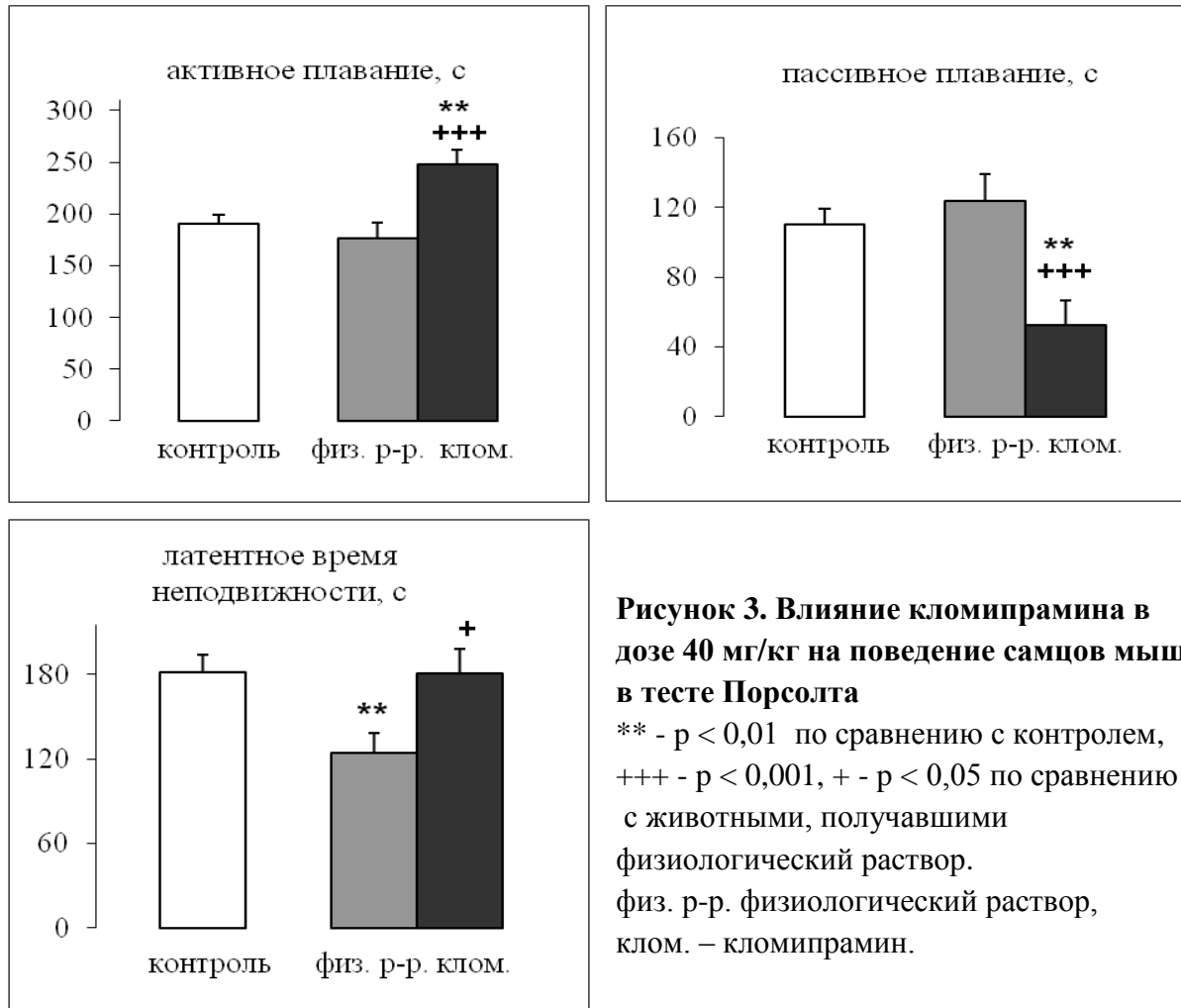
Таблица 3. Влияние кломипрамина (20 мг/кг) на поведение тревожно-депрессивных самцов мышей в тесте приподнятого крестообразного лабиринта.

параметры	контроль	физ.р-р.	кломипрамин
Открытые рукава, с. (%)	6,7 ± 1,8	0,4 ± 0,2**	0,6 ± 0,4**
Открытые рукава, N (%)	12,4 ± 2,5	2,6 ± 1,5**	2,2 ± 1,2**
Центр, с. (%)	17,5 ± 2,3	8,4 ± 1,6**	8,7 ± 1,7**
Центр, N (%)	49,2 ± 0,5	49,6 ± 0,6	50,7 ± 0,4*
Закрытые рукава, с. (%)	75,7 ± 2,9	91,2 ± 1,7***	90,8 ± 2,0***
Закрытые рукава, N (%)	38,4 ± 2,5	47,8 ± 1,1**	47,1 ± 1,4**
Входы/выходы, N	23,6 ± 3,4	10,1 ± 2,1**	10,7 ± 2,0**
Выглядывания, N	4,7 ± 0,6	3,8 ± 0,8	4,9 ± 0,8
Заглядывания, N	6,5 ± 1,2	0,8 ± 0,3***	1,2 ± 0,5***
Переходы, N	5,5 ± 1,1	2,2 ± 0,9*	2,8 ± 0,8
Вертикальные стойки, N	15,6 ± 1,7	8,9 ± 2,0*	4,3 ± 1,0***+

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем; + - $p < 0,05$; +++ - $p < 0,001$ по сравнению с введением физиологического раствора.

Тест Порсолта. При исследовании эффектов кломипрамина в дозе 40 мг/кг (Рисунок 5) однофакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» для параметров латентное время первого зависания ($F(2,31) = 5,06$; $p < 0,013$), время пассивного плавания ($F(2,31) = 7,82$; $p < 0,002$), время активного плавания ($F(2,31) = 7,90$; $p < 0,002$). Сравнение критерием Fisher LSD выявило снижение латентного времени неподвижности у депрессивных животных с введением физиологического раствора по сравнению с контролем ($p < 0,01$). У депрессивных животных с введением кломипрамина латентное время неподвижности было выше по сравнению с животными, получавшими

физиологический раствор ($p < 0,05$) и не отличалось от такового у контроля. Введение кломипрамина привело к снижению общего времени плавания и увеличению времени активного плавания как по сравнению с контрольными животными ($p < 0,01$, для обоих параметров) так и по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор ($p < 0,001$ для обоих параметров).



При исследовании эффектов кломипрамина в дозе 20 мг/кг (Рисунок 6) однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние фактора «группа» на параметр латентное время неподвижности на уровне тенденции ($F(2,39) = 2,56$; $p < 0,09$). Дальнейший анализ критерием Fisher LSD выявил сниженное латентное время иммобильности у группы с введением физиологического раствора ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Других

достоверных отличий между группами обнаружено не было.

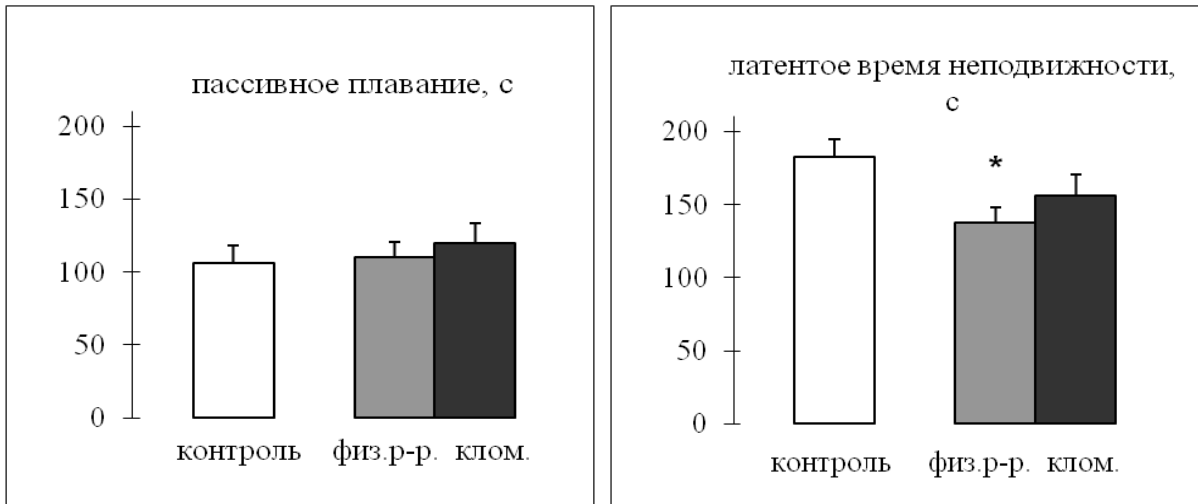


Рисунок 6. Влияние кломипрамина в дозе 20 мг/кг на поведение самцов мышей в тесте Порсолта.

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем. физ. р-р. физиологический раствор, клом. - кломипрамин

3.3. Влияние хронического введения рекомбинантного интерлейкина II человека на тревожное и депрессивное поведение.

Тест «перегородка». ANOVA выявил достоверное влияние (Рисунок 7) фактора «группа» для параметров числа подходов ($F(2,31) = 3,21; p < 0,05$), и общее время реакции ($F(2,31) = 8,28; p < 0,001$) партнера. Попарные сравнения показали сниженные параметры числа и времени пребывания возле перегородки у депрессивных животных после введения ронколейкина по сравнению с интактным состоянием ($p < 0,035$ и $p < 0,001$, соответственно) и с животными с введением физиологического раствора ($p < 0,039$ и $p < 0,002$, соответственно).

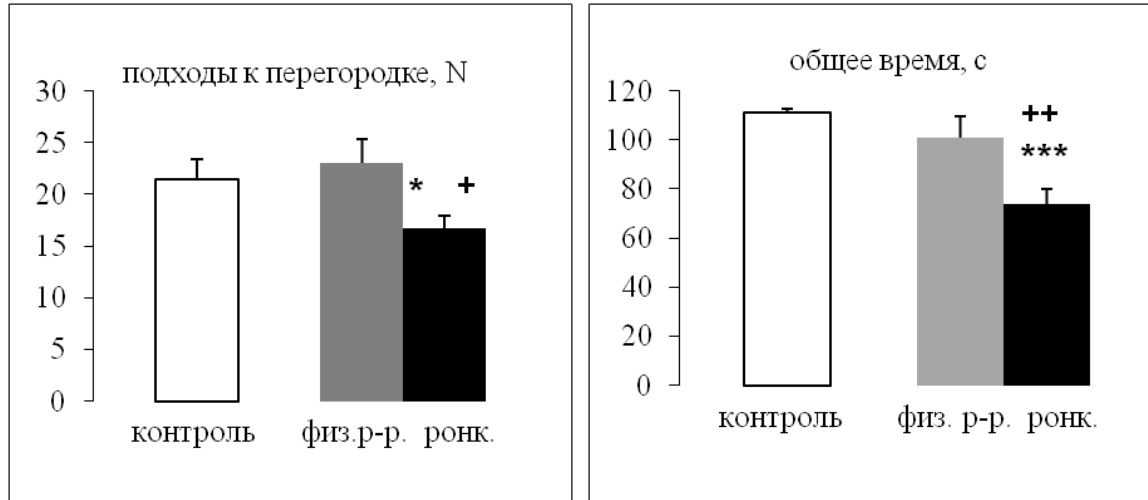


Рисунок 7. Влияние ронколейкина на поведение самцов мышей в тесте «перегородка»

*- $p < 0,05$; ***- $p < 0,001$ по сравнению с контролем; + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$, по сравнению с животными, с введением физиологического раствора.

физ. р-р – физиологический раствор, ронк – ронколейкин.

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт». Непараметрический дисперсионный анализ выявил достоверное влияние фактора «группа» на время, проведённое в закрытых рукавах ($N = 6,73$; $p < 0,035$) и центре лабиринта ($N = 6,55$, $p < 0,038$). Также было обнаружено влияние фактора на число заглядываний под лабиринт ($N = 5,96$; $p < 0,05$).

Попарное сравнение групп критерием Манна-Уитни выявило, что у животных, получавших ронколейкин, достоверно меньше время, проведённое в центре лабиринта ($p < 0,010$), и достоверно больше время, проведённое в закрытых рукавах ($p < 0,010$), по сравнению с контрольной группой (Таблица 4). У животных, получавших физиологический раствор, обнаружены сходные изменения на уровне тенденции ($p < 0,071$ и $p < 0,061$, соответственно). Также было показано, что животные из обеих экспериментальных групп достоверно меньше заглядывают под лабиринт по сравнению с контрольными особями ($p < 0,042$ - для группы с введением физиологического раствора и $p < 0,037$ - для группы с введением ронколейкина). Статистически значимых отличий между животными, получавшими физиологический раствор и ронколейкин, обнаружено не было.

Таблица 4. Влияние ронколейкина на поведение самцов мышей в тесте приподнятого крестообразного лабиринта.

параметры	контроль	физ. р-р.	ронколейкин
Открытые рукава, с. (%)	1,97 ± 1,59	0,21 ± 0,21	0,00 ± 0,00
Открытые рукава, N (%)	1,88 ± 1,26	0,45 ± 0,45	0,00 ± 0,00
Центр, с. (%)	11,24 ± 2,78	5,18 ± 1,75	2,97 ± 0,53 **
Центр, N (%)	50,52 ± 0,35	50,91 ± 0,91	50,00 ± 0,00
Закрытые рукава, с.(%)	86,79 ± 3,68	94,61 ± 1,90	97,03 ± 0,53 **
Закрытые рукава, N (%)	47,60 ± 1,39	48,64 ± 0,97	50,00 ± 0,00
Выглядывания, N	5,64 ± 1,15	4,55 ± 0,78	4,91 ± 0,69
Заглядывания, N	2,00 ± 0,54	0,55 ± 0,21 *	0,55 ± 0,25 *
Переходы, N	4,36 ± 0,64	2,27 ± 0,82	2,64 ± 1,07

Примечание: *- $p < 0,05$,;**- $p < 0,01$ по сравнению с контролем

Тест Порсолта. ANOVA выявил достоверное влияние фактора «группа» при введении ронколейкина (Рисунок 8) для параметров: латентное время демонстрации первой неподвижности ($F(2,31) = 6,04$; $p < 0,006$), число эпизодов активного плавания ($F(2,31) = 3,30$; $p < 0,05$), а также влияние, не достигавшее уровня статистической значимости, на пассивное плавание ($F(2,31) = 2,91$; $p < 0,07$). Попарные сравнения показали, что по сравнению с контрольными животными латентное время первой неподвижности у животных с введением физиологического раствора было меньше ($p < 0,002$), а время пассивного плавания больше ($p < 0,022$).

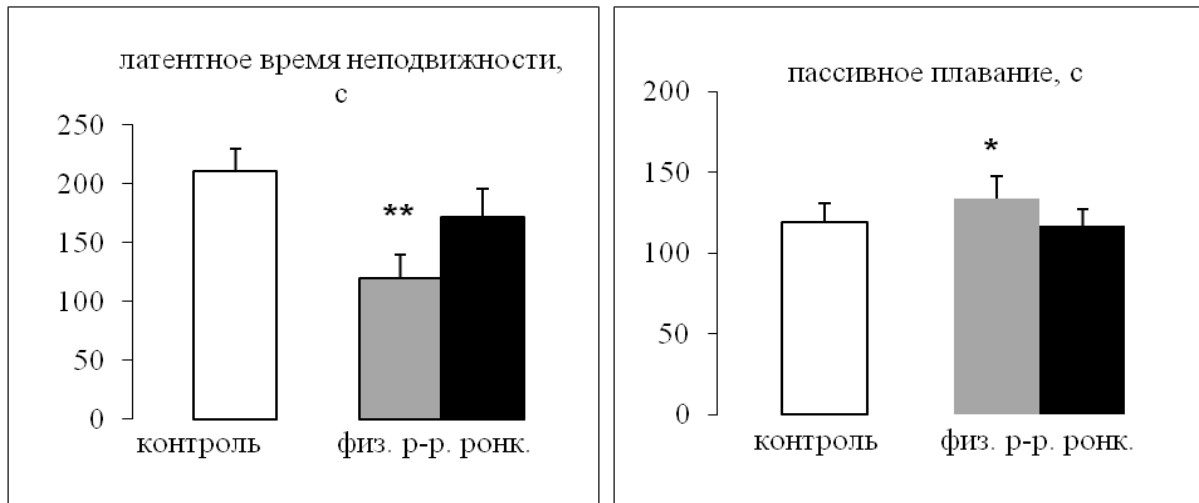


Рисунок 8. Влияние ронколейкина на поведение самцов мышей в тесте Порсолта
 *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем. физ. р-р – физиологический раствор, ронк – ронколейкин

3.4. Влияние хронического социального стресса в подростковом возрасте на формирование тревожности и депрессии.

Исследование уровня тревожности и депрессивности непосредственно после окончания действия стресса. В первые дни эксперимента у подростков сохранялся высокий интерес к взрослому партнеру при открытии перегородки. Подростки подходили, обнюхивали, следовали за взрослым самцом, даже после его нападения. У 10 из 12 подростков гнезда после открытия крышки клетки находились возле перегородки, что говорит об отсутствии страха и о стремлении общаться со взрослым партнером. Через 14 дней стрессирующего воздействия подростки переставали проявлять интерес к взрослому самцу во время активации теста, и гнезда у всех подростков располагались в противоположном от перегородки углу клетки, стрессовые воздействия были прекращены и животных исследовали в поведенческих тестах. Поведенческие тесты выявили существенное изменение в психоэмоциональном состоянии подростков.

Тест «перегородка». Однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений выявил статистически значимое влияние факторов «группа» (интактные, стрессированные подростки) и «партнёр» (знакомый, незнакомый) на общее время, проведённое возле

перегородки ($F(1, 22) = 47,62$; $p < 0,001$ и $F(1,22) = 40, 66$; $p < 0,001$, соответственно); и среднее время за один подход ($F(1, 22) = 19,22$; $p < 0,001$ и $F(1,22) = 10,87$; $p < 0,003$). Кроме того, было выявлено достоверное влияние взаимодействия факторов на среднее время за один подход ($F(1,22) = 4,77$; $p < 0,04$) и на число подходов ($F(1,22) = 6,31$; $p < 0,02$).

Дальнейшее сравнение критерием Fisher LSD показало (Рисунок 9), что при реакции на незнакомого партнёра по сравнению с реакцией на знакомого снижается число подходов к перегородке у контрольных животных ($p < 0,03$), но увеличивается общее время, проведенное возле перегородки ($p < 0,001$) у обеих экспериментальных групп. Кроме того, у контрольных животных увеличивается среднее время за один подход ($p < 0,001$). Кроме того, при реакции на незнакомого партнёра у стрессированных подростков уменьшено среднее время за один подход по сравнению с контролем ($p < 0,001$). У стрессированных подростков снижается время, проведённое возле перегородки при реакции на знакомого ($p < 0,001$) и незнакомого партнёра ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными животными.

Приподнятый крестообразный лабиринт. Сравнение t-критерием Стьюдента показало, что по сравнению с контролем у стрессированных подростков было увеличено число выходов в закрытые рукава ($p < 0,04$) (Таблица 5). В то же время у них было снижено число заглядываний под лабиринт ($p < 0,004$), число выходов в открытые рукава ($p < 0,02$) и время, проведённое в открытых рукавах ($p < 0,03$).

Тест Порсолта. Сравнение критерием Стьюдента показало, что у стрессированных животных есть тенденция к увеличению времени пассивного плавания по сравнению с контрольными животными ($p < 0,07$) (Рисунок 10). Статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

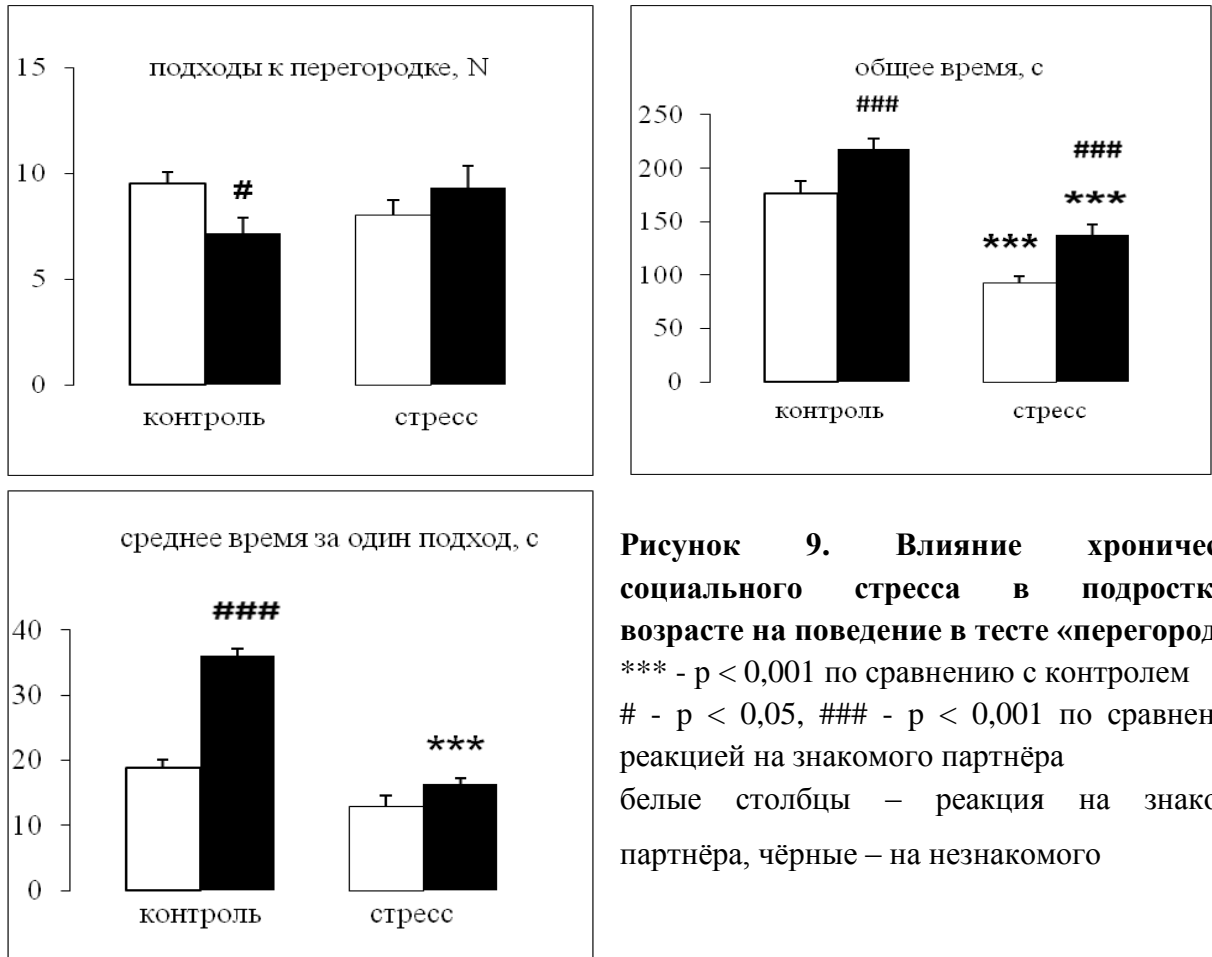


Рисунок 9. Влияние хронического социального стресса в подростковом возрасте на поведение в тесте «перегородка»
 *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем
 # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$ по сравнению с реакцией на знакомого партнёра
 белые столбцы – реакция на знакомого партнёра, чёрные – на незнакомого

Таблица 5. Влияние хронического социального стресса в подростковом возрасте на поведение в тесте приподнятого крестообразного лабиринта

параметры	контроль	стресс
Открытые рукава, N (%)	8,7 ± 2,0	2,9 ± 0,9*
Открытые рукава, с. (%)	4,5 ± 1,4	1,1 ± 0,3*
Центр, N (%)	48,8 ± 0,6	44,9 ± 2,3
Центр, с. (%)	18,0 ± 2,3	8,5 ± 1,8
Закрытые рукава, N (%)	42,5 ± 2,2	52,2 ± 2,6*
Закрытые рукава, с. (%)	77,5 ± 2,5	90,4 ± 2,1
Переходы, N	7,5 ± 0,8	8,4 ± 2,0
Выглядывания, N	9,4 ± 1,5	10,8 ± 1,6
Заглядывания, N	8,3 ± 1,8	3,5 ± 1,0**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

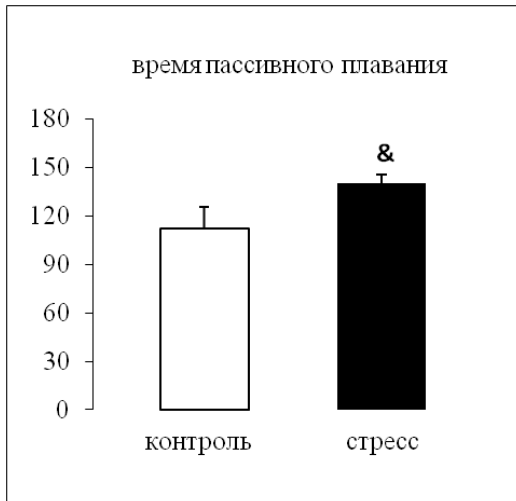


Рисунок 10. Влияние хронического социального стресса на поведение подростков в тесте Порсолта.

& - $p < 0,1$ по сравнению с контролем.

Исследование влияния тревожности и депрессии после периода отдыха.

Тест «перегородка». Однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений ANOVA выявил статистически значимое влияние фактора «партнёр» на общее время возле перегородки ($F(1, 21) = 45,07; p < 0,001$). При реакции на незнакомого партнёра (Таблица 6) увеличивается общее время возле перегородки по сравнению с реакцией на знакомого у обеих экспериментальных групп ($p < 0,005$ для контроля и $p < 0,001$) для стрессированных подростков после периода отдыха).

Приподнятый крестообразный лабиринт. Сравнение критерием Стьюдента показало, что число выходов в открытые рукава и время, проведённое в них, было меньше у стрессированных подростков по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,003$, соответственно) (Таблица 6). В то же время, процент выходов в закрытые рукава у стрессированных животных был выше ($p < 0,018$).

В тесте Порсолта не было выявлено статистически значимых отличий между двумя экспериментальными группами (Таблица 6).

Таблица 6. Влияние хронического социального стресса в подростковом возрасте на поведение взрослых мышей.

Тесты/Параметры	Контроль	Стресс
Тест «перегородка»		
Подходы, знакомый партнёр, N	10,6 ± 1,1	10,1 ± 1,0
незнакомый партнёр, N	9,7 ± 0,7	8,6 ± 0,9
Общее время, знакомый партнёр, с.	127,8 ± 7,8	135,2 ± 16,6
незнакомый партнёр, с.	187,4 ± 13,9##	219,2 ± 13,0###
Приподнятый крестообразный лабиринт		
Открытые рукава, N (%)	10,5 ± 1,9	2,8 ± 1,0***
Открытые рукава, с. (%)	10,2 ± 2,8	1,2 ± 0,4**
Центр, N (%)	47,6 ± 0,5	47,1 ± 1,2
Центр, с. (%)	14,0 ± 1,4	16,3 ± 1,0
Закрытые рукава, N (%)	41,9 ± 2,1	48,6 ± 1,8*
Закрытые рукава, с. (%)	75,9 ± 3,1	81,6 ± 2,7
Переходы, N	4,6 ± 0,9	5,3 ± 1,0
Выглядывания, N	7,2 ± 0,8	7,6 ± 0,7
Заглядывания под лабиринт	5,5 ± 0,9	3,5 ± 0,2
Тест Порсолта		
Активное плавание, с.	191,1 ± 8,7	193,2 ± 11,3
Пассивное плавание, с.	108,7 ± 8,8	107,0 ± 11,3
Латентное время, с.	173,6 ± 19,8	185,9 ± 16,7

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Глава 4. Обсуждение

Таблица 7. Общий анализ эффектов препаратов и средового воздействия на поведение животных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством

Препараты, схемы, воздействия	Коммуникативность ▼	Тревожность ▲	Депрессивность ▲
Диазепам, превентивно лечебно	Δ нет эффекта нет эффекта	⇩ анксиолитический нет эффекта	▲ продепрессивный нет эффекта
Кломипрамин, лечебно	▼ анксиогенный	▲ анксиогенный	▼▼ антидепрессивный
Ронколейкин, лечебно	▼▼ анксиогенный	анксиогенный	▲ антидепрессивный
Подростки (стресс)	▼▼▼ анксиогенный	▲▲ анксиогенный	▲ продепрессивный (слабый)
Взрослые (после отдыха)	▲ восстанавливается	▲ сохраняется	▼ восстанавливается

Δ - слабое повышение; ⇩ - слабое снижение от воздействия, изменены сопутствующие (ассоциативные) формы поведения; ▲▼ – увеличение и снижение проявления основных форм поведения тревожности или депрессивности.

Использованная нами в эксперименте модель позволяет получать животных с тревожно-депрессивным расстройством (Kudryavtseva et al., 1991; Августиневич и др., 2004b). Фактором, приводящим к развитию депрессии при использовании данной модели, является хронический социальный стресс, вызванный повторным опытом поражений в ежедневных межсамцовых конфронтациях. Показано, что после 20-ти дней поражений у самцов мышей развивается состояние, сходное по этиологии, симптоматике, нейрхимическим изменениям в мозге и чувствительности к применяющимся в клинике препаратам с тем, что наблюдается у депрессивных больных. У таких животных была снижена двигательная и исследовательская активность, был повышен уровень депрессивности, измеряемый в тесте Порсолта, а также было показано развитие ангедонии, определяемой по снижению потребления и предпочтения раствора сахарозы (Kudryavtseva et al., 1991; Kudryavtseva et al., 1995). При этом депрессивноподобное состояние оказалось чувствительно к введению

клинически эффективных антидепрессантов и анксиолитиков, таких, например, как имипрамин, тианептин, флюоксетин и буспирон (Коваленко и др., 2007; Кудрявцева и др., 1992; Avgustinovich et al., 2003; Kudryavtseva, Avgustinovich, 1998). Поведенческие изменения сопровождаются динамическими изменениями в нейромедиаторных системах мозга (обзор, Августинович и др., 2004а). Так было показано, что на стадии формирования депрессивноподобного поведения серотонергическая система активируется, в то время как стадия сформированной патологии сопровождается её истощением (обзор, Августинович и др., 2004а). Также было выявлено, что у животных с депрессивноподобным поведением ингибирована дофаминергическая система. Кроме ярко выраженного депрессивноподобного состояния у таких животных было показано увеличение уровня тревожности в тесте ПКЛ и тесте «перегородка» уже после 3х дней хронического социального стресса, которая сохраняется на стадии выраженной депрессии (Avgustinovich et al., 2004b), причем повышенная тревожность сохранялась и в течение 2х недель после прекращения действия стресса (Августинович и др., 2004b), что позволило предположить развитие у таких животных не просто депрессии, а смешанной тревожно-депрессивной патологии (Kudryavtseva et al., 1995).

В проведённых нами экспериментах у самцов мышей хронический социальный стресс, вызванный повторным опытом поражений в ежедневных межсамцовых конфронтациях, также приводит к формированию тревожно-депрессивного состояния. При этом двухнедельный период проживания в относительно комфортных условиях не привёл к восстановлению нормального поведения. У самцов, имевших опыт социальных поражений, снижена поведенческая реакция, как на знакомого, так и на незнакомого партнера в тесте «перегородка», что говорит о повышенной тревожности у этих животных. Повышение реакции на незнакомого неагрессивного партнера по сравнению с реакцией на знакомого агрессора, тем не менее, говорит о некотором снижении реакции страха, которое произошло за время отсутствия агрессивных конфронтаций, что совпадает с полученными ранее данными (Августинович и др., 2004b). В тесте ПКЛ также был показан повышенный уровень тревожности у группы депрессивных животных с введением физиологического

раствора. Необходимо отметить, что в разных экспериментах у самцов, имевших опыт социальных поражений и получавших физиологический раствор, был обнаружен разный по выраженности уровень тревожности, что можно объяснить существующими сезонными различиями в выраженности тревожного поведения (Koks et al., 2000; de Graaf et al., 2005).

Уровень депрессивности животных, измеряемый в тесте Порсолта, не снижается за период отдыха. Так, у животных с опытом социальных поражений, было достоверно снижено латентное время первой неподвижности по сравнению с контролем, что говорит о повышенной депрессивности этих особей. Таким образом, в нашем эксперименте, как и ранее, тревожно-депрессивное состояние сохраняется в течение 2х недель даже после прекращения действия стресса.

Применение бензодиазепинового анксиолитика диазепама самцам с тревожно-депрессивной симптоматикой было основано на его преимущественном влиянии на специфические механизмы тревожности. Предполагалось выяснить, как купирование состояния тревожности может сказаться на депрессивности животных. Диазепам вводили как в превентивном режиме (т.е. на фоне продолжающегося действия социального стресса в период формирования депрессивного подобного состояния), так и в лечебном режиме (т.е. после прекращения действия стрессового фактора в период относительного покоя). При исследовании превентивного введения воспроизводятся данные по формированию тревожно-депрессивного состояния под влиянием хронического социального стресса.

Превентивное введение анксиолитика диазепама оказало слабый протекторный эффект, который оценивался по ассоциативным формам поведения. Так, в тесте ПКЛ введение диазепама несколько препятствовало усилению поведения аутогруминга, что свидетельствует об анксиолитическом эффекте препарата. Слабый анксиолитический эффект превентивного введения диазепама, возможно, объясняется действием социального стресса агонистических взаимодействий, на фоне которого вводили препарат. Это предположение согласуется с результатами, которыми показано, что на фоне сильного острого или хронического стресса бензодиазепины могут не оказывать свой анксиолитический эффект (Sharma et al., 2011). При этом диазепам не предотвратил

развития депрессивности. Латентное время первой иммобильности оставалась таким же сниженным, как и у животных, получавших физиологический раствор. Кроме того, животные, с введением диазепама, демонстрировали большее время пассивного плавания по сравнению с контролем. Таким образом, введение диазепама на фоне социального стресса оказало даже продепрессивный эффект.

Надо отметить, что обнаруженное нами усиление депрессивности под влиянием диазепама не является уникальным. В клинической практике иногда применяют бензодиазепиновые анксиолитики для купирования депрессии (Demyttenaere et al., 2008; Johnson, 1985; Olfson et al., 2009). Как полагают, бензодиазепины могут быть эффективны для купирования симптомов тревожности в случае депрессий, сопровождающихся тревогой (Valenstein et al., 2004). Тем не менее, есть сообщение, что появление симптомов депрессии может быть одним из побочных эффектов при приёме бензодиазепинов (Longo et al., 2000). Как мы уже отмечали выше, в предыдущих работах было показано, что превентивное введение препаратов, оказывающих анксиолитический эффект, но с другим спектром действия (буспирон, тианептин, ноолит) (Avgustinovich, et al., 2003; Borodin et al., 2002; Kudryavtseva et al., 2008), препятствовало развитию депрессии. Возможно, продепрессивное действие диазепама объясняется снижением активности серотонергической системы, выявленным ранее для бензодиазепиновых анксиолитиков (Collinge et al., 1983; Stein et al., 1975). Если учесть, что в процессе формирования депрессии наблюдается развитие гипофункции серотонергической системы как у животных (Августинович и др. 2004а), так и людей (Van Praag, 1980), подобная интерпретация имеет право на существование.

Лечебное введение диазепама мышам, находящимся в состоянии глубокой депрессии не только не привело к снижению тревожности, но и не оказало какого-либо достоверного эффекта на поведение в тесте Порсолта, по-видимому, вследствие того, что параметр, оценивающий уровень депрессивности, находился на максимуме своего проявления. Таким образом, диазепам при лечебном способе введения не влияет на уровень развившейся под влиянием психопатогенного воздействия тревожности и депрессивности. Отсутствие

антидепрессивного эффекта у диазепама в наших экспериментах хорошо согласуется с клинической практикой и с результатами исследования превентивного влияния препарата.

Ранее было показано, что введение диазепама особям с 10-дневным опытом поражений, который сопровождается развитием высокого уровня тревожности, но при этом у животных еще отсутствуют признаки депрессивности, оказывает выраженный анксиолитический эффект (Коваленко, Кудрявцева, 2010), при этом уровень тревожности снижается до нормы (контроля). В случае лечебного введения диазепама животным со смешанным тревожно-депрессивным расстройством в этом эксперименте, отсутствие эффекта препарата объясняется, скорее всего, исходно другим состоянием нейромедиаторных систем. Так, показано, что у жертв с 10-дневным опытом социальных поражений наблюдается активация серотонергической системы мозга, которая проявляется в повышенном уровне тревожности и отсутствии депрессии. Также известно, что бензодиазепины могут оказывать свой анксиолитический эффект, ингибируя серотонергическую систему (Collinge et al., 1983; Stein et al., 1975). И именно со снижением активности серотонергической системы может быть связан анксиолитический эффект диазепама у особей с 10-дневным опытом социальных поражений. Для жертв с 20-дневным опытом поражений, наоборот, характерно истощение серотонергической системы, для которой характерен высокий уровень депрессивности (Августинович и др., 2004а). Дальнейшее же ингибирование под влиянием диазепама и так угнетенной серотонергической системы у особей с 20-дневным опытом поражений не приводит к снижению уровня тревожности.

Таким образом, хроническое введение диазепама может оказывать выраженный анксиолитический эффект, скорее всего, только при униполярном проявлении тревожности. Во всех других случаях этот эффект может быть или небольшим, или же не проявляться вообще, или может даже вызвать некоторый продепрессивный эффект, но во всех случаях диазепам оказывает независимое влияние на уровень депрессии и тревожности.

Поскольку бензодиазепиновые препараты оказывают специфическое влияние на

нейрохимическую регуляцию тревожного поведения, в дальнейшем мы исследовали влияние препаратов, оказывающих специфическое влияние на депрессивность – трициклических антидепрессантов.

Лечебное введение антидепрессанта кломипрамина в дозе 40 мг/кг депрессивным оказало выраженный анксиогенный эффект как в тесте «перегородка», так и в тесте ПКЛ. Возможно, анксиогенный эффект антидепрессанта был вызван чрезмерной активацией серотонергической системы при использовании большой дозы препарата, которая, как известно, сопровождается повышенной тревожностью (Wise et al., 1972; Koks et al., 2000). Любые воздействия, снижающие функционирование серотонергической системы, чаще всего оказывают выраженный анксиолитический эффект как у человека, так и у экспериментальных животных (Broekkamp et al., 1989; Deakin, 1994). И наоборот, повышение содержания серотонина, например, с помощью введения флюоксетина, ингибитора обратного захвата серотонина, оказывает анксиогенный эффект (Oh et al., 2009). Эти данные позволяют предположить, что показанное нами усиление тревожности под влиянием хронического введения антидепрессанта кломипрамина является следствием активации серотонергической системы. Возможно также, что определённое значение для усиления тревожности имела также активация норадренергической системы, хотя данные о её влиянии на состояние тревожности противоречивы (Itoi, Sugimoto, 2010; Mason, Fibiger, 1979; Tanaka et al., 2000).

В тесте Порсолта кломипрамин в дозе 40 мг/кг снизил общее время пассивного плавания и увеличил латентное время проявления первой неподвижности по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор. Это говорит о явном антидепрессивном эффекте препарата. Однако можно говорить даже об его активирующем действии, поскольку время активного плавания у животных с введением кломипрамина было выше, чем у контроля.

Можно полагать, что антидепрессивный эффект кломипрамина связан с активацией серотонергической системы. При развитии депрессии в данной модели было показано истощение серотонергической системы у животных на стадии выраженной депрессии

(Августинович и др., 2004а), а кломипрамин, как и все трициклические антидепрессанты блокирует обратный захват серотонина (Axelrod et al., 1961), повышая содержание нейромедиатора в синаптической щели и оказывая тем самым антидепрессивный эффект. Однако, усиление двигательной активности, которое иногда наблюдается при хроническом введении антидепрессантов (Dulawa et al., 2004; Plaznik et al., 1994; Redmond et al., 1999), и проявляется в виде увеличения времени активного плавания по сравнению с контролем, более вероятно, в нашем эксперименте может быть связано с активацией норадренергической системы. Для кломипрамина, как и для других трициклических антидепрессантов показана способность блокировать обратный захват норадреналина (Axelrod et al., 1961). При этом деметилированные метаболиты этого класса препаратов обладают даже повышенной норадренергической активностью по сравнению с серотонергической (Tatsumi et al., 1997). Известно, что вещества, блокирующие обратный захват норадреналина и усиливающие таким образом активность норадренергической системы повышают также и двигательную активность (Billes, Cowley, 2008). Кроме того, показано, что повышение уровня норадреналина в гипоталамусе и гиппокампе сочетается с усилением двигательной активности (Camp et al., 1997). Это позволяет предположить, что активирующий эффект кломипрамина обусловлен именно активацией норадренергической системы.

Возможно, использованная нами доза кломипрамина (40 мг/кг), оказалась слишком большой. Подтверждением этого служит большое количество животных, у которых проявлялись побочные эффекты препарата. Такие животные демонстрировали двигательное возбуждение или моторные нарушения. Следует отметить, что подобные симптомы отмечались и в клинической практике при передозировке кломипрамина (Машковский, 2008). У некоторого числа животных также наблюдалось частичное выпадение шерсти. Однако стоит отметить, что есть данные об использовании и более высоких доз кломипрамина (Drago et al., 2000; Micale et al., 2008), которые оказывали антидепрессивное действие. При этом побочные эффекты для этих случаев описаны не были. Возможно, использование антидепрессанта в высокой дозе вызвало чрезмерную

активацию серотонергической и норадренергической систем, что привело к анксиогенному эффекту в ПКЛ и активирующему эффекту в тесте Порсолта. Для того, чтобы исключить эффекты чрезмерной активации моноаминергических систем, был проведен эксперимент с использованием кломипрамина в меньшей дозе 20 мг/кг.

Кломипрамин в дозе 20 мг/кг не оказал какого-либо влияния на состояние тревожности, как в тесте «перегородка», так и в тесте ПКЛ. В тесте Порсолта кломипрамин оказал некоторый антидепрессивный эффект, несколько увеличив латентное время неподвижности так, что оно перестало отличаться от контрольного уровня. Необходимо отметить, что существует большое количество работ, в которых было показано, что кломипрамин значительно снижает депрессивность в дозе 20 мг/кг и даже меньших дозах (Liu et al., 2009; Mao et al., 2008), но указанный эффект был получен на интактных животных. Отсутствие выраженного антидепрессивного эффекта кломипрамина в данной дозе в нашем эксперименте можно объяснить тем, что хронический социальный стресс оказывает более сильное психотравмирующее воздействие, чем виды стресса, использованные в этих работах. Поэтому возникшие в мозге нейрохимические изменения требуют для коррекции больших доз препарата. Возможно также, что отсутствие эффекта связаны с различиями в скорости выведения препарата у разных линий крыс и мышей и, так как известно, что скорость метаболизма трициклических антидепрессантов зависит от этих факторов (Brosen, 2004; Marty et al., 1992).

Следовательно, слабое снижение депрессивности при введении кломипрамина в дозе 20 мг/кг не привело к снижению тревожности. Можно было бы предположить, что эта доза кломипрамина оказалась достаточной для оказания антидепрессивного, но не анксиолитического эффекта, так как тревожность развивается раньше, и связанные с ней нейрохимические изменения в мозге успевают приобрести более выраженный характер и требуют больших доз препарата для коррекции. В целом, нужно отметить, что кломипрамин оказал антидепрессивный и анксиогенный эффект на тревожно-депрессивное состояние самцов мышей, что позволяет предполагать независимое влияние на уровень тревожности и депрессивности самцов мышей.

Для того, чтобы дополнительно изучить возможную взаимосвязь данных заболеваний мы исследовали влияние препарата, не влияющего непосредственно на классические механизмы тревожности и депрессии, но, тем не менее, оказывающих многократно показанный эффект на поведение. В качестве такого препарата был выбран ронколейкин - рекомбинантный интерлейкин-2, который используется в иммунологической практике для стимуляции иммунитета (Машковский, 2008), но обладает и центральными эффектами (Brown et al., 1989; Pauli et al., 1998).

В данном эксперименте при лечебном введении в период относительного покоя у животных, получавших физиологический раствор, восстановилась коммуникативность, оцениваемая поведенческой реакцией в тесте «перегородка», однако тревожность в тесте ПКЛ и депрессивность, оцениваемая латентным временем и суммарным временем иммобильности, была все еще высокой. Сохранение измененного под влиянием хронического социального стресса уровня тревожности в период относительного покоя было показано и ранее (Avgustinovich et al., 2005; Berton et al., 2006). При этом ронколейкин несколько усилил тревожность, оцениваемую по снижению времени пребывания в центре и увеличению времени пребывания в закрытых рукавах ПКЛ, снизил общительность, оцениваемую по реакции на партнера (анксиогенный эффект). Отмечается также и некоторое снижение времени общей иммобильности и увеличение латентного времени демонстрации первой неподвижности, в результате чего эти показатели уже не отличаются статистически значимо от контроля, что может расцениваться как слабый антидепрессивный эффект ронколейкина.

Литературные данные о влиянии интерлейкина-2 на состояние тревожности крайне противоречивы. Был выявлен его анксиогенный эффект (Myint et al., 2009; Nagata et al., 2006), что совпадает с нашими результатами. Показано также отсутствие влияния цитокина на уровень тревожности (Anisman, Merali, 1999; Lacosta et al., 1999). И существуют данные, свидетельствующие о том, что в зависимости от дозы, а также при использовании разных тестов интерлейкин-2 способен оказывать либо анксиолитический, либо, как и в нашем эксперименте, либо анксиогенный эффект (Karrenbauer et al., 2009; Kaufmann, Korf, 2004).

Имеются также сведения, что интерлейкин-2 оказывает продепрессивный эффект у грызунов и человека (Baron et al., 1993; Capuron et al., 2000; Dunn et al., 2005; Karrenbauer et al., 2011, обзор). В нашем эксперименте он оказал скорее стимулирующий эффект, на фоне которого было выявлено слабое антидепрессивное и анксиогенное действие на поведение самцов мышей со сформированным тревожно-депрессивным поведением.

Предполагается, что функциональное состояние лимфоцитов тесно связано с метаболизмом нервных клеток, продукцией нейромедиаторов и гормонов, нейропсихическими расстройствами (Glagkevich et al., 2004). Скорее всего, психотропный эффект ронколейкина, наблюдаемый в нашем эксперименте и при назначении препарата людям и животным, можно объяснить его воздействием на серотонергическую систему. Показано, что интерлейкин-2 активирует деградацию триптофана по кинурениновому пути, снижая, таким образом, синтез серотонина в мозге (Brown et al., 1989). Кроме того, он ингибирует серотонергическую систему в различных областях коры головного мозга, уменьшая уровень внеклеточного 5-НТ в медиальной префронтальной, затылочной и височной коре у интактных мышей (Karrenbauer et al., 2011) и способен активировать серотонергическую систему в гиппокампе (Pauli et al., 1998). Объяснение противоречивости данных может быть обусловлено особенностями используемых моделей. Как правило, эти исследования проводятся на интактных животных. В нашем эксперименте мы имеем дело с измененной активностью серотонергической системы мозга и изменением серотонинового метаболизма в периферических тканях в процессе развития тревожно-депрессивного расстройства. Так показано, что у животных после длительного социального стресса развивается гипофункция серотонергической активности в мозге и снижается уровень серотонина в тромбоцитах (Августинович и др., 1998). Подводя итог, можно сказать, воздействие, направленное преимущественно на иммунокомпетентные клетки, оказало слабо выраженный и неоднозначный эффект на поведенческие и психоэмоциональные характеристики животных.

Таким образом, первичное воздействие на психоэмоциональное состояние (в случае кломипрамина и диазепама) оказалось более эффективным в плане комплексной

коррекции психонейроиммунных нарушений, чем попытка через ликвидацию иммунных дисфункций улучшить психоэмоциональные характеристики экспериментальных животных. Тем не менее, полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что тревожность и депрессивность могут иметь разные механизмы взаимосвязи с иммунной системой. Это является ещё одним подтверждением высказанного ранее предположения о том, что тревога и депрессия на стадии сформированной патологии и находятся под контролем разных регуляторных механизмов и требуют независимой фармакологической коррекции. При этом использование иммуностимулятора ронколейкина оказывается неэффективным для коррекции поведенческих нарушений, возникших под влиянием хронического социального стресса.

Таким образом, фармакологические исследования показали, что под влиянием анксиолитика, антидепрессанта и иммуностимулятора, обладающего центральным действием при разных способах хронического введения, состояние тревожности и депрессивности изменяется разнонаправленно, что может свидетельствовать о различных механизмах их регуляции и независимости их развития в процессе формирования тревожно-депрессивного расстройства у мышей.

Необходимо отметить, что нами совместно с лабораторией хронофизиологии НИИ Физиологии СО РАМН под руководством академика В.А. Труфакина была проведена серия экспериментов по исследованию влияния использованных в данной работе антидепрессанта кломипрамина и анксиолитика диазепам на иммунные показатели самцов мышей с депрессивноподобным состоянием. Было показано, что у таких мышей изменяются весовые характеристики тимуса и селезенки, количественные показатели субпопуляционного состава и пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток (Кудрявцева, Смагин, Галямина и др., 2011a; Кудрявцева и др., 2011 b; Тендитник и др., 2010), свидетельствующие о развитии иммуносупрессии. Хроническое введение диазепам при превентивном введении препятствовало нарушению субпопуляционного состава селезенки и тимуса, нарушению пролиферативных процессов в этих органах, а также изменению весового индекса тимуса (Кудрявцева и др., 2011b; Тендитник и др., 2010). В то

же время, лечебное введение кломипрамина не привело к нормализации изменившегося под влиянием социального стресса субпопуляционного состава лимфоцитов в тимусе и селезенке тревожно-депрессивных самцов. При этом кломипрамин восстановил нарушение процессов пролиферации в селезенке и снизил повышенный уровень содержания лейкоцитов в крови и весовой индекс селезенки (Кудрявцева, Смагин, Галямина и др., 2011a). Таким образом, антидепрессант в отличие от анксиолитика лишь частично восстановил измененные параметры иммунитета. Следовательно, поскольку именно диазепам, снижая тревожность, оказывает выраженный терапевтический эффект на большинство иммунологических параметров, можно сделать вывод о том, что именно выраженная тревога, развивающаяся у животных в этих условиях, может являться этиологическим патогенным фактором, формирующим иммунодефицитное состояние. И в нашем эксперименте высокий уровень тревоги, вызванный введением кломипрамина, препятствует восстановлению баланса в субпопуляционном составе лимфоцитов, а значит и в функциональном состоянии иммунной системы. В то же время можно думать, что позитивный эффект кломипрамина на некоторые показатели иммунной системы (лейкоцитоз крови, вес селезенки, процессы пролиферации в селезенке) может быть связан с неспецифическим снижением уровня стресса, т.к. изменение данных параметров наблюдается при стрессе (Abramson, Melton, 2011, обзор; Welch, Welch, 1969), а кломипрамин снижает уровень кортикостероидов (Frank et al., 2006). Такая зависимость иммунологических параметров преимущественно от уровня тревоги, а не депрессии, может служить дополнительным косвенным подтверждением независимости этих психологических состояний.

Для дальнейшей проверки этой гипотезы мы исследовали влияние хронического социального стресса в подростковом возрасте на поведение самцов мышей и отставленные эффекты этого воздействия во взрослом состоянии. Было показано, что проживание с агрессивным взрослым самцом за перегородкой и опыт социальных поражений оказывается сильным стрессирующим фактором для мышей-подростков. У них нарушаются многие параметры поведения после длительного проживания во враждебной

социальной среде, которая отрицательно сказывается в первую очередь на их коммуникативности.

У подростков после социального стресса было отмечено снижение интереса к партнеру, находящемуся за перегородкой по сравнению с контрольными животными. Нарушение коммуникативности непосредственно после социального стресса может быть связано с повышением уровня тревожности у подростков после содержания в негативной социальной среде. Об этом же свидетельствуют данные, полученные в тесте ПКЛ. В данном исследовании подростки после социального стресса боятся выходить в открытые рукава лабиринта, что говорит о повышении тревожности у них. Отставленные эффекты социального стресса показали сохранение высокого уровня тревожности у животных, в отличие от коммуникативности. В тесте Порсолта у стрессированных животных была показана тенденция к увеличению времени пассивного плавания по сравнению с контрольными животными. Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследований, показавших, что хронический социальный стресс приводит к формированию депрессивного поведения у подростков и самок крыс (Bourk, Neigh, 2011; Huang et al., 2013). Более того, изменения в поведении самцов-подростков под влиянием хронического социального стресса аналогичны изменениям в поведении взрослых самцов мышей в сходных условиях.

После 3-х недельного периода отдыха уровень коммуникативности подростков в домашней клетке достоверно не отличался от контрольных животных, что свидетельствует о восстановлении у этих животных уровня коммуникативности до нормальных показателей, при данных комфортных условиях. После периода отдыха депрессивные симптомы также исчезают. В то же время сохраняется высокий уровень тревожности в тесте ПКЛ. Сохранение тревожности после периода отдыха и исчезновение депрессивных симптомов в это время может также служить подтверждением гипотезы о независимости тревоги и депрессии, сформулированной нами для взрослых животных.

Таким образом, независимость изменений депрессивности и тревожности под влиянием одних и тех же воздействий позволяет сделать вывод о том, что тревожность и депрессия,

формируемые под влиянием хронического социального стресса, являются независимыми заболеваниями, требующими самостоятельной фармакологической коррекции. Тем не менее, нельзя исключить, что характер взаимосвязи этих патологий, сформированных в иных экспериментальных условиях, может отличаться от исследованного нами. Используемая в данном эксперименте модель может оказаться полезной для скрининга анксиолитиков и антидепрессантов с прицелом именно для случаев независимых тревоги и депрессии, которые могут быть обозначены как смешанное тревожно/депрессивное расстройство. Кроме того, она может быть использована для исследования более тонких молекулярных механизмов, лежащих в основе независимости этих патологий.

Выводы

1. Введение бензодиазепинового анксиолитика диазепама в превентивном режиме оказало анксиолитический и продепрессивный эффект. Лечебное введение диазепама не повлияло ни на уровень тревожности, ни на уровень депрессии.
2. Хроническое лечебное введение трициклического антидепрессанта кломипрамина оказывает антидепрессивный эффект и в зависимости от дозы либо не влияет на тревожное поведение, либо усиливает тревогу.
3. Хроническое лечебное введение иммуностимулятора ронколейкина оказало анксиогенный и антидепрессивный эффекты.
4. Хронический социальный стресс в подростковом возрасте приводит к формированию тревожно-депрессивного состояния у самцов мышей. В результате трёхнедельного отдыха депрессивное состояние нормализуется. Уровень тревожности при этом остаётся повышенным.
5. Независимость изменений уровня тревожности и депрессии под влиянием одних и тех же воздействий позволяет сделать вывод, что тревога и депрессия, формируемые под влиянием хронического социального стресса, являются независимыми заболеваниями, требующими самостоятельной фармакологической коррекции.

Список сокращений

5-НТ- серотонин

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

МАО А – моноаминоксидаза А

МКБ-10 – международная классификация болезней, 10 редакция

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА – трициклические антидепрессанты

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4 редакция

Литература

1. Августинovich Д.Ф. Экспериментальная тревожная депрессия и серотонергическая система мозга: Автореф. дисс. док. биол. наук: 03.00.13. Новосибирск, 2008. - 35с.
2. Августинovich Д.Ф., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В., Корякина Л.А., Липина Т.В., Тендитник М.В., Бондарь Н.П., Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование. // Успехи физиологических наук. 2004а. № 35. С. 19-40.
3. Августинovich Д.Ф. Вишневская Г.Б. Эффекты хронического введения буспирона у самок мышей, находящихся в условиях длительного психоэмоционального воздействия. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2011. (2). С.189-202.
4. Августинovich Д.Ф., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П. Выбор «контроля» в экспериментальных исследованиях социальных взаимодействий у мышей. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. (12). С. 1454-1468.
5. Августинovich Д.Ф., Кудрявцева Н.Н., Коваленко И.Л. Модель тревожной депрессии: персистентность патологии поведения. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2004б. Т. 90. (10). С.1235-1245.
6. Августинovich Д.Ф. Толстикова Т.Г. Комбинированное введение фенибута и буспирона: экспериментальное исследование. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. (12). С.59-64.
7. Бобров А.С., Павлова О.Н. Фобические расстройства в клинике шизофрении с приступообразным типом течения. // Сибирский медицинский журнал. 2011. №.105. С.99-103.
8. Большой психологический словарь / Мещеряков Б.Г., Зинченко В.П. – СПб.: прайм-ЕВРОЗНАК, 2004. 672 с.

9. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С.. Коморбидность. // Клиническая медицина. 2012. №10. С.4-11.
10. Дробижев М.Ю. Антидепрессанты в психосоматике. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3 (3). С. 15-18.
11. Дробижев М.Ю. Антидепрессанты первых поколений в современной терапии депрессии. // Журнал невропатологии и психиатрии имени Корсакова. 2008. Т. 108. №12. С. 32-38.
12. Калинин В.В. Новые данные по применению алпразолама в психиатрии (обзор литературы). // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т.2. №4. С. 116-118.
13. Кассано Г.Б, Савино М. Депрессивные синдромы и сопутствующие тревожные расстройства. // Медикография. 1994. № 16. С. 6-9.
14. Клиническая психология. Словарь / Творогова Н.Д., Петровский А.В., Карпенко Л.А. – М.: ПЕР СЭ, 2007. 416.
15. Коваленко И. Л., Кудрявцева Н. Н Развитие симптомов аутистического спектра под влиянием хронического социального стресса у тревожных самцов: влияние диазепама. // Психофармакология и биологическая наркология. 2010. Т.10 (1). С. 2622-2635.
16. Коваленко И.Л., Августинович Д.Ф., Толстикова Т.Г. Эффекты однократного и хронического введения флюоксетина у тревожно-депрессивных самцов и самок мышей. // Российский физиологический журнал имени Сеченова. 2007. Т.93. (12). С. 1401-1412.
17. Колпаков В.Г., Куликов А.В., Алехина Т.А., Чугуй В.Ф., Петренко О.И., Барыкина Н.Н Кататония или деперссия? Линия крыс ГК - генетическая животная модель психопатологии. // Генетика. 2004. Т.40 (6). С. 827-834.
18. Коротков С.В., Радюк О.М. Классификация тревожных расстройств (МКБ-10) -1998. <http://trevoga.depressii.net/index.php?s=1&w=3&a=1>
19. Кудрявцева Н.Н. Агонистическое поведение: модель, эксперимент, перспективы. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. (1). С. 67-83.

20. Кудрявцева Н.Н. Применение теста «перегородка» в поведенческих и фармакологических экспериментах. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. (1). С. 90-105.
21. Кудрявцева Н.Н., Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П. Развитие ангедонии под влиянием негативного опыта социальных взаимодействий у самцов мышей. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. (3). С. 351-361.
22. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В., Мадорская И.А., Попова Н.К., Марон-Левицка Д., Ветулан Й. Экспериментальная модель депрессии: нейрохимические изменения, эффекта имипрамина и циталопрама. // Журнал невропатологии и психиатрии имени Корсакова. 1992. Т. 92. (1). С. 106-109.
23. Кудрявцева Н. Н., Смагин Д. А., Галямина А. Г. Шурлыгина А. В., Мельникова Е. В., Тендитник М. В., Пантелеева Н. Г. Труфакин В. А. Эффекты кломипрамина на изменение субпопуляционного состава лимфоцитов и клеточного цикла в тимусе и селезенке, возникающее у депрессивных самцов мышей под влиянием хронического социального стресса. // Психофармакология и биологическая наркология. 2011а. Т.11. (1-2). С. 2677–2687.
24. Кудрявцева Н. Н., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Тендитник М.В., Бондарь Н.П., Пантелеева Н.Г., Смагин Д.А., Колесников Н. Н., Труфакин В. А. Нарушение клеточного цикла в тимусе и селезенке у самцов мышей под влиянием хронического социального стресса: эффекты диазепама. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011б. Т. 151. (4). С. 391-394.
25. Малин, Д.И., Медведев, В.М. Побочное действие антидепрессантов. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4. (2). С.190-193.
26. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. - М. 2008. - 121с.
27. Орликов А.Б., Рыжов И.В. Повышение уровня кинуренина крови при кофейновой тревоге. // Журнал высшей нервной деятельности. 1989.Т.39 (6). С.1011- 1013.

28. Островский М. В., Моисеев А. Н., Сахарова Е. Д., Романова О. В., Гречухин А. Н., Варюхин А. В. Ронколейкин: методические рекомендации для ветеринарных врачей. Санкт-Петербург: Альтер Эго. 2010.
29. Смулевич А.Б.. Глоссарий терминов (депрессия в общей медицине). М.: Медицинское информационное агентство. 2001 .
30. Смулевич, А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т.8.(3). С.3-10.
31. Тендитник М.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Пантелеева Н.Г., Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н., Труфакин В.А. Эффекты диазепама на субпопуляционный состав лимфоцитов иммунокомпетентных органов тревожных самцов мышей. // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т.30 (4). С.46-50
32. Abramson N., Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. //American Family Physician. 2000. V.62. (9). P.2053-2060.
33. Alonso J., Angermeyer M. C., Bernert S., Bruffaerts R., Brugha T. S., Bryson H., de Girolamo G., de Graaf R., Demyttenaere K., Gasquet I., Haro J. M., Katz S. J., Kessler R. C., Kovess V., Lépine J. P., Ormel J., Polidori G., Russo L. J., Vilagut G., Almansa J., Arbabzadeh-Bouchez S., Autonell J., Bernal M., Buist-Bouwman M. A., Codony M., Domingo-Salvany A., Ferrer M., Joo S. S., Martínez-Alonso M., Matschinger H., Mazzi F., Morgan Z., Morosini P., Palacín C., Romera B., Taub N., Vollebergh W. A. M. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2004. V. 109 (1420). P. 28-37.
34. American Psychiatric Association. DSM-IV Draft Criteria. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1993.
35. Anderson I.M. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. // Depression and Anxiety. 1998. V. 7. (1). P.11-17.
36. Andreescu C., Lenze E. J., Dew M., Begley A. E., Mulsant B. H., Dombrowsky A. Y., Pollock B. G., Stack J., Miller M. D., Reynolds C. F. Effect of comorbid anxiety on treatment

- response and relapse risk in late-life depression: controlled study. // *British journal of psychiatry*. 2007. №.190. P. 344 - 349.
37. Anisman H., Merali Z. Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999. №. 461. P. 199-233.
38. Apter J.T., Allen L.A. Buspirone: future directions. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1999. V. 19 (1). P. 86-93.
39. Argyropoulos S.V., Sandford J.J., Nutt D. J. The psychobiology of anxiolytic drugs Part 2: pharmacological treatments of anxiety. // *Pharmacology & Therapeutics*. 2000. №.88. P. 213-227.
40. Arroll B., Macgillivray S., Ogston S., Reid I., Sullivan F., Williams B., Crombie I. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. // *The Annals of Family Medicine*. 2005. №. 3. P. 449-456.
41. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. // *Current Opinion in Psychiatry*. 2005. № 18. P. 249-255.
42. 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 Sciences*. 2003. № 72. P. 1437–1444.
43. 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. // *Physiology & Behavior*. 1997. V. 61 (1). P.37–43
44. Avgustinovich D. F., Kovalenko I. L., Kudryavtseva N. N. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2005. V.35 (9). P. 917-924.
45. Axelrod J., Whitby L.G., Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues. // *Science*. 1961. №. 133. P. 383-384.

46. Barbier E., Wang J.B. Anti-depressant and anxiolytic like behaviors in PKCI/HINT1 knockout mice associated with elevated plasma corticosterone level. // *BioMedCentral Neuroscience*. - 2009. №. 10. P.132.
47. Baron D. A., Hardie T., Baron S. H. Possible association of interleukin-2 treatment with depression and suicide. // *The Journal of the American Osteopathic Association*. 1993. V. 93 (7). P. 799-800.
48. Bateson A.N. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. // *Current Pharmaceutical Design*. 2002. №8. P. 5-21.
49. Baylé F.J., Krebs M.O., Epelbaum C., Levy D., Hardy P. Clinical features of panic attacks in schizophrenia. // *European Psychiatry*. 2001. V. 16 (6). P. 349-353.
50. Baynes D., Mulholland C., Cooper S.J., Montgomery R.C., MacFlynn G., Lynch G., Kelly C., King D.J. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. // *Schizophrenia Research*. 2000. V. 45(1-2). P. 47-56.
51. Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. // *Behavioural Brain Research*. 2001. №. 125. P.141–149.
52. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J., Krishnan V., Renthal W., Russo S.J., Graham D., Tsankova N.M., Bolanos C.A., Rios M., Monteggia L.M., Self D.W., Nestler E.J. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. // *Science*. 2006. №. 311. P. 864–868.
53. Bepalov A. Y., van Gaalen M. M., Gross G. Antidepressant Treatment in Anxiety Disorders. // *Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment*. / Ed. Stein M.B. Stecler T. Berlin: Springer. 2009. P.361-390.
54. Beyenburg S., Mitchell A.J., Schmidt D., Elger C.E., Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. // *Epilepsy Behavior*. 2005. V. 7 (2). P. 161-171.

55. Billes S.K., Cowley M.A. Catecholamine reuptake inhibition causes weight loss by increasing locomotor activity and thermogenesis. // *Neuropsychopharmacology*. 2008. №. 33. P. 1287-1297.
56. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. // *Journal of Psychosomatic Research*. 2002. V. 52 (2). P. 69-77.
57. Blanchard R. J., Blanchard D. C., Weiss S. M., Meyer S. The Effects of Ethanol and Diazepam on Reactions to Predatory Odors. // *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1990. №. 35. P. 775-780.
58. Blanchard D. C., Griebel G., Blanchard R. J. Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2001. №.25. P.205-218.
59. Blier, P., de Montigny, C. Serotonergic but not noradrenergic neurons in rat central nervous system adapt to long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors. // *Neuroscience*. 1985. № 16. P. 949-955.
60. Bolton J. M., MD, Pagura J., Enns M.W., MD, Grant B., Sareen J. A population-based longitudinal study of risk factors for suicide attempts in major depressive disorder. // *Journal of Psychiatric Research*. 2010. V. 44 (13). P. 817–826.
61. Borodin J.I. , Kudryavtseva N.N., Tenditnik M.V., Rachkovskaya L.N., Shurlygina, A.V., Trufakin V.A. Behavioral effects of novel enterosorbent Noolit on mice with mixed depression/anxiety-like state. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002. V.72 (1). P. 131-141.
62. Borsini F., Mancinelli A., D'Aranno V., Evangelista S., Meli A. On the role of endogenous GABA in the forced swimming test in rats. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1988. V. 29 (2). P. 275-279.
63. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? // *Psychopharmacology (Berl)*. 2002. V. 163(2). P. 121-141.

64. Both F.L., Meneghini L., Kerber V.A., Henriques A.T., Elisabetsky E. Psychopharmacological profile of the alkaloid psychollatine as a 5HT_{2A/C} serotonin modulator. // *Journal of Natural Products*. 2005. V. 68 (3). P. 374-380.
65. Bottas A., Cooke R.G., Richter M.A. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2005. V. 30 (3). P. 187-193.
66. Bourin M., Hascoet M. The mouse light/dark box test. // *European Journal of Pharmacology*. 2003. V. 463 (1-3). P. 55-65.
67. Bourke C.H., Neigh G.N. Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. // *Hormones and Behavior*. 2011. V. 60 (1). P. 112–120.
68. Braun P., Greenberg D., Dasberg H., Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. // *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990. V. 51(6). P. 236-238.
69. Broekkamp C.L., Berendsen H.H., Jenck, F., Van Delft A.M. Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. // *Psychopathology*. 1989. V. 22. (1). P. 2-12.
70. Brosen K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. // *Therapie*. 2004. №. 59. P. 5-12.
71. Brown R. R., Lee C. M., Kohler P. K., Hank J. A., Storer B. E., Sondel P. M. Altered tryptophan and neopterin metabolism in cancer patients treated with recombinant interleukin-2. // *Cancer Research*. 1989. №. 49. P. 4941-4944.
72. Brunelli, S.A. Selective breeding for infant rat separation-induced ultrasonic vocalizations: developmental precursors of passive and active coping styles. // *Behavioral Brain Research*. 2007. V. 182 (2). P. 193-207.
73. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. // *Schizophrenia Bulletin*. 2009. V. 35 (2). P. 383-402.
74. Buttenschøn H. N., Kristensen A. S., Buch H. N., Andersen J. H., Bonde J. P., Grynderup M., Hansen A. M., Kolstad H., Kaergaard A., Kaerlev L., Mikkelsen S., Thomsen J.F., Koefoed P., Erhardt A., Woldbye D. P. D., Børghlum A. D., Mors O. The

- norepinephrine transporter gene is a candidate gene for panic disorder. // *Journal of Neural Transmission*. 2011. V. 118 (6). P. 969-976.
75. Bueno C.H., Zangrossi H., Nogueira R.L., Soares V.P., Viana M.B. Panicolytic-like effect induced by the stimulation of GABAA and GABAB receptors in the dorsal periaqueductal grey of rats. // *European Journal of Pharmacology*. 2005. V. 516 (3). P.239-246.
76. Byrnes E. M., Bridges R. S. Reproductive experience alters anxiety-like behavior in the female rat. // *Hormones and Behavior*. 2006. V. 50 (1). P.70-76.
77. Camp D.M., De Jonghe D.K., Robinson T.E. Time-dependent effects of repeated amphetamine treatment on norepinephrine in the hypothalamus and hippocampus assessed with in vivo microdialysis. // *Neuropsychopharmacology*. 1997. №. 17. P.130-140.
78. Capuron L., Ravaud A., Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. // *Journal of Clinical Oncology*. 2000. V. 18 (10). P. 2143-2151.
79. Carr M. N., Bekku N., Yoshimura H. Identification of anxiolytic ingredients in ginseng root using the elevated plus-maze test in mice. // *European Journal of Pharmacology*. 2006. V. 531 (1-3). P. 160-165.
80. Cattell R. B. Patterns of change: Measurement in relation to state dimension, trait change, lability, and process concepts. // *Handbook of multivariate experimental psychology* / Ed. Cattell R. B. Chicago: Rand McNally, 1966. - P. 288 – 329. цит. по Gros D.F., Antony M.M., Simms L.J., McCabe R.E. Psychometric Properties of the State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA): Comparison to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). // *Psychological Assessment*. 2007. V. 19(4). P.369–381.
81. Chouinard, G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. // *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004. V. 65 905. P. 7-12.
82. Chouinard G., Labonte A., Fontaine R., Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: Rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1983. V. 7 (4–6). P. 669–673.

83. Clayton P.J., Grove W.M., Coruell W., Celler M., Hirschfeld R., Fawcett J. Follow-up and family study of anxious depression. // *American journal of psychiatry*. 1991. № 148. P. 1512-1517.
84. Cole J.C.; Rodgers R. J. Ethological comparison of the effects of diazepam and acute/chronic imipramine on the behaviour of mice in the elevated plus-maze. // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1995. V. 52(3). P. 473-478.
85. Collinge J., Pycock C. J., Taberner P.V. Studies on the interaction between cerebral 5-hydroxytryptamine and gamma-aminobutyric acid in the mode of action of diazepam in the rat. // *British Journal of Pharmacology*. 1983. V. 79 (3). P. 637-643.
86. Commissaris R. L., Hill T.J. High-dose subchronic imipramine treatment: effects on anxiety-like (conflict) behavior in rats. // *Anxiety*. 1994. V. 1(3). P.109-113.
87. Costall B., Kelly M.E., Naylor R.J., Onaivi E.S. Actions of buspirone in a putative model of anxiety in the mouse. // *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1988. V.40 (7). P.494-500.
88. Costa, E., Guidotti, A. Tolerance and dependence to ligands of benzodiazepine recognition sites expressed by GABAA receptors. // *Pharmacology a GABA and glycine neurotransmission*. / Ed. Mohler H. Berlin: Springer Verlag, 2001. P. 227-250.
89. Crawley J. N. Exploratory behavior models of anxiety in mice. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1985. V.9 (1). P. 37-44.
90. Crawley J., Goodwin F. K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1980. V. 13 (2). P. 167–170.
91. Crowe R. R., Wang Z., Noyes R., Albrecht B. E., Darlison M. G., Bailey M. E.S., Johnson K. J., Zoëga T. Candidate Gene Study of Eight GABAA Receptor Subunits in Panic Disorder. // *The American Journal of Psychiatry*. 1997. V.154. P.1096–1100.
92. David D.J., Samuels B.A., Rainer Q., Wang J.W., Marsteller D., Mendez I., Drew M., Craig D.A., Guiard B.P., Guilloux J.P., Artymyshyn R.P., Gardier A.M., Gerald C., Antonijevic

- I.A., Leonardo E.D., Hen R. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. // *Neuron*. 2009. № 62. P. 479-493.
93. Davidson J.R., Bose A., Korotzer A., Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. // *Depression and Anxiety*. 2004. V. 19 (4). P. 234-40.
94. Davidson J.R., Potts N., Richichi E., Krishnan R., Ford S.M., Smith R., Wilson W.H. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1993. V. 13(6). P. 423-428.
95. Deakin J.F.W. Three distinct roles of 5-HT in anxiety, panic, and depression. // *Psychopharmacology of Depression*. / Ed. Montgomery S. A., Corn T. H. Oxford: University Press. 1994. P. 8-25.
96. Delgado P.L., Charney D.S., Price L.H., Aghajanian G.K., Landis H., Heninger G.R. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. // *Archives of General Psychiatry*. 1990. V. 47(5). P. 411-418.
97. Delgado P.L., Miller H.L., Salomon R.M., Licinio J., Krystal J.H., Moreno F.A., Heninger G.R., Charney D.S. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. // *Biological Psychiatry*. 1999. V. 46(2). P. 212-220.
98. Delini-Stula A., Mikkelsen H., Angst J. Therapeutic efficacy of antidepressants in agitated anxious depression--a meta-analysis of moclobemide studies. // *Journal of Affective Disorder*. 1995. №.35. P. 21-30.
99. Dell'Osso B., Buoli M., Baldwin D. S., and Altamura A. C. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in anxiety disorders: a comprehensive review of their clinical efficacy. // *Human Psychopharmacology*. 2010. V. 25 (1). P. 17-29.
100. Demyttenaere K., Bonnewyn A., Bruffaerts R., De Girolamo G., Gasque I., Kovess V., Haro J.M., Alonso J. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and

- benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders. // *Journal of Affective Disorder*. 2008. № 110. P. 84-93.
101. Dielenberg R.A., McGregor I.S. Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2001. V. 25(7–8). P. 597–609.
102. Domschke K., Deckert J., O'Donovan M.C., Glatt S. J. Meta-Analysis of COMT val158met in Panic Disorder: Ethnic Heterogeneity and Gender Specificity. // *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. 2007. №.144B (5). P. 667–673.
103. Drago F., Arezzi A., Virzi A. Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. // *European Neuropsychopharmacology*. 2000. №10. P. 437-442.
104. Drake R.G., Davis L.L., Cates M.E., Jewell M.E., Ambrose S.M., Lowe J.S. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. // *Annals of Pharmacotherapie*. 2003. V.37 (9). P.1177-1181.
105. Dulawa S.C, Holick K.A., Gundersen B., Hen R. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. // *Neuropsychopharmacology*. 2004. №29. P. 1321-1330.
106. Dunn A. J., Swiergiel A. H., de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? // *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2005. № 29. P. 891-909.
107. Eaton W.W., Keyl P.M. Risk factors for the onset of Diagnostic Interview Schedule/DSM-III agoraphobia in a prospective, population-based study. // *Archives of General Psychiatry*. 1990. V. 47 (9). P. 819-824.
108. Ellis D. M., Fontana, D. J., McCloskey T. C., Commissaris R. L. Chronic anxiolytic treatment effects on conflict behavior in the rat. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1990. V.37 (1). P. 177–186.
109. Fawcett J., Scheftner W.A., Fogg L., Clark D.C., Young M.A., Hedeker D., Gibbons R. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. // *The American Journal of Psychiatry*. 1990. №147. P. 1189-1194.

110. Feinstein A. R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. // *Journal of Chronic Disease*. 1970. №23. P. 45 -468.
111. Fentress H. M., Klar R., Krueger J. J., Sabb T., Redmon S. N., Wallace N. M., Shirey-Rice J. K., Hahn M. K. Norepinephrine transporter heterozygous knockout mice exhibit altered transport and behavior. // *Genes, Brain and Behavior*. 2013. №12. P. 749–759.
112. File S. E., Cheeta S., Akanezi C. Diazepam and nicotine increase social interaction in gerbils: a test for anxiolytic action. // *Brain Research*. 2001. V. 888 (2). P. 311-313.
113. File S. E., Hyde J.R.G. Can social interaction be used to measure anxiety? // *British Journal of Pharmacology*. 1978. №62. P. 19-24.
114. File S. E., Mabbutt P.S., Andrews N. Diazepam withdrawal responses measured in the social interaction test of anxiety and their reversal by baclofen. // *Psychopharmacology*. 1991. №104. P. 62-66.
115. File S.E., Ouagazzal A.M., Gonzalez L.E., Overstreet D.H. Chronic fluoxetine in tests of anxiety in rat lines selectively bred for differential 5-HT1A receptor function. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1999. V. 62 (4). P. 695-701.
116. Fontana D.J., Carbary T.J., Commissaris R.L. Effects of acute and chronic anti-panic drug administration on conflict behavior in the rat. // *Psychopharmacology (Berl)*. 1989. V. 98(2). P.157-162.
117. Forchetti C.M., Meek J. L. Evidence for a tonic GABAergic control of serotonin neurons in the median raphe nucleus. // *Brain Research*. 1981. V. 206 (1). P. 208–212.
118. Frank D., Gauthier A., Bergero R. Placebo-controlled double-blind clomipramine for the treatment of anxiety or fear for beagles during ground transport. // *The Canadian Veterinary Journal*. 2006. V47. (11). P.1102-1108.
119. Freis E.D. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. // *The New England Journal of Medicine*. 1954 V. 251(25). P.1006-1008.
120. Furukawa T.A., McGuire H., Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. // *British Medical Journal*. 2000. № 325. P. 991-995.

121. Galeotti N., Bartolini A., Ghelardini C. Role of Gi proteins in the antidepressant-like effect of amitriptyline and clomipramine. // *Neuropsychopharmacology*. 2000. №27. P. 554-564.
122. Gammans R.E., Stringfellow J.C., Hvizdos A.J., Seidehamel R.J., Cohn J.B., Wilcox C.S., Fabre L.F., Pecknold J.C., Smiths W.T., Rickels K. Use of Buspirone in Patients with Generalized Anxiety Disorder and Coexisting Depressive Symptoms. // *Neuropsychobiology*. 1992. №25. P.193–201.
123. Gelernter C., Uhde T. W., Cimboic P., Arnkoff D. B., Vittone B. J., Tancer M. E., Bartko J. J. Cognitive-Behavioral and Pharmacological Treatments of Social Phobia. A Controlled Study. // *Archives of General Psychiatry*. 1991. V. 48(10). P. 938-945.
124. Geller I., Seifter J. The Effects of Meprobamate, Barbiturates, d-Amphetamine and Promazine on Experimentally Induced Conflict in the Rat. // *Psychopharmacologia*. 1960. №1. P. 482—492.
125. Gerner R.H., Fairbanks L., Anderson G.M., Young J.G., Scheinin M., Linnoila M., Hare T.A., Shaywitz B.A., Cohen D.J. CSF neurochemistry in depressed, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal controls. // *The American Journal of Psychiatry*. V. 141 (12). P. 1533-1540.
126. Gijsen R., Hoeymans N., Schellevis F.G., Ruwaard D., Satariano W.A., van den Bos G.A. Causes and consequences of comorbidity: a review. // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001. V. 54 (7). P. 661-674.
127. Gillott A., Furniss F., Walter A. Anxiety in high-functioning children with autism. // *Autism*. 2001. V. 5 (3). P. 277-286.
128. Gillott A., Standen P.J. Levels of anxiety and sources of stress in adults with autism. // *Journal of intellectual Disability Research*. 2007. V. 11 (4). P. 359-370.
129. Gilmer, W.S., McKinney, W.T. Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies. // *Journal of Affective Disorders*. 2003. №75. P. 97-113.

130. Gladkevich A, Kauffman H. F, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. // Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry. 2004. V. 28 (3). P. 559-576.
131. Goes T. C., Antunes F. D., Teixeira-Silva F. Trait and state anxiety in animal models: Is there correlation? // Neuroscience Letters. 2009. №.450. P.266–269.
132. Goodwin R., Lyons J. S., McNally R. J. Panic attacks in schizophrenia. // Schizophrenia Research. 2002. V. 58 (2-3). P. 213-220.
133. Gorman J. M. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. // Depression and anxiety. 1996. №4. P. 160–168.
134. Gorman J. M. Treating generalized anxiety disorder // Journal of Clinical Psychiatry. 2003. V.64 (2). P. 24-29.
135. de Graaf R., van Dorsselaer S., ten Have M., Schoemaker C. Seasonal variations in mental disorders in the general population of a country with a maritime climate: findings from the Netherlands mental health survey and incidence study. // American Journal of Epidemiology. 2005. № 165. P. 654-661.
136. Graeff F. G. On serotonin and experimental anxiety. // Psychopharmacology. 2002 №163. P.467–476.
137. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A., Chou S.P., Dufour M.C., Compton W., Pickering R.P., Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. //Archives of General Psychiatry. 2004. V. 61(8). P. 807-816.
138. Greenblatt D. J., Sellers E. M., Shader R. I. Drug disposition in old age. // The New England Journal of Medicine. 1982. №306. P. 1081-1088.
139. Griebel G., Belzung C., Misslin R., Vogel E. The free-exploratory paradigm: an effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potential neophobia-reducing drugs. // Behavioural Pharmacology. 1993. V. 4(6). P. 637-644.

140. Griebel G., Sanger D.J., Perrault G. The mouse defense test battery: evaluation of the effects of non-selective and BZ-1 (omega1) selective, benzodiazepine receptor ligands. // Behavioral Pharmacology. 1996. V. 7 (6). P. 560-572.
141. Griebel G., Simiand J., Serradeil-Le C., Wagnon, J., Pascal M., Scatton B., Maffrand, J.P., Soubrie, P. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002. № 99. P. 6370-6375.
142. Grippo A.J., Wu K.D., Hassan I., Carter C.S. Social isolation in prairie voles induces behaviors relevant to negative affect: toward the development of a rodent model focused on co-occurring depression and anxiety. // Depression and Anxiety. 2008. №25. E17-26.
143. Grønli J., Fiske E., Murison R., Bjorvatn B., Sørensen E., Ursin R., Portas C. M. Extracellular levels of serotonin and GABA in the hippocampus after chronic mild stress in rats. A microdialysis study in an animal model of depression. // Behavioural Brain Research. 2007. V.181(1). P. 42-51
144. Gross C., Santarelli L., Brunner D., Zhuang X., Hen R. Altered Fear Circuits in 5-HT1A Receptor KO Mice. // Biological Psychiatry. 2000. №48. P.1157–1163.
145. Häfner H., Maurer K., Trendler G., an der Heiden W., Schmidt M., Könnecke R. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases--a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. // Schizophrenia Research. 2005. V.77 (1). P. 11-24.
146. Hajszan T., Dow A, Warner-Schmidt J.L., Szigeti-Buck K., Sallam N.L., Parducz A., Leranth C., Duman R.S. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. // Biological Psychiatry. 2009. №65. P. 392-400.
147. Hall C.S. Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. // Journal of Comparative Psychology. 1934. №18. P. 385– 403.

148. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. // *British Journal of Medical Psychology*. 1959. V. 32 (1). P. 50-5.
149. Hamilton M. A rating scale for depression. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960. № 23. P. 56-62.
150. Harro J., Vasar E., Bradwejn J. CCK in animal and human research in psychiatry. // *Trends in pharmacological Sciences*. 1993. №14. P. 244. – 249.
151. Hasin D., Liu X., Nunes E., McCloud S., Samet S., Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. // *Archives of General Psychiatry*. 2002. V. 59 (4). P. 375-380.
152. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. // *Journal of Psychosomatic Research*. 1997. V. 42 (1). P. 17-41.
153. Hermann B.P., Seidenberg M., Bell B., Woodard A., Rutecki P., Sheth R. Comorbid psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy: association with chronicity of epilepsy and impact on quality of life. // *Epilepsy Behavior*. 2000. V. 1 (3). P. 184-190.
154. Hijzen T.H., Houtzager S. W. J., Joordens R. J. E., Olivier B., Slangen J. L. Predictive validity of the potentiated startle response as a behavioral model for anxiolytic drugs. // *Psychopharmacology*. 1995. V. 118 (2). P. 150-154.
155. Hinderer S.R. The Supraspinal Anxiolytic Effect of Baclofen for Spasticity Reduction. // *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 1990. V. 69(5). P. 254-258
156. Hirschfeld R.M.A. The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care. // *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2001. V.3 (6). P. 244 –254.
157. Hoffman E.J., Mathew S.J. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. // *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2008. V. 75 (3). P. 248-262.
158. 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 and Behavior*. 2003. №2. P. 365–380.

159. Huang G.B., Zhao T, Muna S.S., Bagalkot T.R., Jin H.M. Effects of chronic social defeat stress on behaviour, endoplasmic reticulum proteins and choline acetyltransferase in adolescent mice. // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013. №16. P. 1635–1647.
160. Huot R.L., Gonzalez M.E., Ladd C.O., Thirivikraman K.V., Plotsky P.M. Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. V.29 (2). P.279-289.
161. Hwang M. Y., Morgan J.E., Losconzcy M.F. Clinical and neuropsychological profiles of obsessive-compulsive schizophrenia: a pilot study. // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2000. V. 12 (1). P. 91-94.
162. Itoi K., Sugimoto N. The Brainstem Noradrenergic Systems in Stress, Anxiety and Depression. // *Journal of Neuroendocrinology*. 2010. №22. P. 355–361.
163. Jamous A., Kennedy P., Grey N. Psychological and emotional effects of the use of oral baclofen: a preliminary study. // *Paraplegia*. 1994. №32. P. 349-353.
164. Johnson D. The use of benzodiazepines in depression // *British Journal of clinical Pharmacology*. 1985. №19. P. 31-35.
165. Johnson D.A. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. // *British Journal of Psychiatry*. 1988. №152. P. 320-323.
166. Kakefuda K., Oyagi A., Ishisaka M., Tsuruma K., Shimazawa M., Yokota K., Shirai Y., Horie K., Saito N., Takeda J., Hara H. Diacylglycerol kinase beta knockout mice exhibit lithium-sensitive behavioral abnormalities. // *PLoS One*. 2010. № 5.
167. Kanner A.M., Palac S. Depression in Epilepsy: A Common but Often Unrecognized Comorbid Malady. // *Epilepsy Behavior*. 2000. V. 1 (1). P. 37-51.
168. Karrenbauer B. D., Ho Y.J., Ludwig V., Lohn J., Spanagel R., Schwarting R. K. W., Pawlak C. R. Time-dependent effects of striatal interleukin-2 on open-field behavior in rats. // *Journal of Neuroimmunology*. 2009. №208. P. 10-18.
169. Karrenbauer B. D., Müller C. P., Ho Y. J., Spanagel R., Huston J. P., Schwarting R. K., Pawlak C. R. Time-dependent in-vivo effects of interleukin-2 on neurotransmitters in

- various cortices: relationships with depressive-related and anxiety-like behaviour. // *Journal of Neuroimmunology*. 2011. V. 237. (1-2). P. 23-32.
170. Kasa K., Otsuki S., Yamamoto M., Sato M., Kuroda H., Ogawa N. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid and homovanillic acid in depressive disorders. // *Biological Psychiatry*. 1982. V. 17(8). P. 877-883.
171. Katz R.J. Animal models of depression: effects of electroconvulsive shock therapy. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1981. № 5. P. 273-277.
172. Kauffman H. F., Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. // *Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry*. 2004. № 3. P. 559-576.
173. Kaufman K. R. Adjunctive Tiagabine Treatment of Psychiatric Disorders: Three Cases. // *Annals of Clinical Psychiatry*. 1998. V. 10 (4). P. 181-184.
174. Kelly C.B., Cooper S.J. Differences and variability in plasma noradrenaline between depressive and anxiety disorders. // *Journal of Psychopharmacology*. 1998. V. 12 (2). P.161-167.
175. Key P.M., Eaton W.W. Risk factors for the onset of panic disorder and other panic attacks in a prospective, population-based study. // *American Journal of Epidemiology*. 1990. V. 131 (2). P. 301-311.
176. Kim J. A., Szatmari P., Bryson S. E., Streiner D. L., Wilson F. J. The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. // *Autism*. 2000. V. 4 (2). P. 117-132.
177. Knights A., Hirsch S. R. "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia. // *Archives of General Psychiatry*. 1981. V. 38 (7). P. 806-811.
178. Koks, S., Mannist, P.T., Bourin, M., Shlik, J., Vasar, V., Vasar, E. Cholecystokinin-induced anxiety in rats: relevance of pre-experimental stress and seasonal variations. // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2000. №25. P. 33-42.
179. Koolhaas J.M., Herman P.M., Kempman C., Bohus B., Van den Hoofdakker R.H., Beerma D.H. Single social defeat in male rats induced a gradual but longlasting behavioral

- change: a model of depression? // *Neuroscience Research Communications*. 1990. №7. P. 115-119.
180. Kosel M., Rudolph U., Wielepp P., Luginbühl M., Schmitt W., Fisch H.U., Schlaepfer T.E. Diminished GABA(A) receptor-binding capacity and a DNA base substitution in a patient with treatment-resistant depression and anxiety. // *Neuropsychopharmacology*. 2004. V. 29 (2). P. 347-350.
181. Krane, E., Leong, M.S., Goliani, B., Leong, Y.Y. Pediatric pain treatment with nonconventional analgetics: tricyclic antidepressant. // *Pain in infants, children and adolescent* / Ed. Schechter N., Berbe C.B., Yaster M. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003. P. 225-241.
182. Kroes R.A., Panksepp J., Burgdorf J., Otto N.J., Moskal J.R Modeling depression: social dominance–submission gene expression patterns in rat neocortex. // *Neuroscience*. 2006. V. 137 (1). P.37-49.
183. Kudryavtseva N.N. Experience of defeat decreases the behavioural reactivity to conspecifics in the partition test. // *Behavioral Processes*. 1994. №32. P. 297-304.
184. Kudryavtseva N. N., Avgustinovich D. F. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC). // *Aggressive Behavior* 1998. №24. P. 271–286.
185. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F, Bondar N.P, Tenditnik M.V, Kovalenko I.L An experimental approach for the study of psychotropic drug effects under simulated clinical conditions. // *Current Drug. Metabolism*. 2008. V. 9(4). P. 352-60.
186. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F., Koryakina L.A., Serova L.I., Wishnivetskaya G.B., Kaledin V.I., Popova N.A., Ilnitskaya S.I., Kolesnikova L.A., Amstislavskaya T.G., Gorbach O.V., Lipina T.V., Shigantsov S.N., Madorskaya I.A., Denisova T.P. Social defeats, depression and anxiety: an experimental model. // *Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics*. 1995. P. 48.

187. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991. №38. P. 315-320.
188. Kudryavtseva N. N., Bondar N. P., Avgustinovich D. F. Association between repeated experience of aggression and anxiety in male mice. // *Behavioral Brain Research*. 2002. V. 133 (1). P. 83-93.
189. Kung J.C., Chen T.C., Shyu B.C., Hsiao S., Huang A.C. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. // *Journal Biomedical Science*. 2010. №17. P. 29-42
190. Laakmann G., Faltermaier-Temizel M., Bossert-Zaudig S., Baghai T. Are benzodiazepines antidepressants? // *Psychopharmacology (Berl)*. 1996. №124. P. 291-292.
191. Lacosta S., Merali Z., Anisman H. Influence of acute and repeated interleukin-2 administration on spatial learning, locomotor activity, exploratory behaviors, and anxiety. // *Behavioral Neuroscience*. 1999. V. 113 (5). P.1030-1041.
192. Lang, A.P., de Angelis, L. Experimental anxiety and antiepileptics: The effects of valproate and vigabatrin in the mirrored chamber test. // *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2003. V. 25(4). P. 265-271.
193. Lanzenberger R. R., Mitterhauser M., Spindelegger C., Wadsak W., Klein N., Mien L.-K., Holik A., Attarbaschi T., Mossaheb N., Sacher J., Geiss-Granadia T., Kletter K., Kasper S., Tauscher J. Reduced Serotonin-1A Receptor Binding in Social Anxiety Disorder. // *Biological Psychiatry*. 2007. V. 61(9). P. 1081-1089.
194. Lapin I.P., Oxenkrug G.F. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. // *Lancet*. 1969. V.293 (7586). P.132–136.
195. Lapin I.P., Politi V. Anxiolytic effect of indole-3-pyruvic acid (IPA) in mice. // *Pharmacological Research*. 1993. №28. P.129-134.
196. Lappalainen J., Sanacora G., Kranzler H.R., Malison R., Hibbard E.S., Price L.H., Krystal J., Gelernter J. Mutation screen of the glutamate decarboxylase-67 gene and haplotype

- association to unipolar depression. // American Journal of Medical Genetics. Part B. Neuropsychiatric Genetic. 2004. V. 124B (1). P. 81-86.
197. Larrey D., Pessayre D., Danan G., Algard M., Geneve J., Benhamou, J.P. Cross hepatotoxicity between tricyclic antidepressants. // Gut. 1986. №27. P. 726-727.
198. Lazarus R.S. Emotion and Adaptation. / Oxford: Oxford University Press. 1991. P.536.
цит. по Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? // Trends in Pharmacological Sciences. 2008. №10. P. 493-988.
199. Lennane K.J. Treatment of benzodiazepine dependence. // Medical Journal of Australia. 1986. №144. P. 594-597.
200. Lépine J.-P. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs. // Journal of Clinical Psychiatry. 2002. V. 63 (14). P. 4-8.
201. Levine J., Cole D.P., Chengappa K.N., Gershon S. Anxiety disorders and major depression, together or apart. // Depression and Anxiety. 2001. №14. P. 94-104.
202. van der Linden G.J.H., Stein D.J., Van Balkom A.J.L.M. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): A meta-analysis of randomized controlled trials. // International Clinical Psychopharmacology. 2000. № 2. S15-23.
203. Linnoila V.M., Virkkunen M. Aggression, suicidality, and serotonin. // Journal of Clinical Psychiatry. 1992. № 53. P. 46-51.
204. Lister R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. // Psychopharmacology. 1987. №92. 180-185.
205. Liu Q., Li B., Zhu H.Y., Wang Y.Q., Yu J., Wu G.C. Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression. // Eur Neuropsychopharmacol. 2009. №19. P. 796-805.
206. Longo, L.P., Johnson, B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives // American Family Physician. 2000. №61. P. 2121-2128.
207. Lundorf M.D., Buttenschøn H.N., Foldager L., Blackwood D.H., Muir W.J., Murray V., Pelosi A.J., Kruse T.A., Ewald H., Mors O. Mutational screening and association study of

- glutamate decarboxylase 1 as a candidate susceptibility gene for bipolar affective disorder and schizophrenia. // *American Journal of Medical Genetics. Part B. Neuropsychiatric Genetic*. 2005. V. 135B (1). P. 94-101.
208. Lydiard R. B., Morton W. A., Emmanuel N. P., Zealberg J. J., Laraia M. T., Stuart G. W., O'Neil P. M., Ballenger J. C. Preliminary report: Placebo-controlled, double-blind study of the clinical and metabolic effects of desipramine in panic disorder. // *Psychopharmacology Bulletin*. 1993. V. 29 (2). P. 183-188.
209. Maj M. "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? // *The British Journal of Psychiatry*. 2005. №186. P. 182-184.
210. Mao Q., Huang Z., Ip S., Che C. Antidepressant-like effect of ethanol extract from *Paeonia lactiflora* in mice. // *Phytotherapy Research*. 2008. № 22. P. 1496-1499.
211. Marty H., Varoquaux O., Fialip J., Cordonnier P., Duroux E., Bulach C., Eschalier A., Advenier C., Pays M., Bastide P. Compared plasma and brain pharmacokinetics of clomipramine and its metabolite demethylclomipramine in two strains of mice (NMRI and CD1). // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 1992. №6. P. 49-57.
212. Mason S. T., Fibiger H. C. Noradrenaline, fear and extinction. // *Brain Research*. 1979. V. 165 (1). P. 47-56.
213. McGregor I. S., Hargreaves G. A., Apfelbach R., Hunt G. E. Neural correlates of cat odor-induced anxiety in rats: region-specific effects of the benzodiazepine midazolam. // *The Journal of Neuroscience*. 2004. V. 24 (17). P. 4134-4144.
214. McKinney W. T., Bunney W. E. Animal Model of Depression I. Review of Evidence: Implications for Research. // *Archives of General Psychiatry*. 1969. V. 21(2). P. 240-248.
215. McTavish D., Benfield P. Clomipramine. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive compulsive disorder and panic disorder // *Drugs*. 1990. №39. P. 136-153.
216. Menard J., Treit D. The anxiolytic effects of intra-hippocampal midazolam are antagonized by intra-septal L-glutamate. // *Brain Research*. 2001. V. 888 (1). P. 163-166.

217. Merikangas K.R., Angst J. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1995. V. 244 (6). P. 297-303.
218. Micale V., Scapagnini G., Colombrita C., Mazzola C., Alkon D.L., Drago F. Behavioral effects of dietary cholesterol in rats tested in experimental models of mild stress and cognition tasks. // *European Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 18. (6). P. 462-471.
219. Millan M. J., Dekeyne A., Papp M., La Rochelle C.D., MacSweeny C., Peglion J.L., Brocco M. S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: II. Behavioral profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001. №298. P. 581-591.
220. Molewijk H. E., van der Poel A. M., Mos J., van der Heyden J. A. M., Olivier B. Conditioned ultrasonic distress vocalizations in adult male rats as a behavioural paradigm for screening anti-panic drugs. // *Psychopharmacology*. 1995. №117. P. 32- 40.
221. Munafo M.R., Clark T., Flint J. Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. // *Molecular Psychiatry*. 2005. №10. P.415–419.
222. Muris P., Steerneman P., Merckelbach H., Holdrinet I., Meesters C. Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. // *Journal of Anxiety Disorders*. 1998. V. 12 (4). P.387-393.
223. Murray C.J.L., Lopez A.D. Evidence based health policy – lessons from the global burden of disease study. // *Science*. 1996. V.274 (5288). P.740-743.
224. Myint A. M., Schwarz M. J., Steinbusch H. W., Leonard B. E. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. // *Metabolic Brain Disorders*. 2009. V. 24 (1). P. 55-68.
225. Nagata T., Yamada H., Iketani T., Kiriike N. J. Relationship between plasma concentrations of cytokines, ratio of CD4 and CD8, lymphocyte proliferative responses, and

- depressive and anxiety state in bulimia nervosa. // *Journal of Psychosomatic Research*. 2006. V. 60 (1). P. 99-103.
226. Nelson J. C. Tricyclic and tetracyclic drugs. // *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. / Ed. A. F. Shatzberg, C. B. Nemeroff. - Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2009. P. 263-289.
227. Nikolaus S., Antke C., Beu M., Müller H.W. Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders--results from in vivo imaging studies. // *Reviews in the Neurosciences*. 2010. V. 21(2). P. 119-139.
228. Noyes R. Jr. Beta-adrenergic blocking drugs in anxiety and stress. // *The Psychiatric Clinics of North America*. 1985. V.8 (1). P.119-132.
229. Nunes-de-Souza R.L., Canto-de-Souza A., da-Costa M., Fornari R.V., Graeff F.G., Pelá I.R. Anxiety-induced antinociception in mice: effects of systemic and intra-amygdala administration of 8-OH-DPAT and midazolam. // *Psychopharmacology*. 2000. V. 150(3). P.300-310.
230. Oh J.E., Zupan B., Gross S., Toth M. Paradoxical anxiogenic response of juvenile mice to fluoxetine. // *Neuropsychopharmacology*. 2009. №34. P. 2197-2207.
231. Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. // *American Journal of Psychiatry*. 2002. V. 159 (11). P. 1855-1861.
232. Olesen J., Gustavsson A., Svensson M., Wittchen H.-U., Jonsson B. on behalf of the CDBE2010 study group and the European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. // *European Journal of Neurology*. 2012. № 19. P. 155–162.
233. Olfson M., Marcus S. C. National Patterns in Antidepressant Medication. // *Archives of General Psychiatry*. 2009. V. 66 (8). P. 648-656.
234. de Oliveira Sergio T., de Bortoli V. C., Zangrossi H. Serotonin-2A receptor regulation of panic-like behavior in the rat dorsal periaqueductal gray matter: the role of GABA. // *Psychopharmacology*. 2011. №218. P.725–732.

235. Olivier B., Pattij T., Wood S. J., Oosting R., Sarnyai Z., Toth, M. The 5-HT_{1A} receptor knockout mouse and anxiety. // *Behavioural Pharmacology*. 2001. V. 12(6-7). P. 439-450.
236. Oruc L., Verheyen G.R., Furac I., Ivezić S., Jakovljević M., Raeymaekers P., Van Broeckhoven C. Positive association between the GABRA5 gene and unipolar recurrent major depression. // *Neuropsychobiology*. 1997. V. 36(2). P. 62-64.
237. Orvaschel H., Lewinsohn P.M., Seeley J.R. Continuity of psychopathology in a community sample of adolescents. // *Journal of American Academy of Child and Adolescence Psychiatry*. 1995. V. 34 (11). P. 1525-1535.
238. Overmier J.B., Seligman M.E. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. // *Journal of Comparative Physiological Psychology*. 1967. №63. P. 28-33.
239. Owens M.J., Nemeroff C.B. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. // *Clinical Chemistry*. 1994. V. 40(2). P. 288-295.
240. Papadimitriou G.N., Dikeos D.G., Karadima G., Avramopoulos D., Daskalopoulou E.G., Vassilopoulos D., Stefanis C.N. Association between the GABA(A) receptor alpha5 subunit gene locus (GABRA5) and bipolar affective disorder. // *American Journal of Medical Genetic*. 1998. V. 81(1). P. 73-80.
241. Parks C. L., Robinson P. S., Sibille E., Shenk T., Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin_{1A} receptor. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . 1998. V. 95(18). P. 10734-10739.
242. Patten S. Still no evidence that benzodiazepines cause depression. // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2008. №12. P. 85-88.
243. Pauli S., Lithorst A. C. E., Reul J. M. H. M. Numor necrosis factor-alfa and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioral activity, body temperature and hypothalamic-pituitary adrenocortical axis activity in the rat. // *European Journal of Neuroscience*. 1998. №10. P. 868-878.

244. Penza K.M., Heim C., Nemeroff C.B. Loss and deprivation: from animal models to clinical presentation // *Biology of depression: from novel insights to therapeutic strategies.* / Ed Licinio J., Wang M.L. Weinheim, Germany: Wiley-VCH. 2005. P. 689-707.
245. Pesold C., Treit D. The central and basolateral amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines. // *Brain Research.* 1995. V. 671(2). P. 213-221.
246. Peters M.D., Davis S.K., Austin L.S. Clomipramine: an antiobsessional tricyclic antidepressant. // *Clinical Pharmacology.* 1990. № 9. P. 165-178.
247. Petty F., Sherman A.D. GABAergic modulation of learned helplessness. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1981. V. 15 (4). P. 567-570.
248. Piazzini A., Canevini M.P., Maggiori G., Canger R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. // *Epilepsy Behavior.* 2001. V. 2 (5). P. 481-489.
249. Pineda E., Shin D., Sankar R., Mazarati A. M. Comorbidity between epilepsy and depression: Experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. // *Epilepsia.* 2010. V. 51(3). P. 110-114.
250. Pinel J. P., Treit D. Burying as a defensive response in rats. // *Journal of Comparative and Physiological Psychology.* 1978. V. 92 (4). 708-712.
251. Plaznik A., Stefanski R., Palejko W., Bidzinski A., Kostowski W., Jessa M., Nazar M. Antidepressant treatment and limbic serotonergic mechanisms regulating rat locomotor activity. // *Pharmacology, Biochemistry, Behavior.* 1994. №48. P. 315-325.
252. Poncelet M., Martin P., Danti S., Simon P., Soubrié P. Noradrenergic rather than GABAergic processes as the common mediation of the antidepressant profile of GABA agonists and imipramine-like drugs in animals. // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 1987. V. 28 (3). P. 321-326.
253. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. // *Archives Internatiol Pharmacodynamic Therapie.* 1977. № 229. P. 327-336.

254. Post R.M., Goodwin F.K. Approaches to brain amines in psychiatric patients: A reevaluation of cerebrospinal fluid studies. // Handbook of Psychopharmacology. / Ed. Iversen L.L., Iversen S.D., Snyder S.H. 1978. Springer. US. P.147-185.
255. Rachbeisel J., Scott J., Dixon L. Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research. // Psychiatric Services. 1999. V. 50 (11). 1427-1334.
256. Rampello L., Nicoletti G., Raffaele R., Drago F. Comparative effects of amitriptyline and amineptine in patients affected by anxious depression. // Neuropsychobiology. 1995. №31. P. 130-134.
257. Razavi D., Delvaux N., Farvacques C., Robaye E. Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in-patients. // British Journal of Psychiatry. 1990. №156. P. 79-83.
258. Redmond A.M., Harkin A., Kelly J.P., Leonard B.E. Effects of acute and chronic antidepressant administration on phencyclidine (PCP) induced locomotor hyperactivity. // European Neuropsychopharmacology. 1999. №9. P. 165-170.
259. Redmond D.E., Huang Y.M., Snyder D.R., Maas J.W. Behavioural effects of stimulation of the nucleus coeruleus in the stump-tailed monkey *Macaca arctoides*. // Brain Research. 1976. №116. P. 502-510.
260. Reinherz H.Z., Stewart-Berghauer G., Pakiz B., Frost A.K., Moeykens B.A., Holmes W.M. The relationship of early risk and current mediators to depressive symptomatology in adolescence. // Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1989. V. 28 (6). P. 942-947.
261. Remick R.A. Anticholinergic side effects of tricyclic antidepressants and their management. // Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry. 1988. №12. P. 225-231.
262. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Comparison of Imipramine, Trazodone, and Diazepam. // Archives of General Psychiatry. 1993. V. 50 (11). P. 884-895.

263. Rickels K., Zaninelli R., McCafferty J., Bellew K., Iyengar M., Sheehan D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. // *American Journal of Psychiatry*. 2003. № 160. P. 749-756.
264. Rodgers R.J., Cole J.C. Anxiolytic-like effect of (S)-WAY 100135, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, in the murine elevated plus-maze test. // *European Journal of Pharmacology*. 1994. V. 261 (3). P. 321–325.
265. Rohde P., Lewinsohn P. M., Seeley J. R. Comorbidity of unipolar depression: II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. // *Journal of Abnormal Psychology*. 1991. V. 100 (2). P. 214-222.
266. Roy A., de Jong J., Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients: A 5-year follow-up study. // *Archives of General Psychiatry*. 1989. V. 46(7). P. 609-612.
267. Salloum I.M., Thase M.E. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. // *Bipolar Disorder*. 2000. -V. 2(3 Pt 2). P. 269-280.
268. Sanchez C., Meier E. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? // *Psychopharmacology*. 1997. №129. 197-205
269. Sandford J. J., Argyropoulos S.V., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drugs Part 1: basic neurobiology. // *Pharmacology & Therapeutics*. 2000. №.88. P.197-212.
270. Santos J.M., Gárgaro A.C., Oliveira A.R., Masson S., Brandão M.L. Pharmacological dissociation of moderate and high contextual fear as assessed by freezing behavior and fear-potentiated startle. // *European Neuropsychopharmacology*. 2005. V. 15 (2). P. 239-246.
271. Sargent P.A., Kjaer K.H., Bench C.J., Rabiner E.A., Messa C., Meyer J., Gunn R.N., Grasby P.M., Cowen P.J. Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. // *Archives of General Psychiatry*. 2000. V. 57(2). P. 174-180.
272. Sharma V., Gilhotra R., Dhingra D., Gilhorta N. Possible underlying influence of p38MAPK and NF-κB in the diminished anti-anxiety effect of diazepam in stressed mice. // *Journal of Pharmacological Sciences*. 2011. V. 116 (3). P. 257-263.

273. Schildkraut J J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. // *American Journal of Psychiatry*. 1965. № 122. P. 609-622.
274. Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. // *Molecular Psychiatry*. 2004. №.9. P. 197–202.
275. Schneier F. R. Social Anxiety Disorder. // *The New England Journal of Medicine*. 2006. V. 355(10). P. 1029-1036.
276. Schruers K., Koning K., Luermans J., Haack M. J., Griez E. Obsessive-compulsive disorder: A critical review of therapeutic perspectives. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005. V. 111(4). P. 261-271.
277. Shader R. I., Greenblatt D. J. Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. // *The New England Journal of Medicine*. 1993. №328. P. 1398-1405.
278. Shen Q., Lal R., Luellen B.A., Earnheart J.C., Andrews A.M., Luscher B. gamma-Aminobutyric acid-type A receptor deficits cause hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity and antidepressant drug sensitivity reminiscent of melancholic forms of depression. // *Biological Psychiatry*. 2010. V. 68 (6). P. 512-520.
279. Sherif, F., Orelund, L. Effect of the GABA-transaminase inhibitor vigabatrin on exploratory behaviour in socially-isolated rats. // *Behavioural Brain Research*. 1995. V. 72(1-2). P.135-140.
280. Sherman A. D., Petty F. Neurochemical basis of the action of antidepressants on learned helplessness. // *Behavioral & Neural Biology*. 1980. V. 30(2). P. 119-134
281. Shimada T., Matsumoto K., Osanai M., Matsuda H., Terasawa K. Watanabe H. The modified light/dark transition test in mice: evaluation of classic and putative anxiolytic and anxiogenic drugs. // *General Pharmacology*. 1995. V. 26(1). P. 205-210.
282. Sigg, E.B., Gyermek, L., Hill, R.T. Antagonism to reserpine induced depression by imipramine, related psychoactive drugs, and some autonomic agents. // *Psychopharmacology*. 1965. V. 7 (2). P. 144-149.

283. Silverstone P.H., Ravindran A. Efficacy and tolerability of once-daily venflaxine XR vs fluoxetine in depressed outpatients with concomitant depression. // *Journal of clinical psychiatry*. -1999. № 60. P. 22-28.
284. Silverstone, P.H., von Studnitz, E. Defining anxious depression: going beyond comorbidity. // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003. №48. P. 675-680.
285. Sim K., Chan Y.H., Chong S.A., Siris S.G. A 24-month prospective outcome study of first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder within an early psychosis intervention program. // *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007. V. 68 (9). P. 1368-1376.
286. Simpson H.B., Schneier F. R., Campeas R. B., Marshall R. D., Fallon B. A., Davies S. R.N., Klein D. F., Liebowitz M. R. Imipramine in the Treatment of Social Phobia. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998. V.18 (2). P. 132-135.
287. Sjoerdsma A., Engelman K., Spector S., Udenfriend S. Inhibition of catecholamine synthesis in man with alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. // *Lancet*. 1965. V. 2(7422). P. 1092-1094.
288. Smith B.D., Salzman C. Do benzodiazepines cause depression? // *Hospital and Community Psychiatry*. 1991. №42. P. 1101-1102.
289. Smoller J. W., Rosenbaum J.F., Biederman J., Susswein L.S., Kennedy J., Kagan J., Snidman N., Laird N., Tsuang M. T., Faraone S. V., Schwarz A., Slaugenhaupt S. A. Genetic Association Analysis of Behavioral Inhibition Using Candidate Loci From Mouse Models. // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2001. №105. P. 226-235.
290. Somers J. M., Goldner E. M., Waraich P., Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2006. №.51. P.100–113.
291. Spielberger C. D. Theory and research on anxiety. // *Anxiety and behavior*. / Ed. Spielberger C. D. New York: Academic Press. 1966. P.3–19. цит. по Gros D.F., Antony M.M., Simms L.J., McCabe R.E. Psychometric Properties of the State-Trait Inventory for

- Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA): Comparison to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). // *Psychological Assessment*. 2007. V. 19(4). P.369–381.
292. Spielberger C. D. *Manual for the State–Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Palo Alto, CA: Mind Garden. 1983. Цит по: Julian L.G. Measures of Anxiety. // *Arthritis Care & Research*. 2011. V. 63 (S11). P. S467–S472.
293. Sramek J. J., Hong W. W., Hamid S., Nape B., Cutler N. R. Meta-analysis of the safety and tolerability of two dose regimens of buspirone in patients with persistent anxiety. // *Depression and anxiety*. 1999. №9. P.131–134
294. Stahl S.M. Mixed anxiety and depression: clinical implications. // *Journal of clinical psychiatry*. 1993. V.54 (1). P.33-38.
295. Stanley M., Mann J.J. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. // *Lancet*. 1983. V. 1(8318). P. 214-216.
296. Stein D.J., Carey P.D., Lochner C., Seedat S., Fineberg N., Andersen E.W. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. // *CNS Spectrums*. 2008. V. 13(6). P. 492-498.
297. Stein M. B., Fuetsch M., Müller N., Höfler M., Lieb R., Wittchen H.-U. Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. // *Archives of General Psychiatry*. 2001. V. 58(3). P. 251-256.
298. Stein M. B., Schork N.J., Gelernter J. A polymorphism of the β_1 -adrenergic receptor is associated with low extraversion. // *Biological Psychiatry*. 2004. V. 56 (4). P. 217–224.
299. Stein L., Wise C.D., Belluzzi J.D. Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. // *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1975. №14. P. 29-44.
300. Stephen M.S. Mixed anxiety and depression: clinical implications // *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993. № 54. P. 33-38.
301. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. // *Psychopharmacology (Berl)*. 1985. № 85. P. 367-370.

302. Sun Y., Zupan B., Raaka B.M., Toth M., Gershengorn M.C. TRH-receptor-type-2-deficient mice are euthyroid and exhibit increased depression and reduced anxiety phenotypes. // *Neuropsychopharmacology*. 2009. №34. P. 1601-1608.
303. Tanaka M., Yoshida M., Emoto H., Ishii H. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. // *European Journal of Pharmacology*. 2000. №405. P. 397-406.
304. Tanay V.A.-M.I., Glencorse T.A., Greenshaw A.J., Baker G.B., Bateson A.N. Chronic Administration of Antipanic Drugs Alters Rat Brainstem GABAA Receptor Subunit mRNA Levels. // *Neuropharmacology*. 1996. V. 35 (9-10). P. 1475-1482.
305. Tanay V.M., Greenshaw A.J., Baker G.B., Bateson A.N. Common effects of chronically administered antipanic drugs on brainstem GABA(A) receptor subunit gene expression. // *Molecular Psychiatry*. 2001. V. 6(4). P. 404-12.
306. Tasan R. O., Bukovac A., Petershmitt Y. N., Sartori S. B., Landgraf R., Singewald N., Sperk G. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. // *Neuroscience*. 2011. №183. P. 71–80.
307. Tatarczyńska, E., Kłodzińska, A., Stachowicz D., Richelson, E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. // *European Journal of Pharmacology*. 1997. №340. P. 249-258.
308. Tatsumi, M., Groshan, K., Blakely, R. K., Chojnacka-Wójcik, E. Effects of a selective 5-HT_{1B} receptor agonist and antagonists in animal models of anxiety and depression. // *Behavioural Pharmacology*. 2011. № 183. P.71–80.
309. Tauscher J., Bagby R. M., Javanmard M., Christensen B. K., Kasper S., Kapur S. Inverse Relationship Between Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Binding and Anxiety: A [11C]WAY-100635 PET Investigation in Healthy Volunteers // *American Journal of Psychiatry*. 2001. №158. P.1326–1328
310. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N., Williams J., Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. // *Epilepsia*. 2007. V. 48 (12). P. 2336-2344.

311. Tizzano J. P., Griffey K. I., Schoepp D. D. The anxiolytic action of mGlu2/3 receptor agonist, LY354740, in the fear-potentiated startle model in rats is mechanistically distinct from diazepam. // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2002. V.73 (2). P. 367-374.
312. Tohda M., Mingmalairak S., Murakami Y., Matsumoto K. Enhanced expression of BCL2/adenovirus EIB 19-kDa-interacting protein 3 mRNA, a candidate for intrinsic depression-related factor, and effects of imipramine in the frontal cortex of stressed mice. // *Biological and Pharmacological Bulletin*. 2010. №33. P. 53-57.
313. Treit D. R. Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1985. V.9 (2). P. 203-222. Цит. по De Boer S. F., Koolhaas J.M. Defensive burying in rodents: ethology, neurobiology and psychopharmacology. // *European Journal of Pharmacology*. 2003. №.463 (1-3). P.145– 161.,
314. Tsuang D., Coryell W. An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. // *American Journal of Psychiatry*. 1993. V. 150 (8). P. 1182-1188.
315. Umezu T. Effects of psychoactive drugs in the Vogel conflict test in mice. // *Japanese journal of pharmacology*. 1999. V. 80 (2). P. 111-118
316. Uzun S., Kozumplik O., Jakovljevic M., Sedic, B. Side effects of treatment with benzodiazepines. // *Psychiatria danubina*. 2010. №22. P. 90-93.
317. Valenstein M., Taylor K.K., Austin K., Kales H.C., McCarthy J.F., Blow F.C. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. // *American Journal of Psychiatry*. 2004. №161. P. 654-661.
318. Valentine G., Dow A., Banasr M., Pittman B., Duman R. Differential effects of chronic antidepressant treatment on shuttle box escape deficits induced by uncontrollable stress. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. № 200. P. 585-596.
319. Van Praag H. M. Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds. // *Comprehensive Psychiatry*. 1980. V. 21 (1). P. 30-43.

320. Ventura R., Cabib S., Puglisi-Allegra S. Genetic susceptibility of mesocortical dopamine to stress determines liability to inhibition of mesoaccumbens dopamine and to behavioral 'despair' in a mouse model of depression. // *Neuroscience*. 2002. V. 115 (4). P. 999-1007.
321. Vicente M. A., Zangrossi H. Serotonin-2C receptors in the basolateral nucleus of the amygdala mediate the anxiogenic effect of acute imipramine and fluoxetine administration. // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012. V. 15(03). P.389-400
322. Vogel J. R, Beer B. Clody D. E. A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. // *Psychopharmacologia (Berl.)*. 1971. №21. P.1-7.
323. Voyer P., Landreville P., Moisan J., Tousignant M., Preville M. Insomnia, depression and anxiety disorders and their association with benzodiazepine drug use among the community-dwelling elderly: implications for mental health nursing // *The International Journal of Psychiatric Nursing Research*. 2005. №10. P. 1093-1116.
324. Wang H., Zhu Y. Z. , Wong P. T.-H., Farook J. M. , Teo A. L. , H. Lee L. K., Moochhala S. cDNA microarray analysis of gene expression in anxious PVG and SD rats after cat-freezing test. // *Experimental Brain Research*. 2003. V. 149 (4). P. 413-421.
325. Waraich P., Goldner E. M., MHSc, Somers J. M., Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature. // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2004. № 49. P. 124–138.
326. Welch B.L., Welch A.S. Sustained effects of brief daily stress (fighting) upon brain and adrenal catecholamines and adrenal, spleen and heart weights of mice. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1969. V.64. (1). P. 100-107.
327. Wilner P., Mitchell P.J. Animal models of subtypes of depression // *Handbook of depression and anxiety* / Ed. Kasper S., den Boer J.A., Sitsen J.M. New York: Marcel Dekker. 2003. P. 505-545.
328. Wing J.K., Agrawal N. Concepts and classification of schizophrenia. // *Schizophrenia, Second Edition*. Hirsch S. R., Weinberger D. R. Blackwell Science Ltd. Oxford. 2003. P.3-15

329. Winslow J. T., Noble P. L., Davis M. Modulation of Fear-Potentiated Startle and Vocalizations in Juvenile Rhesus Monkeys by Morphine, Diazepam, and Buspirone. // *Biological Psychiatry*. 2007. V. 61 (3). P. 389–395.
330. Wise C. D., Berger B. D., Stein L. Benzodiazepines: Anxiety-Reducing Activity by Reduction of Serotonin Turnover in the Brain. // *Science*. 1972. V. 177(4044). P. 180-183.
331. Wittchen H.-U., Lieb R., Schuster P., Oldehinkel A. When is onset? Investigations in early developmental stages of anxiety and depressive disorders. // *Childhood Onset of 'Adult' Psychopathology: Clinical and Research Advances.* / Ed. Rapoport J.L. Washington. American Psychiatric Press inc. 1999. P. 259-299.
332. Yacoubi, M., Bouali, S., Popa, D., Naudon, L., Leroux-Nicollet, I., Hamon, M., Costentin, J., Adrien, J., Vaugeois, J. Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. // *Proceeding of the National Academy of Science*. 2003. №100. P. 6227-6232.
333. Yates M., Leake A., Candy J.M., Fairbairn A.F., McKeith I.G., Ferrier I.N. 5HT₂ receptor changes in major depression. // *Biological Psychiatry*. 1990. V. 27 (5). P. 489–496.
334. Zanolini P., Rivasi M., Baraldi C., Baraldi M. Pharmacological activity of hyperforin acetate in rats. // *Behavioural Pharmacology*. 2002. V. 13(8). P. 645-651.
335. Zarcone V.P., Benson K.L., Greene K.A., Csernansky J.G., Faul K.F. The effect of chronic alprazolam on sleep and bioamine metabolites in depression. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1994. №14. P. 36-40.
336. Zarrindast M.-R., Rostami P., Sadeghi-Hariri M. GABA_A but not GABA_B receptor stimulation induces antianxiety profile in rats. // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2001. V. 69 (1–2). P. 9–15.
337. Zigmond A. S., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983. V. 67(6). P. 361-370
338. Zung W.W. A self-rating depression scale. // *Archives of General Psychiatry*. 1965. №12. P. 63-70.

339. Zung W.W. A rating instrument for anxiety disorders. // Psychosomatics. 1971. V. 12 (6). P. 371-379.