

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.89, 612.084

Е. В. Епифанцева<sup>1</sup>, Л. Е. Муравлева<sup>1</sup>, М. Г. Абдрахманова<sup>2</sup>, П. С. Семенихина<sup>1</sup>

### К ПРОБЛЕМЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

<sup>1</sup>Медицинский университет Караганды (Караганда, Казахстан), <sup>2</sup>Медицинский университет Астана (Нур-Султан, Казахстан)

---

В представленной статье обсуждаются проблемы экспериментального моделирования психических расстройств в аспекте клинической медицины. Современные представления о психопатологии предъявляют новые требования к экспериментальной науке с целью создания валидных моделей поведенческих и эмоциональных расстройств. Специфика психопатологии предполагает значительные сложности либо невозможность ее моделирования на современном этапе развития науки. Необходимость проведения фармакологических исследований новых препаратов в эксперименте требует общности этиологических, патогенетических механизмов формирования модели и воспроизведения клинических симптомов. Стресс-индуцированное моделирование применяется длительное время в экспериментальной науке и приобретает все большую актуальность. Известно, что длительное воздействие стресса на организм человека рассматривается как ведущий фактор развития пограничных и адаптационных расстройств. Личностная реакция на стресс в комплексе внутренних и внешних противоречий способна формировать различные варианты симптомокомплексов невротического спектра. Длительная подверженность индивида стрессовому воздействию в условиях социума и нарастающим психоэмоциональным нагрузкам современного человека обуславливает увеличение частоты встречаемости пограничных расстройств.

Разнообразие синдромов, объединенных в группу расстройств адаптации, рассматриваются как эталон перспективной экспериментальной модели. Условия сопоставимые с механизмом развития адаптационных расстройств воспроизводимы в модели «Хронического непредсказуемого умеренного стресса», предполагающей длительное воздействие разнообразных чередующихся стрессовых факторов умеренной силы. Подобный механизм воздействия препятствует адаптации, не оказывает чрезмерного травмирующего влияния и позволяет проводить динамическое наблюдение за животными в процессе формирования модели и при изучении фармакологического профиля психотропных препаратов. Использование устойчивой модели стресс-индуцированных расстройств позволит расширить возможности изучения биохимических, патоморфологических факторов их развития и возможностей фармакотерапевтического воздействия.

*Ключевые слова:* экспериментальные модели, стрессовые расстройства, хронический непредсказуемый умеренный стресс, стресс-индуцированные расстройства, расстройства адаптации

---

Поддержание психического здоровья является основой благополучия человека и ведущим приоритетом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2006) Психические и психосоматические расстройства представляют собой определенную группу симптомов или поведенческих признаков, которые в большинстве случаев причиняют страдание и препятствуют личностному функционированию человека. Значительную долю в структуре заболеваний психической сферы составляет группа пограничных расстройств. Среди пограничных расстройств невротического уровня наиболее распространены среди населения и сложными для дифференциальной диагностики являются невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства, выделенные в действующей Международной классификации болезней в одну рубрику – F4 [2, 3]. Являясь пограничными психическими нарушениями, связанными с реакцией человека на внутренние и внешние противоречия и обстоятельства, они характерны в большей степени для активного, трудоспособного населения и ши-

роко распространены, что обуславливает актуальность их скорейшего выявления, точной персонализированной диагностики и выбора оптимальных стратегий лечения, учитывающих многоаспектные мишени терапевтического воздействия. Современная наука продолжает разработку препаратов для профилактики и лечения расстройств психической сферы с целью улучшения качества жизни пациента, его социальной активности и избавления от страданий. Разработка новых препаратов представляет собою сложный поэтапный процесс, одним из которых является проведение испытаний на животных. Изучение фармакологического профиля новых психотропных препаратов в экспериментальных условиях на животных требует воспроизведения симптомов моделируемого состояния, этиологических и патогенетических факторов и способности предсказывать улучшение состояния при фармакотерапевтическом воздействии. Исходя из указанных критериев, моделирование психических расстройств представляет собой сложную задачу. Продолжаются исследования этиологи-

ческих и патогенетических факторов развития психических расстройств, несмотря на большое количество имеющихся сегодня данных.

Экспериментальная модель на животных для соответствия состоянию человека при психических расстройствах, помимо валидности, должна удовлетворять таким требованиям, как значительная схожесть формы и степени проявления клинических симптомов, сопоставимые этиопатогенетические характеристики и идентичное терапевтическое воздействие. В настоящее время лишь малая часть нейропсихиатрических состояний доступна для воспроизведения в эксперименте. Группа заболеваний, характеризующихся органическим повреждением центральной нервной системы с сопутствующими психическими нарушениями, в большей степени приемлема для моделирования, и включает в себя токсическое, гипоксическое, сосудистое повреждение и модели стереотаксического повреждения структур головного мозга. В большинстве моделей предполагается краткосрочное экзогенное воздействие на экспериментальных животных, что в значительной мере противоречит и этиологическим факторам развития, и патогенетическим внутренним механизмам формирования психических расстройств. Возникает необходимость определения круга психических расстройств, воспроизведение которых возможно с определенной степенью приближенности к реальным условиям их развития у человека. В научных руководствах экспериментальные модели обозначены как модели депрессии и модели тревожного расстройства, что не является корректной формулировкой моделируемых состояний. Основываясь на международной классификации болезней, нозологические группы депрессивных и тревожных расстройств диагностируются у пациентов при отсутствии четкого этиологического фактора и характеризуются значительным комплексом внутренних переживаний пациента, не ограниченных особой ситуацией, в течение длительного временного промежутка. Таким образом, имеющиеся модели формирования психических расстройств включают в себя известный этиологический фактор – воздействие, оказываемое на экспериментальных животных, что противоречит условиям возникновения указанной группы заболеваний у человека и терминологически не соответствует понятию депрессии и генерализованного тревожного расстройства. В определенном количестве исследований в процесс формирования модели у животных включается этап типологической поведенческой оценки животных с целью предсказания формирования той или иной модели психическо-

го расстройства. Данный метод оценки является обоснованным, но не может в полной мере предсказать возможность формирования расстройства ввиду краткосрочности воздействия на объект исследования и значительного разброса вероятности поведенческих реакций.

Особый интерес для воспроизведения поведенческих моделей представляют стрессиндуцированные расстройства. Отдельная категория состояний, в развитии которых определяющую роль играет экзогенное воздействие, определяемое как стресс, может рассматриваться как эталон для формирования экспериментальной модели. Группа состояний, объединенная в международной классификации болезней шифром F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации», включает в себя состояния, определяющиеся не только симптоматологией и течением, но и наличием причинного фактора, представленного сильным стрессовым событием, вызывающим острую стрессовую реакцию или длительным воздействием сохраняющихся неприятных обстоятельств, с последующим развитием расстройств адаптации. Данный тип расстройств может рассматриваться как нарушенные адаптационные реакции на пролонгированный стресс, препятствуя действию механизмов успешной адаптации, приводя к нарушению социального функционирования. Стрессовое событие различной силы и длительности воздействия запускает механизмы развития расстройств, симптомами которых могут быть различного рода поведенческие нарушения, расстройства мнестического, эмоционального спектра, включая симптомы когнитивного дефицита и эпизоды актов самоповреждения. Важной характеристикой стресс-индуцированных расстройств является самопроизвольность их разрешения, имеющая взаимосвязь с длительностью и тяжестью стрессового воздействия. При этом кратковременное стрессовое воздействие высокой силы способно провоцировать развитие острой реакции на стресс и посттравматического стрессового расстройства – симптомокомплексов, сложных для оценки эффективности вмешательства в экспериментальных условиях у животных.

Острая стрессовая реакция предполагает смешанную и изменяющуюся клиническую картину, выраженные вегетативные проявления, что не позволяет выделить ведущий клинический синдром и точку воздействия. Структура проявлений острого стрессового расстройства у человека представлена значительным количеством разнонаправленных поведенческих реакций, изменением состояния

сознания и может быть спровоцирована активацией глубинных механизмов внутренних переживаний, связанных с утратой материальных и моральных ценностей, родственных связей, преступлением против личности. Адаптивные способности и индивидуальная уязвимость повышает степень ответного эффекта на стрессовое воздействие и объясняет вероятность формирования расстройства у лиц, подвергшихся одинаковому стрессовому воздействию. Указанные факторы в экспериментальных условиях невозможны к воспроизведению у животных. Необходимо отметить, что острая реакция на стресс характеризуется самостоятельным разрешением в краткие сроки (трое суток) после травмирующего события и не могут использоваться в процессе оценки эффективности фармакотерапии в эксперименте с животными.

Посттравматическое стрессовое расстройство имеет сильную связь клинических проявлений с травмирующим событием и является доминантным в структуре сопутствующих симптомов. Стрессовое событие в данном случае чрезмерно сильное – исключительно угрожающее, либо катастрофическое, и личностные черты или имеющееся невротическое расстройство недостаточны для объяснения возникновения данного синдрома. Повторное переживание травмирующего события, навязчивые воспоминания, кошмары, внезапные непредсказуемые эмоциональные реакции, депрессивно-тревожные и другие симптомы формируют прочную структуру синдрома, воспроизведение которого в эксперименте возможно и может быть рекомендовано исключительно с целью изучения его целостной структуры по этическим соображениям и по клиникосопоставимой ценности.

Наибольший интерес для экспериментальной практики представляет полиморфная группа состояний адаптационных расстройств. Расстройства адаптации являются прямым следствием менее тяжелого, но длительного психосоциального стресса, являющегося пусковым механизмом или сопутствующим фактором развития дезадаптации. Проявления адаптационных расстройств пролонгированы и характеризуются структурной закрепленностью ведущих клинических синдромов, что позволяет проследивать динамику изменений поведенческих и эмоциональных реакций. Предполагается, что индивидуальная предрасположенность и уязвимость повышает риск, но не обеспечивает возникновение данного вида пограничных расстройств без обязательного

воздействия стрессового фактора. Таким образом, использование стрессового воздействия умеренной силы в экспериментальных условиях будет соответствовать этиологическому компоненту возникновения расстройства и позволит говорить о сопоставимости экспериментальной модели с нозологическим симптомокомплексом. Взаимодействие индивидуальных личностных характеристик, физиологического субстрата и нейрохимической уникальности способно сформировать под воздействием стресса симптомокомплекс, характеризующийся преобладанием определенного вида психических реакций. Симптомы расстройств адаптации могут быть представлены эмоциональными: депрессивными, тревожными, смешанными реакциями, и поведенческими расстройствами. Таким образом, воспроизведение поведенческой модели при использовании стрессового фактора не может рассматриваться как одновекторная модель создания определенного вида поведенческого либо эмоционального расстройства. Тем не менее, по завершению формирования модели можно получить различные типы синдромов, многообразные по своим проявлениям. Стресс-индуцированное моделирование может позволить экспериментальное изучение депрессивных, тревожных, смешанных эмоциональных расстройств и расстройств поведения исключительно по данным наблюдения и оценки симптомов расстройств адаптации у экспериментальных животных.

Наиболее часто при изучении антидепрессивной активности соединений используется методика формирования модели депрессивного расстройства, основанная на поведении отчаяния. Механизм создания модели предполагает помещение экспериментального животного в условия пассивного стресса, неизбежной неприятной ситуации. Эти обстоятельства достигаются в тестах «вынужденного плавания» либо «подвешивания за хвост». Данные тесты имеют общую теоретическую базу и поведенческий аспект. Во время теста вынужденного плавания животное помещают в сосуд с водой, в котором оно демонстрирует бурную двигательную активность при отсутствии возможности выбраться из него или найти точку опоры. Оценка поведения осуществляется при подсчете общего времени иммобилизации, когда животное прекращает попытки сопротивления и совершает минимальные движения для поддержания мордочки над водой и обеспечения дыхания [1]. Схожую основу имеет тест «подвешивания за хвост», при котором животное прикрепляется к горизонтальной

планке без возможности опоры над столом. Оценка поведения проводится, как и в тесте вынужденного плавания, по времени иммобилизации – после того как животное прекращает активные движения. Длительность проведения тестов составляет 6 мин, и увеличение суммарного времени иммобилизации принято считать депрессивным поведением, а укорочение эпизодов неподвижности характеризует антидепрессивный эффект исследуемых препаратов. Преимуществами тестов являются простота и скорость исполнения, надежность и информативность. Однако при соотнесении принципов создания модели на основе отчаяния с механизмом развития психических расстройств человека, в том числе и расстройств адаптации, следует отметить расхождение в основополагающих принципах их формирования. Используемые тесты предполагают однократную оценку с предварительным адаптационным погружением либо подвешиванием, что не удовлетворяет требованию длительного стрессового воздействия с активизацией эндогенных механизмов развития депрессии. Результат выполнения тестов при данных условиях можно оценивать как острую реакцию на стресс, тогда как для адаптации к воздействию кратность его мала. Используемое в некоторых исследованиях многократное моделирование тестов отчаяния характеризуется однообразным воздействием, вероятность адаптации к которому высока у экспериментальных животных, либо может выступать как чрезмерный стрессовый фактор у особей с менее устойчивым типом психических процессов. Стоит предположить, что поведение отчаяния может быть использовано как тест при оценке уровня депрессии в моделях хронического стресса и других поведенческих расстройств. В подобном случае основная структура психических нарушений будет определяться средствами воздействия альтернативных моделей, что повысит степень информативности оценки результатов эксперимента.

Одним из факторов формирования депрессии у человека рассматривается социальное поражение, итогом которого является социальное избегание и уединение, представляющие собой один из ведущих клинических симптомов. В экспериментальных моделях социального поражения у животных в результате создания конфликтных ситуаций и разделения ролей на доминантную особь и подчиненную в большинстве случаев отмечается выраженное эмоционально-отрицательное состояние. Однако исследования модели социального пора-

жения демонстрируют результаты, позволяющие сомневаться в валидности модели и ее этиологической схожести с механизмом развития депрессии. Результаты эксперимента указывают на повышение уровня агрессии в исследуемых группах и увеличение массы тела, характерное для симптомов депрессивного состояния, но не демонстрируют показателей общей депрессивной настроенности в поведенческих тестах, что не дает однозначного результата успешности формирования депрессивного поведения [8]. Таким образом, использование модели социального поражения с целью формирования депрессии не может быть рекомендовано к экспериментальному использованию без дальнейшего изучения. Учитывая значение социального поражения в структуре развития клинической депрессии, необходимо отметить отсутствие ее превалирующего значения в группе факторов формирования депрессивных расстройств у животных. Однако изменения, отмеченные в эксперименте на животных, в том числе указывающие на увеличения массы, могут найти применение в смежных разделах психических расстройств и могут быть использованы для изучения психосоциальных факторов метаболических нарушений и расстройств пищевого поведения.

Трансгенные и нокаутные мыши являются оптимальной моделью для изучения изолированных психопатологических синдромов депрессивной, тревожной и другой направленности ввиду учета биохимических эндогенных механизмов формирования расстройств. Однако в таком случае изучение данных синдромом ограничивается оценкой симптоматического влияния без возможности изучения биохимических и патофизиологических процессов, сопоставимых с развитием заболеваний у человека.

Существует значительное количество модифицированных моделей эмоциональных и поведенческих расстройств, имеющих определенные цели применения, однако универсальных методов формирования однозначно специфичных моделей не существует. Таким образом, имеется возможность говорить лишь о формировании модели стресс-индуцированного расстройства, в рамках которой возможно изучение симптомов депрессии, тревоги, агрессивного, диссоциального поведения и др. Соответственно изучение эффективности фармакологических препаратов определенной направленности возможно в наблюдении за животными, проявляющими тот или иной тип расстройства.

Модель хронического непредсказуемого стресса детально разработана Полом Вилнером [10]. Все процедуры хронического непредсказуемого умеренного стресса в процессе формирования модели предполагают использование ряда стрессоров умеренной силы со случайным и непредсказуемым их применением. Крысы и мышей подвергают стрессовым ситуациям в течение нескольких недель. Применяют от 6 до 8 разных стрессов в течение нескольких часов один или два раза в день. В качестве типичных стрессоров используют ночное освещение, ограничение в пище и воде, маленькие по объему клетки, изоляцию от других животных, большое число животных в клетках. Используемые стрессовые факторы направлены на различные звенья запуска адаптационных механизмов и при длительном чередующемся воздействии способны приводить к эффекту дезадаптации. Чередование и непредсказуемость применения разных стрессоров не позволяет животным привыкнуть или адаптироваться к конкретному стрессу [7]. Одной из реакций животных на хронический непредсказуемый умеренный стресс является агедония – постепенное снижение чувствительности к награждающим стимулам [6]. Из других признаков стрессового расстройства, выявляемых с помощью этой модели, можно также выделить ослабление мотивации на получение подкрепления и расстройства сна. Экспериментальные животные демонстрируют признаки тревожности и активизации вегетативной нервной системы, проявляющиеся учащением дефекаций и уринаций. Кроме того, модель выявляет повышенную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушения иммунной системы [9]. Хронические стрессовые ситуации у лабораторных животных вызывают агедонию, гипертрофию массы надпочечников, повышают уровень адренокортикотропного гормона в крови у крыс, а также уровень белка нейротрофического фактора мозга [5]. По результатам тестов «открытого поля», «приподнятого крестообразного лабиринта», «предпочтения сахарозы», «поведенческого отчаяния», «предпочтения условного места» и других более специфических тестов возможно выделение животных с симптомами эмоционального и поведенческого расстройства, модель которого необходима в разрезе изучения свойств фармакологических средств [4]. В данном случае будет учтен фактор индивидуальных биохимических и нейрофизиологических особенностей особи, проявляющей спектр интересующих исследо-

вателя расстройств. Преимуществом данного метода создания модели является большая сопоставимость этиологических и патофизиологических механизмов умеренного хронического стресса, он сопоставим с условиями развития расстройств адаптации у человека и способен активизировать схожие механизмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Формирование экспериментальных моделей в разделе психических расстройств остается сложной и неоднозначной задачей. Однако создание подобных моделей остается актуальным вопросом. На пути изучения эффектов психотропных средств необходимо избегать подмены понятий в экспериментальной науке. На сегодняшний день малая доля клинических синдромов может быть воспроизведена в эксперименте, однако имеющиеся модели должны быть применены соответственно своей значимости и информативности. Так, представляющие наибольший интерес препараты группы антидепрессантов, в доклинических испытаниях проходят исследования в моделях депрессивно-подобных состояний, либо в присутствии симптомов депрессии, но не в моделях депрессии. Актуальной проблемой остается отсутствие сопоставления биохимических и патофизиологических показателей экспериментальной и клинической психиатрии. Когда наука имеет значительное количество клинических данных о психопатологии, необходима корректная трактовка в обозначении экспериментальных моделей.

Таким образом, можно привлечь внимание к нерешенным проблемам экспериментальной науки и ее взаимодействия с клинической медициной, тем самым сформировать новые задачи и расширить будущие перспективные направления в изучении экспериментальной психофармакологии.

### ЛИТЕРАТУРА

1 Григорьян Г. А. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации /Г. А. Григорьян, Н. В. Гуляева //Журн. высшей нервной деятельности. – 2015. – Т. 65, №6. – С. 643-660.

2 Клиника и персонализированная диагностика расстройств невротического уровня в практике пограничной психиатрии: методические рекомендации /А. В. Васильева, Т. А. Караваева, С. В. Полторак и др. – СПб, 2018. – 49 с.

3 Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств

(клинические описания и указания по диагностике). ВОЗ, Россия. – СПб: Оверлайд, 1994. – 304 с.

4 Поведение животных в различных тестах /Ш. К. Бахтиярова, У. Н. Капышева, Н.Т. Аблайханова и др. //Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №8. – С. 92-96.

5 Effects of  $\beta$ -carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: Further evidence of antidepressant properties /J. J. Fortunato, G. Z. Réus, T. R. Kirsch //Brain. Research Bulletin. – 2010. – V. 81. – P. 491-496.

6 Exposure to chronic mild stress alters thresholds for lateral hypothalamic stimulation reward and subsequent responsiveness to amphetamine /D. Lin, A. W. Buijnzeel, P. Schmidt, A. Markou //Neuroscience. – 2002. – V. 114 (4). – P. 925-933.

7 Neurochemical and behavioral alterations elicited by a chronic intermittent stressor regimen: implications for allostatic load /B. Tannenbaum, G. S. Tannenbaum, K. Sudom, H. Anisman //Brain Res. – 2002. – V. 953. – P. 82-92.

8 The social defeat/overcrowding murine psychosocial stress model results in a pharmacologically reversible body weight gain but not depression – related behaviours /R. J. Keenan, J. Chan, P. S. Donnelly et al. //Neurobiology of Stress. – 2018. – V. 9. – P. 176-187.

9 Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural/neurobiological concordance in the effects of CMS //Neuropsychobiology. – 2005. – V. 52 (2). – P. 90-110.

10 Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation //Psychopharmacology (Berl). – 1997. – V. 134 (4). – P. 319-329.

#### REFERENCES

1 Grigor'jan G. A. Modelirovanie depressii na zhivotnyh: povedenie kak osnova metodologii, kriteriev ocenki i klassifikacii /G. A. Grigor'jan, N. V. Guljaeva //Zhurn. vysshej nervnoj dejatel'nosti. – 2015. – T. 65, №6. – S. 643-660.

2 Klinika i personalizirovannaja diagnostika rasstrojstv nevroticheskogo urovnja v prak-

tike pograničnoj psihiatrii: metodicheskie rekomendacii /A. V. Vasil'eva, T. A. Karavaeva, S. V. Poltorak i dr. – SPb, 2018. – 49 s.

3 Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (10 peresmotr). Klassifikacija psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv (klinicheskie opisanija i ukazanija po diagnostike). VOZ, Rossija. – SPb: Overlajd, 1994. – 304 s.

4 Povedenie zhivotnyh v razlichnyh testah /Sh. K. Bahtijarova, U. N. Kapysheva, N.Т. Ablajhanova i dr. //Международ. zhurn. prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2017. – №8. – S. 92-96.

5 Effects of  $\beta$ -carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: Further evidence of antidepressant properties /J. J. Fortunato, G. Z. Réus, T. R. Kirsch //Brain. Research Bulletin. – 2010. – V. 81. – R. 491-496.

6 Exposure to chronic mild stress alters thresholds for lateral hypothalamic stimulation reward and subsequent responsiveness to amphetamine /D. Lin, A. W. Buijnzeel, P. Schmidt, A. Markou //Neuroscience. – 2002. – V. 114 (4). – R. 925-933.

7 Neurochemical and behavioral alterations elicited by a chronic intermittent stressor regimen: implications for allostatic load /B. Tannenbaum, G. S. Tannenbaum, K. Sudom, H. Anisman //Brain Res. – 2002. – V. 953. – R. 82-92.

8 The social defeat/overcrowding murine psychosocial stress model results in a pharmacologically reversible body weight gain but not depression – related behaviours /R. J. Keenan, J. Chan, P. S. Donnelly et al. //Neurobiology of Stress. – 2018. – V. 9. – P. 176-187.

9 Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural/neurobiological concordance in the effects of CMS //Neuropsychobiology. – 2005. – V. 52 (2). – R. 90-110.

10 Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation //Psychopharmacology (Berl). – 1997. – V. 134 (4). – R. 319-329.

Поступила 11.06.2019 г.

*Ye. V. Epiphantseva<sup>1</sup>, L. Ye. Muravlyova<sup>1</sup>, M. G. Abdrakhmanova<sup>2</sup>, P. S. Semenikhina<sup>1</sup>*

*TO THE PROBLEM OF MODELING STRESS DISORDERS IN ANIMAL EXPERIMENT*

*<sup>1</sup>Karaganda Medical University (Karaganda, Republic of Kazakhstan),*

*<sup>2</sup>Astana Medical University (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)*

This article discusses the problems of experimental modeling of mental disorders in the aspect of clinical medicine. Modern ideas about psychopathology present new demands for experimental science in order to create valid models of behavioral and emotional disorders. At the present stage of the scientific development the modeling of the psychopathology is significantly difficult or even impossible due to its high specificity. The need for pharmacological studies of the new drugs requires a common etiological, pathogenetic mechanisms of the modeling and reproduction of clinical symptoms in the experiment. Stress-induced modeling has been used in the experimental science for a long time and is becoming increasingly important. The prolonged effect of stress on the human body is known to be considered a leading factor in the development of borderline disorders and adaptation disorders. The personal reaction to stress in the complex of internal and external contradictions is capable of forming various types of the symptom complexes of the neurotic spectrum. Prolonged exposure of the individual to the increasing psycho-emotional stress in the modern society causes an increased frequency of borderline disorders. A variety of syndromes, united into a group of adaptation disorders, are considered a standard of a promising experimental model. Conditions comparable to the mechanism of the adaptation disorders development in humans are reproducible in the «Chronic Unpredictable Moderate Stress» model, which suggests prolonged exposure to a variety of alternating stress factors of moderate intensity. This mechanism of action prevents adaptation, does not have an excessive traumatic effect, and allows to dynamically observe animals in the process of model formation and in the study of the pharmacological profile of psychotropic drugs. The use of a sustainable model of stress-induced disorders will expand the possibilities of studying the biochemical, pathomorphological factors of their development and the possibilities of pharmacotherapeutic effects.

*Key words:* experimental models, stress disorders, chronic unpredictable moderate stress, stress-induced disorders, adaptation disorders

*Е. В. Епифанцева<sup>1</sup>, Л. Е. Муравлева<sup>1</sup>, М. Г. Абдрахманова<sup>2</sup>, П. С. Семенихина<sup>1</sup>*

*ЖАНУАРЛАРДЫ ЭКСПЕРИМЕНТТЕУ МӘСЕЛЕСІНДЕГІ СТРЕССТІК БҰЗЫЛУЛАРДЫ МОДЕЛЬДЕУ*

*<sup>1</sup>Қарағанды медицина университеті (Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы),*

*<sup>2</sup>Астана медицина университеті (Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы)*

Мақалада клиникалық медицина аспектісінде психикалық бұзылуларды эксперименталды модельдеу мәселелері талқыланады. Психопатология туралы заманауи түсініктер мінез-құлық және эмоциялық бұзылулардың валидтік үлгілерін құру мақсатында эксперименталды ғылымға жаңа талаптар қояды. Психопатологияның ерекшелігі ғылым дамуының қазіргі кезеңінде оны үлгілеудің айтарлықтай қиындықтарын немесе мүмкін еместігін болжайды. Экспериментте жаңа препараттарға фармакологиялық зерттеулер жүргізу қажеттілігі үлгіні қалыптастыру және клиникалық симптомдарды жаңғырту этиологиялық, патогенетикалық механизмдерінің ортақтығын талап етеді. Стресс-индуцирленген моделдеу ұзақ уақыт эксперименттік ғылымда қолданылады және үлкен өзектілікке ие болады. Адам ағзасына стресстің ұзақ әсері шекаралық және бейімделу бұзылыстарының дамуының жетекші факторы ретінде қарастырылатыны белгілі. Ішкі және сыртқы қарама-қайшылықтар кешенінде күйзеліске жеке реакция невротикалық спектрдің симптомдық кешендерінің әр түрлі нұсқаларын қалыптастыруға қабілетті. Индивидтің Социум жағдайында стресстік әсерге және қазіргі заманғы адамның үдемелі психоэмоционалдық жүктемелеріне ұзақ уақыт бейімділігі шекаралық бұзылулардың кездесу жиілігінің ұлғаюына себепші болады. Бейімделудің бұзылулары тобына біріктірілген синдромдардың әртүрлілігі перспективалы эксперименталды үлгінің эталоны ретінде қарастырылады. Адаптациялық бұзылулардың даму тетігімен салыстырылатын жағдайлар «созылмалы болжанбайтын қалыпты стресс» моделінде қалыпты күштің әртүрлі кезектесетін стресстік факторларының ұзақ әсерін болжайтын болады. Мұндай әсер ету механизмі бейімделуге кедергі келтіреді, шамадан тыс жарақат алмайды және үлгіні қалыптастыру процесінде және психотроптық препараттардың фармакологиялық бейінін зерттеу кезінде жануарларға динамикалық бақылау жүргізуге мүмкіндік береді. Стресс-индукцияланған бұзылулардың тұрақты моделін пайдалану биохимиялық, патоморфологиялық факторларды зерттеу мүмкіндігін және фармакотерапиялық әсер ету мүмкіндіктерін кеңейтуге мүмкіндік береді.

*Кілт сөздер:* эксперименталды модельдер, стресстік бұзылулар, созылмалы күтпеген қалыпты стресс, стресс-индуцирленген бұзылулар, бейімделудің бұзылуы