

*А. Х. КАДЕ, С. В. КРАВЧЕНКО, А. И. ТРОФИМЕНКО, П. П. ПОЛЯКОВ, А. С. ЛИПАТОВА,  
Е. И. АНАНЬЕВА, К. Ю. ЧАПЛЫГИНА, Е. А. УВАРОВА, О. А. ТЕРЕЩЕНКО*

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ ГРЫЗУНОВ В ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ТЕСТАХ, ОСНОВАННЫХ НА МОДЕЛЯХ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ОБУСЛОВЛИВАНИЯ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063*

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Освещение ряда основных методов оценки уровня тревожности животных в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания.

Для изучения этиологии, патогенеза, методов профилактики и лечения тревожных расстройств, активно применяется их моделирование на животных. В данном обзоре описаны такие методы оценки уровня тревожности животных в моделях без предварительного обусловливания, как тест «отрытое поле» (*Open field test*), «приподнятый крестообразный лабиринт» (*Elevated plus-maze*), «темно-светлая камера» (*Light-Dark box test / Light-dark exploration box*) и Суок-тест. Описаны принципы проведения данных тестов, регистрируемые в них параметры и их связь с уровнем тревожности.

**Заключение.** У современного исследователя в арсенале имеются различные методы моделирования тревожных состояний у грызунов. Отмечается тенденция к более глубокой оценке именно поведенческих реакций. Использование описанных моделей позволяет проводить выявление и оценку анксиолитической активности новых фармакологических препаратов и немедикаментозных методов коррекции патологической тревоги. Наиболее важным аспектом проведения исследований такого рода является корректное соотнесение полученных данных с особенностями нормальной и патологической физиологии человека.

**Ключевые слова:** тревога, отрытое поле, темно-светлая камера, приподнятый крестообразный лабиринт, Суок-тест, биомоделирование

**Для цитирования:** Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И., Чаплыгина К.Ю., Уварова Е.А., Терещенко О.А. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 171-176. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-171-176

**For citation:** Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Poliakov P.P., Lipatova A.S., Ananeva E.I., Chaplygina K.Iu., Uvarova E.A., Tereschenko O.A. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 171-176. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-171-176

*A. KH. KADE, S. V. KRAVCHENKO, A. I. TROFIMENKO, P. P. POLIAKOV, A. S. LIPATOVA,  
E. I. ANANEVA, K. IU. CHAPLYGINA, E. A. UVAROVA, O. A. TERESCHENKO*

MODERN METHODS OF ANXIETY ASSESSMENT OF RODENTS BY TESTS BASED ON UNCONDITIONAL BEHAVIOR MODELS

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

### ABSTRACT

**Aim.** The main aim of this research is to overview some main methods of anxiety assessment of animals by the behavioral tests based on the unconditional models. Animal models of anxiety disorders are actively used for studying their etiology and pathogenesis and for their treatment and prevention. This review describes some basic unconditional methods of anxiety disorders assessment in laboratory animals: open field test, light-dark box test / light-dark exploration box, elevated plus-maze and Suok test. The principles of conducting this test, regulated parameters and their link with anxiety-level are described.

**Conclusion.** A modern researcher possesses different methods of modeling anxiety disorders in rodents. The tendency to an in-depth assessment of the behavioral reactions is noted. The use of the described models allows us to reveal and analyze the anxiolytic activity of new pharmacological drugs and non-pharmacological methods of pathological anxiety management. The most important aspect of performing this research is the correct matching of received data and normal and pathological human physiology features.

**Keywords:** anxiety, open field, light-dark box, elevated plus-maze, Suok test, biomodeling

## Введение

В настоящее время тревожные расстройства (включая панические расстройства, социально-тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство и т.д.) являются наиболее распространенными расстройствами психики, что наносит значительный экономический ущерб обществу. До 33,7% населения в течение своей жизни страдают от тревожного расстройства по данным различных популяционных исследований [1]. Это делает разработку новых средств для коррекции патологической тревоги важной задачей, повышая актуальность различных инструментов изучения данной группы заболеваний. Для изучения этиологии и патогенеза тревожных расстройств, а также разработки методов их профилактики и лечения, активно применяется моделирование тревожных состояний на животных.

**Цель обзора:** освещение ряда основных методов оценки уровня тревожности животных в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания.

### 1. Общая информация

Тревога является естественным адаптационным механизмом, сигнализируя о возможных угрожающих изменениях во внешнем мире или в самом организме [2]. Она характеризуется вегетативной и нейроэндокринной активацией, психомоторным возбуждением, а также специфическими поведенческими паттернами [3]. При этом отдельные симптомы тревоги являются частью жизни каждого индивида, выполняя сигнальную функцию в обеспечении успешного маневрирования среди ежедневных задач [4]. Следует отличать тревогу в условиях внешней опасности от естественного страха – в отличие от страха, тревога развивается, когда источник опасности неясен и неизвестен [2], в то время как страх определяется этологами как мотивационное состояние, вызванное специфическим стимулом, вызывающим защитное поведение или поведение избегания [3]. Тревожность можно разделить на физиологическую и патологическую. Физиологическая тревожность – нормальная реакция, помогающая организму справиться с тяжелыми и угрожающими условиями внешней среды, либо подготовиться к неблагоприятным изменениям. Патологическая же тревожность, наоборот – может препятствовать способности успешно справляться со стрессовыми событиями и, даже, приводить к развитию психосоматической патологии [3].

Для изучения тревожности используют как клинические методы, так и моделирование тревожных расстройств на животных. Первый способ позволяет в большей степени говорить о применимости полученных данных в клинической практике, однако, как и любое клиническое исследование, имеет множество ограничений, сводясь в основном к наблюдению и изучению анамнестических данных. Моделирование тревожных состояний у животных позволяет проводить более разнообразные исследования, в частности – изучать роль различных

этиологических факторов в возникновении тревоги, проводить эксперименты с новыми средствами её коррекции. Однако, исследования тревоги у животных имеют важный недостаток – поскольку в формировании тревожных состояний значительную роль играет высшая нервная деятельность, а в диагностике большое значение имеет опрос пациентов на предмет их субъективного самочувствия, встает вопрос о сопоставимости моделей тревоги и методов оценки её уровня у животных и применимости полученных данных к человеку в клинической практике. Имеются экспериментальные данные, говорящие о сходстве у человека и животных физиологических систем, которые обеспечивают адаптивные формы поведения. Однако у животных, в отличие от человека, динамика функционирования данных систем в большей степени зависит не столько от уровня психического напряжения, сколько от физиологического статуса [5]. Говоря о моделировании тревожных состояний у животных, в частности, в тестах «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта», вместо понятия «тревога» некоторыми исследователями, при описании данных моделей, может использоваться понятие «подобное тревоге поведение» (*anxiety-like behavior*) [6].

Ранние способы моделирования тревожных состояний носили достаточно грубый характер и сводились, в основном к жестким воздействиям на организм животного, например – удары током, подвешивание в висячем положении и т.п. Одновременно с этим для оценки уровня тревожности уделяли внимание в первую очередь вегетативным реакциям, основываясь на идее К. Холла об активации вегетативного поведения в состоянии тревожности [7]. Легкость подсчета и последующей математической обработки оцениваемых при таком подходе показателей – количества болюсов и пятен уринации, в еще большей степени закрепляли такой подход. Однако ни названные ранее подходы к моделированию тревожности, ни способы её оценки нельзя назвать корректными – в условиях жесткого воздействия сложно говорить о сложных поведенческих реакциях. Оценка же исключительно по вегетативным проявлениям вообще не позволяет судить о поведении животного. Поэтому более предпочтительными являются методы, основанные на анализе поведения животных, и модели, основанные на помещении животных в новые условия, в которых у них есть выбор различных тактик поведения.

### 2. Используемые в современной практике методы моделирования и анализа тревожности

Все методы моделирования тревожных состояний можно разделить на две большие группы – без обусловливания и с предварительным тренингом (обусловливанием). Методы с предварительным обусловливанием основаны на формировании условного рефлекса с отрицательным подкреплением, в то время, как методы без предварительного обусловливания основаны на врожденной есте-

ственной исследовательской активности животных при наличии природных стимулов, вызывающих чувство страха или тревоги [8]. В их основе лежат неологические концепции тревожности, согласно которым, поведение, способное привести к усугублению угрожающей ситуации, в том числе – исследовательская активность, могут подавляться под воздействием чувства тревоги [7].

Для изучения анксиолитического эффекта различных веществ и физических факторов, в качестве лабораторных животных чаще всего используются грызуны, конкретно – крысы, мыши и хомячки [9]. Из известных методов для скрининга анксиолитиков, а также изучения нейробиологических основ тревоги наиболее распространены тесты, основанные на безусловной тревоге (т.е. без предварительного обусловливания): «отрытое поле» (*Open field test*), «приподнятый крестообразный лабиринт» (*Elevated plus-maze*), «темно-светлая камера» (*Light-Dark box test / Light-dark exploration box*) [29] и, сравнительно новый Суок-тест. Далее приведено описание ряда некоторых, наиболее распространенных в настоящее время, методов изучения тревоги без предварительного обусловливания.

### 2.1. Тест «отрытое поле» (*open field test*)

Тест «отрытое поле» (*open field test*) является одним из старейших классических методов. Данный метод тестирования разработан К. Холлом для оценки общей активности, а также исследовательского поведения испытуемых животных [11].

В плане технического исполнения установка для теста «отрытое поле» представляет собой, в различных модификациях, круглую или квадратную арену [12], поделенную на сектора (для круглого исполнения), либо на квадраты одинакового размера [1] для арены квадратной формы. При разделении поля на зоны, обычно выделяется две области – периферическая зона, непосредственно граничащая со стенками установки, и центральная зона [13]. Периметр арены ограничен стенками, препятствующими выходу животных за её пределы. В полу арены могут иметься небольшие отверстия. Имеются различные варианты цветового исполнения установки, обычно это белый цвет, также существуют варианты серого и черного цветов – это необходимо для облегчения программного распознавания светлых животных на фоне пола арены при автоматизированной компьютерной обработке. В современных установках имеется набор датчиков вибрации и фотоэлементов для фиксации различных видов локомоторной активности и их преобразования в цифровую форму [11]. В качестве материала чаще всего используется пластик либо любой другой материал, не впитывающий в себя жидкости и пригодный для влажной очистки, которую необходимо выполнять после каждого обследованного животного, детергентом, не оставляющим запаха [13].

Регистрируются: подвижность животного, показателями которой является количество пересеченных секторов (горизонтальная активность), количество стоек на задних лапах с опорой и без

(вертикальная активность), количество реакций замирания, количество заглядываний в отверстия на полу арены (если таковые имеются в используемой модификации теста), груминг, стереотипные движения, а также вегетативные проявления в виде дефекации и урикации, расстояние, пройденное в центральной зоне [8, 11, 12]. Так же регистрируется время отдыха и общий характер передвижения и мест остановки – предпочтение животным периферии, либо центрального пространства поля [13]. На основе соотношения последних двух названных параметров рассчитывается соотношение нахождения животного в центре и на периферии поля [11], являющееся показателем тревожности [8]. Еще одним показателем уровня тревожности у крыс является сигмотаксис (*thigmotaxis*) – контакт вибриссами с вертикальными поверхностями [14], которыми являются боковые стены установки теста «отрытое поле». Соответственно, средства, обладающие анксиолитической активностью, должны уменьшать относительную выраженность данного поведения.

Существуют две модификации теста «отрытого поля»: «Свободное исследование открытого поля» (*Free exploration open field*) и «Вынужденное исследование открытого поля» (*Forced exploration open field*). Отличие между этими двумя разновидностями заключается в том, что в первом варианте крыса помещается в аппарат вместе с клеткой, в которой она содержится, и регистрируется латентность выхода крысы из клетки на арену установки. Во втором случае испытуемое животное извлекается из своей клетки, и сразу помещается на арену «отрытого поля» [15].

### 2.2. Приподнятый крестообразный лабиринт (*Elevated plus-maze*)

Установка для проведения теста «приподнятый крестообразный лабиринт» (*Elevated plus-maze*) представляет собой конструкцию из перекрещенных пар рукавов – двух закрытых (безопасная зона) и двух открытых (расцениваются животным как потенциально-опасные места). Длина каждого рукава составляет 45 см, ширина – 10 см, место перекреста рукавов образует открытую площадку в форме квадрата со стороной 10 см [16]. Закрытые рукава являются аналогом норы – пространства, которое ощущается грызунами как безопасное, открытые – наоборот, играют роль пространства, воспринимаемого грызунами, как потенциально небезопасное. Животное помещается на пересечении закрытых и открытых рукавов – в центр лабиринта. Важно, чтобы все животные в течение одного эксперимента всегда помещались в одном направлении [17].

Регистрируется время, проведенное в открытых и закрытых рукавах (и соотношение между этими параметрами), количество переходов в разные части лабиринта, количество вертикальных стоек, заглядываний вниз с рукавов лабиринта, принюхивания [8], латентность первого захода в открытый рукав, возможен подсчет числа урикаций и количества болюсов дефекации [16]. Для

получения значения уровня тревожности на основе различных регистрируемых параметров в тесте «приподнятого крестообразного лабиринта» вычисляется «индекс тревоги ПКЛ» (*EPM anxiety index*), который может принимать значения от 0 до 1 – чем выше это значение, тем выше и измеренный уровень тревожности животного [18]. У данного теста имеются различные модификации, например, «О-образный лабиринт» (*Zero maze*), в котором вместо перекрещенных рукавов используется круговая аллея с двумя открытыми и двумя закрытыми секторами. Главное преимущество этой модификации состоит в том, что из теста исключаются противоречия, связанные с оценкой времени, проведенного в центре [12].

### **2.3. Тест «темно-светлая камера» (*Light-Dark box test / Light-dark exploration box*).**

Для проведения данного теста используется установка в виде камеры, разделенной на две неравные части – одна треть затемненная часть, и две трети – светлая часть (имеются модификации с другими соотношениями светлой и темной частей). Светлая и темная части камеры отделены друг от друга перегородкой с отверстием не более 7 см в ширину для перехода между частями [19]. В начале эксперимента животное помещается в светлый отсек.

Регистрируются такие параметры, как латентный период первого захода животного в темный отсек установки, количество переходов между отсеками, время нахождения в каждом отсеке, количество стоек, количество выглядываний из темного отсека в светлый [8].

### **2.4. Суок-тест**

Суок-тест основанный на экспозиции животных на горизонтальной аллее, является гибридом одновременно нескольких классических поведенческих моделей [20]. Существуют две основные разновидности данного теста – стандартный суок-тест и черно-белая модификация суок-теста. Установка стандартного суок-теста для крыс представляет собой длинную аллею длиной 240 см и 5 см шириной, приподнятую над полом на 20 см и разделенную на 16 секторов по 15 см каждый. В центре условно выделяется «центральная область» длиной 30 см – два центральных отрезка аллеи [21]. Версия для мышей отличается использованием металлического шеста диаметром 2-3 см, вместо аллеи.

Отличие черно-белой модификации суок-теста состоит в особой организации освещения – аллея разбита на две равные по длине области – «светлую» и «темную». «Светлая» область освещается при помощи источников направленного света, зафиксированных на высоте 50 см над аллеей [21]. Таким образом, суок-тест сочетает в себе принципы таких классических поведенческих моделей, как тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «темно-светлая камера» (в черно-белой модификации) [21]. Как и в вышеприведенных моделях, суок-тест основан на анализе

поведения грызунов в условиях новизны. В данных условиях значительную роль в формировании поведения животных играет баланс между неофилией – стремлением исследовать новую обстановку, и неофобией – чувством страха и тревоги перед ней [22].

Регистрируются такие параметры, как горизонтальная активность (количество пересеченных секторов), пройденная дистанция, количество остановок, количество и время замираний, среднее расстояние между остановками и т.д., в том числе и для каждой половины установки в черно-белой модификации теста [21], латентный период выхода из центра, вертикальная активность (количество стоек), число переходов через центр [20]. Так же, как и для теста приподнятого крестообразного лабиринта, учитываются вегетативные проявления (число дефекаций), количество кратковременных актов груминга и т.д. [20].

### **3. Некоторые нейрохимические проявления тревожности**

Изменения психофизиологического состояния у экспериментальных животных, в частности – крыс, имеют проявления не только в виде изменения поведения в условиях различных тестов, но и отражаются в виде нейрохимических изменений. Так, тревожно-депрессивное состояние у крыс сопровождается повышением активности пролин-специфических ферментов пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы IV, а также изменением функционального состояния серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейромедиаторных систем [23].

Имеются данные об увеличении высвобождения в состоянии тревоги норадреналина в ряде областей мозга у крыс – гипоталамусе, миндалине, голубом пятне. Однако роль различных рецепторов норадреналина в формировании тревожных состояний еще не выяснена окончательно [3]. О роли серотонина имеются противоречивые данные – в зависимости от области мозга и подтипа серотониновых рецепторов, он может обладать как анксиогенным, так и анксиолитическим эффектом [3]. Поскольку известно, что ряд ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов является мишенью для некоторых анксиолитиков, вероятно значительная их роль в развитии тревожных состояний. Агонисты ГАМК/бензодиазепиновых рецепторов способны оказывать анксиогенный эффект [3].

Имеются данные об участии различных нейропептидов в формировании состояний тревоги, стресса и депрессии. Например, субстанция P, регулирующая множество биологических функций, высвобождается при стрессе в миндалине, что сопровождается увеличением тревогоподобного поведения в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Аргинин-вазопрессин, помимо регуляции водного гомеостаза, также принимает участие в регуляции поведения, связанного с тревогой – у крыс, имеющих мутацию, в результате которой нарушается синтез данного нейропептида, в тесте приподня-

того крестообразного лабиринта демонстрируется более низкий уровень тревожности [24]. Имеются данные доклинических исследований, которые демонстрируют, что каппа-опиоидные рецепторы могут опосредовать тревогоподобное и депрессивное поведение [25]. Линии мышей с удаленным геном дельта-опиоидных рецепторов демонстрируют повышенный уровень тревоги. Введение антагонистов данного типа рецепторов также увеличивает уровень тревогоподобного поведения экспериментальных животных, в то время, как их агонисты, наоборот, приводят к его уменьшению. Увеличение выработки эндогенных опиоидных пептидов, активирующих гамма-опиоидные рецепторы также приводит к снижению тревогоподобного поведения [26].

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы активно участвуют в развитии тревожных состояний, например, уровни АКТГ, кортиколиберина и кортикостерона повышаются в состоянии тревоги и страха [3]. В исследованиях на двух линиях крыс с высоким и низким уровнем тревожности было обнаружено, что после нахождения в открытом рукаве приподнятого крестообразного лабиринта у крыс с более высоким уровнем тревожности концентрация АКТГ и кортикостерона в плазме выше, чем у крыс менее тревожной линии [27].

#### **4. Основные преимущества и недостатки методов оценки тревожности грызунов, на моделях без предварительного обусловливания**

Описанные методы имеют свои преимущества и недостатки. Одной из основных проблем является возможность влияния на результаты множества побочных факторов, в том числе – условий лаборатории, в которой выполнялось тестирование. Помимо этого, на результаты исследования могут оказывать влияние свойства самой установки, манипуляции с животными, особенности используемой генетической линии. Для теста «приподнятый крестообразный лабиринт» имеется риск падения животных с рукавов лабиринта, а также замирание животного в открытом рукаве в ответ на посторонний шум, что может неверно трактоваться как увеличение времени, проведенного в открытых рукавах [28], а следовательно – уменьшение уровня тревожности. Суок-тест на данный момент является относительно новым методом, из-за чего имеет меньшую распространенность, чем «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «темно-светлая камера». Также логично предположить, что, имея в себе элементы других методов, он может иметь и их специфические недостатки. Поскольку все тесты основаны на исследовательской активности, внешним проявлением уровня которой является уровень и характер моторной активности животного, имеется риск неправильной трактовки результатов, когда изменение уровня двигательной активности может расцениваться, как изменение уровня тревожности. Более серьезными являются проблемы, связанные с чувствительностью данных тестов к различным типам анксиолитиков, особенно нового поколения. В свое время, данные тесты смог-

ли показать свою способность выявлять анксиолитический эффект у бензодиазепинов, однако имеются исследования, выявившие проблемы, связанные с отсутствием чувствительности ко многим не бензодиазепиновым анксиолитикам [10].

С другой стороны, данные тесты являются удачным решением в силу простоты своей реализации (особенно, тест «открытое поле»), они не требуют предварительного тренинга животных, в отличие от тестов с предварительным обусловливанием. Описанные тесты основаны на естественном противостоянии у животного двух мотиваций – исследования новой среды и избегания потенциально опасных мест (открытых и освещенных пространств), что позволяет оценивать изменения уровня тревожности по изменению соотношения проявлений поведенческих реакций, отражающему преобладание той или иной мотивации.

### **Заключение**

Таким образом, в арсенале современного исследователя есть ряд разнообразных методов моделирования тревожных состояний у грызунов, в развитии и совершенствовании которых отмечается тенденция к более глубокой оценке именно поведенческих реакций. Наиболее важным аспектом проведения исследований такого рода является соотнесение полученных данных с особенностями нормальной и патологической физиологии человека для правильной их интерпретации. При этом важно учитывать как преимущества, так и имеющиеся проблемы описанной группы методов, что делает актуальной задачу их совершенствования, а также разработки и валидации как новых модификаций, так и создание принципиально новых моделей тревоги.

### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015; 17(3): 327-335. PMID: 26487813
2. Шейдер Р. *Психиатрия. Перевод с английского*. М.: «Практика». 1998. 485с. [Shejder R. *Psichiatriya. Perevod s anglijskogo*. М.: «Praktika». 1998. 485p. (In Russ.)]
3. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2002; 4(3): 231-249. PMID: 22033741
4. Rose M., Devine J. Assessment of patient-reported symptoms of anxiety. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014; 16(2): 197-211. PMID: 25152658
5. Каркищенко Н.Н., Чудина Ю.А., Емельянова А.Е., Емельянов А.А., Чайванов Д.Б. Технология моделирования на лабораторных животных физических методов восстановления организма человека в экстремальных условиях на базе векторной модели функциональных состояний нервной системы. *Биомедицина*. 2016; 2: 4-14. [Karkishchenko N.N., CHudina YU.A., Emel'yanova A.E., Emel'yanov A.A., CHajvanov D.B. Tekhnologiya modelirovaniya na laboratornyh zhivotnyh fizicheskikh metodov vosstanovleniya organizma cheloveka v ehkstremaal'nyh usloviyah na baze vektornoj modeli funkcional'nyh sostoyanij nervnoj sistemy. *Biomedicina*. 2016; 2: 4-14. (In Russ.)]
6. Belovicova K., Bögi E., Csatoslova K., Dubovický M. Animal tests

- for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*. 2017; 10(1): 40-43. DOI: 10.1515/intox-2017-0006
7. Калуев А.В. Изучение тревожности у животных – вчера, сегодня, завтра. *Стресс и поведение: материалы 7-й междисциплинарной конф. по биологической психиатрии*. М. 2003; 145-148. [Kaluev A.V. Izuchenie trevozhnosti u zhivotnykh – vchera, segodnya, zavtra. *Stress i povedenie: materialy 7-j mezhdisciplinarnoj konf. po biologicheskoy psixiatrii*. М. 2003; 145-148. (In Russ.)]
8. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование. *Вестник ВОГиС*. 2009; 13. 3: 529-542. [Amikishieva A.V. Povedencheskoe fenotipirovanie: sovremennye metody i oborudovanie. *Vestnik VOGiS*. 2009; 13(3): 529-542. (In Russ.)]
9. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2004. 608 с. [Karkishchenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya*. М.: Izd-vo VPK. 2004. 608 p. (In Russ.)]
10. Ennaceur A. Unconditioned tests of anxiety – Pitfalls and disappointments. *Physiology & Behavior*. 2014; 135: 55-71. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.05.032
11. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Казахова Л.Х., Алимкина О.В., Касинская Н.В. Методики изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной медицине. *Биомедицина*. 2012; 4: 15-21. [Karkishchenko V.N., Fokin YU.V., Kazahova L.H., Alimkina O.V., Kasinskaya N.V. Metodiki izucheniya fiziologicheskikh funktsij laboratornykh zhivotnykh dlya doklinicheskikh issledovanij v sportivnoj medicine. *Biomedicina*. 2012; 4: 15-21. (In Russ.)]
12. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary Toxicology*. 2013; 6(3): 126-135. DOI: 10.2478/intox-2013-0020
13. Seibenhener M.L., Wooten M.C. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2015; 96: e52434-e52434. DOI: 10.3791/52434
14. Burn C.C. What is it like to be a rat? Rat sensory perception and its implications for experimental design and rat welfare. *Applied Animal Behaviour Science*. 2008; 112(1-2): 1-32. DOI: 10.1016/j.applanim.2008.02.007
15. Luo M., Xu Y., Cai R., Tang Y., Ge M.M., Liu Z.H., Xu L., Hu F., Ruan D.Y., Wang H.L. Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicology Letters*. 2014; 225(1): 78-85. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.025
16. Болотова В.Ц., Крауз В.А., Шустов Е.Б. Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных. *Биомедицина*. 2015; 1: 66-80. [Bolotova V.C., Krauz V.A., SHustov E.B. Biologicheskaya model' ehksperimental'nogo nevroza u laboratornykh zhivotnykh. *Biomedicina*. 2015; 1: 66-80. (In Russ.)]
17. Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996; 54(1): 21-30. PMID: 8728535
18. Sweis B.M., Bachour S.P., Brekke J.A., Gewirtz J.C., Sadeghi-Bazargani H., Hevesi M., Divani A.A. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behavioural Brain Research*. 2016; 296: 149-156. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.015
19. Bourin M, Hascoet M. The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*. 2003; 463(1-3): 55-65. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01274-3
20. Ломтева Н.А., Касимова С.К., Кондратенко Е.И. Зависимость поведения и уровня тревожности от пола и гормонального статуса крыс. *Проблемы репродукции*. 2013; 3: 17-20. [Lomteva N.A., Kasimova S.K., Kondratenko E.I. Zavisimost' povedeniya i urovnya trevozhnosti ot pola i gormonal'nogo statusa krys. *Problemy reprodukcii*. 2013; 3: 17-20. (In Russ.)]
21. Kalueff A.V., Keisala T., Minasyan A., Kumar S.R., LaPorte J.L., Murphy D.L., Tuohimaa P. The regular and light-dark Suok tests of anxiety and sensorimotor integration: utility for behavioral characterization in laboratory rodents. *Nature Protocols*. 2008; 3(1): 129-136. DOI: 10.1038/nprot.2007.516
22. Худякова Н.А. Влияние циклогексамина на активность мышей линии BALB в условиях суок-теста и теста «решетка». *Вестник Удмуртского университета*. 2014; 4: 67-71. [Hudyakova N.A. Vliyanie ciklogeksamina na aktivnost' myshej linii BALB v usloviyah suok-testa i testa «reshetka». *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2014; 4: 67-71. (In Russ.)]
23. Кушнарева Е.Ю., Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Кудрин В.С., Золотов Н.Н., Крыжановский Г.Н. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, вызванным введением ингибитора дипептидилпептидазы IV в раннем постнатальном периоде. *Нейрохимия*. 2012; 29(1): 35-44. [Kushnareva E.Ju., Krupina N.A., Hlebnikova N.N., Kudrin V.S., Zolotov N.N., Kryzhanovskij G.N. Uroven' monoaminov i ih metabolitov v strukturah mozga krys s jeksperimental'nym trevozhno-depressivnym sostojaniem, vyzvannym vvedeniem ingibitora dipeptidilpeptidazy IV v rannem postnatal'nom periode. *Nejrochymia*. 2012; 29(1): 35-44. (In Russ.)]
24. Kormos V., Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans. *Neuropeptides*. 2013; 47(6): 401-419. DOI: 10.1016/j.npep.2013.10.014
25. Taylor G.T., Huffman J. Kappa Opioid System Involvement in Mood and Anxiety Disorders. *International Journal of Neurology Research*. 2016; 3(2): 358-363. DOI: 10.17554/ij.issn.2313-5611.2017.03.70
26. Reyes B.A.S., Kravets J.L., Connelly K.L., Unterwald E.M., Van Bockstaele E.J. Localization of the delta opioid receptor and corticotropin-releasing factor in the amygdalar complex: role in anxiety. *Brain structure & function*. 2017; 222(2): 1007-1026. DOI: 10.1007/s00429-016-1261-6
27. Landgraf R., Wigger A., Holsboer F., Neumann I.D. Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behavior. *Journal of Neuroendocrinology*. 1999; 11(6): 405-407. PMID: 10336720
28. Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*. 2007; 2(2): 322-328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44
29. Ennaceur A., Chazot P.L. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2016; 4(2): 1-37. DOI: 10.1002/prp2.223

Поступила / Received 09.10.2018

Принята в печать / Accepted 30.11.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Кравченко Сергей Владимирович; тел.: +7 (918) 348-63-47; e-mail: ksv.1991@yandex.ru; Россия, 350049, г. Краснодар, проезд Энгельса, 10.

**Corresponding author:** Sergey V. Kravchenko; tel.: +7 (918) 348-63-47; e-mail: ksv.1991@yandex.ru; 10, Engelsa proyezd, Krasnodar, 350049.