

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК 612.821

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ

© 2019 г. В. М. Ушакова^{1,2,*}, А. В. Горлова¹, Е. А. Зубков², А. Ю. Морозова², Я. А. Зоркина²,
Д. А. Павлов¹, А. Н. Иноземцев¹, В. П. Чехонин^{2,3}

¹ Кафедра высшей нервной деятельности,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Отдел фундаментальной и прикладной нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение
“Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского”
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
* e-mail: ushakovavm@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.02.2018 г.

После доработки 03.04.2018 г.

Принята к публикации 14.05.2018 г.

В обзоре представлен сравнительный анализ экспериментальных моделей клинической депрессии. Проведена классификация по типу формирования заболевания, рассмотрены преимущества и недостатки различных подходов. Несмотря на разнообразие экспериментальных методов индукции патологии, не существует совершенных моделей, полностью соответствующих проявлениям клинической депрессии. Наиболее перспективной представляется парадигма, в основе которой лежит нарушение социальной сферы, в связи с близостью к причинам появления депрессии у человека, сходством поведенческих и нейрхимических изменений. Тем не менее многообразие подходов к моделированию депрессивного состояния позволяет более тщательно исследовать механизмы формирования патологии. Поиск новых моделей и усовершенствование старых способствует развитию представления о заболевании и является перспективным в отношении терапии клинической депрессии.

Ключевые слова: модели депрессии, валидность, стресс, ангедония, память

DOI: 10.1134/S0044467719020114

Депрессия является одним из самых распространенных психических расстройств в современном обществе. Около 16% населения один или более раз в жизни сталкиваются с проявлением депрессивного состояния [Lee et al., 2010; Seese et al., 2013]. По данным недавнего глобального исследования, депрессия признана второй после сердечно-сосудистых заболеваний причиной потери трудоспособности, а согласно всемирной организации здравоохранения к 2020 г. патология может выйти на первое место по этому показателю [Celada et al., 2006; Ferrari et al., 2013; Robinson, 2017].

Депрессия – расстройство, характеризующееся “депрессивной триадой”: 1) снижением настроения и утратой способности переживать радость, 2) нарушениями мышления, 3) двигательной заторможенностью [Tread-

way, Zalt, 2010]. Помимо этого, депрессия сопровождается различными соматическими симптомами [Gotlib, Joorman, 2010]. В настоящее время существуют различные теории возникновения заболевания, основными из которых являются нарушения баланса моноаминергических систем мозга, нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, полиморфизм генов и недостаток нейротрофических факторов [Jacobsen et al., 2012; Jansson, 2011; Lee et al., 2010].

Изучение механизмов патогенеза депрессии является крайне актуальным вопросом современности, однако зачастую оно представляется затруднительным среди пациентов с диагностированной клинической депрессией, которых можно подвергать только неинвазивным методам исследования. В ряде случаев проводится постмортальный молеку-

лярный анализ образцов ткани мозга самоубийц с целью поиска генетических маркеров предрасположенности к развитию депрессии [Wysowski et al., 2001], однако закономерность подобных исследований зачастую подвергается сомнению [Tochigi et al., 2008]. Главным возражением против подобной стратегии является неоднородность выборки. Основанием для этого служит то, что, с одной стороны, акт самоубийства не обязательно подразумевает у погибшего наличие клинической депрессии, а с другой стороны, не каждый пациент с диагностированным депрессивным расстройством предпринимает попытку самоубийства. Кроме того, трудной задачей является сохранность тканей мозга самоубийцы в состоянии, пригодном для дальнейшего молекулярного и генетического анализа.

Необходимым инструментом для изучения механизмов возникновения и развития депрессии является использование моделей на животных [Nestler, Hyman, 2010]. Моделирование депрессивного расстройства позволяет, с одной стороны, тщательно изучить внутренние патологические процессы в организме, с другой стороны – определить эффективность и ценность выбранного метода терапии. Экспериментальные модели депрессии необходимы для тестирования антидепрессантов, как уже существующих, так и новых, имеющих в своей основе различные механизмы действия. Это необходимо, так как по различным оценкам 30–50% больных в настоящее время являются устойчивыми к лечению существующими антидепрессантами [Al-Narbi, 2012; El-Nage et al., 2013].

При создании адекватных моделей психопатологических состояний на животных должны удовлетворяться определенные критерии соответствия проявления патологии у животных и у человека, позволяющие максимально приблизить моделируемое расстройство животного к таковому у человека. Такими принято считать критерии надежности и валидности. Критерий надежности отражает способность модели к повторяемости направленности результатов у разных экспериментаторов, в разное время суток, года, в измененных условиях эксперимента, т.е. способность к воспроизводимости модели в разных условиях [Язуина и др., 2013]. Критерий валидности представляет собой правомочность использования модели для адекватного воспроизведения соответствующей пато-

логии. Выделяют несколько типов критериев валидности моделей: 1) наличная валидность (*face validity*) – поведенческие и эндокринные характеристики модели должны напоминать симптоматику моделируемой патологии, 2) конструктивная валидность (*construct validity*) – модель должна воспроизводить механизмы патологии, т.е. согласоваться с существующими представлениями о механизме патологии, 3) предсказательная валидность (*predictive validity*) – фармакологические воздействия должны сходным образом влиять на характеристики модели и на симптоматику патологии [Григорян, Гуляева, 2015; McIntosh et al., 2017; Willner et al., 1984]. Также немаловажными являются критерии обоснованности модели и ее биоэтичности. Воспроизводимые модели психопатологических состояний предоставляют широкие возможности для исследования механизмов и терапии психических расстройств человека.

КЛАССИФИКАЦИЯ МОДЕЛЕЙ ДЕПРЕССИИ НА ЖИВОТНЫХ

Существующие модели депрессии у животных можно подразделить на несколько основных групп. Первая группа включает в себя так называемые “модели повреждения”, к которым можно отнести различные генетические модели депрессии (трансгенные животные, нокаутирование определенных генов для развития депрессии), модель удаления обонятельных луковиц и др. [Fuchs, Flegge, 2006] (табл. 1). Ко второй группе относятся различные модели острого и хронического стресса. Они включают в себя модель “выученной беспомощности”, хронический непредсказуемый стресс, водно-иммерсионную модель и др. [Язуина и др., 2013; Valvasori et al., 2013]. Выделяют также группу различных “социальных моделей”, к которым относят модели социальной изоляции, модель стресса раннего периода жизни, модель социального поражения и др. [Slattery, Cryan, 2014] (табл. 1). Модель стресса раннего периода жизни иногда относят к “моделям стресса” [Fuchs, Flegge, 2006].

Для исследования механизмов развития депрессии и терапевтического действия различных агентов существует достаточно много инструментов. Благодаря развитию молекулярной биологии, цитологии, биохимии и других биологических наук представляется возможным изучение подробных изменений

Таблица 1. Характеристика различных моделей депрессивного-подобного состояния на животных
Table 1. Characteristics of various animal depression models

	Тип модели	Достоинства	Недостатки	Критерии валидности
Генетические модели				
Модели поражения	Нокаутирование генов	Изучение вклада отдельных генов и медиаторных систем в развитие депрессивно-подобного состояния (ДПС); воссоздание поведенческих нарушений, наблюдаемых при клинической депрессии (КД)	Невозможность воспроизведения комплекса внутренних изменений (КВИ), наблюдаемых при развитии КД; высокая стоимость; неполная выживаемость	1. нал. вал. ± 2. констр. вал. ± 3. предсказ. вал. ±
	Линейные животные	Воссоздание симптомокомплекса поведенческих нарушений (СПН), характерных для КД; исследование действия фармакологических агентов; применимость к разным грызунам	Невозможность воспроизведения КВИ, наблюдаемых при развитии КД; высокая стоимость; высокие временные затраты; поведение недепрессивного характера	1. нал. вал. ± 2. констр. вал. ± 3. предсказ. вал. ±
	Фармакологические модели	Удобство и быстрота; исследование действия фармакологических агентов; использование модели применительно к разным грызунам	Неспособность охватить все поведенческие проявления ДПС; невозможность воспроизведения КВИ, наблюдаемых при развитии КД	1. нал. вал. + 2. констр. вал. ± 3. предсказ. вал. ±
	Модель удаления обонятельных луковиц	Воссоздание СПН, характерных для КД; исследование действия фармакологических агентов	Серьезное хирургическое вмешательство, может привести к последствиям недепрессивного характера; механизм имеет мало общего с КД; ДПС может быть следствием хронической сенсорной депривации	1. нал. вал. + 2. констр. вал. — 3. предсказ. вал. +
Модели острого стресса				
Модели стресса	Водно-иммерсионная модель	Воссоздание СПН, характерных для КД; исследование различных фармакологических агентов; низкие временные затраты	Невоспроизводимость КВИ, наблюдаемых при КД; природа стрессора отличается от такового для КД; невысокая воспроизводимость	1. нал. вал. + 2. констр. вал. ± 3. предсказ. вал. +
	Модель выученной беспомощности	Воссоздание СПН, характерных для КД; исследование действия фармакологических агентов	Природа стресса (удар током) не соответствует природе стрессора при КД; недостаточно высокая воспроизводимость результатов	1. нал. вал. + 2. констр. вал. + 3. предсказ. вал. +
	Модель повторяющегося плавательного стресса	Воссоздание СПН, характерных для КД; невысокая стоимость	Невозможность воспроизведения КВИ, наблюдаемых при развитии КД; природа стрессора отличается от таковой для КД	1. нал. вал. + 2. констр. вал. ± 3. предсказ. вал. ±
	Тест Порсолта и тест подвешивания за хвост	Исследование фармакологических агентов; низкие временные и финансовые затраты; применимость к разным грызунам	Невоспроизводимость КВИ, наблюдаемых при КД; обычно использование не в качестве модели, а в качестве метода выявления ДПС животного	1. нал. вал. ± 2. констр. вал. ± 3. предсказ. вал. +

Таблица 1. Окончание

	Тип модели	Достоинства	Недостатки	Критерии валидности
	Модели хронического стресса			
	Модель хронического непредсказуемого стресса	Воссоздание СПН, характерных для КД; сходство внутреннего механизма формирования; невысокие финансовые затраты; более адекватная природа стресса по сравнению с острым стрессом	Большое количество протоколов моделирования; высокие временные затраты, несоответствие физической природы стресса эмоциональному стрессу, наблюдаемому при КД	1. нал. вал. + 2. констр. вал. + 3. предсказ. вал. +
Социальные модели	Модель социального поражения	Воссоздание СПН, характерных для КД; сходство биохимических нарушений с КД; естественная природа стрессора (социальная травля); применимость к разным грызунам	Сложность формирования депрессивного состояния на самках; трудоемкий процесс формирования ДПС	1. нал. вал. + 2. констр. вал. + 3. предсказ. вал. +
	Модель социальной изоляции	Воссоздание СПН, характерных для КД; сходство биохимических нарушений с КД; естественная природа стрессора; низкие финансовые затраты; применимость к разным грызунам	Высокие временные затраты	1. нал. вал. + 2. констр. вал. + 3. предсказ. вал. +
	Модель отлучения от матери	Воссоздание СПН, характерных для КД; сходство биохимических нарушений с КД; естественная природа стрессора, сходная с КД (взросление детей в детских домах); применимость к разным грызунам	неоднозначность протоколов моделирования ДПС; узкая направленность эмоционального стресса (ранний постнатальный стресс является не самой распространенной причиной КД)	1. нал. вал. + 2. констр. вал. + 3. предсказ. вал. +
	Ультразвуковая модель	Воссоздание СПН, характерных для КД; сходство биохимических нарушений с КД; низкие финансовые затраты; естественная природа стрессора; создание конфликтной ситуации; поэтапное исследование развития ДПС; применимость к разным грызунам	Временные затраты; недостаточность исследования модели на самках	1. нал. вал. + 2. констр. вал. + 3. предсказ. вал. +

метаболизма различных нейромедиаторов, изменений экспрессии генов рецепторов, непосредственно связанных с этиологией депрессивного состояния. Тем не менее немаловажным аспектом в исследовании животных моделей психопатологических состояний остается изучение поведенческой компоненты, позволяющее валидировать модели с человеческими нарушениями поведения. Dedic и соавт. разделили поведенческие тесты, используемые при оценке моделей психических расстройств на несколько групп: 1) тесты, которые оценивают состояние отчаяния и безысходности и/или отражают сопротивление/борьбу со стрессом, 2) тесты, основан-

ные на тревожности, 3) тесты, связанные с наградой, а точнее, со снижением чувствительности к ней (ангедония), 4) тесты, которые оценивают нарушение когнитивных функций [Dedic et al., 2011]. Для оценки депрессивно-подобного поведения животных основными используемыми тестами являются тест принудительного плавания для оценки состояния отчаяния, исследование ангедонии в тесте предпочтения сахарозы, также определение уровня тревожности, социальной активности и степени когнитивных нарушений в других поведенческих тестах [Hales et al., 2014; Pollak et al., 2010; Slattery, Cryan, 2014].

1. Модели повреждения

1.1. Генетические модели депрессии

Благодаря значительному развитию генетики и молекулярной биологии все большее распространение приобретают различные генетические модели депрессии (табл. 1). В настоящее время считается, что склонность к депрессии у людей в значительной степени обусловлена генетической предрасположенностью [Fava, Kendler, 2000; Matsunaga et al., 2017]. Нокаутные животные моделируют роль отдельных генов в механизме нарушений поведения и чувствительности к антидепрессантам [Язуина и др., 2013]. Основным объектом для изучения индивидуального вклада генов в развитие депрессивного состояния были выбраны мыши. В связи с удобством их содержания, высокой гомологией мышиногенома с человеческим и возможностью тщательной оценки поведения в стандартных тестах различные эксперименты с нокаутированием генов при моделировании патологических состояний проводятся на мышах [Pollak et al., 2010]. При исследовании моделей депрессии нокаутирование обычно осуществляется по следующим генам: гены, кодирующие компоненты серотонинергической системы (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, SERT), норадренергической системы (α 2A, α 2C и др.), MAO, опиатной системы, ГАМК, глутаматергической системы и др. [Canavello et al., 2009]. Например, для моделирования недостаточной функции серотонинергической системы, часто наблюдающейся при клинических проявлениях депрессии, нокаутируется ген *Trh2*, играющий важную роль в синтезе серотонина [Jacobsen et al., 2012]. Так, было показано, что гомозиготы и гетерозиготы, нокаутированные по гену *Trh2*, демонстрировали увеличение времени иммобилизации в тесте подвешивания за хвост и снижение времени нахождения в светлом отсеке в тесте темно-светлая камера [Beaulieu et al., 2008]. При нокаутировании гена эндоканнабиноидного рецептора CB1 было выявлено усиление тревожного и депрессивно-подобного поведения, а также снижения уровня BDNF в гиппокампе [Aso et al., 2008]. При изменении активности BDNF в некоторых областях гиппокампа были выявлены ангедония, выражающаяся в снижении потребления раствора сахарозы, и снижение уровня нейрогенеза, что также является следствием депрессивных изменений [Taliaz et al., 2010].

Так как психические расстройства, в частности депрессия, связаны с воспалительными реакциями и иммунной системой, была выявлена связь депрессивных расстройств с IL-6, нарушения поведения наблюдались и у мышей, нокаутированных по данному гену [Chourbaji et al., 2015; Nodes et al., 2016]. Мыши, нокаутные по гену IL-6 (IL-6^{-/-}), демонстрировали депрессивно-подобное поведение, проявляющееся в тестах Порсолта и подвешивания за хвост, а также в тесте на предпочтение раствора сахара [Chourbaji et al., 2015].

Примером использования нокаутных животных для изучения устойчивости к развитию депрессивно-подобного состояния является исследование генов рецепторов NPY. Было показано, что NPY снижает тревожность и депрессивно-подобное состояние у грызунов в случаях, когда действует через рецептор Y1, в то время как его действие через рецептор Y2 демонстрирует противоположный эффект [Farzi et al., 2015]. Соответственно, мыши, нокаутные по генам рецепторов Y2 и Y4, показали сниженную тревожность и повышенную двигательную активность в тестах открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт и подвешивание за хвост [Painsipp et al., 2008].

Подобные модели могут быть очень полезным инструментом для определения роли различных медиаторов и иных систем в развитии депрессии. Однако, несмотря на удобство вычленения роли отдельных генов в развитии депрессии, они не всегда оказываются эффективными. В норме депрессивное состояние затрагивает не один функциональный блок нервной системы, а вовлекает большое число генов и вызывает различные биохимические изменения [Valvassori et al., 2013]. Весь комплекс депрессивных изменений невозможно воспроизвести при нокаутировании определенного гена. Также возможности моделей ограничиваются неполной выживаемостью особей, хотя подобные подходы могут быть очень полезным инструментом для определения роли различных медиаторных систем в развитии депрессии.

Наряду с нокаутированием определенных генов, вовлеченных в формирование депрессивных симптомов, в настоящее время широко используются модели психопатологических состояний у животных, основанные на выведении специальных линий. Одной из самых ранних линий, демонстрирующих де-

прессивно-подобное поведение, была линия крыс FSL (Flinders sensitive line) [Thiele et al., 2016]. Выведившаяся изначально как линия, устойчивая к действию диизопропил флуорофосфата, — вещества антихолинэстеразного действия, FSL оказалась удобной моделью для воспроизведения депрессивных симптомов, сходных с клиническими [Overstreet, Wegener, 2013]. Так, было показано, что животные демонстрируют увеличение длительности стадии парадоксального сна, сходное с таковым у человека при депрессии, снижение двигательной активности и адаптации к стрессорному воздействию в тесте принудительного плавания и появление ангедонии после воздействия хронического стресса [Overstreet et al., 1996; Overstreet, Wegener, 2013; Willner, 2005]. Еще одной линией крыс, часто используемой для исследования депрессии, является линия крыс Вистар-Киото (Wistar-Kyoto). Животные этой линии демонстрируют симптоматику расстройств, сходную с таковой у человека [Bruzon-Cidon et al., 2014]. Было показано увеличение стадии быстрого сна у крыс Wistar-Kyoto, увеличение иммобильности в тесте принудительного плавания, снижение социальной активности, проявление ангедонии и нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [Bruzon-Cidon et al., 2014; Nam et al., 2014]. Кроме того, у крыс Вистар-Киото выявляется устойчивость к лечению многими антидепрессантами, что может делать их удобным объектом для исследования резистентной депрессии [Browne et al., 2015]. Так, было показано, что хроническое лечение имипрамином приводит к снижению их депрессивно-подобных черт, однако эффект остается менее выраженным по сравнению с таковым для крыс линии Sprague-Dawley и Brown Norway. Однократное применение имипрамина, оказывающее эффект на другие линии крыс, не меняет поведения крыс Wistar-Kyoto [Lahmea et al., 1997].

Интересной моделью являются крысы, выведенные по признаку высокого и низкого уровня тревожности (HAB — high anxiety-related behavior, LAB — low anxiety-related behavior). Помимо тревожных симптомов, линия HAB демонстрировала изменения, сходные с депрессивными — увеличение иммобилизации в тесте принудительного плавания, нарушение социальной активности, хотя у линии LAB наблюдались нарушения сна, сходные с таковыми при депрессии у человека [Neu-

mann et al., 2011]. Еще одной необычной выведенной линией крыс является линия WAG/Rij. Крысы этой линии также демонстрируют депрессивно-подобные черты, проявляющиеся в виде сниженной исследовательской активности в открытом поле, увеличенном времени иммобильности в тесте вынужденного плавания и сниженном предпочтении раствора сахара [Саркисова и др., 2013]. Крысы линии WAG/Rij пассивны в стрессовых ситуациях, демонстрируют субмиссивное поведение при столкновении с крысами других линий; кроме того, у них наблюдаются когнитивные нарушения [Малышев и др., 2012]. Однако, как и линия FSL, эта линия изначально была выведена с иной целью: для изучения механизмов возникновения идиопатической генерализованной эпилепсии. Поэтому линию крыс WAG/Rij используют не в качестве модели депрессии, а в качестве модели эпилепсии с коморбидностью в виде депрессии [Sarkisova, Luijtelaaar, 2011].

Помимо линий крыс, характеризующихся депрессивно-подобным поведением, были выведены и линии мышей, демонстрирующие сходные симптомы. Так, например, мыши Rouen стали первой генетической моделью депрессии на мышах. Для определения депрессивно-подобного состояния у мышей проводили тест Порсолта и подвешивания за хвост. По результатам этих тестов отбирали особей с выраженным “поведением беспомощности” и скрещивали между собой, и к 12-му поколению почти у 100% особей наблюдалось признаки депрессивно-подобного состояния, в том числе выраженная ангедония [Yacoubi et al., 2013].

Существует еще ряд менее известных моделей генетической предрасположенности к депрессии, однако содержание и выведение всех линий отличается достаточно высокой степенью финансовых затрат, что делает затруднительным их использование в масштабных исследованиях. Кроме того, депрессия представляет собой комплексное заболевание с обширной этиологией, и единичное выключение гена, проведенное для выведения описанных выше линий, не может в полной мере соответствовать природе развития депрессии у человека. И хотя комплекс симптомов, развивающихся у нокаутных экспериментальных животных, в достаточной мере соответствует критериям наличной валидности, зачастую он отягощен дополнительными

проявлениями (склонность к эпилептическим припадкам, альцгеймер-подобное состояние), что затрудняет изучение клинической картины собственно депрессивно-подобного состояния.

1.2. Фармакологические модели депрессии

Зачастую депрессивное расстройство у людей может развиваться в качестве побочного эффекта после приема лекарственных препаратов. Это наблюдение было взято за основу для создания моделей депрессивно-подобного состояния у экспериментальных животных, вызванного введением больших доз фармакологических агентов (табл. 1). Введение препаратов зачастую нарушает баланс медиаторных систем мозга, что приводит к развитию депрессивных синдромов.

Одним из примеров экспериментальной фармакологической модели депрессии на животных является депрессивно-подобное состояние, вызванное введением резерпина [Ikram, Haleem, 2017]. Резерпин представляет собой индольный алкалоид, в основном использующийся как антигипертензивное средство для лечения артериальной гипертензии [Minor, Hanff, 2015]. В то же время он оказывает угнетающий эффект на центральную нервную систему, что может приводить к появлению депрессии; поэтому во избежание развития подобных симптомов суточную дозу резерпина ограничивают до 0.5 мг. При этом внутрибрюшинное введение резерпина мышам в дозе 4 мг/кг используют для моделирования депрессивно-подобного состояния [Андреева, 2005]. Также было показано, что внутрибрюшинное введение резерпина в дозе 6 мг/кг приводит к проявлению депрессивных симптомов у крыс Sprague-Dawley, что выражается в увеличении длительности иммобильности в тесте принудительного плавания, подобный эффект нивелируется введением антагонистов аденозиновой системы [Minor, Hanff, 2015].

Еще одним примером фармакологической модели депрессивного состояния может служить модель нейролептической депрессии. Известно, что одним из побочных эффектов лечения нейролептиками является так называемая нейролептическая депрессия, связанная с длительной блокадой дофаминовых рецепторов. По этой причине типичные нейролептики иногда применяют у животных для угнетения их двигательной и исследователь-

ской активности, что является симптомами наличия депрессивно-подобного состояния. Большие дозы нейролептиков (6 мг/кг) приводят к развитию каталепсии — патологически длительного сохранения заданной непривычной позы, введение антидепрессивных препаратов уменьшает данные эффекты [Muccignat-Caretta et al., 2004].

“Кортизоловая” модель депрессии также относится к группе фармакологических экспериментальных моделей на животных. Стрессовое воздействие активизирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, что приводит к повышению глюкокортикоидных гормонов в плазме крови [Morris et al., 2012]. В рамках “кортизоловой” модели предполагается, что введение кортизола и последующая активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси приводит к развитию депрессивно-подобного состояния, которое также может индуцироваться стрессом. Действительно, мыши, подверженные процедуре, впоследствии демонстрируют признаки депрессивно-подобного состояния, в том числе увеличенное время иммобильности в тестах вынужденного плавания и подвешивания за хвост, данные эффекты предотвращаются использованием антидепрессантов [Wei et al., 2007]. На основе “кортизоловой” модели созданы мыши, нокаутные по гену глюкокортикоидных рецепторов. У этих мышей также наблюдается повышенный уровень глюкокортикоидных гормонов в плазме [Boyle et al., 2005].

Недостаток данных моделей заключается в отсутствии полной наличной валидности. В частности, у животных зачастую не развивается ангедония — ключевой симптом депрессивно-подобного состояния.

К фармакологическим экспериментальным моделям депрессии у животных можно отнести модели психопатологических состояний, развивающихся на фоне наркотической или алкогольной зависимости. Модель “ломки”, отказа от кокаина и амфетамина также используется для изучения депрессивно-подобных состояний. Грызуны в данной модели демонстрируют ангедонию и набор поведенческих симптомов, характерных для депрессивно-подобных патологий, причем применение антидепрессантов позволяет обратить эти симптомы. Изменения, сопровождающие синдром отмены, затрагивают в первую очередь серотонинергическую нейротрансмиссию и функционирование гипотала-

мо-гипофизарно-адренальной оси [Renoir, Pang, 2012]. Также часто применяется модель алкогольной депривации. В указанной модели у грызунов выявляется гиперактивность, сочетающаяся с моторными нарушениями, а также повышенная тревожность, проявляющаяся в избегании открытого пространства в тестах открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт [Becker, 2000]. Кроме того, в модели алкогольной депривации грызуны демонстрируют ангедонию и повышенную агрессивность. Модель интересна не только с точки зрения изучения самого депрессивно-подобного состояния, но и для исследования непосредственных эффектов отказа от наркотических веществ и алкоголя у людей, включающего в себя более широкий набор симптомов, а также для изучения механизмов склонности к алкогольной зависимости [Becker, 2000].

Фармакологические экспериментальные модели являются важным и полезным инструментом для изучения психопатологических расстройств, развивающихся на фоне применения препаратов, оказывающих выраженный эффект на нервную систему. Однако развитие депрессивных патологий после применения медикаментов определенного ряда является лишь частным случаем появления психических расстройств у населения, поэтому отмеченные фармакологические модели не могут отражать весь спектр нарушений, вызванных депрессией.

1.3. Модель удаления обонятельных луковиц

Примером инвазивной модели депрессии является модель удаления обонятельных луковиц [Jarosic et al., 2007] (табл. 1). У пациентов с депрессией наблюдается снижение размеров обонятельных луковиц и, вероятно, снижение обонятельной функции. В жизни грызунов обонятельные луковицы играют гораздо более важную роль, чем в жизни человека, они занимают большую область мозга грызунов и выполняют поведенческие, иммунные, нейрохимические функции [Song, Leonard, 2005]. Удаление обонятельных луковиц приводит не только к нарушению обоняния у животных, но и к различным отклонениям в поведении, вызванным нарушением функционирования лимбической системы [Язуина и др., 2013]. У бульбэктомированных мышей наблюдается снижение содержания сАМР-зависимой протеинкиназы в миндалине. Кроме того, удаление обонятельных лу-

ковиц у грызунов сопровождаются изменениями в дофамин-, холин-, серотонин- и ГАМКергической системах, сходные с наблюдаемыми у пациентов с депрессивным расстройством [Muccignat-Caretta et al., 2004]. Нарушения, возникающие в данной модели, имеют сходные с депрессией симптоматические проявления – наблюдается снижение веса, ангедония, сниженная социальная активность [Valvassori et al., 2013]. В поведенческих тестах показано увеличение времени иммобилизации в тесте принудительного плавания, снижение потребления сахарозы в тесте на ангедонию, а также снижение горизонтальной активности [Amchova et al., 2014]. Перечисленные нарушения могут быть обращены хроническим лечением антидепрессантами: трициклическими, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами моноаминоксидазы. Таким образом, модель является эффективной для тестирования действия антидепрессантов различных классов.

Однако, несмотря на сходство с проявлениями человеческой депрессии, модель имеет свои недостатки [Yurttas et al., 2017]. Возражения против подобной модели в основном заключаются в том, что удаление обонятельных луковиц является серьезным хирургическим вмешательством, имеющим множество последствий, среди которых трудно выделить непосредственно депрессивно-подобные черты поведения. Механизм модели имеет мало общего с природой клинической депрессии человека. Развитие депрессивно-подобного состояния может быть следствием хронической сенсорной депривации, связанной с лишением обоняния [Kelly et al., 1997]. Более того, модель является достаточно сложной для исполнения, а также в связи с ее инвазивностью требует специальных разрешений во многих странах и не одобряется по биоэтическим соображениям [Slattery, Cryan, 2014].

2. Модели стресса

Стресс является основным этиологическим фактором возникновения депрессии [Duman, 2010; Praag, Can, 2004]. В связи с этим модели депрессии у животных, основанные на воздействии острого и хронического стресса, являются очень распространенными. На биохимическом уровне механизм действия этих моделей состоит в усилении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что наблюдает-

ся у больных депрессией пациентов [Bodegom et al., 2017; Min et al., 2012; Radley et al., 2011].

2.1. Острый стресс

Одним из примеров модели, основанной на действии острого стресса, является водно-иммерсионная модель, позволяющая воссоздать ситуацию неконтролируемого стресса (табл. 1). Животных помещают в специальные узкие пеналы, зафиксированные на платформе. Платформу помещают в воду так, чтобы животные были погружены в нее по уровень головы, находясь на спине. В таком положении крысы находятся в течение часа в прохладной воде (16°C), после чего их извлекают из пеналов и помещают в домашнюю клетку. Модель позволяет воссоздать ситуацию острого неконтролируемого стресса; в условиях неизбежной ситуации у пассивных крыс формируется состояние, по своим свойствам сходное с посттравматическим стрессовым расстройством [Шаляпина и др., 2006].

Базовой, основывающейся на стрессорном воздействии, является модель “выученной беспомощности” (табл. 1) [Bali, Jaggi, 2015]. Модель считается одной из самых валидированных (табл. 1). Она заключается в повторении неизбежных болевых или неприятных для животного стимулов в течение нескольких дней подряд, в результате чего у животных вырабатывается поведение “беспомощности”, пассивность, нежелание избавиться от вредящего стимула.

В опытах Селигмана [1975] на первом этапе моделирования животное помещалось в камеру с металлическим полом, через который подавались повторяющиеся неизбежные удары тока [Seligman, Beagley, 1975]. Животное не имело возможности спастись от вредящего воздействия тока и впадало в состояние беспомощности — отказа от любых попыток избавиться от болезненного наказания. На втором этапе опыта при помещении животного в новую обстановку в челночную камеру, где располагался “островок безопасности”, оно не предпринимало никаких попыток спастись от тока — срабатывал пассивный механизм реагирования [Язуина и др., 2013]. В результате выработанной беспомощности у животного формировалось депрессивно-подобное состояние, характеризующееся двигательной ретардацией и повышен-

ной тревожностью. Было показано, что ключевым фактором в парадигме “выученной беспомощности” является невозможность контроля стрессорного воздействия. При возможности каким-либо образом избавиться от вредящего воздействия у животного развивается устойчивость к стрессу [Drugan et al., 2013].

Поведенческие проявления, наблюдающиеся в парадигме “выученной беспомощности”, схожи с клинической картиной пациентов с диагностированной клинической депрессией — наблюдается снижение двигательной активности, повышенная тревожность, снижение массы тела, снижение мотивации [Григорян, Гуляева, 2015; Maier, 1984]. Считается, что модель приближена к причинам стресса у человека, характеризующиеся как ситуации, на которые невозможно повлиять: насилие, банкротство и т.п. [Fincham et al., 1989]. Следует отметить, что модель характеризуется предсказательной валидностью — восстановление поведения наблюдается при воздействии трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов моноаминоксидазы [Григорян, Гуляева, 2015].

Еще одной моделью острого стресса является модель повторяющегося плавательного стресса [Drugan et al., 2013]. По своей сути она сходна с “выученной беспомощностью”, т.к. депрессивное состояние возникает у животного в результате действия неконтролируемого стрессора — неоднократного помещения в цилиндр с холодной водой. Было показано, что модель приводит к увеличению иммобильности, а также нарушению пространственной памяти у животных [Wagner et al., 2013].

Также к моделям острого стресса относят тест Порсолта и тест подвешивания за хвост [Yin et al., 2016]. В первом из них грызунов помещают в цилиндрический сосуд, наполненный водой, во втором — подвешивают за хвост. В обоих случаях главным показателем является время иммобильности, коррелирующее с выраженностью так называемого “поведения отчаяния”. Часто при помощи этих моделей оценивают эффективность действия антидепрессантов, а также тестируют нокаутных животных и отличие их поведения от животных с функционирующим геном [Cryan, Mombereau, 2004].

2.2. Хронический стресс

Некоторые модели основываются не на воздействии острого, а на воздействии хронического стресса, который оказывает более негативное действие на организм. Еще Г. Селье в 1936 г. в своей работе высказал гипотезу об общем адаптационном синдроме, впоследствии названном термином “стресс” [Selye, 1936]. Селье выделил 3 стадии общего адаптационного синдрома – реакция тревоги, стадия сопротивления, стадия истощения [Selye, 1936]. Повреждающее действие стресса начинает оказывать уже на первой стадии, что является острым стрессом, однако здесь происходит мобилизация сил организма, повышается сопротивляемость организма к негативному воздействию. И лишь на последней стадии – стадии истощения, которую можно представить как хронический стресс, мобилизационных сил организма становится недостаточно для борьбы со стрессором, и наступают более тяжелые необратимые изменения. Также можно отметить, что хронический стресс является более близким к причинам клинической депрессии у человека – гораздо чаще негативные синдромы развиваются под действием долгосрочных негативных стимулов.

Примером модели депрессии на животных, основанной на воздействии хронического стресса, является модель хронического непредсказуемого стресса (табл. 1) [Willner, 2016]. Она считается одним из самых распространенных и применяемых подходов к формированию депрессивно-подобного состояния на грызунах. В этом случае используется несколько вариантов сменяющих друг друга стрессовых воздействий (смена клетки, колебания температуры, непродолжительные периоды пищевой и питьевой депривации, инверсия светового режима), продолжающиеся в течение 2 и более недель [Duman, 2010; Willner, 2005]. Ее эффективность заключается в формировании поведенческих и физиологических изменений, которые имеют аналогию с симптомами депрессии, – таких как повышение эмоциональности и тревожности, снижение самоконтроля, изменение режима сна [Язуина и др., 2013]. Предполагается, что источники стрессового воздействия имеют более естественную природу по сравнению, например, с электрическими ударами. Хронический стресс приводит к внутренним изменениям молекулярно-биохимических кас-

кадов, что отражается на изменении пластичности и нейрогенеза [Григорян, Гуляева, 2015].

Эта модель является хорошо валидированной. У нее была доказана наличная валидность (схожесть поведенческих паттернов с соответствующими проявлениями у пациентов с депрессивным расстройством). Так, например, было показано, что у животных с депрессивно-подобным состоянием, сформированным при помощи воздействия хронического неизбежного стресса, наблюдалось снижение потребления сахарозы в тесте на ангедонию, увеличение иммобильности в тесте принудительного плавания и снижение активности в тесте открытое поле [Crema et al., 2013; Sun et al., 2016]. Также была подтверждена конструктивная валидность и предсказательная валидность (симптомы, развивающиеся под влиянием данного вида стресса, нивелируются использованием антидепрессантов) [Krishnan, Nestler, 2008]. Минусом модели является то, что протоколы экспериментальной процедуры могут варьироваться, что зачастую приводит к плохой воспроизводимости результатов [Willner, 2005]. Тем не менее она широко используется для изучения молекулярных механизмов развития депрессивно-подобного состояния и роли различных нейромедиаторных систем.

Модели физического стресса различной этиологии широко применяются в биологических исследованиях и могут быть использованы на грызунах разных линий. Наиболее простым вариантом стресса у экспериментальных животных является непосредственное физическое воздействие, что объясняет их широкое распространение. Однако следует понимать, что в случае развития клинической депрессии человека стресс имеет другую природу и чаще всего является эмоциональным. Поэтому подобные модели не могут однозначно отражать картину заболевания депрессией у человека.

3. Социальные модели

В основе формирования депрессивно-подобного состояния в социальных моделях лежит также стрессорное воздействие, однако в отличие от моделей стресса, где ведущим негативным фактором выступает физическое воздействие, решающую роль играет эмоциональный стресс. Так как человек в повседневной жизни в первую очередь сталкивается не с физическим стрессом, а именно с эмоцио-

нальным, что способно привести к развитию патологических психических состояний, социальные модели являются более приближенными к клинической депрессии.

Одним из примеров депрессивно-подобного состояния является модель социального поражения (табл. 1) [Hammels et al., 2015]. Создаются условия социальной конфронтации двух самцов грызунов. При помещении двух самцов мышей в одну клетку в большинстве случаев один из них начинает демонстрировать доминирующие черты, а второй — субмиссивные, причем при повторных столкновениях их роли не меняются [Коваленко, Кудрявцева, 2010]. После повторных ежедневных поражений субмиссивные грызуны начинают демонстрировать набор поведенческих черт, характерных для депрессивно-подобного состояния: сниженная горизонтальная и вертикальная активность в открытом поле, ухудшение долговременной памяти в парадигме контекстуального страха, снижение социальной активности, увеличение иммобильности в тесте подвешивания за хвост [Iñigues et al., 2016; Hollis, 2014]. Также у грызунов выявляется ангедония, выражающаяся в снижении потребления сахарозы [Кудрявцева и др., 2006]. Поведенческие изменения сопровождаются изменением уровня серотонина и дофамина в различных структурах мозга [Goto, Toyoda, 2015]. Модель также считается приближенной к причинам возникновения депрессии человека, поскольку социальный стресс, включающий в себя социальное отчуждение, травлю и борьбу за место в социальной иерархии играет большую роль в современном обществе. В данном случае стресс имеет естественную природу, что позволяет получить достаточную наличную валидность и воссоздать нейроэндокринные и поведенческие изменения, характерные для депрессии [Iñigues et al., 2016]. Модель является воспроизводимой как для мышей, так и для крыс [Кудрявцева, 1996]. Ее недостатком является сложность воспроизведения на самках, поскольку самки в норме не столь выражено демонстрируют агрессию по отношению к своему полу.

Еще одним примером социальной экспериментальной модели депрессии может служить изоляция (табл. 1) [Murinova et al., 2017]. Продолжительная социальная изоляция (около 7 нед.) приводит к повышенной тревожности и ангедонии у животных, снижению сексуальной мотивации, увеличению дли-

тельности иммобилизации в тесте принудительного плавания [Liu et al., 2016; Wallace et al., 2009]. Зачастую у животных также развивается повышенная агрессивность. Социальная изоляция является сильным стрессом для грызунов, что отражается в изменениях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, характерных для депрессивно-подобного состояния [Григорян, Гуляева, 2015]. Эта модель считается хорошо валидированной и является простой для воспроизведения, однако требует больших временных затрат. Как и модель социального поражения, модель социальной изоляции направлена на создание условий, аналогичных условиям развития депрессивно-подобного заболевания человека и также может быть применена как к мышам [Rodgers, Cole, 1993], так и к крысам [Lukkes et al., 2009].

Распространенной социальной моделью является модель отлучения от матери (табл. 1) [Reus et al., 2017]. В каком-то смысле эта модель является разновидностью модели социальной изоляции, однако сепарации подвергаются детеныши грызунов. Как только они перестают нуждаться в матери для выживания, детеныши отсаживаются в отдельные клетки и содержатся в них 5–7 нед. [Murgatroyd et al., 2009]. Другой разновидностью протокола моделирования является регулярное отлучение детенышей от матери на несколько часов в критический постнатальный период развития (первые две недели) [Roque et al., 2014; Bravo et al., 2014]. Отлучение от матери является достаточно сильным стрессом для развивающегося организма и может служить хорошей моделью для оценки предрасположенности к аффективным расстройствам и депрессиям в зрелом возрасте [Hepnesy et al., 2010]. Было показано, что модель приводит к формированию депрессивно-подобного состояния, выражающегося в увеличении времени иммобильности в тесте принудительного плавания, снижении потребления сахарозы в тесте на ангедонию и усилении тревожности в тесте открытое поле [Roque et al., 2014]. Также стресс при отлучении от матери приводит к изменению экспрессии генов 5-HT1A и SERT, вовлеченных в формирование аффективных расстройств [Bravo et al., 2014]. Модель может быть применена как к мышам [Fabricius et al., 2008] и крысам [Daniels et al., 2004], так и к хомякам [Apfelbach et al., 2005].

Отлучение от матери является стрессом раннего периода жизни и существенно влияет на поведение растущего организма, однако, интересно отметить, что не всегда стресс в раннем периоде развития приводит к формированию депрессивных состояний. Так, было показано, что стрессор в виде хищника, представляющийся ювенильным самцом, не приводит к формированию аффективных расстройств во взрослом возрасте, а даже вызывает определенную резистентность к стрессу [Chen et al., 2014].

Таким образом, модель отлучения от матери характеризуется наличием и конструктивной валидностью. Такую модель рассматривают как попытку воссоздать условия взросления детей в детских домах и неполных семьях. Известно, что выходцы из детских домов чаще страдают депрессивными расстройствами и другими психическими заболеваниями; у них чаще наблюдается повышенный уровень агрессии, а также когнитивные нарушения.

Все эти парадигмы позволяют изучать эпигенетические механизмы развития депрессивного синдрома [Lyons et al., 2009]. Они более приближены к причинам возникновения депрессии человека по сравнению с другими описанными моделями, т.к. затрагивают эмоциональную сферу, страдающую при возникновении психопатологий. Однако ни в одной из них не фигурирует наличие неразрешимой конфликтной ситуации как основной причины стресса. Попытка воссоздать подобный конфликт на экспериментальных животных привела к созданию ультразвуковой модели депрессивно-подобного состояния.

4. Модель воздействия ультразвуковых волн переменной частоты

Ультразвуковая модель была разработана в Отделе фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «ФНИЦПМ им. В.П. Сербского» Минздрава России. Основным принципом действия является чередование ультразвуковых частот диапазоном от 20 до 45 кГц. Указанные частоты входят в диапазон нормальной вокализации грызунов, причем частоты 20–25 кГц несут для животных отрицательную эмоциональную и мотивационную нагрузку, а частоты выше 40 кГц – положительную [Constantini, D'Amato, 2006]. Так, частоты диапазоном 20–25 кГц издаются жи-

вотными при болевом воздействии и поражении в схватке, а частоты выше 40 кГц связаны, например, с пищевым поведением. Ультразвук воздействовал на экспериментальных животных постоянно в течение трех недель: животных помещали в индивидуальные клетки в комнату с работающим УЗ-генератором (Weitech, Wavre, Belgium). Звуковое давление, подаваемое ультразвуковым генератором, составляло $50 \text{ Дб} \pm 5 \text{ Дб}$ (в среднем 6.32×10^{-5} мбар). Диапазон частоты УЗ-стимуляции чередовался каждые 10 минут между следующими интервалами: короткие частоты (20–25 кГц), средние частоты (25–40 кГц), высокие частоты (40–45 кГц). Суммарная продолжительность действия излучения на коротких и средних частотах составляла 35%, на высоких частотах – 30%. Частоты подаются случайным образом, что, во-первых, не позволяет животным адаптироваться к стимулу, а во-вторых, создает конфликтную ситуацию. Еще И.П. Павлов показал негативное влияние на экспериментальных животных непредсказуемого чередования положительных и негативных стимулов.

В течение трех недель животные, находящиеся в индивидуальных клетках, подвергаются воздействию ультразвуковых волн переменной частоты, что несет большую эмоциональную нагрузку и создает условия социального конфликта. Длительное хроническое воздействие стрессора приводит к внутренним перестройкам биохимических процессов, вызывающим поведенческие проявления, наблюдающиеся при депрессивно-подобном состоянии.

Модель обладает наличием валидности – сходством поведенческих паттернов с симптомокомплексом клинической депрессии, выражающемся в наличии ангедонии и «поведении отчаяния» у экспериментальных животных (табл. 1). Так, были выявлены поведенческие паттерны, характерные для депрессивно-подобного состояния – снижение потребления сахарозы в тесте на ангедонию, увеличение иммобилизации в тесте принудительного плавания, снижение социальной активности, а также нарушение когнитивных функций [Морозова и др., 2012; Ушакова и др., 2017; Morozova et al., 2016]. Более того, модель обладает конструктивной валидностью и воспроизводит механизм депрессивного состояния. Было показано, что у экспериментальных животных наблюдается дисрегуляция серотонинергической системы в структурах, связанных с эмоциональной сфе-

рой [Morozova et al., 2013; 2016]. Также модель воздействия ультразвуковых волн переменной частоты характеризуется предсказательной валидностью, отражающей сходство эффективных терапевтических подходов, поскольку применение флуоксетина (селективного ингибитора обратного захвата серотонина) позволяет нивелировать эффекты ультразвука как на поведенческом, так и на молекулярном уровне [Морозова и др., 2012; 2016].

Модель может быть применена как для исследований на крысах, так и на мышах [Morozova et al., 2016], а также обладает рядом преимуществ по сравнению с другими подходами к формированию депрессивно-подобного состояния. Во-первых, она является моделью информационной неопределенности ввиду того, что грызуны испытывают влияние большого потока разнородной информации. Информационная неопределенность представляет собой основной стрессирующий фактор, воздействующий на человека в современном обществе, что сближает экспериментальный подход с человеческой депрессией. Более того, ультразвуковая модель содержит в себе наличие конфликтной ситуации в отличие от других моделей депрессивно-подобного состояния. Очевидным плюсом является простота ее применения. Для формирования депрессивно-подобного состояния требуется лишь наличие ультразвукового генератора. Модель является неинвазивной и не ставит ограничений касательно пола и возраста используемых животных. Эмпирически было установлено, что двух недель хронического ультразвукового воздействия достаточно для развития у животных признаков депрессивно-подобного состояния, а трех недель — для появления когнитивных нарушений, сопутствующих депрессивному расстройству [Горлова и др., 2017].

Таким образом, существует большое разнообразие моделей депрессивно-подобного состояния на грызунах, но лишь часть из них обладает всеми критериями валидности. В настоящее время большую распространенность приобретают генетические модели аффективных расстройств, которые могут быть удобны для исследования степени вовлеченности точечных нарушений в формирование патологического состояния, однако они не способны воссоздать весь симптомокомплекс депрессивного заболевания. Более приближенными к причинам формирования депрессии у человека являются модели стрес-

са, в частности, воздействие хронического стресса, тем не менее, в них используется воздействие физического типа, не характерное для клинической депрессии. Наиболее близкими к депрессивным состояниям у человека являются социальные модели, затрагивающие эмоциональную сферу, страдающую при появлении депрессии. Например, перспективной является модель воздействия ультразвуковых волн переменной частоты, так как в основе своего действия закладывает принцип социальной неопределенности и конфликтной ситуации, сходной с причинами формирования депрессии у человека. Хроническое воздействие социального стрессора позволяет получить длительные депрессивно-подобные эффекты, что может быть удобным для исследования терапевтических агентов лечения депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре описано большое разнообразие существующих экспериментальных моделей депрессивного состояния. Многие из них значительно отличаются по методу формирования заболевания и по степени сходства с клинической картиной, однако все в той или иной мере используются для исследования патогенеза депрессивных расстройств. Многообразие подходов к моделированию патологии имеет свои преимущества, так как позволяет более тщательно изучить механизмы возникновения депрессии и проанализировать частные аспекты проявления заболевания, например, изменения в определенной медиаторной системе организма. Тем не менее, несмотря на достаточно широкий опыт в области создания моделей психопатологии, к настоящему моменту еще не существует экспериментальной методики, полностью соответствующей картине клинической депрессии. Наиболее приближенными в отношении причин формирования заболевания являются подходы, основанные на социальном и эмоциональном характере воздействия, но и они имеют достаточно много ограничений, например, трудоемкий процесс индукции депрессивного состояния. Поэтому поиск новых и совершенствование уже существующих экспериментальных моделей является важной и перспективной задачей, которая может способствовать наиболее полному исследованию механизмов формирования клинической депрессии, а так-

же содействовать разработке новых терапевтических подходов к ее лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андреева Н.И.* Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых веществ. М.: ИИА “Ремедиум”, 2005. 244–253.
- Горлова А.В., Павлов Д.А., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П.* Динамика развития депрессивно-подобного состояния у крыс, стрессированных хроническим воздействием ультразвука переменных частот. Бюлл. эксп. биол. мед. 2017. 163 (3): 271–274.
- Григорьян Г.А., Гуляева Н.В.* Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. Журн. высш. нерв. деят. 2015. 65 (6): 1–18.
- Коваленко И., Кудрявцева Н.* Развитие симптомов аутистического спектра под влиянием хронического социального стресса у тревожных самцов мышей: влияние диазепама. Психофарм. биол. нарк. 2010. 10 (1-2): 2624–2635.
- Кудрявцева Н., Амтиславская Т., Августинович Д., Бакиштановская И., Липина Т., Горбач О., Корякина Л.* Влияние хронического опыта побед и поражений в социальных конфликтах на состояние серотонинергической системы головного мозга мышей. Журн. высш. нервн. деят. 1996. 46 (6): 1088–1092.
- Кудрявцева Н.Н., Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П.* Развитие ангедонии под влиянием негативного опыта социальных взаимодействий у самцов мышей. Рос. физиол. журн. 2006. 92 (3): 351–361.
- Мальшев А.В., Захаров А.М., Саркисова К.Ю., Дубынин В.А.* Реверсивное обучение у крыс линии WAG/Rij с депрессивноподобным поведением. Журн. высш. нерв. деят. 2012. 62 (5): 580–590.
- Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Сторожева З.И., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П.* Влияние излучения ультразвукового диапазона на формирование симптомов депрессии и тревожности у крыс. Бюл. эксп. биол. мед. 2012. 12: 705–708.
- Саркисова К.Ю., Куликова М.А., Кудрин В.С., Наркевич И.Б., Мидзяновская И.С., Бирюкова Л.М., Фоломкина А.А., Базян А.С.* Нейрохимические механизмы депрессивно-подобного поведения у крыс линии WAG/RIJ. Журн. высш. нерв. деят. 2013. 63 (3): 303–315.
- Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Горлова А.В., Павлов Д.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П.* Влияние электросудорожной терапии на когнитивные функции крыс при депрессивно-подобном состоянии, сформированном ультразвуковым воздействием. Бюлл. эксп. биол. мед. 2017. 163 (5): 549–552.
- Шалыпина В.Г., Вершинина Е.А., Ракицкая В.В., Рыжова Л.Ю., Семенова М.Г., Семенова О.Г.* Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс Вистар в водно-иммерсионной модели депрессии. Журн. высш. нерв. деят. 2006. 56 (4): 543–547.
- Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Петрова М.М., Морозова Г.А., Малиновская Н.А., Герцог Г.Е.* Современные экспериментальные модели депрессии. Биомед. 2013. 1: 66–77.
- Al-Harbi K.* Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Pat. Pref. Adher. 2012. 6: 369–388.
- Amchova P., Kucerova J., Giugliano V., Babinska Z., Zanda M.T., Scherma M., Dusek L., Fadda P., Micale V., Sulcova A., Fratta W., Fattore L.* Enhanced self-administration of the CB1 receptor agonist WIN55,212-2 in olfactory bulbectomized rats: evaluation of possible serotonergic and dopaminergic underlying mechanisms. Front. Pharmacol. 2014. 5: 44.
- Apfelbach R., Blanchard D., Blanchard J., Hayes A., McGregor S.* The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies. Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. 29 (8): 1123–1144.
- Aso E., Ozaita A., Valdizan E.M., Ledent C., Pazos A., Maldonado R.* BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice. J. Neurochem. 2008. 105: 565–572.
- Bali A., Jaggi A.S.* Electric foot shock stress: a useful tool in neuropsychiatric studies. Rev. Neurosci. 2015. 26 (6): 655–677.
- Beaulieu J.M., Zhang X., Rodriguiz R.M., Sotnikova T.D., Cools M.J., Wetsel W.C.* Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2008. 105: 1333–1338.
- Becker H.C.* Animal models of alcohol withdrawal. Alcohol. Res. Health. 2000. 24 (2): 105–113.
- Bodegom M., Homberg J.R., Henckens MJAG.* Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. Front. Cell. Neurosci. 2017. 11: 11–33.
- Boyle M., Brewer J., Funatsu M., Wozniak D., Tsien J., Izumi Y., Muglia L.* Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. 102: 473–478.
- Bravo J.A., Dinan T.G., Cryan J.F.* Early-life stress induces persistent alterations in 5-HT1A receptor and serotonin transporter mRNA expression in

- the adult rat brain. *Front. Mol. Neurosci.* 2014. 7: Art. 24, 1–9.
- Browne C.A., Nest D., Lucki I.* Antidepressant-like effects of buprenorphine in rats are strain dependent. *Behav. Brain. Res.* 2015. 278: 385–392.
- Bruzos-Cidón C., Llamosas N., Ugedo L., Torrecilla M.* Dysfunctional inhibitory mechanisms in locus coeruleus neurons of the wistar kyoto rat. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. 18 (7.): 1–34.
- Canavello P.R., Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C., Cachat J.M., Kalueff A.V.* Genetic Animal Models of Depression. *Neurometh.* 2009. 44 (24): 191–200.
- Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M., Adell A., Artigas F.* The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J. Psychiatry. Neurosci.* 2006. 29: 252–265.
- Chen L.J., Shen B.Q., Liu D.D., Li S.T.* The effects of early-life predator stress on anxiety- and depression-like behaviors of adult rats. *Neural. Plast.* 2014. doi 10.1155/2014/163908
- Chourbaji S., Zacher C., Sanchis-Segura C., Dormann C., Vollmayr B., Gass P.* Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain. Res. Brain. Res. Protoc.* 2015. 16: 70–78.
- Costantini F., D'Amato F.R.* Ultrasonic vocalizations in mice and rats: social contexts and functions. *Acta. Zool. Sinn.* 2006. 52: 619–633.
- Crema L.M., Pettenuzzo L.F., Schlabitz M., Diehl L., Hoppe J., Mestriner R., Laureano D., Salbeo C., Dalmaz C., Vendite D.* The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A1 and striatal A2A adenosine receptors. *Physiol. Behav.* 2013. 109: 1–7.
- Cryan J.F., Mombereau C.* In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry.* 2004. 9: 326–357.
- Daniels W., de Klerk Uys J., van Vuuren P., Stein D.J.* The development of behavioral and endocrine abnormalities in rats after repeated exposure to direct and indirect stress. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2008. 4: 451–464.
- Dedic N., Walser S.M., Jan M., Deussing J.M.* Mouse Models of Depression. Chapter Psychiatric Disorders – Trends and Developments: InTech, 2011. doi 10/5772/27498.
- Drugan R.C., Christianson J.P., Warner T.A., Kent S.* Resilience in shock and swim stress models of depression. *Front. Behav. Neurosci.* 2013. 7: 1–8.
- Duman C.H.* Models of depression. *Vitam. Horm.* 2010. 82: 1–21.
- El-Hage W., Leman S., Camus V., Belzung C.* Mechanisms of antidepressant resistance. *Front. Pharmacol.* 2013. 4: 146.
- Fabricius K., Wörtwein G., Pakkenberg B.* The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain. Struct. Funct.* 2008. 212: 403–416.
- Farzi A., Reichmann F., Holzer P.* The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behavior. *Acta. Physiol. (Oxf).* 2015. 213 (3): 603–627.
- Fava M., Kendler K.* Major depressive disorder. *Neuron.* 2000. 28: 335–341.
- Ferrari A., Charlson F., Norman R., Patten S., Freedman G., Murray C., Vos T., Whiteford H.* Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS. Med.* 2013. 10 (11): 1–12.
- Fincham F., Hokoda A., Sanders R.* Learned helplessness, test anxiety, and academic achievement: a longitudinal analysis. *Child. Dev.* 1989. 60 (1): 138–45.
- Fuchs E., Flügge G.* Experimental animal models for the simulation of depression and anxiety. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 2006. 8 (3): 323–333.
- Gotlib I., Joormann J.* Cognition and depression: current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2010. 6: 285–312.
- Goto T., Toyoda A.* A Mouse Model of Subchronic and Mild Social Defeat Stress for Understanding Stress-induced Behavioral and Physiological Deficits. *J. Vis. Exp.* 2015. 105: 1–11.
- Hales C.A., Stuart S.A., Anderson M.H., Robinson E.S.* Modelling cognitive affective biases in major depressive disorder using rodents. *Br. J. Pharmacol.* 2014. 171 (20): 4524–4538.
- Hammels C., Pishva E., De Vry J., van der Hove D.L., Prickaerts J., van Winkel R., Selten J.P., Lesch K.P., Daskalakis N.P., Steinbusch H.W., van Os J., Kenis G., Rutten B.P.* Defeat stress in rodents: from behavior to molecules. *Neurosci. Biobehav.* 2015. 59: 111–140.
- Hennessy M.B., Deak T., Schimlwebb P.A.* Early attachment figure separation and increased risk for later depression: potential mediation by proinflammatory processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34 (6): 782–790.
- Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J.* Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol. Stress.* 2016. 4: 15–22.
- Hollis F., Kabbaj M.* Social defeat as an animal model for depression. *ILAR J.* 2014. 55 (2): 326–357.
- Ikram H., Haleem D.J.* Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017. 30 (3): 897–902.
- Iñiguez S.D., Aubry A., Riggs L.M., Alipio J.B., Zanca R.M., Flores-Ramirez F.J., Hernandez M.A., Nieto S.J., Musheyev D., Serrano P.A.* Social defeat stress induces depression-like behavior and alters spine morphology in the hippocampus of adolescent male C57BL/6 mice. *Neurobiol. Stress.* 2016. 5: 54–64.

- Jacobsen J.P., Medvedev I.O., Caron M.G.* The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg439His knockin mouse. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2012. 367 (1601): 2444–2459.
- Jansson L.* Studies on cellular changes and amnesia in rat model of electroconvulsive therapy. Academic Dissertation. 2011.
- Jarosik J., Legutko B., Unsicker K., von Bohlen Und Halbach O.* Antidepressant-mediated reversal of abnormal behavior and neurodegeneration in mice following olfactory bulbectomy. *Exp. Neurol.* 2007. 204 (1): 20–28.
- Kelly J., Wrynn A., Leonard B.* The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol. Ther.* 1997. 74 (3): 299–316.
- Krishnan V., Nestler E.* The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008. 455: 894–902.
- Lahmamea A., Arcob C., Pazosb A., Yritiac M., Armarioa A.* Are Wistar-Kyoto rats a genetic animal model of depression resistant to antidepressants. *Eur. J. Pharmacol.* 1997. 337: 115–123.
- Lee S., Jeong J., Kwak Y., Park S.K.* Depression research: where are we now? *Mol. Brain.* 2010. 10: 1–10.
- Liu F., Liu Y.P., Lei G., Liu P., Chu Z., Gao C.G., Dang Y.H.* Antidepressant effect of recombinant NT4-NAP/AAV on social isolated mice through intranasal route. *Oncotarget.* 2017. 8 (6): 10103–10113.
- Lukkes J.L., Watt M.J., Lowry C.A., Forster G.L.* Consequences of Post-Weaning Social Isolation on Anxiety Behavior and Related Neural Circuits in Rodents. *Front. Behav. Neurosci.* 2009. 3: 18–23.
- Lyons D., Parker K., Katz M., Schatzberg A.* Developmental cascades linking stress inoculation, arousal regulation, and resilience. *Front. Behav. Neurosci.* 2009. 3: Art. 32: 1–6.
- Maier S.* Learned helplessness and animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1984. 8 (3): 435–446.
- Matsunaga M., Kawamichi H., Umemura T., Hori R., Shibata E., Kobayashi F., Suzuki K., Ishii K., Ohtsubo Y., Noguchi Y., Ochi M., Yamasue H., Ohira H.* Neural and genetic correlates of the social sharing of happiness. *Front. Neurosci.* 2017. 11: 1–16.
- McIntosh A.L., Gormley S., Tozzi L., Frodi T., Harkin A.* Recent advances in translational magnetic resonance imaging in animal models of stress and depression. *Front. Cell. Neurosci.* 2017. 11: 1–15.
- Min W., Liu C., Yang Y., Sun X., Zhang B., Xu L.* Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal/thyroid (HPA/HPT) axes correlated with the clinical manifestations of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012. 39: 206–211.
- Minor T.R., Hanff T.C.* Adenosine signaling in reserpine-induced depression in rats. *Behav. Brain. Res.* 2015. 286: 184–191.
- Morozova A.Y., Zubkov E.A., Storozheva Z.I., Koshkin P.A., Shepeleva I.I., Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P.* Behavioral patterns and expression of genes coding serotonin receptors in rats with ultrasound induced depression. *Brit. Jour. of. Medic. Med. Res.* 2013. 3 (4): 2107–2118.
- Morozova A., Zubkov E., Strekalova T., Kekelidze Z., Storozheva Z., Schroeter C., Bazhenova N., Lesch K., Cline B., Chekhonin V.* Ultrasound of alternating frequencies and variable emotional impact evokes depressive syndrome in mice and rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016. 68: 52–63.
- Morris M.C., Compas B.E., Garber J.* Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 2012. 32 (4): 301–315.
- Mucignat-Caretta C., Bondi' M., Caretta A.* Animal models of depression: olfactory lesions affect amygdala, subventricular zone, and aggression. *Neurobiol. Dis.* 2004. 16 (2): 386–395.
- Murgatroyd C., Patchev A., Wu Y., Micale V., Bockmuhl Y., Fischer D., Holsboer F., Wotjak C., Almeida O., Spengler D.* Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat. Neurosci.* 2009. 12: 1559–1566.
- Murinova J., Havacova N., Chmelova M., Rieckansky I.* The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: a systematic review. *Front. Behav. Neurosci.* 2017. 11: 1–10.
- Nam H., Clinton S.M., Jackson N.L., Kerman I.A.* Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. 8: 109.
- Nestler E., Hyman S.* Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* 2010. 13: 1161–1169.
- Neumann I.D., Wegener G., Homberg J.R., Cohen H., Slattery D.A., Zohar J., Olivier J.D., Mathé A.A.* Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. 35 (6): 1357–1375.
- Overstreet D., Miller C., Janowsky D., Russell R.* Potential animal model of multiple chemical sensitivity with cholinergic supersensitivity. *Toxicology.* 1996. 111: 119–34.
- Overstreet D.H., Wegener G.* The flinders sensitive line rat model of depression—25 years and still producing. *Pharmacol. Rev.* 2013. 65 (1): 143–155.
- Painsipp E., Herzog H., and Holzer P.* Implication of neuropeptide-Y Y2 receptors in the effects of immune stress on emotional, locomotor and social

- behavior of mice. *Neuropharmacol.* 2008. 55: 117–126.
- Pollak D.D., Rey C.E., Monje F.J.* Rodent models in depression research: classical strategies and new directions. *Ann. Med.* 2010. 42 (4): 252–264.
- Praag H.* Can stress cause depression? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004. 28 (5): 891–907.
- Radley J.J., Kabbaj M., Jacobson L., Heyndendael W., Yehuda R., Herman J.P.* Stress risk factors and stress-related pathology: neuroplasticity, epigenetics and endophenotypes. *Stress.* 2011. 14 (5): 481–497.
- Renoir T., Pang T., Lanfumey L.* Drug withdrawal-induced depression: serotonergic and plasticity changes in animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. 36 (1): 696–726.
- Reus G.Z., Fernandes G.C., de Moura A.B., Silva R.H., Darabas A.C., de Souza T.G., Abelaira H.M., Carneiro C., Wendhausen D., Michels M., Pescador B., Dal-Pizzol F., Macedo D.S., Quevedo J.* Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behavior, neuroinflammation and oxidative stress. *J. Psychiatr. Res.* 2017. 95: 196–207.
- Robinson E.S.J.* Translational new approaches for investigating mood disorders in rodents and what they may reveal about the underlying neurobiology of major depressive disorder. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2018. 373: 1–11.
- Rodgers R.J., Cole J.C.* Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors. *Physiol. Behav.* 1993. 53: 383–8.
- Roque S., Mesquita A.R., Palha J.A., Sousa N., Correia-Neves M.* The behavioral and immunological impact of maternal separation: a matter of timing. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. 8: Art.192: 1–10.
- Sarkisova K., Luijcklaar G.* The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. 35 (4): 854–876.
- Seese R.R., Chen L.Y., Cox C.D., Schulz D., Babayan A.H., Bunney W.E., Henn F.A., Gall C.M., Lynch G.* Synaptic abnormalities in the infralimbic cortex of a model of congenital depression. *J. Neurosci.* 2013. 33 (33): 13441–13448.
- Seligman M.E., Beagley G.* Learned helplessness in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1975. 88 (2): 534–541.
- Selye H.* A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936. 138: 32.
- Slattery D.A., Cryan J.F.* The ups and downs of modelling mood disorders in rodents. *ILAR. J.* 2014. 55 (2): 297–309.
- Song C., Leonard B.E.* The olfactory bulbectomized rat as a model of Depression. *Neurosci. Behav. Rev.* 2005. 29: 627–647.
- Sun J., Wang F., Hong G., Pang M., Xu H., Li H., Tian F., Fang R., Yao Y., Liu J.* Antidepressant-like effects of sodium butyrate and its possible mechanisms of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neurosci. Lett.* 2016. 618: 159–166.
- Taliaz D., Stall N., Dar D.E., Zangen A.* Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol. Psychiatry.* 2010. 15 (1): 80–92.
- Thiele S., Spehl T.S., Frings L., Braun F., Ferch M., Rezvani A.H., Furlanetti L.L., Meyer P.T., Coenen V.A., Dobrossy M.D.* Long-term characterization of the Flinders sensitive line rodent model of human depression: behavioral and PET evidence of a dysfunctional entorhinal cortex. *Behav. Brain. Res.* 2016. 300: 11–24.
- Tochigi M., Iwamoto K., Bundo M., Sasaki T., Kato N., Kato T.* Gene expression profiling of major depression and suicide in the prefrontal cortex of post-mortem brains. *Neurosci. Res.* 2008. 60 (2): 184–191.
- Treadway M., Zald D.* Reconsidering Anhedonia in Depression: Lessons from Translational Neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 35 (3): 537–555.
- Valvassori S.S., Budni J., Varela R.B., Quevedo J.* Contributions of animal models to the study of mood disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2013. 35: 121–131.
- Wallace D., Han M., Graham D., Green T., Vialou V., Iniguez S., Cao J., Kirk A., Chakravarty S., Kumar A., Krishnan V., Neve R., Cooper D., Bolanos C., Barrot M., McClung C., Nestler E.* CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat. Neurosci.* 2009. 12: 200–209.
- Warner T.A., Stafford N.P., Rompala G.R., Van Hoo-genstyn A.J., Elgert E., Drugan R.C.* Intermittent swim stress causes Morris water maze performance deficits in a massed-learning trial procedure that are exacerbated by reboxetine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. 113: 12–19.
- Wei Q., Hebda-Bauer E., Pletsch A., Luo J., Hoversten M., Osetek A., Evans S., Watson S., Seasholtz A., Akil H.* Overexpressing the glucocorticoid receptor in forebrain causes an aging-like neuroendocrine phenotype and mild cognitive dysfunction. *J. Neurosci.* 2007. 27: 8836–8844.
- Willner P.* The validity of animal models of depression. *Psychopharmacol. (Berl).* 1984. 83 (1): 1–16.
- Willner P.* Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural neurobiological concor-

- dance in the effects of CMS. *Neuropsychobiol.* 2005. 52: 90–110.
- Willner P.* The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. *Neurobiol. Stress.* 2016. 6: 78–93.
- Wysowski D., Pitts M., Beitz J.* An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. 45 (4): 515–519.
- Yacoubi M., Rappeneau V., Champion E., Malleret G., Vaugeois J.* The H/Rouen mouse model displays depression-like and anxiety-like behaviors. *Behav. Brain. Res.* 2013. 256: 43–50.
- Yin X., Guven N., Dietis N.* Stress-based animal models of depression: do we actually know what we are doing? *Brain. Res.* 2016. 1652: 30–42.
- Yurtas C., Schmitz C., Turqut M., Strekalova T., Steinbusch H.W.M.* The olfactory bulbectomized rat model is not an appropriate model for studying depression based on morphological/stereological studies on the hippocampus. *Brain. Res. Bull.* 2017. 134: 128–135.

EXPERIMENTAL MODELS OF DEPRESSIVE DISORDER

V. M. Ushakova^{a,b,#}, A. V. Gorlova^a, E. A. Zubkov^b, A. U. Morozova^b, Ya. A. Zorkina^b, D. A. Pavlov^a, A. N. Inozemtsev^a, and V. P. Chekhonin^{b,c}

^a Department of Higher Nervous Function, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^b Department of Fundamental and Applied Neurobiology, Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^c Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[#] e-mail: ushakovvm@yandex.ru

Comparative analysis of clinical depression experimental models is represented in the review. Disorder modeling type classification is conducted. Advantages and limitations are described. Despite the existence of the variety of pathology induction experimental methods, neither model completely corresponds to the manifestations of major depressive disorder. Paradigm based on social aspect violation is the most promising because of its similarities to human depression causes, behavioral and neurochemical changes. Nevertheless, the diversification of depressive disorder models allows to investigate pathology mechanisms more thoroughly. The search for novel approaches and improvement of existent methods promotes the development of disorder understanding. Also this contributes progress in the field of clinical depression treatment.

Keywords: depression models, validity, stress, anhedonia, memory