

## АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИИ У ЖИВОТНЫХ И ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ)

Д.С. Громова<sup>1</sup>, Н.Р. Попова<sup>2</sup>, О.Н. Павлова<sup>1</sup>, Ю.В. Мякишева<sup>1</sup>, С.И. Павленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099

<sup>2</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики, ул. Институтская, д. 3, Пушchino, Россия, 142290

**Резюме.** Депрессивные расстройства являются одной из ведущих проблем современного здравоохранения. Их распространённость в мире составляет от 4,4 до 20 % населения, а в России частота встречаемости депрессии достигает 20 %. Изучение депрессивных расстройств актуально не только с точки зрения психиатрии и поведенческой терапии, но и занимает ведущее место в неврологической практике, поскольку более четверти населения с хроническими неврологическими заболеваниями страдают депрессией. В настоящее время большинство фундаментальных биомедицинских исследований депрессивных расстройств проводится с использованием лабораторных животных. Однако протоколы экспериментального моделирования и анализа поведенческих паттернов весьма разнообразны, что создаёт определённые сложности при планировании исследований. Данный обзор направлен на описание, анализ, сравнение и систематизацию возможных подходов к созданию экспериментальных моделей депрессии на животных, а также содержит критерии валидации моделей и описание поведенческих тестов для оценки тревожно-депрессивных расстройств.

**Ключевые слова:** поведенческие тесты, модель депрессии, критерии оценки.

**Конфликт интересов.** Автор О.Н. Павлова является заведующей редакцией журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Громова Д.С., Попова Н.Р., Павлова О.Н., Мякишева Ю.В., Павленко С.И. Актуальные методы моделирования депрессии у животных и подходы к изучению их эффективности в биомедицинских исследованиях (обзор проблемы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2023;13(5):28–33. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.2>

## CURRENT METHODS OF MODELING DEPRESSION IN ANIMALS AND APPROACHES TO THE STUDY OF THEIR EFFICIENCY IN BIOMEDICAL RESEARCH (REVIEW OF THE PROBLEM)

D.S. Gromova<sup>1</sup>, N.R. Popova<sup>2</sup>, O.N. Pavlova<sup>1</sup>, Yu.V. Myakisheva<sup>1</sup>, S.I. Pavlenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

<sup>2</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, 3 Institutskaya str., Pushchino, 142290, Russia

**Abstract.** Depressive disorders are one of the leading problems of modern health care. Their prevalence in the world ranges from 4.4 to 20 % of the population, and in Russia the incidence of depression reaches 20 %. The study of depressive disorders is relevant not only from the point of view of psychiatry and behavioral therapy, but also occupies a leading place in neurological practice, since more than a quarter of the population with chronic neurological diseases suffer from depression. Currently, most basic biomedical research on depressive disorders is carried out using laboratory animals. However, the protocols for experimental modeling and analysis of behavioral patterns are very diverse, which creates certain difficulties in planning research. This review is aimed at describing, analyzing, comparing and systematizing possible approaches to creating experimental models of depression in animals, and also contains criteria for model validation and a description of behavioral tests to assess anxiety-depressive disorders.

**Keywords:** behavioral tests, depression model, assessment criteria.

**Competing interests:** author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work

**Competing interests.** Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

**Funding.** This research received no external funding.

**Cite as:** Gromova D.S., Popova N.R., Pavlova O.N., Myakisheva Yu.V., Pavlenko S.I. Current methods of modeling depression in animals and approaches to the study of their efficiency in biomedical research (review of the problem). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):28–33. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.PHYS.2>

## Введение

Депрессивные состояния являются одной из самых часто встречающихся форм психической патологии. Различные формы депрессии выступают основной причиной снижения трудоспособности в мире. Депрессивно-тревожные состояния являются важным фактором возникновения и развития множества патологий: метаболических, цереброваскулярных, нейроэндокринных. Для клинического проявления депрессии часто характерны такие симптомы, как: снижение настроения и невозможность получать радость даже от приятных событий (ангедония); нарушения мышления; двигательная и моторная заторможенность. Часто люди, страдающие клинической депрессией, годами не обращаются за помощью к специалистам, тем самым провоцируя развитие сопутствующих соматических патологий (гипертоническая болезнь сердца и др.) [1–3].

Описано большое количество нейробиологических процессов, которые могут лежать в основе различных типов депрессии. Установлено и во многом изучено влияние генетических факторов на развитие заболевания [4]. Описана значительная роль травматических стрессовых событий пренатального и раннего постнатального онтогенеза при развитии депрессии. Нарушения в работе серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем являются нейрохимической основой при формировании симптомов депрессии, которые могут существенно различаться у разных пациентов. Доказано также участие и других нейробиологических механизмов в патогенезе болезни. В первую очередь, к ним относится дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Относительно новая нейрокининовая теория связана с включением в патогенез депрессии пептидных нейротрансмиттеров – тахикининов. Нейрокины обнаруживаются в различных областях мозга, в том числе в эмоциогенных структурах и зонах, богатых моноаминами, что позволяет предположить их регуляторную роль в метаболизме нейромедиаторов, участвующих в генезе психических патологий, в том числе депрессий [3, 5, 6].

Учитывая отсутствие единой концепции возникновения депрессии, а также принимая во внимание сложность её диагностики и терапии сопутствующих заболеваний, одной из приоритетных задач современной науки является поиск универсальных моделей, которые могли бы помочь решить клинические и фундаментальные задачи в биомедицинских исследованиях.

Достаточно сложным является разработка таких моделей депрессии у животных, при которых симптомы могли бы воспроизводиться полностью. Однако только адекватная «идеальная» модель депрессии на животных позволяет понять участие различных социальных и биологических факторов при развитии патологии. Модели депрессии необходимы для поиска новых методов лекарственной терапии. Кроме того, для оценки эффективности терапии необходимо создать единую «батарею» тестов, позволяющих изучать комплексное влияние препаратов на все симптомы депрессии.

**Цель:** систематизировать имеющиеся методы создания экспериментальных моделей депрессии, а также обобщить и создать единую «батарею» тестов, необходимых для оценки поведенческих паттернов животных при проведении биомедицинских исследований по изучению различных аспектов депрессии.

## Выбор животных для биомедицинских исследований депрессии

В настоящее время известно более 60 различных видов животных, которые могут использоваться в биомедицинских исследованиях. Традиционно в экспериментах используют мышей, крыс, хомяков, кроликов, кошек и т.д. Однако в отдельных исследованиях предпочитают работать с такими животными, как обезьяны, песчанки, полёвки, рыбы и лягушки [7]. Данные об использовании животных в Европе показывают, что наиболее популярными на протяжении более 50 последних лет являются грызуны и кролики. Следующими по частоте использования идут рыбы, затем птицы и парно- и непарнокопытные животные, а реже – хищники и приматы [8].

Традиционными животными, используемыми для моделирования экспериментальной депрессии являются грызуны. Это определяется лёгкостью их содержания и разведения, доступностью поведенческих тестов, адаптированных для данных видов животных, и некоторыми другими особенностями [9–11]. Последнее время стали появляться данные о возможности моделирования и изучения депрессии на зебрафиш [12].

Для валидации животных моделей депрессии необходимо, чтобы они были феноменологически схожи с человеком, имели аналогичную патофизиологию развития болезни и т.д. Для оценки возможности использования животных моделей используют следующие критерии:

- надёжность. Результаты, получаемые при использовании данной модели должны быть воспроизводимы у разных исследователей;

- валидность. Обоснованность использования предполагаемой модели при изучении данной конкретной патологии. При оценке валидности должно соблюдаться несколько критериев: вегетативные и поведенческие параметры модели должны напоминать симптомы изучаемой патологии (Face validity); причина и механизм развития патологии у животных и человека должны быть одинаковы (Construct validity); лекарственное воздействие должно быть идентичным у животного и человека (Predictive validity);

- обоснованность;

- биоэтичность [7, 8, 11, 13].

Депрессия – это гетерогенное расстройство, имеющее множество различных симптомов и проявлений. Создание животных моделей, демонстрирующих все симптомы одновременно, не представляется возможным. Однако следует отметить, что и у большинства пациентов симптомы проявляются по-разному, поэтому для того, чтобы животная модель была валидной, достаточно только проявление у неё отдельных компонентов патологии.

### Способы моделирования депрессии у грызунов

На сегодняшний день выделяют несколько групп моделей депрессии:

1. Модели, основанные на повреждении:
  - генетические модели;
  - модели удаления обонятельных луковиц.
2. Модели, основанные на воздействии стрессора.
3. Фармакологические модели.

### 4. Социальные модели.

Различные варианты моделей в разной степени соответствуют критериям валидности, а для некоторых экспериментальных моделей сведения о валидности вообще отсутствуют. Данные по некоторым моделям приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Модели депрессии у животных [9]

**Table 1.** Models of depression in animals [9]

| Тип                              | Способ моделирования у крыс                 | Соответствие критериям валидности (P, F, C), категория модели |
|----------------------------------|---|---|
| Социальные                       | Раннее отлучение от матери                  | Хорошая   |
|                                  | Изоляция от остальных особей                | Перспективная   |
|                                  | Формирование ситуации социального поражения | Нет данных  |
| Генетические/<br>модификационные | Нокаут транспортера серотонина (5-HTT)      | Проблемная  |
|                                  | Удаление обонятельных луковиц               | Хорошая   |
| Фармакологические                | Введение липополисахаридов                  | Нет данных  |
|                                  | Введение интерферона альфа                  | Нет данных  |
|                                  | Длительное введение кортикостероидов        | Нет данных  |
|                                  | Абстиненция                                 | Нет данных  |
| Стресс/отчаяние                  | Выученная беспомощность                     | Проблемная  |
|                                  | Хронический непредсказуемый лёгкий стресс   | Хорошая   |

Генетические модели имеют большое достоинство, которое заключается в том, что они не требуют от учёного дополнительных методов формирования депрессивного состояния и позволяют исследовать роль отдельных генов в патогенезе депрессии. При изучении генетических предпосылок депрессии у детей чаще всего используют три линии крыс: *Flinders Sensitive Line* [14], *Wistar Kyoto* и *Sprague-Dawley*. Особенности поведенческих паттернов и изменение физиологических показателей при депрессии исследуют на крысах линии *Wistar Kyoto*. На нокаутных животных можно изучать роль отдельных генов в нарушении поведения, а также исследовать механизмы молекулярной чувствительности к различным антидепрессантам. В качестве моделей депрессии используют мышей нокаутных по генам, кодирующим компоненты серотонинергической, норадренергической, опиатной, ГАМК и глутаматергической систем, гены, кодирующие моноаминоксидазы. Так функциональная мутация в 11 экзоне гена *trh2* (C1473G полиморфизм) мыши приводит к снижению синтеза серотонина. В настоящее время существуют модели, нокаутные как минимум по 25 различным генам, участвующим в формировании депрессии [9, 10, 15].

Модель удаления обонятельных луковиц используется давно, однако истинный механизм развития депрессии при этом до сих пор ещё не изучен. С одной стороны, это может быть связано с повреждением структур лимбической системы, а с другой – являться следствием социальной дезадаптации при потере обонятельной чувствительности. Данная модель удобна при изучении эффектов антидепрессантов, имеет высокую прогностическую валидность, но мало соотносится с формированием депрессии у человека. Удаление обонятельных луковиц проводится путём аспирации, для чего в 7–8 мм фронтальнее брегмы просверливаются два отверстия [9].

При изучении клинической депрессии, особенно вызванной травматическими жизненными событиями, используют модели, основанные на стрессе. Модель выученной беспомощности основана на многократном и неконтролируемом стрессе у животных. В течение нескольких раз осуществляют болевое воздействие раздражением хвоста или предъявлением тока по полу клетки с животным. Такой режим воздействия создаёт неконтролируемость и невозможность избегания, что формирует у животных нарушение когнитивной сферы, дефицит познавательной деятельности и изменение поведения [8, 16].

Модель хронического непредсказуемого лёгкого стресса создаётся путём воздействия на животных не менее двух недель стрессовых факторов лёгкой и средней интенсивности. В качестве таких факторов могут выступать: периодическая депривация водой и пищей, снижение температуры, изменение социального окружения в домашней клетке и т.д. Такие типы воздействий приводят к изменениям поведения, дисфункциям иммунной и нейроэндокринной систем, что является основой депрессивноподобных состояний. Несмотря на валидность, данная модель плохо воспроизводима и трудоёмка [17, 18].

Модель стресса социального поражения очень распространена при изучении эндофенотипов депрессии. У грызунов моделируется ситуация, при которой одно животное доминирует над другим. Изменения в поведении экспериментальных животных, приобретающих статус побеждённых, вызываются стрессом социального поражения, отсутствием интереса. Важно отметить, что именно социальное поражение у людей приводит к развитию чувства неконтролируемой тревоги, одиночества и некоторых симптомов депрессии. Модель стресса социального поражения является валидной и воспроизводит многие распространённые симптомы депрессии, однако является

трудоёмкой и имеет некоторые ограничения по использованию животных (например, нельзя использовать самок при создании экспериментальной модели) [9, 17].

Популярными моделями в экспериментах являются модели на основе отчаяния. Одним из способов моделирования депрессии у грызунов является иммобилизация, которая может достигаться путём подвешивания животного за хвост таким образом, чтобы животное не касалось мордой плоскости стола. Период активного движения в данной модели сменяется неподвижностью, т.е. иммобилизацией.

Аналогичный эффект наблюдается, если поместить животное в цилиндр с водой, из которого оно не может выбраться. Попадая в воду, животное сначала проявляет высокую двигательную активность, а затем застывает в воде, оставаясь неподвижным. Такое поведение оценивается как проявление отчаяния, депрессии. Данная модель депрессии впервые была предложена Роджером Порсолтом и с тех пор носит его имя [11, 17].

Модель стресса раннего периода жизни связана с повышением тревожности, нарушениями сна, нейроэндокринными изменениями, характерными для депрессий во взрослом возрасте. Одной из наиболее популярных моделей повышения чувствительности к стрессу и развития депрессивных состояний является модель материнской депривации. Детёнышей отлучают от матери на несколько часов в сутки (3–6 часов) в течение первых двух недель жизни. В результате усиливается реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развивается состояние депрессии [10, 11].

Некоторые авторы (Стрекалова Т.В. с соавт.) предлагают модель, основанную на комбинации нескольких типов стрессоров. В течение четырёх недель применяют воздействия в следующей последовательности:

- 1–7 дни совместная экспозиция крыс и мышей в одной клетке, разделённой сетчатой перегородкой;
- 8–10 дни – ограничение подвижности животных в пластиковом пенале в течение 2-х часов;
- 11–17 дни – периодическая экспозиция крыс и мышей в одной клетке (от 3 до 12 часов в сутки);
- 18–19 дни – стресс ограничения подвижности с водной иммерсией (животное помещается в пенал на 10 минут так, чтобы его тело до середины груди было помещено в воду);
- 20–22 дни – комбинированный стресс ограничения подвижности с водной иммерсией и двухчасовой стресс иммобилизации в пластиковом пенале;
- 23 день – подвешивание за хвост (два раза в день по 20 минут);
- 24–26 дни – подвешивание за хвост и ограничение подвижности с водной иммерсией;
- 27–28 дни – подвешивание за хвост и двухчасовой стресс иммобилизации в пластиковом пенале [11].

Фармакологические модели основаны на введении различных веществ модельным животным. Многие методы основаны на воспалительных реакциях и иммунном ответе. Внутривентральное введение животным липополисахарида (0,1 мг/кг в течение 4 недель) или интерферона-альфа (10 МЕ/кг/мл в течение 33 дней) позволяет изучать

причины развития депрессии и способы её коррекции. Внутривентральное однократное введение животным раствора резерпина (4 мг/кг в 1 мл) истощает запасы медиаторов-катехоламинов и обладает выраженной депрессогенной активностью [19].

Социальные модели являются наиболее приближенными к человеческим депрессиям, легко воспроизводятся и не требуют специальных препаратов. Социальная изоляция в раннем возрасте достигается путём отсаживания животных в отдельную клетку на срок от 21 дня до 18 недель. Выраженную симптоматику депрессии можно наблюдать и в модели социального поражения. В домашнюю клетку к самцу помещают более крупную или агрессивную особь, тем самым предопределяя проигрыш самца, вызывающий при этом ангедонию, социальное отчуждение и снижение активности. Для создания модели достаточно два агрессора на 12–15 животных. Конфликтную ситуацию следует создавать несколько раз (2–6). Одной из модификаций является модель сенсорного контакта. Самцы, помещённые в одну клетку, отделяются друг от друга прозрачной перегородкой таким образом, что могут друг друга слышать, видеть, чувствовать, но не могут взаимодействовать физически. Ежедневно во второй половине дня убирают перегородку на два часа, вызывая тем самым конфронтацию животных. Выявляют агрессора, а побеждённого самца после этого пересаживают в клетку с новым агрессором. Если атаки длятся более 3-х минут, взаимодействие насильно прекращают, возвращая перегородку [11, 13, 17].

Следует отметить, что выбор той или иной модели всегда определяется возможностями и задачами исследования.

#### *Оценка эффективности моделей с помощью поведенческих тестов*

Оценка неврологического и психического статуса животных является значимым элементом для подтверждения эффективности экспериментальной модели. Для оценки поведения животных используют стандартные методики, направленные на выявление различных проявлений депрессии.

Тест «Открытое поле» позволяет регистрировать разнообразные поведенческие компоненты, а именно двигательную активность грызунов, уровень тревожности животных, уровень ориентировочно-исследовательского поведения. Важными показателями для констатации признаков депрессии в условиях тестовой площадки являются: количество пересечённых квадратов и вертикальных стоек, количество обнюхиваний центральных отверстий, продолжительность и количество груминговых реакций, количество дефекаций и время замирания, а также общий характер и стратегия перемещения по арене поля. Высокий уровень дефекаций, длительные эпизоды замирания в одном квадрате поля, низкий уровень двигательной активности, длительный и частый груминг, избегание выходов в центральную часть поля и перемещение вдоль пристеночной области свидетельствуют о высокой тревожности и психоэмоциональной напряжённости животного, что является отражением развития депрессивного состояния.

Тест Порсолта напрямую отражает состояние депрессии. В течение трёх минут регистрируют время первого «зависания» в воде, суммарное время неподвижности в цилиндре и количество направленных на освобождение движений. Чем больше процент времени, проведённом в состоянии неподвижности, тем сильнее выражены признаки депрессии. Аналогично интерпретируют суммарный период иммобильности в течение 6 минут в тесте подвешивания за хвост.

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» является общепринятым методом оценки состояния тревожности и часто используется при фармакологической валидации эффективности антидепрессантов. Оценивают время, проведённое животным в открытых и закрытых рукавах площадки, количество переходов между рукавами, время нахождения в центре. В целях безопасности животные предпочитают закрытые рукава площадки. У животных, которые предпочитают открытые рукава, признаки депрессии отсутствуют.

Тест «Чёрно-белая камера» концептуально сходен с предыдущим тестом и также основан на конфликте мотивации исследования нового пространства и мотивации безопасности плохо освещённого пространства. Регистрируют следующие параметры: время, проведённое в светлом отсеке; латентный период захода в светлый отсек; количество вертикальных стоек. Интерпретация результатов аналогична тесту «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Существует ряд тестов, которые используют для оценки интегрального показателя тревожности, как одного из важных компонентов депрессивного состояния. К ним относятся: тест латентного спуска с высоты, тест латентного периода прохождения через отверстие, тест закапывания шариков [2].

Тест потребления сахарозы используется для оценки степени ангедонии. Снижение потребления сахарозы грызунами указывает на один из основных симптомов депрессии. При этом учитывают и общее потребление сахарозы, и выбор поилки (поилка с раствором сахарозы или с водой).

Тест гипонеофагии основан на том, что животному в новой среде дают корм (орехи, семечки и т.д.) и в течение 2–5 минут оценивают следующие показатели: латентный период взятия корма в лапы, количество съеденного корма. Чем активнее поедание пищи животным, тем ниже уровень тревожности и меньше степень выраженности депрессивных симптомов, что связано со способностью преодолевать страх в ситуации новизны [8].

### Заключение

Несмотря на большое количество существующих экспериментальных моделей депрессии, разработка новых валидных моделей депрессии продолжает оставаться актуальной задачей современной науки. Создание различных групп моделей позволяет изучать как молекулярно-генетические, так и поведенческие основы депрессии, механизмы её нейрофармакологической коррекции.

### Литература [References]

- 1 Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Ракитко А.С. и др. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией: методология и дизайн исследования в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):131–140. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111131> [Kibitov A.O., Mazo G.E., Rakit'ko A.S. et al. Polygenic depression risk scales based on GWAS with clinical validation: methodology and design of the study in the Russian population. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(11):131–140.. 2020;120(11):131–140. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111131> (In Russ)].
- 2 Стрекалова Т.В., Сеспульо Р., Ковальзон В.М. Депрессивноподобное состояние и сон у лабораторных мышей. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2008;58(6):728–737. [Strekalova T.V., Sespul'o R., Koval'zon V.M. Depressive-like state and sleep in laboratory mice. *Journal of Higher Nervous Activity*. 2008;58(6):728–737. (In Russ)].
- 3 Nikkheslat N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Neuroendocrine abnormalities in major depression: an insight into glucocorticoids, cytokines, and the kynurenine pathway. *Inflammation and Immunity in Depression: Basic Science and Clinical Application*. 2018;45–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811073-7.00003-9>
- 4 Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Mustafin R.N., Romanova A.R., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Genetic basis of depressive disorders. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(4):465–472. <https://doi.org/10.18699/VJ19.515>
- 5 Notaras M., van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(10):2251–2274. PMID: 31900428, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0639-2>
- 6 Valdman E.A., Kraineva V.A., Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S. The “learned helplessness” model in rats: possibilities and limitations in assessing a depressive-like state and effects of antidepressants. *Journal Biomed*. 2021;17(2):22–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-22-34>
- 7 Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных. *Вестник КазНМУ*. 2016;1:489–492. [Islamov R.A. Methodology of the experiment using laboratory animals. *Bulletin of KazNMU*. 2016;1:489–492. (In Russ)].
- 8 Макарова М.Н., Матичин А.А., Матичина А.А., Макаров В.Г. Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;2:58–70. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07> [Makarova M.N., Matichin A.A., Matichina A.A., Makarov V.G. Principles of choosing animals for scientific research. Message 1. Selection of model organisms based on phylogenetic relationships. *Laboratory animals for scientific research*. 2022;2:58–70. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07> (In Russ)].
- 9 Борозденко Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребецкий В.В. Моделирование депрессии. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(3):176–180. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180> [Borozdenko D.A., Hovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebeckij V.V. Modeling depression. *Russian Medical Journal*. 2019;25(3):176–180. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180> (In Russ)].
- 10 Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Полетаева И.И. Моделирование заболеваний мозга человека в экспериментах на грызунах (краткий обзор). *Современная зарубежная психология*. 2016;5(4):13–23. <https://doi.org/10.17759/jmfp.2016050402> [Perepelkina O.V., Tarasova A.YU., Poletaeva I.I. Modeling of human brain diseases in rodent experiments (a brief overview). *Modern foreign psychology*. 2016;5(4):13–23. <https://doi.org/10.17759/jmfp.2016050402> (In Russ)]
- 11 Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина*. 2013;1:61–77. [Yauzina N.A., Komleva YU.K., Salmina A.B. et al. Modern experimental models of depression. *Biomedicine*. 2013;1:61–77. (In Russ)].

- 12 Galstyan D.S., Kolesnikova T.O., Kositsyn Yu.M., Zabegalov K.N., Gubaidullina M.A., Maslov G.O. et al. Modeling depression in zebrafish. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):149–156. <https://doi.org/10.17816/RCF202149-156>
- 13 Беляков В.И., Инюшкина Е.М., Громова Д.С., Инюшкин А.Н. *Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения*: учебное пособие. Самара: Издательство Самарского университета, 2021:96. [Belyakov V.I., Inyushkina E.M., Gromova D.S., Inyushkin A.N. *Laboratory rats: maintenance, breeding and bioethical aspects of use in experiments on the physiology of behavior*: a textbook. Samara: Samara University Publishing House, 2021:96. (In Russ)].
- 14 Jølsen O., Højgaard K., Christiansen S.L., Elfving B., Nutt D.J., Wegener G., Müller H.K.. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the Flinders Sensitive Line rat. *Acta Neuropsychiatrica*. 2019;31:213–219. PMID: 31106729, <https://doi.org/10.1017/neu.2019.15>
- 15 Jesulola E., Micalos P., Baguley I.J. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model – are we there yet? *Behav. Brain Res*. 2018;341(2):79–90. PMID: 29284108, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
- 16 Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;4. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-04-09> [Gajdaj E.A., Gajdaj D.S. Genetic diversity of experimental mice and rats: the history of origin, methods of obtaining and control. *Laboratory animals for scientific research*. 2019;4. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-04-09> (In Russ)].
- 17 Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор). *Животноводство и кормопроизводство*. 2018;1:106–113. [Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V. Modern methods and equipment for assessing the behavior of laboratory animals (review). *Animal husbandry and feed production*. 2018;1:106–113. (In Russ)].
- 18 Ордян Н.Э., Малышева О.В., Акулова В.К., Холова Г.И., Пивина С.Г. Нарушение когнитивных функций потомков самцов крыс, подвергнутых стрессированию в парадигмах «стресс–рестресс» или «выученная беспомощность»: роль инсулиноподобного фактора роста. *Интегративная физиология*. 2021;2(1):61–70. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-61-70> [Ordyan N.E., Malysheva O.V., Akulova V.K., Holova G.I., Pivina S.G. Impairment of cognitive functions of the descendants of male rats subjected to stress in the paradigms of "stress–restress" or "learned helplessness": the role of an insulin-like growth factor. *Integrative physiology*. 2021;2(1):61–70. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-61-70> (In Russ)].
- 19 Wang Q., Timberlake M.A., Prall K., Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017;3(77):99–109. PMID: 28396255, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>
- 20 Беляков В.И., Громова Д.С., Кучеренко К.Н. Поведенческие эффекты мелатонинсодержащего лекарственного средства Вальдоксан в условиях фармакологической модели депрессии. *Современные вопросы биомедицины*. 2018;2(4):37–45. [Belyakov V.I., Gromova D.S., Kucherenko K.N. Behavioral effects of the melatonin-containing drug Valdoxan in a pharmacological model of depression. *Modern issues of biomedicine*. 2018;2(4):37–45. (In Russ)].

**Авторская справка****Горомова Дарья Сергеевна**

Старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии.  
ORCID 0000-0003-0650-0252; [d.s.gromova@samsmu.ru](mailto:d.s.gromova@samsmu.ru)

Вклад автора: анализ литературных данных, разработка концепции обзора.

**Попова Нелли Рустамовна**

Канд. биол. наук, заведующая лабораторией изотопных исследований.

ORCID 0000-0002-0982-6349

Вклад автора: анализ литературных данных, подготовка плана обзора.

**Павлова Ольга Николаевна**

Д-р биол. наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад автора: анализ литературных данных.

**Мякишева Юлия Валерьевна**

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии.

ORCID 0000-0003-0947-511X

Вклад автора: анализ литературных данных.

**Павленко Снежанна Ивановна**

Канд.биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID0000-0001-5506-5328; [pavlenko.snezhanna@mail.ru](mailto:pavlenko.snezhanna@mail.ru)

Вклад автора: подготовка текста статьи.

**Author's reference****Dar'ya S.Goromova**

Senior Lecturer of the Department of General and Molecular Biology.  
ORCID 0000-0003-0650-0252; [d.s.gromova@samsmu.ru](mailto:d.s.gromova@samsmu.ru)

Author's contribution: analysis of literary data, development of the review concept.

**Nelli R. Popova**

Cand. Sci. (Biol.), Head of the Isotope Research Laboratory.

ORCID 0000-0002-0982-6349

Author's contribution: analysis of literary data, preparation of a review plan.

**Olga N. Pavlova**

Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Physiology with the course of Life Safety and Disaster Medicine.

ORCID 0000-0002-8055-1958

Author's contribution: analysis of literary data.

**Yuliya V. Myakisheva**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Molecular Biology.

ORCID 0000-0003-0947-511X

Author's contribution: analysis of literary data.

**Snezhanna I. Pavlenko**

Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor of the Department of Physiology with the course of life safety and disaster medicine.

ORCID0000-0001-5506-5328; [pavlenko.snezhanna@mail.ru](mailto:pavlenko.snezhanna@mail.ru)

Author's contribution: preparation of the text of the article.