

# Поведенческие экспериментальные модели депрессии

Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

**Резюме.** В обзоре приведены и детально описаны основные наиболее используемые поведенческие экспериментальные модели депрессии. Описаны эндофенотипы и критерии валидности поведенческих методов для оценки антидепрессивной активности у соединений. Моделирование депрессии с использованием лабораторных животных позволяет понять природу депрессии у человека и осуществлять поиск эффективных способов её лечения.

**Ключевые слова:** модели депрессивноподобного поведения животных, критерии оценки

## Animal models of depression

Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Resume.** The review provides and describes in detail the main most commonly used behavioral experimental models of depression. Endophenotypes and criteria of validity of behavioral methods for evaluation of antidepressant activity in compounds are described. Modeling depression using laboratory animals allows us to understand the nature of depression in humans and to search for effective ways of treating.

**Keywords:** Animal models of depression, endophenotypes and criteria of validity

Автор, ответственный за переписку:

Гарибова Таисия Леоновна — ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7 (903) 961-61-26; e-mail: T\_Garibova@mail.ru

## Поведенческие экспериментальные модели депрессии

«Клиническая депрессия» или часто просто «депрессия», является длительным психическим расстройством, характеризующимся «депрессивной триадой»: снижением настроения и утратой способности переживать радость, нарушениями мышления, двигательной заторможенностью. Симптомы включают в себя плохое настроение и отвращение к какой-либо деятельности. Подавленные люди могут чувствовать себя тревожно, безнадежно, быть взволнованными, беспомощными, раздражительными, могут потерять интерес к видам деятельности, которые были когда-то им приятны. У больных депрессией часто наблюдается потеря аппетита или переедание, есть проблемы с концентрацией внимания, принятием решений, на этом фоне нередко совершаются суицидальные попытки [1, 2]. Трудно разработать модели депрессии на животных, которые бы полностью воспроизводили симптомы, наблюдаемые у пациентов с депрессивными расстройствами. У животных нет самосознания, саморефлексии и самоанализа; кроме того, вряд ли им доступны такие признаки расстройства, как подавленное настроение, низкая самооценка или суицидальные наклонности. Тем не менее, депрессия, как и другие психические расстройства, состоит из эндофенотипов [3], которые могут быть воспроизведены независимо друг от друга, и объективно оценены у животных. Адекватная «идеальная» модель депрессии на животных даёт возможность понять, какие молекулярные, генетические и эпигенетические факторы могут привести к развитию симптоматики. При

использовании адекватных моделей депрессии могут быть хорошо изучены лежащие в основе молекулярные изменения и причинно-следственная связь между генетическими или экологическими изменениями и депрессиями, что позволит получить более полное представление о патологии депрессии. Кроме того, экспериментальные поведенческие модели депрессии незаменимы для выявления новых методов лечения и поиска эффективных антидепрессантов.

В экспериментальных поведенческих моделях депрессий в опытах на животных были описаны следующие эндофенотипы [3, 4]:

**Ангедония:** потеря интереса к жизни, неспособность радоваться — является основным симптомом депрессии. Ангедония у грызунов может быть оценена путём предпочтения сахарозы или с использованием метода самостимуляции латерального гипоталамуса.

**Поведение отчаяния:** может быть оценено в тестах принудительного плавания или подвешивания за хвост по реакции иммобилизации.

**Изменение аппетита или увеличение массы тела:** депрессия часто бывает связана с изменением аппетита, увеличением массы тела, которое легко измерить у животных.

**Нейроанатомические изменения:** уменьшение объёма гиппокампа хорошо моделируется у грызунов при воздействии хроническим стрессом или при избытке глюкокортикоидов. При этом у животных наблюдаются сходные признаки — атрофия гиппокампа, потеря нейронов и дендритов.

**Нейроэндокринные нарушения:** нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГНО) явля-

ются одним из наиболее последовательных симптомов депрессии. Функциональность ГГНО у животных может быть оценена с помощью дексаметазонового теста.

*Изменения структуры сна:* нарушения циркадного ритма и, особенно, структуры сна часто наблюдаются у больных депрессиями. У грызунов эти изменения можно оценить с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ).

*Изменение поведения, вызванное беспокойством:* тревога является одним из наиболее распространённых симптомов депрессии и хорошо регистрируется у животных.

### Критерии валидации поведенческих моделей депрессии

Для соответствия модели на животных состоянию депрессии у человека должно быть выполнено как можно больше из перечисленных ниже критериев: сильные феноменологическое сходство и аналогичная патофизиология (face validity), сравнимая этиология (construct validity), а также идентичное лечение, прогностическая валидность (predictive validity) [5–11]. Депрессия представляет собой гетерогенное расстройство, многие симптомы которого трудно воспроизвести на лабораторных животных. Вместе с тем, целый ряд используемых в настоящее время моделей депрессии в разной степени соответствуют представленным выше критериям. Для «идеальной» модели депрессии на животных, не обязательно присутствие всех аномалий поведения и состояния, так же, как не у всех пациентов проявляются все симптомы депрессии.

### Основные поведенческие тесты для первичного определения антидепрессивной активности соединений

#### *Моделирование поведения на основе отчаяния*

*Тест вынужденного плавания* (Forced-swimming test, FST) [12–15] основан на наблюдении, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессии, т. е. как поведение отчаяния. Тест вынужденного плавания (Forced swim test) — является одной из первых и наиболее часто используемых животных моделей депрессии, широко применяемой для доклинической оценки антидепрессивной активности соединений. Впервые процедура вынужденного плавания была описана Роджером Порсолтом сначала для крыс [13], затем — для мышей [14]. Из-за чрезвычайной популярности метода его часто называют просто тест «Порсолта». После введения антидепрессанта у животных сокращается время иммобилизации до уровня показателей контрольных животных. Преимуществами теста является простота в исполнении, быстрота, надёжность и информативность, а при тестировании потенциальных

антидепрессантов — сильная прогностическая валидность. Установка для создания депрессивноподобного состояния (поведенческого отчаяния) по методу Porsolt [13] у крыс представляет собой сосуд цилиндрической формы диаметром 18 см и высотой 40 см. Цилиндр на высоту 15 см наполняют водой, температура которой поддерживается на уровне 25 °С. Предварительно, за сутки до тестирования каждое животное опускают в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещают в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, т. е. касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинают проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из авersiveивной стрессорной ситуации, но затем оставляют эти попытки и зависают в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессивноподобного состояния. Основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния по данному тесту является длительность неподвижности, т. е. сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения. Критерием антидепрессивной активности считается статистически достоверное уменьшение длительности иммобилизации. Классические антидепрессанты, например, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические и атипичные антидепрессанты все в зависимости от дозы уменьшают продолжительность неподвижности у крыс и мышей [13–16].

*Тест подвешивания за хвост* [17, 18] имеет общую теоретическую базу и поведенческий аспект с тестом вынужденного плавания. В тесте подвешивания мышей за хвост с помощью клейкой ленты, животное прикрепляется к горизонтальному стержню так, чтобы оно не касалось мордочкой поверхности лабораторного стола. Сначала подвешенные животные активно двигаются, а затем всё чаще становятся неподвижными, т. е. у грызунов отмечается иммобилизация. Антидепрессанты уменьшают продолжительность эпизодов неподвижности. Основными недостатком теста подвешивания за хвост является ограничение в использовании мышей, которые имеют тенденцию вскарабкиваться по собственному хвосту.

#### *Методы, основанные на системе вознаграждения*

*Тест предпочтения сахарозы* [19]. У грызунов отмечается врождённый интерес к сладкому корму или подслащённому раствору. Уменьшение потребления раствора сахарозы в тесте предпочтения раствора сахарозы представляет ангедонию. Снижение потребления сахарозы может быть устранено при применении антидепрессантов.

*Методика самостимуляции* [19] может быть использована у грызунов для выявления эффекта со-

единения, в том числе наркотиков, на систему вознаграждения в ЦНС. В этой парадигме, животное с живлѐнными в латеральный гипоталамус электродами обучается получать удовольствие, проводя ток через имплантированные в мозг электроды, и стимулируя зону удовольствия. Этот метод разделяет общую теоретическую основу с тестом предпочтения сахарозы. Поведение животных при моделировании такого состояния ассоциировано с потерей интереса, усталостью, симптомами, которые наблюдаются во время депрессивных эпизодов у людей. Модель является чувствительной к антидепрессантам. Как тест предпочтения сахарозы, так и методика самостимуляции позволяют оценить у грызунов аффективное состояние и уровень мотивации

### *Модели депрессии, основанные на стрессе*

Некоторые виды клинической депрессии у людей бывают вызваны стрессовыми жизненными ситуациями или непредсказуемыми тяжѐлыми, иногда трагическими событиями. В связи с этим, целый ряд моделей депрессии на животных основан на воздействии различных видов острых или хронических стрессовых факторов.

*Модель выученной беспомощности:* [20–25] является хорошо валидированной и часто употребляемой моделью депрессии на животных. Модель основана на наблюдении, что у животных развивается дефицит познавательной деятельности и нарушение поведения в ответ на вознаграждение, если они предварительно неоднократно получали неизбежный и неконтролируемый стресс (наказание). Выученная беспомощность формируется в течение одного или нескольких дней при использовании повторного неизбежного стресса при болевом раздражении хвоста или ударами током через электродный пол в челночной камере. «Беспомощное» поведение у животного оценивается путѐм анализа поведения по таким показателям как латентное время нажатия на педаль или перебежки в безопасный отсек.

*Хронический непредсказуемый лёгкий стресс* [26–29] является одной из моделей на животных наиболее приближённой к депрессии у человека. Вырабатывается депрессивноподобное состояние, которое развивается постепенно с течением времени в ответ на лёгкий стресс, что обеспечивает более естественное формирование этого состояния. Метод хронического лёгкого стресса предполагает воздействие на животных в течение не менее 2 недель серией лёгких и непредсказуемых стрессорных факторов (периоды лишения пищи или воды, небольшое повторяющееся снижение температуры окружающей среды, замена животных в клетке и другие подобные весьма безобидные для животного манипуляции). Описанная процедура приводит к продолжительным изменениям в поведении, изменениям показателей нейрохимической, нейроиммунной и нейроэндокринной систем.

Эти изменения устраняются при длительной терапии антидепрессантами.

Преимуществами модели являются её хорошая прогностическая валидность (поведенческие изменения ослабевают при длительном применении большинства антидепрессантов с различным спектром действия), валидность (воспроизводятся почти все наглядные симптомы депрессии), и сравнимая этиология (construct validity) (метод хронического лёгкого стресса вызывает тотальное снижение ответа на награды). Тем не менее, есть практические трудности при проведении экспериментов: трудоѐмкость и относительно плохая воспроизводимость.

*Стресс социального поражения* [30–33] является хроническим и повторяющимся фактором в жизни практически всех видов высших животных. Люди, испытывающие социальное поражение демонстрируют усиление симптомов депрессии, одиночества, тревоги, социального отчуждения и потери чувства собственного достоинства. Поскольку большинство стрессовых раздражителей у человека, приводящие к психопатологическим изменениям, носят социальный характер, модель стресса социального поражения привлекает всё большее внимание, поскольку она может быть полезной при изучении некоторых эндотипов депрессии. В экспериментальной модели социального поражения на грызунах моделируется ситуация, в результате которой одно животное приобретает доминирующий статус, а другое, в конечном итоге, статус побеждённого [34]. Последующие изменения поведения у грызуна, вызванные стрессом социального поражения, характеризующиеся уменьшением социального взаимодействия или отсутствием интереса, похожи на некоторые симптомы депрессии у человека, а терапия антидепрессантами корректирует эти изменения. Как и хронический лёгкий стресс, стресс социального поражения имеет хорошую прогностическую валидность (идентичное лечение), феноменологическое сходство и аналогичную патофизиологию (воспроизводятся многие симптомы депрессии). Недостатками модели стресса социального поражения является продолжительность, трудоѐмкость и невозможность использования самок.

*Модели стресса раннего периода жизни.* Стресс раннего периода жизни, травмирующий детскую психику, приводит позже к повышенной чувствительности к стрессу, что может быть причиной развития депрессивного состояния во взрослой жизни. Модели стресса раннего периода жизни включают пренатальный стресс, ранний послеродовой хендлинг и лишение матери. У взрослых животных после стресса в раннем периоде жизни наблюдаются повышенная тревожность, страх, снижение двигательной активности, уменьшение социальной мотивации, снижение гедонистического ответа, нарушение сна, эндокринные и нейрохимические изменения.



*Лишение матери* или модель материнской депривации является наиболее широко используемой моделью стресса раннего периода жизни. Детеныши отделяются от матки на 1–24 ч в сутки в течение первых двух недель после рождения. Материнская депривация приводит к увеличению тревожности, развитию депрессивного состояния и усилению реакции ГНО в зрелом возрасте [35, 36].

#### **Методы, базирующиеся на тревоге**

*Вызванная новизной гипофагия* [37]. Гипофагия является одним из симптомов тревожности у грызунов и определяется как сокращение потребления пищи в ответ на новизну. Гипофагия может быть вызвана различными новыми факторами окружающей среды, в том числе новым кормом, новой средой, где осуществляется тестирование, новыми кормушками. Вызванная новизной гипофагия является относительно недавно разработанным тестом, который измеряет задержку в потреблении пищи в новой незнакомой обстановке. Тест скорее отражает анксиолитическое действие антидепрессантов и эффект соединения является только после его хронического применения.

*Тест открытое поле* [38]. Фиксируется стратегия поведения грызунов по избеганию ярко освещённых участков на открытой площадке (открытом поле). Это избегание интерпретируется как симптом тревоги. Открытое поле представляет собой хорошо освещённую установку и во время тестирования грызуны помещаются в ней, таким образом, что вынуждены взаимодействовать с новой и хорошо освещённой окружающей средой. Регистрируется ориентировочно-исследовательское поведение и двигательная активность.

*Приподнятый крестообразный лабиринт* [39]. Методика приподнятого крестообразного лабиринта состоит из крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом четырёх рукавов: два противоположных, открытых, без стенок и два закрытых, тёмных. Животных помещают на центральную площадку установки и в течение 5 мин регистрируют время пребывания животного в открытых, закрытых рукавах, на центральной площадке, количество заходов в открытые и закрытые рукава, латентный период первого захода в рукав. Увеличение времени в открытых рукавах является показателем снижения уровня тревожности у грызунов.

*Тёмная/светлая камера* [38] основан на врождённом избегании грызунами ярко освещённых мест (норковый рефлекс) и на спонтанном ориентировочно-исследовательском поведении животных. Ситуация естественного конфликта возникает, когда животное оказывается в незнакомой среде или среди новых объектов. Конфликт создается между естественным ориентировочно-исследовательским поведением и реакцией избегания неизвестного. Поисковая активность животного отражает результат этих тенденций в

новых условиях. Установка тёмная/светлая камера состоит из тёмного и освещённого отсеков с отверстием для перехода из одного отсека в другой. Увеличение пребывания животного в освещённой части двухкамерной установки свидетельствует об анксиолитической активности тестируемого соединения.

Тесты открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт и тёмная/светлая камера используются для оценки тревожности, которая является эндофенотипом депрессии и важна для скрининга антидепрессантов.

#### **Некоторые другие модели депрессии**

*Удаление обонятельных луковиц* [40, 41]. Удаление обонятельных луковиц у грызунов приводит к нарушению ГНО с поведенческими, нейрохимическими, нейроэндокринными и нейроиммунными изменениями, многие из которых напоминают изменения, наблюдаемые у пациентов с депрессией. До сих пор не ясно, как удаление обонятельных луковиц у животных соотносится к депрессии у людей. Это может быть просто результатом высокой интенсивности хронического стрессора, вызванной хронической сенсорной депривацией. Эта модель показывает высокую прогностическую валидность, так как имитирует медленное начало действия антидепрессанта по аналогии с клиническими наблюдениями. Стоит отметить, что, в отличие от моделей, связанных со стрессом, крыса в условиях этой модели ажитирована по гипосеротонинергическому фенотипу депрессии.

*Отмена психостимуляторов* (амфетамин, кокаин) [42, 43]. Отмена хронического приёма психостимуляторов вызывает симптомы, имеющие сильные поведенческие и физиологические параллели с депрессией. В связи с этим, исследование поведенческих проявлений после отмены психостимулятора у животных может дать представление о нейробиологических механизмах и помочь в создании моделей депрессии на животных, чувствительных к антидепрессантам. После отмены наркотиков, таких как амфетамин или кокаин, грызуны демонстрируют поведенческие изменения, которые очень похожи на некоторые аспекты депрессии у людей, такие как ангедония и поведение, противоположное тому, которое наблюдается после лечения антидепрессантами.

Описанные выше методы, судя по цитируемости в научной литературе [10], являются наиболее широко используемыми. Вместе с тем, прогресс в области нейрофизиологических наук, молекулярной биологии, генетики позволил расширить представления о механизмах, лежащих в основе формирования депрессивных состояний и способствует разработке новых методов, в частности, генетических моделей депрессии с использованием генетически модифицированных животных. В этом аспекте, довольно широко используются крысы линий Wistar Kyoto [44] и FSL (Flinders sensitive line rat) [45], мутантные [46, 47],

трансгенные и нокаутные мыши [9, 48, 49]. Вместе с тем, использование трансгенных и нокаутных животных предполагает, как правило, их тестирование с помощью описанных выше методов, которые остаются на сегодняшний день базисными поведенческими моделями депрессии на животных [10, 50].

Особенную сложность представляет моделирование на животных биполярных депрессивных расстройств [10, 51]. Если маниакальные состояния возможно моделировать с помощью нокаутных животных, или используя стимуляторы ЦНС [10, 42], то добиться цикличности в поведении животных, моделировать периодическое падение настроения не удастся. Созданные трансгенные мыши с мутантной митохондриальной ДНК-полимеразой (Polg), которые по свидетельству авторов способны проявлять фено-

типы, подобные расстройствам настроения [52], лишь частично воспроизводят эту патологию.

В заключение следует отметить, что перечисленные выше поведенческие модели депрессивноподобного состояния у животных, разработанные для оценки соединений с антидепрессивной активностью, не являются исчерпывающими, имеют многочисленные модификации и часто используются в комплексе с другими исследованиями. Кроме того, каждая из перечисленных моделей имеет свои особенности и ограничения в применении. В связи с этим для более объективной оценки действия соединения, особенно нового, определения особенностей его свойств как антидепрессанта требуется тестирование с использованием нескольких поведенческих моделей совместно с определением биохимических и молекулярных механизмов [50].

### Литература

1. Wang S-M., Han C., Lee S-J., et al. Second Generation Antipsychotics in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Update. *Chonnam Med J.* 2016; 52 (3): 159–172.
2. Kessler R.C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62 (6): 593–602.
3. Hasler G. et al. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29: 1765–1781.
4. Vogel H.G. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. Springer. Berlin. 3rd Edition; 2008; 1800.
5. Willner P., Mitchell P.J. The validity of animal models of predisposition to depression. *Behav. Pharmacol.* 2002; 13: 169–188.
6. Anisman H., Matheson K. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 29: 525–546.
7. Vollmayr B., Mahlstedt M.M., Henn F.A. Neurogenesis and depression: what animal models tell us about the link. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2007; 257: 300–303.
8. Яузина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Петрова М.М., Морозова Г.А., Малиновская Н.А., Герцог Г.Е. Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина.* 2013; 1: 61–71.
9. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. *Журнал ВНД.* 2015; 65 (6): 643–660.
10. Kato T., Kasahara T., Kubota-Sakashita M., Kato T.M., Nakajima K. Animal models of recurrent or bipolar depression. *Neuroscience.* 2016; 321: 189–196.
11. Nestler E.J., Hyman S.E. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010; 13(10):1161–1169.
12. Petit-Demouliere B., Chenu F., Bourin M. Forced swimming test: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology.* 2005; 177: 245–255.
13. Porsolt R.D., Pichon M.Le, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 1977; 266: 730–732.
14. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1977; 229:327–336.
15. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 47: 379–391.
16. Borsini F., Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology (Berl.).* 1988; 94: 147–160.
17. Cryan J.F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 29: 571–625.
18. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs. *Psychopharmacology.* 1985; 85: 367–370.
19. Kurre Nielsen C., Arnt J., Sánchez C. Intracranial self-stimulation and sucrose intake differ as hedonic measures following chronic mild stress:

- interstrain and interindividual differences. *Behavioural. Brain Research.* 2000; 107 (1-2): 21–33.
20. Maier S.F., Seligman M.E.P. Learned helplessness – theory and evidence. *J Exp Psychol-General.* 1976; 105: 3–46.
21. Durgam R.C. Rodent models of depression: learned helplessness using a triadic design in rats. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2001; Chapter 8: Unit 8 10B.
22. 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.* 2005; 16: 70–78.
23. Vollmayr B., Henn F.A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res. Brain Res Protoc.* 2001; 8 (1): 1–7.
24. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology.* 2005; 52: 90–110.
25. Willner P., Muscat R., Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1992; 16: 525–534.
26. Monleon S., D'Aquila P., Parra A., Simon V.M., Brain P.F., Willner P. Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine. *Psychopharmacology (Berl).* 1995; 117: 453–457.
27. Stemmelin J., Cohen C., Yalcin I., Keane P., Griebel G. Implication of [beta]3-adrenoceptors in the antidepressant-like effects of amibegron using Adrb3 knockout mice in the chronic mild stress. *Behav. Brain Res.* 2010; 206: 310–312.
28. Blanchard R.J., McKittrick C.R., Blanchard D.C. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol. Behav.* 2001; 73 (3): 261–271.
29. Krishnan V., Han M.H., Graham D.L., Berton O., Renthal W., Russo S.J. et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell.* 2007; 131: 391–404.
30. Cryan J.F., Slattery D.A. Animal models of mood disorders: Recent developments. *Curr. Opin Psychiatry.* 2007; 20: 1–7.
31. Kudryavtseva N.N., Bakshantovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 38: 315–320.
32. McEwen B.S. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2003; 9: 149–154.
33. Meaney M.J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 1161–1192.
34. Duman C.H. Models of Depression II Vitamins and Hormones. 2010; 82 (10): 1–21.
35. Plotsky P.M., Meaney M.J. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 1993; 18: 195–200.
36. O'Neil M.F., Moore N.A. Animal models of depression: are there any? *Hum. Psychopharmacol.* 2003; 18: 239–254.
37. Dulawa S.C., Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 29: 771–783.

38. *Drugan R.C., Basile A.S., Ha J.H., Healy D., Ferland R.J.* Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Res. Brain Res. Protoc.* 1997; 2: 69–74.
39. *Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M.* Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Meth.* 1985; 14: 149–167.
40. *Cairncross K.D., Wren A., Cox B., Schnieden H.* Effects of olfactory bulbectomy and domicile on stress-induced corticosterone release in the rat. *Physiol. Behav.* 1977; 19: 485–487.
41. *Schramm N.L., McDonald M.P., Limbird L.E.* The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *J. Neurosci.* 2001; 21: 4875–4882.
42. *Honma K., Honma S., Hiroshige T.* Disorganization of the rat activity rhythm by chronic treatment with methamphetamine. *Physiol Behav.* 1986; 38: 687–695.
43. *Ridder S., Chourbaji S., Hellweg R., Urani A., Zacher C., Schmid W. et al.* Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J. Neurosci.* 2005; 25: 6243–6250.
44. *Pajer K., Andrus B.M., Gardner W., Lourie A., Strange B., Carnpo J., Bridge J., Blizinsky K., Dennis K., Vedell P., Churchil G.A., Redei E.M.* Discovery of blood transcriptomic markers for depression in animal models and pilot validation in subjects with early-onset major depression II *Transl. Psychiatry.* 2012; 2: 2–10.
45. *Overstreet D.H.* Selective breeding for increased cholinergic function: development of a new animal model of depression. *Biol Psychiatry.* 1986; 21: 49–58.
46. *Roybal K., Theobald D., Graham A. et al.* Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(15): 6406–6411.
47. *Yamasaki N., Maekawa M., Kobayashi K. et al.* Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain.* 2008; 1: 18.
48. *Canavello P.R., Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C., Cachat J.M., Kalueff A.V.* Genetic animal models of depression II. *Neuromethods.* 2009; 44 (24): 191–200.
49. *Bucan M., Abel T.* The mouse: genetics meets behavior. *Nat.Rev. Genet.* 2002; 3: 114–123.
50. *Krishnan V., Nestler E.J.* Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011; 7: 121–147.
51. *Kato T., Kubota M., Kasahara T.* Animal models of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31: 832–842.
52. *Kasahara T., Kubota M., Miyauchi T., Noda Y., Mouri A., Nabeshima T., Kato T.* Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol. Psychiatry.* 2006; 11: 577–593.