

Клиническая фармакология и лекарственные средства

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Борозденко Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребетский Вад.В.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕПРЕССИИ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва

♦ В обзоре представлены распространённые способы моделирования депрессивного поведения на лабораторных крысах и мышах. Информация представлена из баз данных NCBI (National Center for Biotechnology Information), eLibrary, CyberLeninka. Представлена классификация моделей, проведено сравнение методик по критериям валидности. Рассмотрены положительные и отрицательные аспекты каждого из способов моделирования депрессии.

Ключевые слова: моделирование депрессии; стресс; поведение; нейровоспаление; серотонин.

Для цитирования: Борозденко Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребетский Вад. В. Моделирование депрессии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(3): 176-180. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180>

Для корреспонденции: Борозденко Денис Андреевич, ассистент каф. фармакологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, E-mail: borozdenko@phystech.edu

Borozdenko D.A., Khovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebetsky Vad.V.

MODELING DEPRESSION

N.I. Pirigov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The article provides an overview of common methods for modeling the depressive behavior of laboratory rats and mice. Information is presented from databases NCBI (National Center for Biotechnology Information), eLibrary, CyberLeninka. The classification of models is presented, the methods are compared by criteria of validity. The positive and negative sides of each of the methods of modeling depression are considered.

Keywords: models of depression; stress; serotonin; neuroinflammation; behavior.

For citation: Borozdenko D.A., Khovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebetsky Vad.V. Modeling depression. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(3): 176-180. (in Russ)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180>

For correspondence: Denis A. Borozdenko, assistant of the Department of pharmacology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: borozdenko@phystech.edu

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.06.19
Accepted 25.06.19

Депрессия — психическое расстройство, характеризующееся стойким снижением настроения, двигательной и умственной активности, а также снижением или потерей способности получать удовольствие (ангедонией). Среди возможных сопутствующих симптомов выделяют: нарушение сна, снижение аппетита, возникновение чувства вины и бесполезности, возникновение суицидальных мыслей.

По данным ВОЗ депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств, затрагивающих более 300 миллионов человек всех возрастных групп. Депрессия способна приводить к инвалидности, а в наиболее тяжелых случаях — смерти вследствие суицида (около 800 тысяч в год). По данным 2015 года число официально зарегистрированных случаев депрессивного расстройства среди жителей Российской Федерации превышает 7 миллионов, что составляет 5,5% [1].

На возникновение и прогрессирование депрессии влияет комплекс различных факторов, обуславливающих также характер и тяжесть заболевания.

Генетика

Семейные и близнецовые исследования предоставили убедительные доказательства вклада генетических

факторов в риск возникновения депрессии. Например, мета-анализ данных исследования близнецов показывает, что уровень наследуемости для депрессии составляет 37% (95% ДИ: 31%-42%), а данные семейных исследований показывают увеличение риска появления депрессии у детей лиц, страдающих депрессией, в 2-3 раза [2]. Также было доказано, что наследственность играет особо важную роль при формировании тяжелых форм депрессии [3, 4].

Моноаминная гипотеза депрессии

Исторически первая — была предложена Джозефом Шильдкраутом в 1960-х годах. Теория была основана на успешном применении ипрониазида (ингибитор моноаминоксидазы) [5-7] и имипрамина (ингибитор обратного захвата моноаминов) в лечении депрессии [8, 9]. Согласно этой теории, недостаточность моноаминовых нейромедиаторов (серотонина, норадренина, дофамина) в определенных структурах центральной нервной системы (ЦНС) может привести к развитию депрессии.

Стресс

Наличие стрессогенных травмирующих событий может приводить к появлению депрессивной симптома-

тики. Хотя реакция на стресс подразумевает поддержание гомеостаза, длительная активация стресс-системы может вызвать вредные или даже смертельные последствия, повышая риск депрессии и других расстройств [10]. Ключевую роль играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и ее три основных компонента — нейросекреторные клетки гипоталамуса, гипофиз и кора надпочечников, которые отвечают за адаптацию к измененным условиям окружающей среды и мобилизацию резервов организма при воздействии стресса различной этиологии.

Состояние здоровья

Соматические факторы, такие как предшествующие и сопутствующие заболевания (метаболические, эндокринные, инфекционные, нейродегенеративные и др.). Например, наиболее частым и тяжелым расстройством психики после инсульта является постинсультная депрессия, признаки которой наблюдаются почти у 40% [11].

Социум

Социальные факторы, личностные факторы (взаимодействие с семьей и окружением, события в детстве, образ и условия жизни), также часто лежат в основе развития депрессивных состояний [12].

Биоритмы

Суточные колебания симптоматики депрессии и нарушения суточного ритма секреции целого ряда медиаторов и гормонов позволяют предположить, что определенную роль в патогенезе заболевания играет нарушение регуляции биоритмов. Неизменный признак депрессивного приступа — уменьшение латентного периода быстрого сна (ускоренное наступление быстрого сна) и повышение удельного веса быстрого сна [13].

Однако точные механизмы развития депрессии на настоящий момент не установлены. Наиболее разработанной и преобладающей теорией является моноаминная гипотеза возникновения депрессии, но по данным некоторых авторов нарушения в метаболизме моноаминов — это не причина, а следствие возникновения депрессии [14].

Для лечения депрессии применяется как правило комплексный подход, направленный на всестороннюю коррекцию состояния пациента [15, 16]. Одной из важнейших частей терапии является применение антидепрессантов. Несмотря на наличие эффективных препаратов и отработанных схем лечения, лишь приблизительно у 50% пациентов наступает стойкая ремиссия, у остальных же наблюдается рекуррентный либо хронический характер течения заболевания [12].

Для точного понимания звеньев патогенеза и возможности коррекции депрессивного состояния широко используются трансляционные исследования — на лабораторных грызунах, реже на приматах.

Цель работы — представить обзор распространенных способов моделирования депрессивного состояния у лабораторных животных.

Материал и методы

Источниками информации служили научные публикации из баз данных NCBI, eLibrary, CyberLeninka.

Оценка и обобщение данных в указанных выше источниках информации проводилось методом сравнительного анализа.

Результаты

По запросу «modeling depression on animals» сайт NCBI в базе PubMed выдает около 73 тысяч статей о различных исследованиях касательно установления механизмов депрессии, моделирования заболевания и поиска лечения, проводимых с участием лабораторных животных. Первые публикации, зарегистрированные в базе данных, датируются серединой шестидесятых годов двадцатого века, а в 2017 г. показатель достигает 2256 статей.

История моделирования депрессивного поведения началась в начале шестидесятых годов двадцатого века, однако первые модели были уникальными для каждой лаборатории и не подвергались стандартизации. Ученые использовали электрошоковую терапию, высокие дозы глюкокортикоидов, травмирующие агенты. Одна из первых попыток не только стандартизации методики, но и реальной трансляционной методики была предпринята V. Zeltzer, который моделировал депрессивное состояние посредством развития абстинентного синдрома. По его наблюдениям, абстиненция от этилового алкоголя не вызывала истинного депрессивного состояния, тогда как амфетаминовый абстинентный синдром приводил к стойкому депрессивному поведению [17].

Впервые требования, предъявляемые к моделям депрессии, были сформулированы в работе ученых У. МакКини и У. Бани в 1969 году [18]. По их мнению, модель должна формировать ту же симптоматику, задействуя те же этиологические, и биохимические механизмы, давая в итоге сходную реакцию на лечение, что и само заболевание. Классическими признаются критерии оценки и условия, предъявляемые к моделям депрессии, разработанные в 1984 году Полом Виллнером [19]. По Виллнеру валидность модели определяется тремя следующими критериями:

- 1) face validity (F) — схожесть симптоматики;
- 2) construct validity (C) — схожесть этиологии и патогенеза;
- 3) predictive validity (P) — прогнозировать улучшение состояния и купирование признаков депрессии под влиянием лечения с возможностью оценки эффективности препаратов.

Общая оценка состояния животных может быть проведена с помощью ряда поведенческих тестов, направленных на выявление различных проявлений депрессии [20]:

1) тесты, оценивающие состояние отчаяния и безысходности, и/или отражающие сопротивление/борьбу со стрессом. Тест система открытое поле (показатели общей горизонтальной и вертикальной активности, длительного груминга), тест вынужденного плавания (время в темной камере, количество переходов, выглядываний) [21].

2) тесты, основанные на тревожности. Тест система открытое поле (количество актов дефекации/уринации, скорость передвижения, посещения центрального сектора), тест приподнятый крестообразный лабиринт (латентного периода в центре лабиринта, времени в закрытых рукавах), тест темно-светлой камеры (время в темной камере, количество переходов, выглядываний) [21].

3) тесты, связанные со снижением работы системы вознаграждения (ангедонией). Тест на предпочтения сахарозы, тест на время спаривания [21].

4) тесты, оценивающие нарушения когнитивных функций. Тест система открытое поле (показатели общей горизонтальной и вертикальной активности), вы-

работка условных реакций с положительным и отрицательным подкреплением [21].

Также для подтверждения развившейся депрессии может быть проведена оценка соотношений концентраций моноаминов — серотонина, дофамина, норадреналина, их предшественников и метаболитов в определенных структурах головного мозга.

Существует несколько классификаций моделей депрессий выдвинутых как отечественными, так и зарубежными авторами [22–25]. Все модели депрессии можно разделить на несколько групп (табл. 1).

В настоящее время существует несколько подходов к формированию депрессии у животных, которые не отражают в полной мере картину заболевания, но максимально приближают состояние к требуемому.

Социальные модели (см. табл. 1) являются наиболее приближенными к человеческим депрессиям, просто воспроизводимы, не требуют какого-либо специального оборудования и препаратов. Поддаются лечению при длительных терапиях, что также приближает их к реальному заболеванию.

Модель отлучения от матери является достаточно хорошей и отвечает всем трем критериям валидности. Основной вариант реализации — отлучение детенышей на 3–6 ч в день в течение первых 2 нед жизни с дальнейшим развитием до зрелого возраста в тех же условиях, что и контрольные животные [26].

Социальная изоляция, особенно в раннем возрасте, способна приводить к серьезным психопатологиям, включая развитие депрессии. Как правило, животное отсаживается в отдельную клетку на срок от 21 дней до 18 нед. Однако такая длительная изоляция животных живущих в социуме рассматривается как процедура тяжелой степени и может быть не одобрена биоэтической комиссией [27].

Формирующей довольно ярко выраженную симптоматику является модель социального поражения, где используется конфликтная ситуация с заранее предопределенным исходом — проигравшем грызуна, в итоге которого происходит социальное отчуждение, снижение активности и ангедония. Модель реализуется путем помещения в домашнюю клетку подопытной крысы-самца более крупной/агрессивной особи. Осуществляют несколько конфликтных сессий разного характера — психологического или физического. Обычно достаточно двух самцов-агрессоров для моделирования депрессии у 12–15 животных [28].

Генетические модели (см. табл. 1) достаточно хорошо валидированы, не требуют от исследователя допол-

нительных действий по формированию депрессивного состояния, отражают этиологические аспекты заболевания с генетической точки зрения, позволяя исследовать значение отдельных генов. Однако имеются противоречивые данные, свидетельствующие о том, что модель нокаута 5-НТТ не может считаться валидной, т.к. происходит адаптация организма к данному нарушению и возникновение аномальных ответов на лечение СИОЗС [22, 29].

Модель удаления обонятельных луковиц (см. табл. 1) — модель давно использующаяся, но патогенез развития депрессии в данном случае не совсем изучен. Предположительно вызывает дисфункцию коры и нарушения в лимбической системе, однако может быть следствием нарушения обоняния и тем самым социальной функции. Позволяет исследовать взаимосвязь между структурами лимбической системы и активность антидепрессантов. Модель показывает высокую прогностическую валидность, так как имитирует медленное начало действия антидепрессанта по аналогии с клиническими наблюдениями, но мало соотносится с формированием депрессии у человека. Бульбэктомия производится путем продерывания в черепе на расстоянии 7–8 мм спереди от брегмы просверливаются два отверстия диаметром около 2 мм. Через отверстия обонятельные луковицы надсекаются и удаляются путем всасывания (аспирации). При отработанных навыках операция делается достаточно быстро и хорошо переносится грызунами. Период восстановления после процедуры перед манипуляциями составляет 6–8 дней [30].

Фармакологические модели (см. табл. 1), основанные на воспалительных реакциях и иммунном ответе (липолисахарид-, интерферон-, и кортикостерон-индуцируемые), модели позволяют изучать патогенез заболевания. Липополисахариды вводятся грызунам внутривентрально в течение 4 недель в дозе около 0,1 мг/кг [31]. Интерферон-альфа вводится грызунам в дозе 10⁴ МЕ/кг/мл в течение 33 дней перед кормлением и едой [32]. Данная модель полностью отражает состояния пациентов при длительном приеме препаратов интерферонного ряда [38] и позволяет изучать как причины развития депрессии, так и способы её коррекции максимально приближенные к клиническим условиям. Модель с использованием кортикостерона основана на двухнедельном введении препарата перорально [33].

Абстинентный синдром (см. табл. 1) формируется путем введения животным стимулирующих веществ — амфетамина либо кокаина — с последующей резкой от-

Таблица 1

Модели депрессии у животных

Тип	Способ моделирования у крыс	Источники	Соответствие критериям валидности (Р, F, C), категория модели [19, 22]
Социальные	- раннее отлучение от матери	[26]	- хорошая
	- изоляция от остальных особей	[27]	- перспективная
	- формирование ситуации социального поражения	[28]	- нет данных
Генетические/ модификационные	- нокаут транспортера серотонина (5-НТТ)	[29]	- проблемная
	- удаление обонятельных луковиц	[30]	- хорошая
Фармакологические	- введение липополисахаридов	[31]	- нет данных
	- введение интерферона альфа	[32]	- нет данных
	- длительное введение кортикостероидов	[33]	- нет данных
	- абстиненция	[34]	- нет данных
Стресс/отчаяние	- выученная беспомощность	[35]	- проблемная
	- хронический непредсказуемый лёгкий стресс	[36]	- хорошая
		[37]	- хорошая

Таблица 2

Сравнительная характеристика представленных моделей депрессии

Модель	Преимущества	Недостатки
Раннее отлучение от матери	Хорошее соответствие всем критериям валидности	Процедура тяжелой степени тяжести, требуется обосновать выбор перед биоэтической комиссией. Необходимость обеспечения условий для отдельного содержания детеныша (обогрев клетки, система кормления и т.д.)
Изоляция от остальных особей	Хорошее соответствие всем критериям валидности. Моделирует некоторые аспекты психологического поведения человека	Процедура тяжелой степени тяжести, требуется обосновать выбор перед биоэтической комиссией
Формирование ситуации социального поражения	Схожесть с формированием депрессии у человека	Наименьшая изученность по сравнению с остальными социальными моделями. Необходимость наличия самца агрессора. Трудно стандартизируема из-за вариабельности агрессивного поведения
Нокаут транспортера серотонина (5-HTT)	Отсутствие дополнительных действий по формированию депрессии. Позволяет изучать механизм действия	Противоречивые данные о валидности. В большинстве используются мыши, у которых менее широкие поведенческие паттерны
Удаление обонятельных луковиц	Хорошее соответствие всем критериям валидности	Сложность проведения бульбэктомии. Не изученность причины развития депрессивного состояния
Введение липополисахаридов	Отражение нейровоспалительной гипотезы депрессии	Недостаток данных и валидации
Введение интерферона альфа	Отражение нейровоспалительной гипотезы депрессии. Полное соответствие реальной клинической картине	Недостаток данных и валидации
Длительное введение кортикостероидов	Отражение нейровоспалительной гипотезы депрессии	Недостаток данных и валидации
Абстиненция	Хорошее соответствие всем критериям валидности	Необходимость получения лицензирования деятельности на работу с наркотическими средствами, психотропными веществами и их прекурсорами
Выученная беспомощность	Соответствие всем критериям валидности	Не отражает динамику развития патологического процесса
Хронический непредсказуемый лёгкий стресс	Хорошее соответствие всем критериям валидности. Натуралистическая индукция депрессии	Необходима большая выборка животных для исключения вариабельности поведения отдельных особей

меной, что вызывает появление симптомов, характерных для депрессии. Модель достаточно интересна, однако для её воспроизведения требуются соответствующие разрешения на работу с наркотическими веществами [34].

Модели, основанные на стрессе (см. табл. 1), различаются по эффектам и воспроизводимости в зависимости от способа моделирования.

Модель выученной беспомощности обладает низкой воспроизводимостью, но хорошо позволяет исследовать эффективность антидепрессантов. Модель выученной беспомощности формируется путем использования в течение одного или нескольких дней повторного неизбежного стресса: болевого раздражения хвоста или ударов током через электродный пол в челночной камере [35, 36].

Модель хронического непредсказуемого стресса характеризуется увеличением прогностической валидности по ходу времени и является более натуралистической в индукции депрессивного состояния, в отличие от моделей с краткосрочным стрессовым воздействием. Модель разработана П. Виллнером и предполагает использование ряда раздражителей (от 6 до 8) в течение нескольких часов 1-2 раза в день на протяжении двух и более недель. Примеры раздражителей: ночное освещение, ограничение в пище и воде, смена клетки содержания, уменьшение пространства клетки, замена соседей, изоляция от других животных, содержание вместе большого числа животных, изменение температуры окружа-

ющей среды. Чередование и непредсказуемость факторов позволяет избежать адаптации к ним. У животных наблюдается расстройство сна и ангедония [37, 38].

Достоинства и недостатки каждой модели представлены в табл. 2.

Заключение

Правильный выбор и обоснование определенного метода моделирования депрессивного состояния у животных необходим не только для стандартизации и воспроизводимости научных результатов, но и для более глубокого понимания патогенеза депрессии и поиска новых методов терапии одной из актуальнейших проблем XXI века.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов)

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1-10, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 24-27, 29-34, 36-38 см. REFERENCES)

- Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):84-88.
- Образовательная программа по депрессивным расстройствам. Всемирная психиатрическая ассоциация расстройствам Mario Maj, Norman Sartorius, Allan Tasman, Oye Gureje, пер. на рус. яз. вып. в Московском НИИ психиатрии под ред. проф. Краснова В.Н., 2010 Available at: <http://bekhterev.ru/content/43/OT1.pdf>.

15. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. *Современная терапия психических расстройств*. 2016; 1: 31–48.
18. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2015; 65 (6): 1–18.
21. Калувев А.В. Экспериментальное моделирование тревожности и депрессии. *Психофармакология. и биология. наркология*. 2004; 4 (2-3): 663–70.
23. 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. *Биомедицина*. 2013; 1: 61–77.
28. Кудрявцева Н.Н., Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П. Развитие ангедонии под влиянием негативного опыта социальных взаимодействий у самцов мышей. *Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова*. 2006; 92(3): 351–61.
35. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Гусейнов М.Д. и др. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал*. 2008; 3: 29–33.
17. Seltzer V., Tonge S.R. Methylamphetamine withdrawal as a model for the depressive state: antagonism of post-amphetamine depression by imipramine. *J Pharm Pharmacol*. 1975; 27 Suppl 2.
18. Grigor'yan G.A., Gulyaeva N.V. Modelirovanie depressii na zhivotnyh: povedenie kak osnova metodologii, kriteriev ocenki i klassifikacii. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti*. 2015; 65 (6): 1–18 (in Russian).
19. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*. 1984; 83(1): 1–16.
20. Dedic N., Walser S.M., Jan M., Deussing J.M. Mouse Models of Depression. In: Dr. Toru Uehara Chapter, ed. *Psychiatric Disorders — Trends and Developments*. InTech. 2011: 185–222.
21. Kaluev A.V. Eksperimental'noe modelirovanie trevozhnosti i depressii. *Psihofarmakologiya i biologiya. narkologiya*. 2004; 4 (2-3): 663–670. (in Russian)
22. Willner P., Mitchell, P. J. The validity of animal models of predisposition to depression. *Behavioural Pharmacology*. 2002; 13(3): 169–88.
23. Yauzina N.A., Komleva Yu.K., Salmina A.B., Petrova M.M., Morozova G.A., Malinovskaya N.A., Gercog G.E. Sovremennye eksperimental'nye modeli depressii. *Biomedicina*. 2013; 1: 61–77. (in Russian)
24. Demin Ma. L., Kolesnikov K.A., Kharsko T.O., Zhu S.L., Yuan X., Kalueff X. Animal inflammation-based models of depression and their application to drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017; 12(10): 995–1009.
25. Caldaroni B. J., Zachariou V., King S. L. Rodent models of treatment-resistant depression. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 753: 51–65.
26. Hennessy M.B., Deak T., Schiml Webb P.A. Early attachment-figure separation and increased risk for later depression: potential mediation by proinflammatory processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34(6): 782–90.
27. Pournajafi-Nazarloo H., Partoo L., Yee J., Stevenson J., Sanzenbacher L., Kenkel W., Mohsenpour S.R., Hashimoto K., Carter C.S. Effects of social isolation on mRNA expression for corticotrophin-releasing hormone receptors in prairie voles. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(6): 780–9.
28. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F., Kovalenko I.L., Bondar' N.P. Razvitiye angedonii pod vliyaniem negativnogo opyta social'nyh vzaimodeystviy u samcov myshej. *Ros. fiziol. zhurn. im I.M. Sechenova*. 2006; 92(3): 351–61. (in Russian)
29. Lanfumey L., Mannoury La Cour C., Froger N., Hamon M. 5-HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression. *Neurochem Res*. 2000; 25: 1199–206.
30. Song Cai Leonard, Brian E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005; 29 (4-5): 627–47.
31. Wang Y., Cui X.L., Liu Y.F., Gao F., Wei D., Li X.W. et al. LPS inhibits the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal neurogenesis in rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011; 35 (8): 1831–5.
32. Sammut S., Bethus I., Goodall G. et al. Antidepressant reversal of interferon-alpha-induced anhedonia. *Physiol Behav*. 2002; 75: 765–72.
33. Gourley S.L., Kiraly D.D., Howell J.L., Olsson P., Taylor J.R. Acute Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Restores Motivational and Forced Swim Performance After Corticosterone. *Biological Psychiatry*. 2008; 64(10): 884–90.
34. O'Neil Michael F., Moore Nicholas A. Animal models of depression: are there any? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2003; 18 (4): 239–54.
35. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Guseynov M.D. et al. Experimentalnaya skrinigovaya ocenka stressprotektornogo dejstva fitopreparatov. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2008; 3: 29–33. (in Russian)
36. Durgam Robert C. Rodent models of depression: learned helplessness using a triadic design in rats. *Current Protocols in Neuroscience*. 2001; 8.10B.1–8.10B.12.
37. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 134(4): 319–29.
38. Su K., Lai H.C., Peng C.Y., Su W.P., Chang J.P., Pariente C.M. Interferon-alpha-induced depression: Comparisons between early- and late-onset subgroups and with patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2019; May 4. pii: S0889-1591(19)30035-2. doi: 10.1016/j.bbi.2019.04.032. [Epub ahead of print].

REFERENCES

1. World Health Organization Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. World Health Organization 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=F3E403FCB4E2C4C7001C450A1CB23B5?sequence=1>.
2. Sullivan P. F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157(10): 1552–62.
3. McGuffin P., Cohen S., Knight J. Homing in on Depression Genes. *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164(2): 195–7.
4. Menke A., Klengel T., Binder B.E. Epigenetics, Depression and Antidepressant Treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2012; 18(36): 5879–89.
5. Devereuil R.L., Lehmann H.E. Therapeutic trial of iproniazid (marsilid) in depressed and apathetic patients. *Can Med Assoc J*. 1958; 78: 131–3.
6. Kraft J.B., Slager S.L., McGrath P.J., Hamilton S.P. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 374–81.
7. Hu X.Z., Lipsky R.H., Zhu G., Akhtar L.A., Taubman J., Greenberg B.D. et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006; 78: 815–26.
8. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. 1958; 115: 459–64.
9. Schildkraut J.J., Kety S.S. Biogenic amines and emotion. *Science*. 1967; 156: 21–37.
10. Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 2008; 57: 531–53.
11. Parfenov V.A. Postinsul'naya depressiya: rasprostranennost', patogenez, diagnostika i lechenie. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2012; 4(4): 84–88. (in Russian)
12. Obrazovatel'naya programma po depressivnym. Vsemirnaya psichiatricheskaya associaciya rasstrojstvam. Mario Maj, Norman Sartorius, Allan Tasman, Oye Gureje, Moskovskom NII Psihatrii pod red. prof. Krasnova V.N. 2010. Available at: <http://bekhterev.ru/content/43/OT1.pdf> (in Russian)
13. Thase ME. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(2): 217–226.
14. Kumar A., Newberg A., Alavi A., Berlin J., Smith R., Reivich M. Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: a preliminary positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(15): 7019–23.
15. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Vajbrau P.S., Zh. Angst, Myuller H.-Yu. Klinicheskie rekomendacii Vsemirnoj federacii obshchestv biologicheskoy psichiatrii po biologicheskoy terapii unipolyarnyh depressivnyh rasstrojstv. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv* 2016; 1: 31–48. (in Russian)
16. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. NICE. 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>