

МОДЕЛЬ «ВЫУЧЕННОЙ БЕСПОМОЩНОСТИ» У КРЫС: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТОВ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Е.А. Вальдман*, В.А. Крайнева, С.О. Котельникова, М.С. Садовский

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Российская Федерация, Москва, Балтийская ул., 8

Модель «выученной беспомощности» (ВБ) у крыс широко используется в наборе тестов для оценки депрессивно-подобного состояния и эффектов антидепрессантов. Модель оценивается как достаточно валидная, но имеющая ограничения по воспроизводимости. В обзоре представлены возможности использования модели для оценки симптомов депрессивно-подобного состояния и отдельных звеньев патогенеза депрессии, эффектов антидепрессантов. Описаны факторы, влияющие на воспроизводимость модели ВБ, наиболее важным из которых является различная чувствительность животных к стрессу. Приведены различные протоколы формирования и тестирования ВБ, используемые в разных исследовательских коллективах. С учетом большого количества вариантов протоколов и получаемых результатов, сравнительный анализ которых затруднен, необходима стандартизация модели ВБ в условиях каждой конкретной лаборатории. Модель ВБ целесообразно использовать в доклинических исследованиях потенциальных препаратов с антидепрессивной активностью.

Ключевые слова: модель «выученной беспомощности», доклинические исследования, антидепрессанты, депрессивно-подобное состояние, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вальдман Е.А., Крайнева В.А., Котельникова С.О., Садовский М.С. Модель «выученной беспомощности» у крыс: возможности и ограничения при оценке депрессивно-подобного состояния и эффектов антидепрессантов. *Биомедицина*. 2021;17(2): 22–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-22-34>

Поступила 01.11.2020

Принята после доработки 11.02.2021

Опубликована 10.06.2021

THE “LEARNED HELPLESSNESS” MODEL IN RATS: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS IN ASSESSING A DEPRESSIVE-LIKE STATE AND EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS

Elena A. Valdman*, Valentina A. Kraineva, Svetlana O. Kotelnikova, Maksim S. Sadovsky

Zakusov State Institute of Pharmacology
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

The “learned helplessness” (LH) model in rats is widely used in a battery of tests to assess depression-like behaviour and the effects of antidepressants. The model is considered to be sufficiently valid, though having some limitations with reproducibility. This review discusses the possibilities of using the model for assessing the symptoms of a depressive-like state and the pathogenesis of depression, as well as the effects of

antidepressants. The factors affecting the reproducibility of the LH model are described, the most important of which is the different sensitivity of animals to stress. Several protocols for the induction and testing of LH, which are used by different research teams, are presented. Due to the difficulty of comparing the results obtained using different LH protocols, LH models should be standardized for use in individual laboratories. LH models are worth using in preclinical studies of potential drugs exhibiting antidepressant activity.

Keywords: “learned helplessness” model, preclinical study, antidepressants, depressive-like behaviour, rats

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: 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>

Submitted 01.11.2020

Revised 11.02.2021

Published 10.06.2021

Введение

Депрессия является гетерогенным заболеванием, характеризуется множеством психологических и психосоциологических проявлений эмоционального, мотивационного, когнитивного дефицита и лежащих в основе их развития нейробиологических изменений при отсутствии специфических биомаркеров. Поэтому моделирование депрессии у животных является сложной задачей. Большинство экспериментальных моделей депрессии основано на воздействии острого или хронического стресса — тест неизбежного плавания», «подвешивания за хвост», «выученная беспомощность», мягкий непредсказуемый стресс, стресс раннего периода жизни, социальная изоляция. Для изучения патогенеза депрессии используются также модели, полученные в результате генетических манипуляций (трансгенные или нокаутные животные), повреждений лимбических структур мозга — удаление обонятельных луковиц [1, 6, 29, 51]. Важной характеристикой экспериментальных моделей является валидность, которая определяет соответствие полученных с их использованием результатов поставленным задачам. При определении адекватности, обоснованности применения экспериментальных моделей депрессии рассматривается их соответствие основ-

ным критериям валидности: возможность оценки симптомов, которые наблюдаются при заболевании у человека — наличная валидность (face validity) [4]; развитие лежащих в основе заболевания патогенетических процессов — конструктивная валидность (construct validity), из которой иногда выделяют этиологическую валидность — провоцирование событиями, которые важны для развития патологии у человека (etiological validity) [4, 15, 54]; возможность коррекции регистрируемых параметров терапевтически эффективными антидепрессантами и отсутствие изменений при применении неэффективных в клинике препаратов — предикторная валидность (predictive validity). Используется также понятие «популяционная валидность», отражающее связь генетических особенностей с развитием у животных определенных симптомов, наблюдаемых при депрессии у людей [4, 15, 27].

Поскольку ни одна из существующих экспериментальных моделей не может полностью соответствовать всем критериям валидности, признана необходимость применения для изучения патогенеза депрессии и доказательства эффективности потенциальных антидепрессантов нескольких моделей депрессивно-подобного состояния с учетом возможностей и ограничений каждой из них [10, 13, 14].

Модель «выученной беспомощности»

Одной из часто используемых стресс-индуцированных моделей депрессии является модель «выученной беспомощности» (ВБ). ВБ формируется в результате предъявления неконтролируемого авersive стимула, к которому животное не может приспособиться, избежать или предсказать его появление [4, 33, 55, 56]. Состояние ВБ изучается в экспериментах на животных уже более 50-ти лет. Первые эксперименты были выполнены Seligman на собаках. Животных помещали в закрытые камеры, где они получали электрошоковое раздражение лап. На следующий день проводили тестирование в установке, где было возможно избежать воздействия током, перепрыгнув через барьер. Однако более 60% животных не предпринимали никаких попыток переместиться в безопасный отсек, у них формировался фенотип выученной беспомощности [30]. Позже модель была адаптирована для грызунов [37]. Моделирование ВБ возможно как у крыс, так и у мышей, однако количество протоколов, основанных на использовании крыс в качестве объекта исследования, значительно больше, как и спектр регистрируемых признаков депрессивно-подобного состояния и соответствующих нейробиологических нарушений [3, 42, 48]. Следует отметить, что интерес к данной модели в последние годы резко возрос, что подтверждается значительным ростом количества публикаций [57].

Наиболее часто используются варианты модели с применением электрошокового раздражения лап или хвоста животных для выработки состояния ВБ с последующей оценкой депрессивно-подобного поведения в установке активного избегания. В условиях, дающих возможность избежать ударов тока, животные, у которых выработалась ВБ, либо вовсе отказываются от избегания, либо делают это со значительной задержкой. Модель ВБ оцени-

вается как имеющая достаточно высокую валидность [4, 14, 33].

Соответствие модели «выученной беспомощности» основным критериям валидности

Возможности оценки симптомов депрессии

Модель ВБ позволяет оценить входящее в симптомокомплекс депрессии состояние беспомощности, когда человек не пытается улучшить свое самочувствие, избежать отрицательных воздействий при наличии такой возможности, развивающееся в результате неконтролируемых негативных событий [48, 57]. Одним из главных преимуществ модели является когнитивная составляющая, основанная на индивидуальной интерпретации негативных событий как неконтролируемых [51]. Кроме состояния беспомощности модель позволяет регистрировать ряд других симптомов, которые хорошо коррелируют с таковыми при развитии заболевания у людей. Один из главных симптомов депрессии — ангедония — у крыс с ВБ проявляется снижением потребления раствора сахарозы [46]. У животных с ВБ установлено снижение массы тела, проявления симптомов апатии, нарушения сна, снижение либидо, ассоциативно-когнитивный дефицит [16]. На модели ВБ показаны изменения структуры сна, представленности эпизодов сна с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement, REM), характерные для эндогенной депрессии [7], увеличение времени иммобильности в тесте вынужденного плавания [52], снижение социального взаимодействия в условиях новизны [41].

Анализ литературных данных позволяет заключить, что депрессивно-подобное состояние, формируемое у крыс в модели ВБ, включает достаточно широкий спектр симптомов депрессии, которые можно регистрировать, что подтверждает соответствие модели критерию наличной валидности (face validity) [4].

Возможности изучения патогенеза депрессии

Короткое воздействие аверсивного стимула, возможно, не вполне соответствует причинам, приводящим к развитию депрессии у человека, однако фактор неконтролируемости стресса играет ключевую роль и отражает реакцию на стресс, приводящую к развитию депрессии у человека. Подтверждением адекватности модели является развитие нейрохимических и молекулярных нарушений, лежащих в основе патогенеза депрессии. В модели ВБ показано изменение уровня кортикостерона в плазме крови [12]. Получены данные об увеличении активации микроглии в гиппокампе крыс с ВБ и возможность коррекции функций микроглии антидепрессантом имипрамином, что соответствует представлениям о роли нейровоспаления в патогенезе депрессии [19]. У животных с ВБ установлены изменения экспрессии белков, участвующих в процессах нейропластичности — синапсина 1, связанного с ростом белка-43 (growth-associated protein-43) и ассоциированного с микротрубочками белка-2 (microtubule-associated protein-2) [20]. В модификациях модели ВБ выявлено изменение содержания и экспрессии генов нейротрофических факторов, в частности, мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF), в разных структурах мозга [8, 42]. С использованием модели ВБ изучается роль меланин-концентрирующего гормона (МСН) в развитии депрессии и эффекты антагонистов рецепторов 1МСН как нового класса потенциальных антидепрессантов [50], ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ингибиторов АПФ [25]. Модель ВБ используется в современных исследованиях роли микробиоты кишечника в развитии депрессивных расстройств. Получены данные о более высокой предрасположенности к разви-

тию состояния ВБ у крыс с нарушением состава микробиоты [59].

Таким образом, модель ВБ позволяет изучать отдельные звенья патогенеза депрессии и отвечает критерию конструктивной валидности.

Возможности оценки эффектов антидепрессантов

Преимуществом модели ВБ является то, что животные демонстрируют депрессивно-подобные симптомы, сходные с началом депрессии у человека, что позволяет оценить быстрый эффект антидепрессантов. На модели ВБ доказана эффективность трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [24, 58], агонистов серотониновых рецепторов [21], ингибиторов МАО, электрошокового воздействия [36, 38], кетамина [40], агомелатина [9]. Применение в течение нескольких дней после выработки ВБ трициклических антидепрессантов (имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, нортриптидин, доксепин), атипичных антидепрессантов (иприндол, миансерин), ингибиторов МАО (ипрониазид, паргалин) устраняло состояние ВБ, такой же эффект оказывало электросудорожное воздействие. В этом же исследовании установлено, что введение анксиолитиков (диазепам, лоразепам, хлордиазепоксид), нейролептиков (галоперидол, хлорпромазин), психостимуляторов (амфетамин, кофеин), фенотарбита, этанола неэффективно в отношении устранения состояния ВБ [38]. Показано, что эффект некоторых антидепрессантов лучше проявляется в методике ВБ, чем в тесте вынужденного плавания по Порсолту [43].

Предикторная валидность модели ВБ подтверждена во многих исследованиях, показаны эффекты ряда широко используемых в клинике антидепрессантов и неэффективность препаратов, не имеющих антидепрессивной активности.

Возможности оценки генетической предрасположенности к развитию депрессии

Модель ВБ позволяет оценивать генетические варианты депрессивно-подобного поведения. Созданы линии крыс, у которых ВБ обусловлена генетически и проявляется без предшествующей выработки, — cLH (congenitally learned helpless) [16, 55].

Однако использование таких линий не всегда отвечает критериям валидности модели. Так, показано, что у крыс линии cLH отсутствует чувствительность к антидепрессантам, в ответ на острое стрессовое воздействие повышается уровень кортикостерона, но при этом не происходит изменений экспрессии BDNF, в отличие от cNLH (noncongenitally learned helpless) и Sprague-Dawley. Это позволяет предполагать, что у cLH утрачена способность к нейропластичности [47]. Создание моделей крыс с ВБ, демонстрирующих без процедуры выработки сходные с наблюдаемыми у человека при депрессии неврологические и поведенческие проявления, занимает годы, а поддержание чистоты таких линий достаточно сложно. Поэтому чаще используются коммерчески доступные линии крыс, наиболее предрасположенных к развитию ВБ, что в большей степени отвечает критериям этиологической валидности [14].

Ограничения применения модели ВБ

Различия в чувствительности животных к выработке состояния ВБ

Неодинаковая чувствительность животных к условиям формирования состояния ВБ создает ограничения для применения модели. Есть данные, что различия могут быть даже внутри одного стока, что соответствует наличию индивидуальных различий при развитии депрессии у человека, но ограничивает воспроизводимость методики [53].

Сравнительные исследования предрасположенности крыс к выработке ВБ ведутся более 30-ти лет. В 1986 г. опубликовано исследование, в котором сравнивались результаты выработки ВБ в разных стоках аутбредных крыс самцов и у разных линий крыс. Оказалось, что аутбредные крысы Holtzman Sprague-Dawley, полученные из двух разных питомников, значительно отличаются по предрасположенности к выработке ВБ — от практически отсутствия (Sasco), до самой высокой степени — 55% (Charles River). Нечувствительность к выработке ВБ была показана у крыс линий Lewis, Brown Norway, Fisher; средняя чувствительность — линий Harlan SD и Buffalo (28% и 33%), высокая — Wistar Kyoto Holtzman (53%). При этом каких-либо различий в поведении животных контрольных групп не выявлено. Авторы указали, что в литературе публикуются обычно только высокие результаты по выработке ВБ у крыс — от 50-ти до 80%, что не отражает реальную картину воспроизводимости этой методики [53].

Значительные различия в предрасположенности к выработке ВБ описаны в сравнительном исследовании линий Holtzman, Long Evans и Sprague-Dawley. Показано, что у крыс линии Holtzman отмечается даже спонтанная ВБ, без обучения, причем такая повышенная предрасположенность выявлена только у самцов. Гендерные различия связывают с более высокой активностью самок [31].

Повышенная исследовательская активность в условиях новизны рассматривается в качестве предиктора развития ВБ, при этом повышение двигательной активности при повторной посадке в «открытое поле», напротив, коррелирует с низкой предрасположенностью к развитию ВБ [5, 32]. Получены и противоположные данные, указывающие, что неофобия коррелирует с повышенной чувствительностью к неизбежному стрессу и формированию ВБ [26].

В нашем исследовании, выполненном на белых беспородных крысах-самцах, предварительно разделенных по активности в «открытом поле», была показана предрасположенность к формированию депрессивно-подобного состояния ВБ у низкоактивных крыс [2].

Длительность сохранения состояния ВБ

Ограничением применения модели ВБ для оценки эффектов антидепрессантов считается непродолжительное сохранение депрессивно-подобного состояния [13].

Многие антидепрессанты оказывают быстрые нейрохимические эффекты, в частности, вызывают изменение уровня моноаминов, но клинические проявления обычно удается заметить только после нескольких недель или месяцев лечения, как и изменения нейропластичности. Тем не менее, на модели ВБ показан эффект фибансерина после однократного введения перед тестированием [11]; кетамина — через 24 ч и через 5 дней после однократного введения [40]; эффекты ингибитора МАО А (паргилина), ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетина, пароксетина) и трициклического антидепрессанта (дезипрамина) зарегистрированы после 3-х дней введения [58]. Получены результаты, указывающие на то, что однократное предъявление неизбежного стрессорного воздействия приводит к длительным изменениям поведения и нарушениям регуляции гипоталамо-гипофизарной системы. Сохранение депрессивно-подобного состояния и соответствующих ему нейрохимических изменений в течение 7-ми дней описано при оценке антидепрессивного эффекта дезипрамина. Препарат вводили за 6 дней до выработки ВБ и 6 дней до тестирования [12]. В другом исследовании по оценке возможностей методики получены данные о сохранении состояния ВБ на 7-й и 14-й день [58]. Показано еще более длительное сохранение ВБ, до 21 дня, и возмож-

ность оценки эффектов антидепрессантов при хроническом введении [44]. В нашем исследовании у низкоактивных крыс депрессивно-подобное состояние после выработки ВБ сохранялось 16 дней [2].

Таким образом, при использовании определенного протокола исследования возможно сохранение состояния ВБ, позволяющее проводить оценку эффектов длительного введения антидепрессантов.

Варианты протоколов моделирования ВБ

Получаемые в разных научных коллективах противоречивые данные о проценте животных, у которых формируется ВБ, и сроках сохранения депрессивно-подобного состояния способствовали развитию исследований, направленных на повышение воспроизводимости модели [26, 28, 49]. В ранних исследованиях на собаках было показано, что 63% животных после предъявления неизбежного стимула через 24 ч не избегают аверсивный стимул при наличии такой возможности [30]. Для крыс описаны колебания процента животных, у которых вырабатывается ВБ, от 12,5 до 85% [28]. Такой разброс может быть обусловлен использованием не только разных линий животных, но и модификаций методики.

Ряд исследователей при формировании ВБ используют электроболевое раздражение хвоста, а тестирование проводят в установках «шатл-бокс» [22]. Выработка ВБ может также производиться либо в специальных камерах [18, 58], либо в установке «шатл-бокс», с закрытой перегородкой между отсеками [44].

При оценке длительности сохранения состояния ВБ показано, что использование одной и той же установки для выработки и тестирования способствует более продолжительному сохранению ВБ [23, 44].

Существуют различия в дизайне эксперимента. В триадном дизайне используют три группы: на этапе обучения одна группа получает аверсивный стимул с возможно-

стью избегания, сопряженная с ней группа (yoked group) получает такой же стимул, но без возможности избегания, и группа животных, которых только помещают в установку без тока. В двойном дизайне группа с возможностью избегания при формировании ВБ не включается. В этих исследованиях показано, что именно невозможность контролировать аверсивный стимул является решающим фактором развития ВБ. У животных из сопряженной группы более выражено состояние ВБ, и только у них показаны изменения содержания BDNF, характеризующие развитие депрессии [9].

При тестировании в установке «шатл-бокс» применяются различные протоколы прекращения тока: животные могут выключить ток при переходе в другой отсек (fixed ratio 1, FR1) или при повторном переходе (fixed ratio 2, FR2) [11, 28, 42]; при нажатии на педаль [34, 38, 49], поместить нос в отверстие [35], удару током может предшествовать звуковой или световой сигнал [11, 21, 35]. Определена значимость сложности процедуры прекращения тока при тестировании: так, при FR1 протоколом установлен более высокий латентный период перехода в безопасный отсек, когда животное должно было не перебежать в открытую дверцу, а перепрыгнуть через барьер. Более сложный протокол тестирования FR2 дает возможность выявить большее количество животных с ВБ [11, 44]. Показано, что усложнение алгоритма избегания тока при тестировании позволяет регистрировать состояние ВБ через 14 и даже 28 дней после выработки [18].

Разные результаты при выработке ВБ у крыс инициировали изучение влияния параметров неизбежного тока при обучении. Сравнительная оценка воздействия током разной силы (1,6 мА, 1,8 мА и 2 мА) при выработке ВБ в установке «шатл-бокс» показала, что только применение тока 1,8 мА приводит к достоверному

увеличению количества отказов от перемещения в безопасный отсек в тестовой сессии, которую проводили через 24 ч. Эту же силу тока авторы использовали для оценки эффектов предварительного повторного введения антидепрессантов [43]. Большинство исследователей считает, что применение большой силы тока с малой долей вероятности имитирует события, лежащие в основе развития депрессии, к тому же эффект от такого воздействия не сохраняется дольше двух-трех дней. Для выработки ВБ используется ток 0,65–1,5 мА, воздействие которого вызывает менее выраженные, но более продолжительные нарушения поведения [39, 42, 44, 56]. Получены данные о равной эффективности тока 0,5, 0,75 и 1,0 мА при выработке ВБ [31].

Исследования по повышению длительности сохранения депрессивно-подобного состояния показали, что в вариантах методики, когда сила тока при тестировании была ниже, чем при выработке, — 0,8 мА и 0,65 мА, соответственно, состояние ВБ регистрировалось до 21-го дня. Повышение силы тока до 1,2 мА при тестировании сокращало количество животных, у которых выявлялась ВБ [44].

Следует отметить, что в вариантах методики различаются продолжительность и критерии выработки в ВБ. Чаще оценивается количество отказов от перемещения в безопасный отсек при подаче тока [11, 44]. Например, выработку ВБ у животных проводили в течение трех дней, подвергая 20-ти ударам током силой 0,9 мА. На третий день при тестировании использовали критерий — более 10-ти отказов из 20-ти попыток [45]. Некоторые авторы устанавливают критерий развития ВБ — больше 25-ти отказов [39] или более 20-ти отказов из 30-ти попыток [19], и берут в дальнейшие эксперименты только крыс с ВБ, у которых в последующих тестированиях фиксируют средний латентный период избегания пере-

хода в безопасный отсек. Есть протоколы с критерием более 10-ти из 15-ти попыток и с альтернативным критерием — латентный период более 20 с после подачи тока, при доказанной равной значимости обоих критериев [49]. Другие исследователи регистрируют только латентный период избегания и оценивают влияние изучаемых препаратов на этот показатель у всех животных в группе, без отбора при первом тестировании [35, 38, 43]. Интересное исследование проведено по оценке информативности поведения при каждом предъявлении тока во время тестирования. На линиях крыс с генетически обусловленной ВБ и устойчивых к ВБ — congenitally helpness (cLH) и nonhelpness (cNLH), а также аутистических показано, что чувствительность теста можно повысить, оценивая поведение только в 4-х — 10-ти предъявлениях тока при тестировании. При первых трех попытках у всех групп отмечается повышенная двигательная активность, ажитация и частые случайные нажатия на педаль, а в попытках 11–15 элементы обучения сглаживают различия между группами [34]. В других работах критерием ВБ определены более 5-ти отказов из последних 10-ти предъявлений [17, 24, 38].

Таким образом, для формирования и оценки состояния ВБ у крыс использу-

ется большое количество различных протоколов, что в определенной степени обусловлено сложностями воспроизведения модели. Используются разные линии крыс, параметры тока при выработке и тестировании, различаются критерии оценки состояния ВБ. Некоторые варианты протоколов ВБ представлены в таблице.

Заключение

Модель ВБ у крыс позволяет регистрировать развитие депрессивно-подобного состояния и лежащих в его основе патогенетических процессов, оценивать эффективность антидепрессантов. С учетом большого количества вариантов протоколов и получаемых неоднозначных результатов необходима стандартизация модели ВБ в условиях каждой конкретной лаборатории. При выработке состояния ВБ и при тестировании эксперимент оптимально проводить в одной установке, не применяя электрический ток высокой интенсивности для выработки, тем более, для тестирования ВБ. Следует использовать животных с наибольшей предрасположенностью к формированию ВБ.

Модель ВБ целесообразно включать в комплекс методов доклинического исследования новых потенциальных препаратов с антидепрессивной активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;2:14–19. [Garibova T.L., Krayneva V.A., Voronina T.A. Povedencheskiye eksperimental'nyye modeli depressii [Animal models of depression]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;2:14–19. (In Russian)].
2. Котельникова С.О., Садовский М.С., Крайнева В.А., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Оценка предрасположенности беспородных белых крыс к формированию депрессивно-подобного состояния выученной беспомощности. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2020;170(8):183–187. [Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S., Krayneva V.A., Valdman E.A., Seredenin S.B. Otsenka predispolozhenosti besporodnykh belykh krys k formirovaniyu depressivno-podobnogo sostoyaniya vyuchennoy bespomoshchnosti [Assessment of the predisposition of outbred white rats to the formation of a depressive-like state of learned helplessness]. *Bull. Eksp. Biol. and Med.* 2020;170(8):183–187. (In Russian). DOI: 10.1007/s10517-020-05036-9.
3. Русаков Д.Ю., Вальдман А.В. Анализ острого и хронического эффекта антидепрессантов на модели депрессии поведения (“learned helplessness”) у мышей. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 1983;96(11):62–64. [Rusakov D.Yu., Val'dman A.V. Analiz ostrogo i khronicheskogo effekta antidepressantov na modeli depressii povedeniya (“learned helplessness”) u myshy [Analysis of acute and chronic effects of anti-

Таблица. Варианты протоколов формирования и тестирования состояния выученной беспомощности у крыс
Table. Variants of protocols for the formation and testing of learned helplessness in rats

Линия крыс	Выработка ВБ			Тестирование ВБ			Источ-ник
	Ток (мА) / кол-во ударов / дней	Контроль	Звук / свет	Дни после выработки	Сила тока (мА)	Протокол (условный стимул (с) / ток (с) / кол-во попыток)	
Sprague Dawley	2,0/80/1	Без тока	нет	1, 7, 14	1,3	Звук (5)/45/20	Латентный период перехода в FR2 протоколе, более 20 с — escape deficit, 45 с — отказ (escape failure) [28]
Wistar	1,2/60/1	Без тока	нет	4	0,8	Свет (6)/15/25	Количество отказов от перехода в ка-ждой попытке, только в FR2 протоколе [11]
Wistar	1,0/60/1	Без тока	свет	1, 2	1,0	Нет/30 /30	Латентный период до избегания тока [35]
Sprague Dawley	0,7/20/1	Без тока	нет	5	0,8	Свет/40/15	Латентный период до избегания тока [38]
Sprague Dawley	0,8/40/1	Без тока	свет	1	0,8	Свет/60/15	Количество отказов от избегания тока [49]
Sprague Dawley	0,65/30/2	Без тока	нет	1, 4, 8	0,65	Звук (3)/30/30	Количество отказов от перехода. Критерий ВБ — более 25 отказов из 30 предъявлений [39]
Sprague Dawley	0,65/30/2	Без тока	нет	1	0,65	Звук (3)/30/30	Количество отказов от перехода. Критерий ВБ — более 20 отказов из 30 предъявлений [19]
Wistar	1,2/120/1	Без тока	нет	2, 7, 14	1,0	Свет (5)/10/30	Количество отказов от перехода [58]
Wistar	0,8/60/1	Без тока	нет	2, 3, 4	0,8	Звук (3)/3/30	Количество отказов от перехода [21]
Wistar	0,8/60/1	Без тока	нет	3, 4, 5	0,8	Свет (3)/3/30	Количество отказов от перехода [26]
Wistar	0,8/60/1	Без тока	нет	3, 4, 5	0,8	Свет (3)/3/30	Количество отказов от перехода [9]
Sprague Dawley	0,8/60/1	Без тока (2 дня)	звук	1, 9	0,8	Звук (3)/10/15	Количество отказов от перехода [17]
Wistar	0,9/60/1	Без тока	нет	3, 4, 5	0,7	Звук/свет (10)/20	Количество отказов от перехода. Критерий ВБ — более 10 отказов из 20 предъявлений [45]
Wistar	0,8/40/1	Без тока	нет	1	0,6	Звук (5)/10/30	Количество отказов от перехода [50]

Продолжение таблицы

Линия крыс	Выработка ВБ			Тестирование ВБ			Регистрируемые параметры	Источник
	Ток (мА) / кол-во ударов / дней	Контроль	Звук / свет	Дни после выработки	Сила тока (мА)	Протокол (условный стимул (с) / ток (с) / кол-во попыток)		
Sprague Dawley	0,8/100/4	Триадный дизайн*	нет	7	0,8	Звук (6)/30/30	Тестирование в течение 6 дней. Анализ уровня BDNF: анализ поведения только при выработке	[42]
Sprague Dawley	0,8/60/1	Триадный дизайн*	нет	6, 12, 21	0,65	Нет/30/30	Переход в безопасный отсек Первые 5 — переход в другой отсек (FR1); следующие 25 — дважды перейти для прекращения тока и света (FR2)	[44]
Белые беспородные	0,65/30/2	Без тока	нет	3, 14, 21	0,65	Нет/30/30	Переход в безопасный отсек Количество отказов от перехода. Критерий ВБ — более 25 отказов из 30 предъявлений. Оценка сохранения ВБ и в тесте Порсопта	[2]

Примечание: * — в триадном дизайне используются две контрольные группы (без тока и группа с возможностью избегания тока).
Note: * — in the triad design, two control groups are used (without current and a group with the possibility of avoiding current).

- depressive agents in a learned helplessness model in mice. *Bull. Eksp. Biol. and Med.* 1983;96(11):62–64. (In Russian)].
4. Ушакова В.М., Горлова А.В., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Павлов Д.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Экспериментальные модели депрессивного состояния. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2019;2(69):230–247. [Ushakova V.M., Gorlova A.V., Zubkov Ye.A., Morozova A.Yu., Zorkina Ya.A., Pavlov D.A., Inozemtsev A.N., Chekhonin V.P. Eksperimental'nyye modeli depressivnogo sostoyaniya [Experimental models of the depressive state]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova [J. of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov]*. 2019;2(69):230–247. (In Russian)].
 5. Шалыпина В.Г., Ракицкая В.В., Петрова Е.И. Роль кортикотропин-рилизинг гормона в нарушениях поведения после неизбежного стресса у активных и пассивных крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2005;55(2):241–246. [Shalyapina V.G., Rakitskaya V.V., Petrova E.I. Rol' kortikotropin-rilizing gormona v narusheniyakh povedeniya posle neizbegaemogo stressa u aktivnykh i passivnykh krysy [The role of corticotropin-releasing hormone in behavior disorders after unavoidable stress in active and passive rats]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova [J. of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov]*. 2005;55(2):241–246. (In Russian)].
 6. 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;1:61–77. [Yauzina N.A., Komleva Yu.K., Salmina A.B., Petrova M.M., Morozova G.A., Malinovskaya N.A., Gertsog G.E. Sovremennyye eksperimental'nyye modeli depressii [Modern experimental models of depression. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2013;1:61–77. (In Russian)].
 7. Adrien J., Christine Dugovic C., Martin P. Sleep-wakefulness patterns in the helpless rat. *Physiology & Behavior.* 1991;49(2):257–262. DOI: 10.1016/0031-9384(91)90041-L.
 8. Arakawa S., Shirayama Y., Fujita Y., Ishima T., Horio M., Muneoka K., Iyo M., Hashimoto K. Minocycline produced antidepressant-like effects on the learned helplessness rats with alterations in levels of monoamine in the amygdala and no changes in BDNF levels in the hippocampus at baseline. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012;100(3):601–606. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.09.008.
 9. Bertaina-Angladea V., Drieu la Rochellea C., Boyerb P.A., Moeae E. Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model. *Behavioural Pharmacology.* 2006;17:703–713. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3280116e5c.
 10. Berton O., Nestler E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7:137–151. DOI: 10.1038/nrn1846.
 11. Borsini F., Cesana R. Mechanism of action of flibanserin in the learned helplessness paradigm in rats. *European J. of Pharmacology.* 2001;433(1):81–89. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01495-9.
 12. Centeno V.A., Voloshin M. Chronic treatment with desipramine: effect on endocrine and behavioral responses induced by inescapable stress. *Physiology and Behavior.* 1997;62(4):939–944. DOI: 10.1016/s0031-9384(97)00255-2.
 13. Cryan J.F., Markou A., Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2002;23(5):238–245. DOI: 10.1016/s0165-6147(02)02017-5.
 14. Czéh B., Fuchs E., Wiborg O., Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016;4(64):293–310. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.04.004.
 15. Hao Y., Ge H., Sun M., Gao Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4827. DOI:10.3390/ijms20194827.
 16. Henn F.A., Vollmayr B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2005;29:799–804. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.019.
 17. Ho Y.C., Wang S. Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior. *Neuroscience.* 2010;171(1):153–161. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.062.
 18. Hunziker M.H.L., Santos C.V. Learned helplessness: Effects of response requirement and interval between treatment and testing. *Behavioural Processes.* 2007;76:183–191. DOI: 10.1016/j.beproc.2007.02.012.
 19. Iwata M., Ishida H., Kaneko K., Shirayama Y. Learned helplessness activates hippocampal microglia in rats: A potential target for the antidepressant imipramine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 2016;150:138–146. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.10.005.
 20. Iwata M., Shirayama Y., Ishida H., Kawahara R. Hippocampal synapsin I, growth-associated protein-43, and microtubule-associated protein-2 immunoreactivity in learned helplessness rats and antidepressant-treated rats. *Neuroscience.* 2006;14:1301–1313. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.04.060.
 21. MacSweeney C.P., Lesourd M., Gandon J.M. Antidepressant-like effects of alnespirone (S 20499) in the learned helplessness test in rats. *European Journal of Pharmacology.* 1998;345:133–137. DOI: 10.1016/S0014-2999(97)01611-7.
 22. Maier S.F. Exposure to the Stressor Environment Prevents the Temporal Dissipation of Behavioral Depression/

- Learned Helplessness. *Biol. Psychiatry*. 2001;49:763–773. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01095-7.
23. Maier S.F., Watkins L.R. Stressor controllability and learned helplessness: the role of the dorsal raphe nucleus, serotonin and corticotropin-releasing factor. *Neurosci. Behav. Rev.* 2005;29:829e841. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.021.
24. Malberg J.E., Duman R.S. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1562–1571. DOI:10.1038/sj.npp.1300234.
25. Martin P., Massol J., Scalbert E., Puech A.J. Involvement of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of helpless behavior evoked by perindopril in rats. *European Journal of Pharmacology*. 1990;187:165–170.
26. Minor T.R., Dess N.K., Ben-David E., Chang W.C. Individual Differences in Vulnerability to Inescapable Shock in Rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. 1994;20(4):402–412.
27. Mitchell P.J., Redfern P.H. Animal Models of Depressive Illness: The Importance of Chronic Drug Treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11:171–203. DOI: 10.2174/1381612053382250.
28. Musty R.E., Jordan M.P., Lenox R.H. Criterion for learned helplessness in the rat: A redefinition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1990;36:739–744. DOI: 10.1016/0091-3057(90)90070-x.
29. O’Leary O.F., Cryan J.F. Towards translational rodent models of depression. *Cell Tissue Res*. 2013;354(1):141–153. DOI: 10.1007/s00441-013-1587-9.
30. Overmier J.B., Seligman M.E. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J. of Comparative Physiological Psychology*. 1967;63(1):28–33. DOI: 10.1037/h0024166.
31. Padilla E., Barrett D., Gonzalez-Lima F. Strain, sex, and open-field behavior: Factors underlying the genetic susceptibility to helplessness. *Behav. Brain Res*. 2009;201(2):257–264. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.02.019.
32. Padilla E., Shumake J., Barrett D.W., Holmes G., Sheridan E.C., Gonzales-Lima F. Novelty-evoked activity in open-field predicts susceptibility to helpless behavior. *Physiology and Behavior*. 2010;101(5):746–754. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.08.017.
33. Pryce C.R., Azzinnari D., Spinelli S., Seifritz E., Tegethoff M., Meinschmidt G. Helplessness: A systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;132(3):242–267. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.006.
34. Richter S.H., Sartorius A., Gass P., Vollmayr B. A matter of timing: harm reduction in learned helplessness. *Behavioral and Brain Functions*. 2014;10:41. DOI: 10.1186/1744-9081-10-41.
35. Santos C.V., Gehm T., Hunziker M.H. Learned helplessness in the rat: Effect of response topography in a within-subject design. *Behavioural Processes*. 2011;86(2):178–183. DOI: 10.1016/j.beproc.2010.11.005.
36. Sartorius A., Vollmayr B., Neumann-Haefelin C., Ende G., Hoehn M., Henn F.A. Specific creatinine rise in learned helplessness induced by electroconvulsive shock treatment. *NeuroReport*. 2003;14:2199–2201. DOI: 10.1097/00001756-200312020-00013.
37. Seligman M.E., Beagley G. Learned helplessness in the rat. *Journal of Comparative Physiological Psychology*. 1975;88(2):534–541. DOI: 10.1037/h0076430.
38. Sherman A.D., Sacquitne J.L., Petty F. Specificity of the learned helplessness model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982;16:449–454. DOI: 10.1016/0091-3057(82)90451-8.
39. Shirayama Y., Hashimoto K. Effects of a single bilateral infusion of R-ketamine in the rat brain regions of a learned helplessness model of depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017;267(2):177–182. DOI: 10.1007/s00406-016-0718-1.
40. Shirayama Y., Hashimoto K. Lack of Antidepressant Effects of (2R,6R)-Hydroxynorketamine in a Rat Learned Helplessness Model: Comparison with (R)-Ketamine. *International J. of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(1):84–88. DOI: 10.1093/ijnp/pyx108.
41. Short K.R., Maier S.F. Stressor controllability, social interaction, and benzodiazepine systems. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;45(4):827–835. DOI: 10.1016/0091-3057(93)90128-G.
42. Storaça A., Danielsa S., Zhoub Y., Kalisch B., Parkera L., Rocka E., Limebeera C., Lapointea T., Leria F. A study of limbic brain derived neurotrophic factor gene expression in male Sprague-Dawley rats trained on a learned helplessness task. *Behav. Brain Res*. 2019;376:112174. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112174.
43. Takamori K., Yoshida S., Okuyama S. Availability of learned helplessness test as a model of depression compared to a forced swimming test in rats. *Pharmacology*. 2001;63:147–153. DOI: 10.1159/000056126.
44. Valentine G., Dow A., Banasr M., Pittman B., Duman R. Differential effects of chronic antidepressant treatment on shuttle box escape deficits induced by uncontrollable stress. *Psychopharmacology*. 2008;200:585–596. DOI: 10.1007/s00213-008-1239-z.
45. Velbinger K., De Vry J., Jentzsch K., Eckert A., Henn F., Müller W.E. Acute stress induced modifications of calcium signaling in learned helpless rats. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(4):132–137. DOI: 10.1055/s-2000-11220.
46. Vollmayr B., Bachteler D., Vengeliene V., Gass P., Spanagel R., Henn F. Rats with congenital learned helplessness respond less to sucrose but show no deficits in activity or learning. *Behav. Brain Res*. 2004;150:217–221. DOI: 10.1016/S0166-4328(03)00259-6.
47. Vollmayr B., Faust H.S., Lewicka S., Henn F.A. Brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF) stress re-

- sponse in rats bred for learned helplessness. *Molecular Psychiatry*. 2001;6:471–474.
48. Vollmayr B., Gass P. Learned helplessness: Unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell and Tissue Research*. 2013;354:171–178. DOI: 10.1007/s00441-013-1654-2.
 49. Vollmayr B., Henn F.A. Learned helplessness in the rat: Improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*. 2001;8:1–7. DOI: 10.1016/S1385-299X(01)00067-8.
 50. Urbanavicius J., Fabius S., Roncalho A., Joca S., Tortorolo P., Scorza C. Melanin-concentrating hormone in the Locus Coeruleus aggravates helpless behavior in stressed rats. *Behav. Brain Res*. 2019;18(374):112–120. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112120.
 51. Wang Q., Matthew A., Timberlake I., Prall K., Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2017;77(3):99–109. DOI: /10.1016/j.pnpbp.2017.04.008.
 52. Weiss J.M., Goodman P.A., Losito B.G., Corrigan S., Charry J.M., Bailey W.H. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: Relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Research Reviews*. 1981;3(2):167–205. DOI: 10.1016/0165-0173(81)90005-9.
 53. Wieland S., Boren J.L., Consroe P.F., Martin A. Stock differences in the susceptibility of rats to learned helplessness training. *Life Sciences*. 1986;39:937–944. DOI: 10.1016/0024-3205(86)90376-0.
 54. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*. 1984;83(1):1–16. DOI: 10.1007/BF00427414.
 55. Willner P., Belzung C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology*. 2015;232(19):3473–3495. DOI: 10.1007/s00213-015-4034-7.
 56. Willner P., Mitchell P.J. The validity of animal models of predisposition to depression. *Behavioural Pharmacology*. 2002;13:169–188. DOI: 10.1097/00008877-200205000-00001.
 57. Yina X., Guvena N., Dietisa N. Stress-based animal models of depression: Do we actually know what we are doing? *Brain Research*. 2016;3042:16–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.09.027.
 58. Zazpe A., Artaiz I., Labeaga L., Lucero M.L., Orjales A. Reversal of learned helplessness by selective serotonin reuptake inhibitors in rats is not dependent on 5-HT availability. *Neuropharmacology*. 2007;52:975–984. DOI:10.1016/j.neuropharm.2006.10.014.
 59. Zhang K., Fujita Y., Chang L., Qu Y., Pu Y., Wang S., Shirayama Y., Hashimoto K. Abnormal composition of gut microbiota is associated with resilience versus susceptibility to inescapable electric stress. *Translational Psychiatry*. 2019;9:231. DOI: 10.1038/s41398-019-0571-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вальдман Елена Артуровна*, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;
e-mail: evaldman@mail.ru

Elena A. Valdman, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology;
e-mail: evaldman@mail.ru

Крайнева Валентина Александровна, к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;
e-mail: krayneva@academpharm.ru

Valentina A. Kraineva, Cand. Sci. (Biol.), Zakusov Institute of Pharmacology;
e-mail: krayneva@academpharm.ru

Котельникова Светлана Олеговна, к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;
e-mail: ailantha@mail.ru

Svetlana O. Kotelnikova, Cand. Sci. (Biol.), Zakusov Institute of Pharmacology;
e-mail: ailantha@mail.ru

Садовский Максим Сергеевич, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;
e-mail: sadowskymaxim@yandex.ru

Maksim S. Sadovsky, Zakusov Institute of Pharmacology;
e-mail: sadowskymaxim@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author