

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО КОНФЛИКТА В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

© 2024 г. Н. Н. Кудрявцева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, 199034 Россия

*E-mail: n.n.kudryavtseva@gmail.com

Поступила в редакцию 25.04. 2024 г.

После доработки 18.07.2024 г.

Принята к публикации 19.08.2024 г.

Многолетними исследованиями (1987–2024 гг.) показано, что модель хронического социального конфликта с первоначальным названием “модель сенсорного контакта” может быть использована для моделирования различных патологических состояний, развивающихся у мышей под влиянием хронического социального стресса, что позволяет исследовать нейрофизиологические и нейромолекулярные механизмы на разных стадиях развития болезни, в частности, повышенной тревожности, депрессивноподобного состояния, а также состояния по типу психоза, формирующихся у самцов мышей линии C57BL/6 под влиянием негативного или позитивного социального опыта в агонистических взаимодействиях. В фармакологических исследованиях у мышей с патологической симптоматикой появляется возможность изучать: лечебные и протекторные эффекты препаратов на разных стадиях развития болезни, эффективность лечения, способы предупреждения рецидивов болезни. Модель позволяет разрабатывать подходы к фармакогеномной терапии, а также выявлять периферические маркеры патологических состояний.

Ключевые слова: модель хронического социального конфликта, моделирование психонейропатологий, скрининг психотропных препаратов, мыши.

DOI: 10.31857/S0301179824040027 EDN: ANEUKQ

Модель хронического социального конфликта [17, 19, 72] с первоначальным названием “модель сенсорного контакта” [16, 55, 59] открыла перспективы ее применения в исследовании механизмов агонистического поведения у самцов мышей и моделировании различных патологических состояний, развивающихся у животных под влиянием хронического социального стресса. Модель получила распространение в оригинальной российской версии [17, 19, 72] и в упрощенной и сокращенной модификации модели американских исследователей [52].

Первые исследования были посвящены разработке модели депрессивноподобного состояния у самцов мышей линии C57BL/6 под влиянием хронического социального стресса [62, 66]. В рамках этой же модели появилась возможность изучать патологическое состояние у мышей по типу психоза с признаками аддикции, формируемой под влиянием повторного опыта агрессии в ежедневных агонистических взаимодействиях [56, 57, 60]. Использование мышей других линий также приводило к

изменению социального поведения и, как следствие, к развитию других наследственно обусловленных патологических состояний [7, 15, 54].

В настоящее время модификации модели с аббревиатурой CSDS (chronic social defeat stress) используются в различных лабораториях зарубежья для исследования в основном молекулярных и клеточных изменений в мозге у мышей с развитием депрессивноподобного состояния (по данным PubMed — более 1200 статей). Однако оригинальная версия модели [17, 19, 72] предоставляет много других возможностей и перспектив использования в медико-биологических исследованиях.

ТЕХНИКА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО КОНФЛИКТА

Во всех многолетних исследованиях модель применялась единообразно. В эксперименте используются половозрелые самцы мышей, проживавшие по 8–10 особей в стандартных пластиковых клетках размером 36 × 23 × 12 см — групповые животные

[55, 59, 72]. Оптимальный возраст 2,5 мес. Максимально сходных по массе самцов одной и той же линии из разных клеток попарно помещают в экспериментальные клетки размером $28 \times 14 \times 10$ см, разделенные на два равных отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, позволяющей животным видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга, но предотвращающей физический контакт (условия сенсорного контакта) (рис. 1).

Тестирование поведения начинается через 2–3 дня после адаптации животных к новым условиям содержания и сенсорного знакомства друг с другом. Затем на время тестирования во второй половине дня (13:00–15:00 час) крышку клетки заменяют на прозрачное оргстекло, необходимое для наблюдения за животными, и через 5 мин (период активации и привыкания к новому режиму освещения) перегородку убирают на 10 мин, что приводит к агонистическому взаимодействию между самцами. Проявленный в первых тестах (в течение первых 3х дней) опыт побед или поражений при агрессивных столкновениях с одним и тем же партнером закрепляют в последующем при повторных столкновениях (тестах) с партнером противоположного типа поведения. Для этого после теста побежденного самца помещают в незнакомую клетку на чужую подстилку с другим агрессивным самцом за перегородкой. Самцы, побеждающие в межсамцовых конфронтациях, всегда остаются в своем отсеке. Как правило, перегородку возвращают на место, если интенсивные атаки со стороны агрессивного самца длятся более 3х мин, в некоторых случаях меньше, чтобы не допустить физического повреждения терпящего поражение самца. В результате этих манипуляций формируется группа мышей с агрессивным типом поведения – последовательным

опытом побед в агонистических взаимодействиях (агрессоры, победители), которые в ежедневных тестах демонстрируют выраженную агрессивность, нападая на незнакомого партнера, преследуя и атакуя его. При этом также формируется группа самцов с субмиссивным (подчиненным, подавленным, угнетенным) типом поведения, демонстрирующих позы подчинения или бегство (жертвы, побежденные) в результате приобретения последовательного опыта социальных поражений.

Животные исследовались в различные временные периоды формирования альтернативных типов социального поведения: после 2–3, 10 и 20 тестов-дней (агрессоры Т3, Т10 и Т20 и жертвы Т3, Т10 и Т20 соответственно). Контролем для обеих групп мышей служат самцы мышей без последовательного опыта агонистических взаимодействий, проживающие перед экспериментом по одному в течение 5 дней в индивидуальных клетках для снятия эффектов группового содержания животных и для удобства тестирования поведения в различных тестах. В работах были использованы преимущественно мыши линий CBA/Lac и C57BL/6J.

Подробное описание с объяснением этапов методики приводилось в статьях [59, 72] и в монографии “Практика исследования агонистического поведения. Методы, методология, интерпретации” [19].

Психоземональное состояние животных в процессе формирования альтернативных типов социального поведения и эффекты препаратов у самцов мышей исследовали с применением общепризнанных для этих целей поведенческих тестов: 1) тест “перегородка”, оценивающий реакцию самцов друг на друга (коммуникативность), а также уровень агрессивной мотивации и тревожности в зависимости от целей экспериментов [18]; тест приподнятого крестообразного лабиринта [75] для оценки выраженности состояния тревожности; тест Порсолта [78] для оценки уровня депрессивности; тест открытого поля, оценивающий двигательную активность и сопровождающие ее другие формы поведения, и др. Кроме того, изучали особенности социального поведения в парных агонистических взаимодействиях, в частности, исследовали выраженность агрессивности по параметрам – латентное время атаки, количество и длительность атак, враждебное поведение (суммарное время атак, куда входило также преследование, агрессивный груминг и разбрасывание чужой подстилки), угрозы, патологические формы поведения, такие как стереотипии, смещенная активность, гиперактивность и т. д. У самцов мышей, терпящих поражения при агрессивных нападениях партнера, фиксировали избегание, позы активной защиты или полного подчинения, уровень депрессивности, замирание, поведенческий дефицит, сниженную коммуникативность и т. д. Подробное

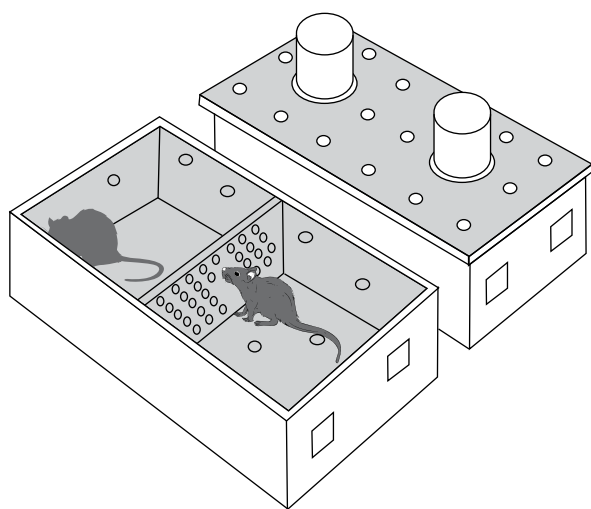


Рис. 1. Экспериментальная клетка в периоды 5-минутной активации (слева) и постоянного проживания (справа).

описание различных форм поведения представлено в публикации [19] и др.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНАЯ СИМПТОМАТИКА И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ У САМЦОВ МЫШЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОВТОРНОГО СОЦИАЛЬНОГО ОПЫТА В АГОНИСТИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ

Повторный опыт агонистических взаимодействий формирует альтернативные типы социального поведения у мышей, победителей и побежденных. Опыт агрессии, сопровождающийся победами, создает позитивный эмоциональный фон, который стимулирует самцов к повторным нападениям. Социальные поражения в межсамцовых конфронтациях вызывают негативные эмоции, постоянную тревогу и страх быть атакованным агрессивным партнером на фоне ожидания неблагоприятного развития событий. Как следствие, победители (агрессоры, агрессивные мыши) и побежденные (жертвы, субмиссивные мыши) демонстрируют в поведенческих тестах различия в эмоциональном поведении, двигательной и исследовательской активности, общительности. У контрастных по поведению социальных групп мышей найдены большие различия в нейрохимической активности мозга [17, 22].

Было также показано, что длительный социальный конфликт ведет к развитию патологических состояний, причем, надо отметить, что у разных линий мышей патологическая симптоматика может отличаться. Так, у самцов мышей линии C57BL/6J длительный опыт социальных поражений, помимо симптомов депрессивности [62, 66], сопровождается развитием иммунопатологии [29]. У депрессивных мышей был выявлен высокий уровень тревожности [1, 8, 61], что позволило предположить и подтвердить развитие у мышей этой линии симптомов смешанного тревожно/депрессивного расстройства. У мышей линии CBA/Lac с генетической предрасположенностью к каталептическим реакциям в условиях стресса наблюдаются спонтанные кататонические и/или каталептические проявления в разных тестах (застывание, замирание, ригидность) [24, 31, 32, 65]. Сравнение изменений у мышей двух линий, находившихся под влиянием хронического социального стресса, позволяло выявлять особенности наследственной предрасположенности к развитию различных психоневрологических расстройств [63]. Сегодня уже можно говорить о многих психосоматических симптомах, которые могут быть сформированы на основе субмиссивного или агрессивного типов поведения у самцов мышей разных линий в условиях

модели хронического социального конфликта [обзор, 64].

Наблюдение за поведением животных в норме (интактное состояние) и после длительного участия в агонистических взаимодействиях позволило сформулировать восемь критериев [57], соответствие которым, по мнению автора, свидетельствовало о появлении признаков патологического состояния у мышей.

В качестве критериев развития патологии были предложены:

- изменение (увеличение или снижение) **длительности** проявления и/или **выраженности** какой-либо поведенческой формы; чрезмерность проявления;
- появление **новых** форм поведения, которые животные не проявляли ранее;
- **неадекватный** поведенческий ответ или физиологическая реакция на определенные социальные стимулы или стимулы окружающей среды; неконтролируемость поведения в некоторых ситуациях;
- **неадаптивность** поведения в предлагаемых условиях или экспериментальной ситуации;
- **генерализация** доминирующих мотиваций;
- длительное **сохранение** (персистентность) изменений в поведении и психоэмоциональном состоянии после прекращения действия психопатогенных факторов среды;
- выраженные и множественные **нейрохимические изменения**, а также **изменение экспрессии генов** в различных структурах головного мозга;
- **соответствие** клинической картины того или иного психоэмоционального или неврологического расстройства, формирующегося у мышей, клинике болезни у людей. Это сходство этиологии, симптоматики, чувствительности к соответствующим препаратам, применяемым для лечения этой болезни, а также нейрохимических изменений, возникающих у животных в сравнительном аспекте с симптоматикой у людей в процессе ее развития. Эти критерии, первоначально предложенные для моделей депрессии [77], могут быть распространены и на другие экспериментальные патологии.

К настоящему времени в соответствии с принятыми критериями развития патологического состояния подтверждены и изучены такие психоэмоциональные нарушения у мышей, как смешанное тревожно-депрессивное расстройство [61, 62, 66], генерализованная тревога, патология агрессивного поведения по типу психоза с признаками аддитивного состояния [56, 57, 60], психогенный иммунодефицит [29].

Смешанное тревожно-депрессивное расстройство

Повышенная тревожность, фобии и депрессия являются широко распространенными психоэмоциональными заболеваниями у людей. Проведенные эксперименты на животных показали, что ежедневный негативный опыт в социальных агонистических взаимодействиях на фоне хронического социального стресса в условиях постоянной угрозы нападения со стороны агрессивного партнера сопровождается драматическими изменениями социального и индивидуального поведения, а также соматического состояния побежденных особей (жертв агрессии), которые сходны по этиологии, симптоматике, лечению и нейрохимическим изменениям в мозге с патологией депрессии у человека [1, 8, 62, 66]. Подробное описание проведенных исследований представлено в обзорах [12, 61]. У животных с депрессивноподобным состоянием были найдены выраженный поведенческий дефицит, индифферентность по отношению к окружающему, депрессивность, генерализованная тревога, ангедония, потеря массы тела, сниженная реакция на стресс, половая дисфункция, нарушение когнитивных функций [1, 8, 61, 66]. При этом антидепрессанты и анксиолитики оказывали терапевтический эффект у таких животных [1, 23, 64]. В качестве патогенного фактора, ведущего к развитию психоэмоционального расстройства, рассматривается хронический эмоциональный, неизбежный социальный стресс, негативные эмоции, хроническая тревога.

В процессе формирования смешанного тревожно-депрессивного расстройства у мышей были обнаружены динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности в отделах мозга, свидетельствующие о гипофункции этих систем у депрессивных животных [1, 8, 61]. Патологическая симптоматика длительно сохранялась после прекращения действия психопатогенного фактора [2], что подтверждает развитие патологии поведения, свидетельствуя о персистентности развившихся патологических состояний.

Патология агрессивного поведения

Модель позволяет формировать агрессивный тип поведения у самцов мышей под влиянием повторного опыта агрессии и побед в агонистических взаимодействиях с терпящим поражение партнером. Ежедневный позитивный опыт агрессии изменяет психоэмоциональное состояние победителей, а также их социальное и индивидуальное поведение в разных ситуациях и ведет к формированию патологии агрессивного поведения [20, 26, 56, 57, 60, 67, 72] по типу психоза, которое сопровождается повышенными нервозностью, раздражительностью и импульсивностью, выраженной тревогой, появлением большого числа стереотипий

и гиперкинетических реакций. У агрессивных самцов развиваются гиперактивность, гиперчувствительность в ответ на воздействие стимулами разной природы, изменяется реакция на боль. Они теряют способность к социальному распознаванию: не отличают самца от самки, нападают на самцов, демонстрирующих полное подчинение, или ювенильных мышей. Некоторые самцы демонстрируют патологическую агрессию, неудержимую злобность и враждебность по отношению к партнеру в любой ситуации. Во всех случаях социальных взаимодействий преобладает агрессивная мотивация. Многочисленными экспериментами подтверждено в соответствии с общепризнанными критериями развитие аддиктивного состояния [обзоры 57, 60]. Показаны активация, в первую очередь, дофаминергических и опиоидергических систем в различных отделах мозга и снижение серотонергической активности.

Психогенный иммунодефицит

У мышей с депрессивноподобным состоянием отмечалось угнетение клеточного и гуморального иммунитета [29, 36, 47, 74]. Это означает, что хронический социальный стресс, формирующий состояние хронической тревоги, ведет к развитию психогенного иммунодефицита [обзор 29], который сопровождается также изменением экспрессии генов канцерогенеза и апоптоза в гипоталамусе депрессивных мышей [51]. Показано также, что процесс метастазирования у этих животных идет активнее, чем у контрольных особей [13, 74].

МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО КОНФЛИКТА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ

1. Сравнение особей с альтернативными типами социального поведения друг с другом и с контролем позволяет дифференцировать **специфические** изменения, характерные для формирования только агрессивного или только субмиссивного типов поведения, от **общих** для обеих форм изменений параметров, обусловленных влиянием социального стресса.

2. Методика позволяет формировать альтернативные формы социального поведения у самцов мышей **одной и той же линии**, которые исходно не различаются существенно по физиологическим, нейрохимическим и поведенческим характеристикам. При сравнении же альтернативных групп мышей разных линий появляется возможность вычленить особенности влияния хронического опыта агонистических взаимодействий на особей с различными наследственно обусловленными свойствами нервной системы.

3. Одним из основных методических преимуществ модели является возможность последовательного изучения **динамической перестройки** нейрохимической активности мозга в зависимости от длительности конфронтационных взаимодействий, а также от выраженности патологического состояния, развивающегося в этих условиях у животных. Другими словами, можно исследовать механизмы развития болезни во времени — от нормы до глубокой патологии.

4. Модель позволяет исследовать **механизмы инверсии** (смены) типа поведения с агрессивного на субмиссивный и, наоборот, при ссаживании двух особей со сходным типом социального поведения. Такие исследования по изучению поведенческих и нейрохимических [22], а также иммунологических [48] показателей проводились и показали их изменение вслед за изменением социального статуса.

5. Новым направлением, предоставляемым моделью хронического социального конфликта, является возможность исследования молекулярных изменений в мозге в рамках фундаментального подхода “От поведения к гену” [30] в дополнение к общепринятому ранее подходу “От гена к поведению”.

6. Показано, что под влиянием хронических социальных взаимодействий у животных изменяется экспрессия многих генов специфично для каждого отдела мозга. Эти данные хорошо вписываются в новое направление “Функциональная нейрогеномика патологических состояний”. Впервые изменение экспрессии генов в отделах мозга было показано методом ПЦР в конце 90-х гг. [37, 38, 49, 50] и подтвердилось позднее [42, 46, 53, 82]. Впоследствии данные также были подтверждены транскриптомным анализом [4, 28, 71, 79, 83]. Показано,

что нейрогеномные изменения могут длительно сохраняться [40, 73, 80], отличаясь по составу генов в разных отделах мозга у животных с разными психоэмоциональными расстройствами.

ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Исследование динамических изменений психоэмоционального состояния и нейрохимической активности в мозге в зависимости от стадии болезни

Наблюдение за поведением животных, участвующих в агонистических взаимодействиях, позволило выделить три критических периода, по прошествии которых различия между контролем и экспериментальными животными проявлялись особенно выражено. Это 2–3 дня агонистических взаимодействий — стадия острого социального стресса, в течение которых формируются альтернативные типы социального поведения; 10 дней агонистических взаимодействий — стадия развивающейся патологии и 20–21 день — стадия развития патологии поведения [2].

Дизайн эксперимента строится таким образом, чтобы исследование контроля и животных, например, после 10 и 21 дней социальных взаимодействий, происходило в один и тот же период (рис. 2) с небольшим сдвигом на исследование животных в поведенческих тестах. Аналогичная схема применяется для исследования эффектов повторного опыта социальных поражений мышей. Исследование поведения в различных тестах проводили, как правило, в одни и те же критические периоды, при условии — один тест в день.



Рис. 2. Экспериментальный дизайн для изучения динамических изменений нейробиологических показателей после повторного опыта агрессии. Сравниваются контрольные самцы без последовательного опыта агонистических взаимодействий (контроль), самцы после 10 и 20 дней ежедневных конфронтаций, в процессе которых самцы демонстрировали агрессию, сопровождавшуюся победами. Сходный дизайн используется для изучения эффектов повторного опыта социальных поражений.

Отслеживание изменений состояния мышей в процессе развития патологии поведения дает возможность выявить динамику развития психоэмоционального расстройства во времени от нормы до глубокой патологии. При этом данные, полученные в разные годы, хорошо воспроизводятся. Наиболее подробно изучено изменение серотонергической активности в различных структурах головного мозга у мышей в процессе формирования смешанного тревожно-депрессивного расстройства. Первоначально исследовали уровень серотонина и его метаболитов, активность ферментов синтеза и разрушения, реакцию на агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов, проводили радиолигандный анализ рецепторов в различных отделах мозга [обзор, 1]. В последние годы с применением транскриптного анализа изучали изменения экспрессии генов, кодирующих белки, вовлеченные в метаболизм серотонина, в отделах мозга мышей с контрастными типами социального поведения [41, 73, 80].

В первых исследованиях было показано, что формирование депрессивноподобного состояния (10-й тест) на фоне выраженной тревоги сопровождается отделоспецифичной активацией серотонергической активности в мозге [обзор, 1]. После 20 тестов и более, когда уже сформировано депрессивноподобное состояние, наблюдается снижение серотонергической активности в некоторых отделах мозга. Можно было предположить, что в ходе лечения, по-видимому, на 10-й тест, необходимо снижать серотонергическую активность, что позволит предотвратить воздействие выраженной тревожности, а на 20-й тест для получения лечебного эффекта — повысить, что и делают антидепрессанты — блокаторы ингибиторов обратного захвата серотонина в синаптической щели, используемые при лечении депрессии у пациентов. В результате этих исследований было выявлено постепенное вовлечение регуляторных звеньев, изменяющихся в ответ на изменения активности серотонергической системы — от ее активации до гипofункции. Исследование динамических изменений нейрохимической активности в мозге в процессе формирования патологии поведения с очевидностью дает возможность предлагать схему лечения в зависимости от выраженности симптоматики.

Исследование способов предотвращения рецидивов заболеваний, возникающих после периодов прекращения агонистических взаимодействий

Сохранение длительных изменений в поведении, психоэмоциональном состоянии и нейрохимической активности, а также экспрессии генов в разных отделах мозга, вовлеченных в патологический процесс после прекращения агонистических взаимодействий, открыло новые перспективы для выявления механизмов развития рецидивов

заболеваний, что не предлагали другие модели патологических состояний у животных. Сравниваются контроль, самцы после 20 дней агонистических взаимодействий с развитием патологического состояния, и самцы после 14-дневного периода, в течение которых агонистические взаимодействия прекращались.

Нужно отметить, что период отсутствия агонистических взаимодействий в течение двух недель интерпретируется по-разному у животных с альтернативным опытом социального поведения из-за разного психоэмоционального сопровождения. У самцов мышей с повторным опытом агрессии, который сопровождается позитивными эмоциями — о чем свидетельствует стремление животных повторить этот тип поведения — этот период назван депривацией, т. е. рассматривается как лишение возможности демонстрировать агрессивное поведение [33, 58, 70]. В то же время у животных с повторным опытом социальных поражений и переживаний негативных эмоций этот период прекращения агонистических взаимодействий рассматривается как период относительного покоя.

В этих экспериментах на 20-й день агонистических взаимодействий проводится видеозапись поведения самцов в обеих группах для того, чтобы быть уверенным, что данные группы агрессоров (или жертв) идентичны по выраженности основных форм поведения. Это позволит считать, что все изменения, которые сохраняются или возникнут после периода прекращения конфронтаций, являются его следствием.

Было показано, что сформированные психоэмоциональные состояния, как правило, сохранялись после периода прекращения агонистических взаимодействий у самцов обеих групп с альтернативными типами социального поведения. Самцы с депрессивноподобным состоянием демонстрировали выраженную тревожность в различных тестах, даже после проживания в течение этого периода с самками во вполне комфортных условиях — при отсутствии угрозы, т. е. присутствия агрессивного самца в соседнем отсеке [2]. У агрессивных самцов также отмечали выраженный уровень тревожности после 20 дней конфронтаций [26, 67]. Кроме того, неоднократно было показано, что у них после периода депривации существенно усиливается агрессивность [33, 57, 58, 60, 70], что являлось одним из основных признаков развития состояний по типу аддикции [60]. Эти эксперименты подтвердили развитие патологических состояний у мышей под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий в соответствии с предложенными критериями. Кроме того, они позволили выявить основные нейротрансмиттерные системы, ответственные за развитие патологии.

В качестве иллюстрации специфики отставленных эффектов влияния агонистических взаимодействий можно привести изменение экспрессии генов, кодирующих белки, вовлеченные в метаболизм серотонина в ядрах шва среднего мозга, в которых расположено скопление тел серотонергических нейронов [46, 82]. Исследовали изменение экспрессии генов *Tph2*, кодирующих триптофангидроксилазу, *Sert* (*Slc6a4*) – серотониновый транспортер, *Maoa* – моноаминоксидазу, и *Htr1a* – серотониновый рецептор 1a.

Одновременно сравнивались: контроль, самцы после 20 дней агонистических взаимодействий, в которых они демонстрировали агрессию, сопровождавшуюся победами, и аналогичная группа агрессивных самцов после 14 дней депривации, в течение которых они были лишены возможности демонстрировать агрессию (перегородку не убирала) (рис.3, А). В аналогичном режиме исследовали последствия хронического социального стресса после периода относительного покоя у самцов мышей с депрессивноподобным состоянием (см. рис. 3, В).

Результаты показали сходные изменения – снижение экспрессии генов у агрессивных и депрессивных животных после 20 дней агонистических взаимодействий [46, 82], что было подтверждено впоследствии аналогичными данными с использованием транскриптомного анализа [71]. Однако после депривации у агрессивных животных экспрессия генов – *Tph2*, *Sert* (*Slc6a4*) и *Maoa* повышается, возвращаясь к контрольному уровню. В то же время у самцов мышей с депрессивноподобным состоянием экспрессия этих же генов не изменяется, оставаясь на уровне значений до периода относительного покоя. Это позволило предполагать, что именно изменения в серотонергической

активности определяют формирование депрессивноподобного состояния.

У самцов мышей с повторным опытом агрессии аналогичная динамика изменений экспрессии генов до и после депривации была выявлена в вентральной тегментальной области, в которой находится скопление дофаминергических нейронов: под влиянием повторного опыта агрессии в этой области увеличивается экспрессия генов *Th* и *Dat1* (*Slc6a3*), кодирующих белки, вовлеченные в работу дофаминергической системы [42] – это тирозингидроксилаза и дофаминовый транспортер (соответственно). Повышенная экспрессия этих генов сохранялась и после периода депривации – двухнедельного отсутствия агонистических взаимодействий.

Эксперименты также показали, что существуют не только опосредованные связи между изменением экспрессии генов в мозге и поведением у животных, но также прямая коррелятивная взаимосвязь между параметрами поведения и экспрессией генов непосредственно в мозге. Так, было показано, что экспрессия гена *Th* в вентральной тегментальной области у самцов с повторным опытом агрессии в течение 20 дней положительно коррелирует с числом и временем атак [42].

Эти и в последующем сходные данные по изменению экспрессии генов до и после депривации в прилежащих ядрах позволили выдвинуть концептуальную парадигму для анализа нейрогенных данных [73] и выявления генов, ответственных в первую очередь за развитие болезни. У агрессивных животных именно гены *Th*, *Drd1*, *Drd2*, *Adra2c*, *Ppp1r1b*, и *Maoa*, кодирующие белки, которые участвуют в работе катехоламинергических

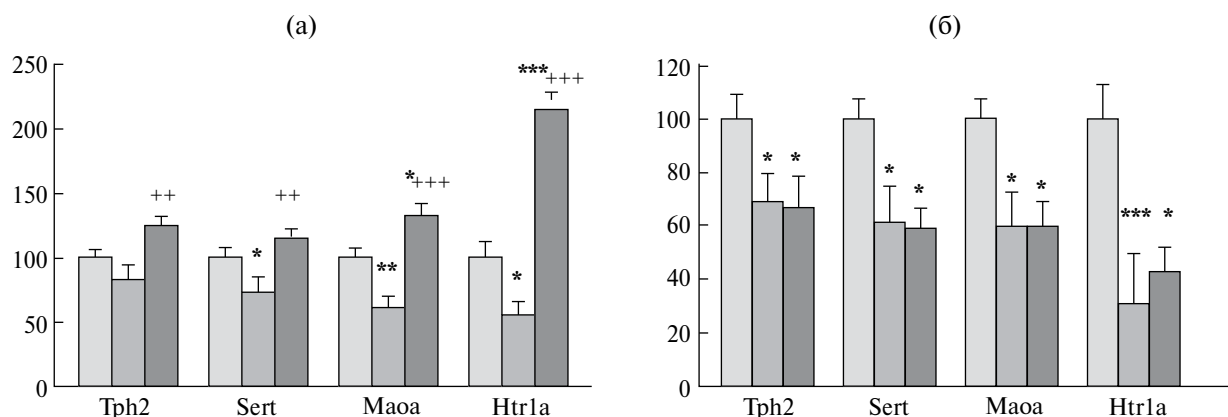


Рис. 3. Уровень экспрессии серотонергических генов *Tph2*, *Sert* (*Slc6a4*), *Maoa*, и *Htr1a* в ядрах шва среднего мозга у контроля (светлые столбики), агрессивных или депрессивных мышей после 20 дней агонистических взаимодействий (серые столбики) и после прекращения агонистических взаимодействий (темные столбики): а – изменения экспрессии генов у самцов с опытом агрессии [82]; б – изменения экспрессии генов у депрессивных самцов [46]. Данные представлены в процентах от среднего уровня у контрольных мышей. * – $P < 0.05$; ** – $P < 0.01$; *** – $P < 0.001$ vs контроль; ++ – $P < 0.01$; +++ – $P < 0.001$.

систем, можно рассматривать ответственными в первую очередь за развитие патологии. Аналогичную динамику продемонстрировали также серотонергические гены *Maoa*, *Htr1a*, *Htr1f*, и *Htr3a*; опиоидергические гены *Oprk1*, *Pdyn*, и *Penk*; и глутаматергические гены *Grid1*, *Grik4*, *Grik5*, *Grin3a*, *Grm2*, *Grm5*, *Grm7*, а также *Gad1*, измененная экспрессия которых под влиянием повторного опыта агрессии не вернулась к контрольному состоянию после двух недель депривации [73]. Для интерпретации молекулярных изменений в мозге при анализе нейрогеномных данных был предложен критерий, соответствию которому может свидетельствовать о развитии патологии поведения: болезнь начинается тогда, когда в измененное состояние вовлекаются специфические гены, характерные для этого заболевания, экспрессия которых не возвращается к норме через две недели после прекращения воздействия психопатогенного фактора.

Поиски периферических маркеров

Возможность формировать патологические состояния у самцов мышей, сходные с таковыми у пациентов, открывает перспективы поиска периферических маркеров соответствующих заболеваний. Ранее, на стадии выраженной депрессии (но не на стадии формирующейся патологии после 10 тестов) было выявлено снижение уровня серотонина в крови у мышей [обзор, 1], позволившее предположить, что этот показатель может быть использован периферическим маркером глубины развития патологии, особенно если иметь в виду, что депрессивноподобное состояние, как было показано, сопровождается сниженной серотонергической активностью в мозге. Это же подтвердили исследования на депрессивных пациентах, у которых предполагали функциональный дефицит серотонина в мозге [85, 86], о чем свидетельствовал сниженный уровень основного метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости [39, 45].

В других исследованиях, проведенных методом масс-спектрометрического анализа [81], было показано, что под влиянием хронического социального стресса повышается уровень амилоидных белков и аполипопротеинов в плазме крови депрессивных мышей, но не мышей с опытом агрессии. Эти изменения сопровождались также повышенным уровнем некоторых белков-серпинов, которые вызывают нарушения, связанные с липидным обменом, воспалением и иммунитетом. В целом можно говорить о сходстве изменений экспрессии этих белков у депрессивных мышей с таковыми у пациентов с болезнью Альцгеймера [76].

Нужно также отметить, что в процессе формирования смешанного тревожно-депрессивного состояния у мышей наблюдались динамические

изменения многих других показателей крови, которые могли бы служить периферическими маркерами глубины развития депрессивной патологии. Так, после 10 тестов у жертв повышается содержание глюкозы в крови [3], что может свидетельствовать об активации процессов гликогенолиза и о поступлении образовавшейся глюкозы в органы, функционирование которых жизненно необходимо при стрессе. Повышается содержание холестерина, а также активность фермента лактатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, которая остается существенно повышенной и на следующей стадии [10, 11]. Происходит изменение лейкоцитарной формулы крови и др. Подробно литературные сведения по поиску периферических маркеров у депрессивных мышей приводятся в обзоре [1].

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА В НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В результате исследований стало очевидным, что длительная активация нейротрансмиттерной системы, вовлекаемой в процесс формирования патологии поведения, на каком-то из ее этапов может отразиться на состоянии рецепторов и привести к их десенситизации. В то же время длительное угнетение системы или выключение ее из процесса регуляции может привести к сенситизации определенных рецепторов. Как следствие, различное состояние рецепторов может обусловить разную поведенческую или физиологическую реакцию на фармакологическое воздействие. Можно предположить, что рецепторы становятся более чувствительными к агонистам, что способно обеспечить повышенную реакцию на препарат, или же может происходить снижение чувствительности определенных рецепторов, что в свою очередь тоже может изменять ответ на препараты.

Дизайн экспериментов, в которых применялось однократное введение агонистов или антагонистов каких-либо рецепторов, позволяет оценить возможное изменение нейрохимической активности мозга в процессе формирования психоэмоциональных расстройств. Для этого интактным мышам (контроль), а также животным, находящимся на разных стадиях развития “болезни”, однократно вводят одни и те же предварительно подобранные дозы агонистов или антагонистов (в зависимости от целей эксперимента) определенного типа рецепторов или препарата, использующегося в клинике. Сравнение эффекта препарата проводят при сопоставлении поведения животных в тестах с введением растворителя. Разный эффект фармакологического воздействия по выраженности или направленности у интактных, агрессивных или субмиссивных животных свидетельствует

об изменении активности нейротрансмиттерной системы, вовлекаемой в формирование альтернативных типов социального поведения и, как следствие, в патогенный процесс.

С помощью этого метода было показано, что разные стадии развития психоэмоционального расстройства у мышей часто характеризуются неодинаковой реакцией на многие препараты, что подтверждает динамические изменения состояния нейрохимической активности мозга [обзор, 1]. В качестве иллюстрации можно описать эффекты диазепама (0.5 мг/кг), который оказывал анксиогенный эффект, оцениваемый в крестообразном приподнятом лабиринте, используемом для оценки тревожности [75], у самцов с небольшим опытом агрессии (три дня), и анксиолитический эффект у самцов с длительным опытом агрессии (20 дней), но при этом диазепам однонаправленно уменьшал общее время враждебного поведения (нападения, угрозы, преследования и т. п.) у самцов обеих групп [25].

Суммируя экспериментальные данные по изучению препаратов разных классов, используемых для купирования агрессивности у людей в клинике, можно сделать общий вывод: при однократном введении эффекты препаратов, таких как: диазепам [25], галоперидол [69], налтрексон [6], буспирон [5], вальпроат [34] — различались у животных с кратковременным и длительным опытом агрессии, поскольку, как предполагалось, их действие накладывались на разное состояние нейрохимической активности в мозге. Практически все препараты оказали антиагрессивный эффект у самцов с небольшим опытом агрессии. У самцов с длительным опытом агрессии галоперидол, налтрексон и буспирон не оказали эффекта, что позволяет предполагать необходимость применения более высоких доз препаратов для купирования агрессии, поскольку у самцов развивалась меньшая чувствительность к воздействию. И лишь диазепам при остром введении снизил агрессивность самцов с длительным повторным опытом агрессии, возможно, за счет своего анксиолитического действия [25]. Вальпроат вызвал токсический эффект у этих животных: они надолго застывали в неподвижной позе [34].

В других исследованиях оценивался уровень коммуникативности у обеих групп животных с альтернативным социальным опытом, по поведенческой реакции на партнера в соседнем отсеке в тесте “перегородка”. Ранее было показано, что у жертв агрессии (субмиссивных самцов) эти показатели коррелируют с показателями в крестообразном приподнятом лабиринте, свидетельствуя о развитии или отсутствии тревожности [обзор 18]. В то же время у агрессивных животных эти же показатели коррелировали с уровнем агрессивности, проявляемой в тесте агонистических взаимодействий, когда

перегородку, разделяющую животных, убирали. В эксперименте вводили селективный агонист каппа-опиоидных рецепторов U-50,488H в различных дозах (рис. 4) [68]. Оказалось, что у контрольных животных препарат снижал поведенческую реакцию на партнера в соседнем отсеке, что свидетельствовало, скорее всего, об анксиогенном эффекте препарата.

У самцов мышей с повторным опытом агрессии было обнаружено отсутствие действия препарата на поведение в этом тесте, что трактовалось как развитие десенситизации каппа-опиоидных рецепторов в ответ на предполагаемую активацию опиоидергических систем мозга под влиянием повторного опыта агрессии и побед [68]. И препарат оказывал анксиолитический эффект у самцов с негативным социальным опытом, которые ранее демонстрировали сниженную коммуникативность.

Интересными оказались полученные факты о том, что десенситизация определенных типов рецепторов, выявленная фармакологическим методом, подтвердилась затем в биохимических исследованиях. В вентральной тегментальной области мозга у агрессивных самцов было обнаружено снижение экспрессии гена, кодирующего каппа-опиоидные рецепторы по отношению к таковому у контрольных животных [53].

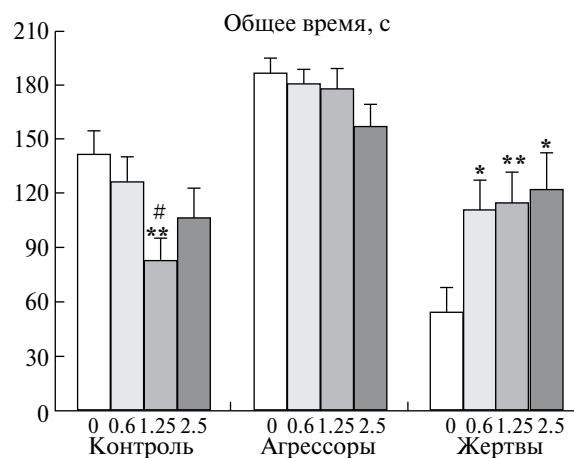


Рис. 4. Различные эффекты острого введения селективного агониста каппа-опиоидных рецепторов U-50,488H (в дозах 0.6, 1.25 и 2.5 мг/кг) у мышей с альтернативными типами социального поведения на коммуникативное поведение контрольных, агрессивных и депрессивных мышей после 10 дней агонистических взаимодействий в тесте “перегородка” [68]: *белые столбцы* — животные, получавшие плацебо; *штрихованные столбцы* — получавшие препарат. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ — по сравнению с животными, получавшими плацебо (растворитель); # $P < 0.05$ — по сравнению с предыдущей дозой препарата.

Однако нужно отметить, что интерпретация результатов может измениться в том случае, если введение тестируемого агониста каких-либо рецепторов не вызывало изменений в поведении у контрольных животных, но при этом оказывало действие у животных с опытом агонистических взаимодействий. В этом случае можно говорить о сенситизации этих рецепторов [19].

Различное действие на поведение агрессивных и субмиссивных животных оказали также препараты: флезиноксан, агонист серотониновых рецепторов первого типа 5-HT_{1a} [27]; агонист дофаминовых рецепторов второго типа (D₂) (+)3PPP [12]; и DAMGO, агонист мю-опиоидных рецепторов [68].

Подводя итог, можно сказать, что применение однократного введения препаратов животным с различными психопатологиями позволяет первично оценить нейрохимические изменения, происходящие в мозге в процессе воздействия психопатогенного фактора, в нашем случае – повторного опыта агонистических взаимодействий. Как уже отмечалось выше, изучение активности нейротрансмиттерных систем в каждой временной точке в процессе развития патологического состояния может быть полезным при разработке методов фармакологической коррекции в зависимости от стадии болезни.

СКРИНИНГ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ, ПРИБЛИЖЕННЫХ К КЛИНИЧЕСКИМ

На основании проведенных исследований с использованием модели хронического социального

конфликта был предложен экспериментальный подход, который может позволить, с большой вероятностью, минимизировать фазу доклинических и, возможно, клинических испытаний, по крайней мере, для психотропных препаратов, корректирующих некоторые психоэмоциональные расстройства и сопровождающие их психосоматические заболевания. Использование животных с патологией поведения, имитирующей то или иное заболевание у людей, дает возможность изучать эффекты хронического введения психотропных препаратов с предполагаемыми терапевтическими свойствами в условиях, приближенных к клиническим [64] при сравнении с поведением аналогичной группы самцов, которым вводили растворитель. Эффективность препарата можно оценивать путем сравнения состояния животных, прошедших лечение, с показателями поведения у интактных животных.

Надо отметить, что при изучении эффектов препаратов обязательным условием было использование доз, которые оказывали минимальное влияние на двигательную активность для того, чтобы вычленить их воздействие непосредственно на основные симптомы, такие как повышенная агрессивность, агрессивная мотивация, тревожность, депрессивность и др. Для этого исходно проверялась чувствительность к острому введению препаратов, применяемых в клинике. Проведенные исследования на животных с использованием известных психотропных препаратов, применяющихся в медицине для купирования депрессивности и тревожности, показали хорошее соответствие их эффектам у больных людей [64].

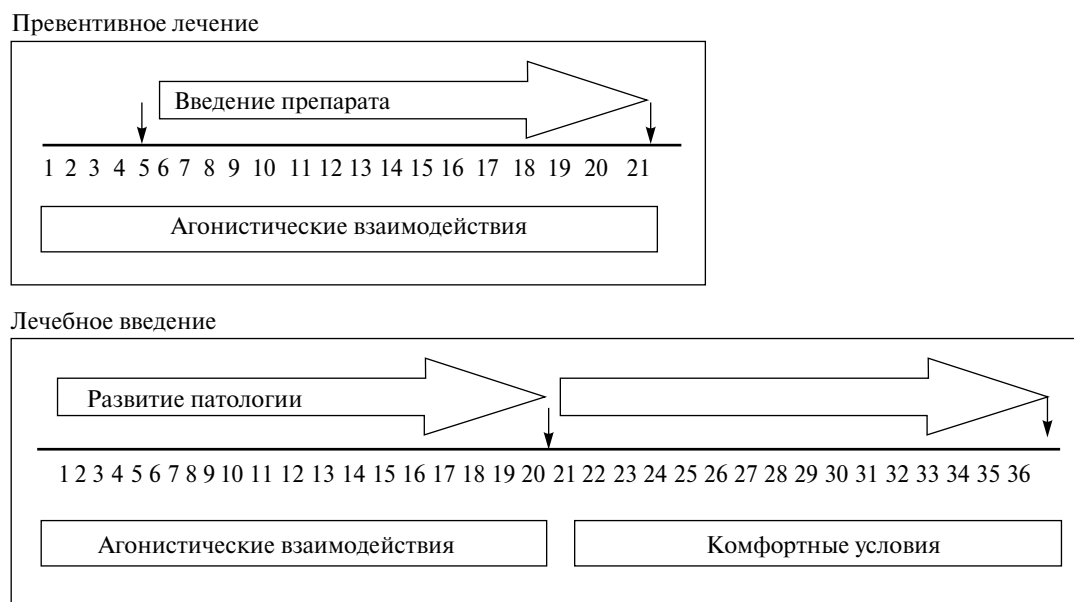


Рис. 5. Дизайн экспериментов для выяснения терапевтического и превентивного лечения при хроническом введении животным со сформированным патологическим состоянием.

Хроническое введение препаратов на фоне патологических состояний может быть использовано для постановки диагноза патологии у животных, с одной стороны, и для экспериментального скрининга новых препаратов, с другой. Использовались две схемы фармакологического воздействия — терапевтическое (лечебное) и превентивное (профилактическое) введение. При обоих способах введения исследуются три группы мышей: контроль (интактные животные); хроническое введение растворителя или препарата животным с патологией поведения.

Лечебное введение. Лечебный (терапевтический) способ воздействия (рис. 5) предполагает хроническое введение препаратов самцам мышей со сформированным психоэмоциональным расстройством. Препараты вводились в течение 2-недельного периода относительного покоя при отсутствии агонистических взаимодействий. Параллельно такой же группе “больных” животных в аналогичных условиях вводят плацебо (растворитель). Аналогично изучаются эффекты препаратов с целью купирования постдепривационных последствий у животных с повторным опытом агрессии и для выявления свойств препаратов для лечения тревожно/депрессивного расстройства.

Превентивное введение. Этот способ позволяет выявить протекторные свойства препаратов. Для этого животным после 5–7 дней социальных конфликтов, в течение которых формируются альтернативные типы социального поведения, на фоне продолжающихся агонистических взаимодействий ежедневно (как правило, в утренние часы) вводят препараты с предполагаемыми или известными терапевтическими свойствами (рис. 5). Агонистические взаимодействия проводят во второй половине дня. В аналогичном режиме такой же группе животных вводят растворитель (“плацебо”). После определенного периода фармакологического воздействия, который должен быть не менее 2-х недель для препаратов с предполагаемыми психотропными свойствами, исследуют всех животных в поведенческих тестах, сравнивая их поведение с контролем.

Предполагается, что, если поведение животных на фоне агонистических взаимодействий под влиянием хронического введения препарата отличается от поведения самцов с аналогичным опытом, которым вводили плацебо, и приближается к показателям параметров у контроля, значит, препарат оказал протекторное действие и предотвратил или уменьшил воздействие психопатогенного фактора, например, хронического стресса. Сравнивая группу контрольных животных с исходно “больными” особями, прошедшими курс лечения препаратом, выясняют эффективность действия, т. е. в какой мере препарат улучшил измененные поведенческие

или физиологические показатели, приблизив их к уровню у интактных животных.

Было показано, что препараты могут оказывать различный эффект при разных способах лечения. Так, выявлен анксиогенный и анксиолитический эффекты хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения самцам мышей с повторным опытом агрессии [35]. Диазепам при превентивном введении животным с негативным социальным опытом оказывал про—депрессивный и слабый анксиолитический эффект [9]. При терапевтическом воздействии диазепам оказывал анксиолитический, но не антидепрессивный эффект [14].

Данные по фармакологическим исследованиям при различных способах введения подробно представлены в обзорной статье “An experimental approach for the study of psychotropic drug effects under simulated clinical conditions” 2008 [64].

ПЕРСПЕКТИВЫ: ФАРМАКОГЕНОМНАЯ ТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В последние годы при поддержке Российского научного фонда (2014–2023) показано, что развитие и экспериментальной депрессии, и состояний по типу психоза у мышей сопровождаются специфическими изменениями экспрессии многих генов в разных отделах мозга. При этом кодируемые ими продукты работают как на уровне изменения метаболической активности и/или клеточных процессов, так и белков, участвующих в функционировании нейротрансмиттерных систем (серотонергической, дофаминергических, глутаматергической, ГАМКергической и др.), активность которых изменяется у животных под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий [40, 41, 71, 73, 79, 80]. Таким образом, становится возможным проводить скрининг **препаратов нового поколения**, работающих на геномном уровне — направление, которое можно было бы назвать “Фармакогеномная терапия патологических состояний”.

Идея использовать литий для изучения его возможного влияния на экспрессию генов вытекала из ранних экспериментальных поведенческих исследований по изучению влияния нового энтеросорбента на основе лития (ноолит) на поведение самцов, находящихся в условиях хронического социального стресса [44]. Было показано, что при хроническом введении, как в превентивном, так и лечебном режимах, препарат оказал явное анксиолитическое и антидепрессивное действие. Это свидетельствовало о том, что ноолит может быть эффективным препаратом для лечения смешанной тревожно-депрессивной патологии и профилактики расстройств настроения.

В первых нейрогеномных исследованиях было показано, что под влиянием хронического введения хлорида лития в превентивном режиме [84] наблюдалось увеличение экспрессии серотонергических генов (*Trh2*, *Slc6a4*, *Htr1a*, *Htr5b*) в ядрах шва среднего мозга у депрессивных животных со сниженной экспрессией этих генов. Эти исследования позволяют сделать вывод, в первом приближении, что фармакогеномная терапия патологических состояний может быть более эффективной по сравнению с традиционной терапией, которая, как правило, работает на уровне отдельных звеньев измененной нейрохимической активности, не затрагивающей геномный уровень при развитии заболевания и потому часто сопровождается рецидивами. Однако эти предположения требуют тщательной проверки.

Подводя итог перспективам фармакологических исследований с использованием модели хронического социального конфликта, можно сказать, что модель позволяет исследовать следующее:

1. **Лечебные эффекты** препаратов при хроническом введении животным с выраженной патологией.

2. **Протекторные эффекты** препаратов при превентивном введении животным на фоне агонистических взаимодействий.

3. Лечебные и протекторные эффекты препаратов на **разных стадиях развития болезни** в зависимости от ее тяжести — от нормы до глубокой патологии (эффекты препаратов могут быть разными. Возможно, понадобится применять различные препараты в зависимости от стадии болезни).

4. **Персонализированные способы лечения** — у агрессивных и депрессивных животных происходят разные изменения в головном мозге. Очевидно (и показано), что один и тот же препарат в одной и той же дозе, например анксиолитик, может оказывать анксиогенный и анксиолитический эффект или никакого эффекта в зависимости от болезни, ее стадии или симптома, который предполагается купировать.

5. **Эффективность лечения** при сравнении животных с психоэмоциональным расстройством с введением растворителя или препарата можно получить статистически значимый позитивный эффект. Однако при сравнении с показателями у интактных животных может стать очевидным низкая эффективность препарата.

6. Способы предотвращения **рецидивов болезни**. Известно, что многие психоэмоциональные расстройства после успешного лечения возобновляются. При известных механизмах возможна разработка фармакологических методов предотвращения рецидивов.

7. Модель позволяет формировать и исследовать **большой спектр патологий** при использовании разных линий мышей с разной наследственной предрасположенностью, которые демонстрировали различающуюся патологическую симптоматику.

Был получен патент “Способ выявления свойств препаратов с предполагаемым психотропным действием” [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, проводимые в период 1997–2024 гг., позволили раскрыть возможности применения модели хронического социального конфликта, в частности для моделирования различных патологических состояний у мышей разных линий, и исследовать нейрофизиологические изменения на разных стадиях развития болезни, моделирование которых у животных позволяет также проводить фармакологические исследования по выявлению терапевтических и протекторных свойств препаратов при хроническом введении и изучать их эффективность в условиях, приближенных к клиническим. Этот подход может быть полезным при скрининге новых антидепрессантов, анксиолитиков, антипсихотических препаратов и использован для лучшего понимания механизмов их действия. Предлагаемый этологический подход открывает также перспективы для изучения молекулярных и клеточных механизмов развития различных болезней и для разработки методов фармакогеномной терапии психоэмоциональных расстройств.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Основным ограничением применения модели является необходимость подготовки исследователей, способных работать с этой моделью, которая приобретается с опытом и/или приходит со знанием особенностей поведения мышей разных линий в тех или иных экспериментальных состояниях и ситуациях. Эти сведения можно получить, работая со специалистами или приобретая их в публикациях [19], с целью обучения и понимания всех этапов и деталей модели, каждая из которых отрабатывалась экспериментально и является важной, несмотря на кажущуюся простоту исполнения [16, 55].

Большое значение имеет выбор мышей для этой модели и условия содержания этих животных в виварии до того, как они будут использованы в эксперименте. В зарубежной литературе распространено применение укороченной и упрощенной модификации российской версии модели, предложенной американскими исследователями [52], с целью формирования депрессивноподобного состояния у мышей (*chronic social defeat model of depression*) с аббревиатурой CSDS. Эта модификация позволяет исследовать некоторые процессы

влияния хронического социального стресса, однако ее возможности существенно ограничены.

Вклад автора. Модель сенсорного контакта, в последующем переименованная в модель хронического социального конфликта, была разработана автором статьи [16, 55]. С 1997 г. автор статьи являлась руководителем Сектора нейрогенетики социального поведения Института цитологии и генетики СО РАН и зав. Лабораторией моделирования нейропатологий, поддержанной проектами Российского научного фонда.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор статьи и руководитель развиваемого направления благодарит молодых исследователей за интерес к работе и участие в экспериментах: студентов, аспирантов, соискателей ученых степеней, принимавших участие на разных этапах исследований при работе над дипломами и диссертациями. Искреннюю благодарность выражаю сотрудникам Лаборатории моделирования нейропатологий за участие в работе по грантам Российского научного фонда при изучении нейрогенных изменений в мозге. Автор признателен доктору биологических наук Н.А. Дюжиковой и сотрудникам Лаборатории генетики высшей нервной деятельности ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН за возможность проведения совместных исследований.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа с применением модели хронического социального конфликта проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (1994–2019гг), Российского научного фонда (2014–2023гг), программами Российской академии наук, предоставленных автору, а также поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4)

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, используемые при работе с мышами, проводились в соответствии с международными правилами проведения экспериментов с животными (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes). Применяемые методики для изучения поведения у мышей были одобрены Научной комиссией № 9 Института цитологии и генетики СО РАН (24.03.10, № 613).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бахитановская И.В. и др.* Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: Экспериментальное исследование // *Успехи физиол. наук.* 2004. Т. 35. № 4. С. 19–40.
2. *Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н.* Модель тревожной депрессии: персистентность поведенческой патологии // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2005. Т. 90. № 10. С. 1235–1245.
3. *Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г.* Изменения биохимических показателей крови мышей в процессе развития экспериментальной депрессии // *Бюл. эксп. биол. мед.* 2003. Т. 135. № 4. С. 40–409.
4. *Бабенко В.Н., Смагин Д.А., Коваленко И.Л., Галямина А.Г., Кудрявцева Н.Н.* Дифференциально экспрессирующиеся гены семейства *Slc6a* как маркеры измененной функции нейротрансмиссивных систем мозга при патологических состояниях у мышей // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. № 1. С. 98–112.
DOI: 10.1134/S0044467719010039
5. *Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н.* Влияние буспирона на агрессивное и тревожное поведение самцов мышей с различным опытом агрессии // *Экспер. клинич. фарм.* 2003. Т. 66. № 4. С. 12–16.
6. *Бондарь Н.П., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н.* Эффекты однократного и хронического введения налтрексона на агонистическое поведение самцов мышей с повторным опытом агрессии // *Психофармакол. биол. нарколог.* 2011. Т. 11. № 1–2. С. 2688–2700.
7. *Вишнинецкая Г.Б., Августинович Д.Ф., Кудрявцева Н.Н.* Развитие двигательных нарушений у самцов мышей линии DBA/2J под влиянием повторного опыта агрессии // *Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова.* 2013. Т. 62. № 2. С. 235–245.
DOI: 10.7868/S004446771302010X
8. *Галямина А.Г., Коваленко И.Л., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н.* Взаимосвязь депрессии и тревожности в развитии смешанного тревожно-депрессивного расстройства // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова* // 2016.

- Т. 66. № 2. С. 181–201.
DOI: 10.7868/S0044467716020039
9. *Галямкина А.Г., Смагин Д.А., Коваленко И.Л., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н.* Влияние диазепама на смешанное тревожно/депрессивное расстройство у самцов мышей // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2013. Т. 99. № 11. С. 1240–1249.
 10. *Грязева Н.И., Шурлыгина А.В., Вербицкая Л.В. и др.* // Изменение некоторых показателей иммунного статуса мышей под влиянием хронического социального конфликта // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1999. Т. 85. № 8. С. 1035–1042.
 11. *Грязева Н.И., Шурлыгина А.В., Вербицкая Л.В. и др.* Изменение активности лактат- и сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови у самцов с агрессивным и субмиссивным типами поведения // *Бюл. эксп. биол. мед.* 2000. Т. 129. № 1. С. 53–55.
 12. *Ильюченко Р.Ю., Дубровина Н.И., Попова Е.В.* Взаимодействие стереотипного поведения у мышей и эффект активации пресинаптических дофаминергических рецепторов при угасании и амнезии // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 2001. Т. 51. № 4. С. 467–472.
 13. *Каледин В.И., Тендитник М.В., Николин В.П., Попова Н.А., Кудрявцева Н.Н.* Влияние психоэмоционального состояния на рост и метастазирование опухоли Льюис у мышей // *Докл. акад. наук*. 2006. Т. 406. С. 57–59.
 14. *Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н.* Развитие симптомов аутистического спектра под влиянием хронического социального стресса у тревожных самцов мышей: эффекты диазепама // *Психофармакол. биол. наркол.* 2010. Т. 10. № 1–2. С. 2624–2635.
 15. *Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н.* Изменение социального поведения у самцов мышей линии СВА/Лас под влиянием агонистических взаимодействий // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 2015. Т. 65. № 4. С. 486–497.
DOI:10.7868/S0044467715040061
 16. *Кудрявцева Н.Н.* Особенности формирования агонистического поведения у мышей с применением модели сенсорного контакта. // *Новосибирск: Изд-во Институт цитологии генетики СО РАН*, 1987. 39 с.
 17. *Кудрявцева Н.Н.* Агонистическое поведение: модель, эксперимент, перспективы // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2000. Т. 85. С. 67–85.
 18. *Кудрявцева Н.Н.* Применение теста “перегородка” в поведенческих и фармакологических экспериментах // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2002. Т. 88. С. 90–105.
 19. *Кудрявцева Н.Н.* Практика исследования агонистического поведения: Методы, методология, интерпретации // *Новосибирск: Наука-центр*, 2012, 172 с. ISBN 978-5-9554-0026-6
 20. *Кудрявцева Н.Н.* Нейробиология агрессии: мыши и люди. *Новосибирск: Наука-центр*, 2013, 272 с. ISBN 978-5-9554-0028-4
 21. *Кудрявцева Н.Н., Августинovich Д.Ф., Бондарь Н.П., Тендитник М.В., Коваленко И.Л.* Патент “Способ выявления свойств препаратов с предполагаемым психотропным действием” // 06.12.2007 (№ 2006140591).
 22. *Кудрявцева Н.Н., Бахитановская И.В.* Нейрохимический контроль агрессии и подчинения // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 1991. Т. 41. № 5. С. 459–466.
 23. *Кудрявцева Н.Н., Бахитановская И.В., Мадорская И.А. и др.* Экспериментальная модель депрессии: нейрхимические изменения, эффекты имипрамина и циталопрама // *Журн. невропат. психиат. им. Корсакова С.С.* 1992. Т. 92. № 1. С. 106–109.
 24. *Кудрявцева Н.Н., Бахитановская И.В., Попова Н.К.* Кататония как элемент субмиссивного поведения у мышей при внутривидовых агонистических взаимодействиях // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова* 1989. Т. 39. № 1. С. 128–136.
 25. *Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П.* Анксиолитический и анксиогенный эффекты диазепама у самцов мышей с различным опытом агрессии // *Бюлл. экспер. биол. мед.* 2002. Т. 133. № 4. С. 429–433.
 26. *Кудрявцева Н.Н., Бондарь Н.П., Августинovich Д.Ф.* Влияние повторного опыта агрессии на агрессивную мотивацию и развитие тревожности у самцов мышей // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 2003. Т. 53. № 3. С. 361–71.
 27. *Кудрявцева Н.Н., Липина Т.В., Вишневская Г.Б., Августинovich Д.Ф.* Участие C1A и C2 рецепторов в формировании различного уровня тревожности у самцов мышей под влиянием опыта социальных побед и поражений // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 1996. Т. 2. С. 370–377.

28. Кудрявцева Н.Н., Смагин Д.А., Коваленко И.Л., Галямина А.Г., Бабенко В.Н. Дифференциально экспрессирующиеся гены в мозге мышей линии C57BL/6J, ассоциируемые с агонистическими взаимодействиями. Базы данных. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2016. 81 стр. ISBN 978-5-7692-1519-3
29. Кудрявцева Н.Н., Шурлыгина А.В., Галямина А.Г. и др. Иммунопатология смешанного тревожно-депрессивного расстройства: экспериментальный подход к коррекции иммунодефицитных состояний // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. Т. 67 № 6. С. 671–692. DOI: 10.7868/S0044467717060016].
30. Кудрявцева Н.Н., Филипенко М.Л., Бахитановская и др. (2004) Изменения экспрессии моноаминергических генов под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий: от поведения к гену // Генетика. 2004. Т. 40. № 6. С. 732–748.
31. Куликов А.В., Кудрявцева Н.Н., Козлачкова Е.Ю., Попова Н.К. Связь между активностью триптофангидроксилазы в головном мозге и проявлением каталепсии у мышей // Бюлл. exper. биол. мед. 1989. V. 108. № 9. Р. 269–271.
32. Липина Т.В., Михневич Н.В., Кудрявцева Н.Н. Развитие кататонических реакций у самцов мышей линии СВА/Lac: эффекты повторного опыта агрессии и подчинения // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2003. Т. 53. № 1. С. 88–93.
33. Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Повторный опыт агрессии и последствия депривации у самцов мышей // Психофармакол. биол. наркол. 2010. Т. 10. № 1–2. С. 2636–2648.
34. Смагин Д.А., Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние вальпроата натрия на агрессивное поведение самцов мышей с разным опытом агрессии // Журн. эксперим. фармакол. токсикол. 2010. Т. 73. № 1. С. 10–15.
35. Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Анксиогенный и анксиолитический эффекты хлорида лития при превентивном и лечебном способах введения самцам мышей с повторным опытом агрессии // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64. № 6. С. 646–659.
36. Тендитник М.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В., Кудрявцева Н.Н., Труфакин В.А. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов иммунокомпетентных органов мышей под влиянием хронического социального стресса // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 12. С. 1522–1529.
37. Филипенко М.Л., Бейлина А.Г., Алексеенко О.В., Долгов В.В., Кудрявцева Н.Н. Увеличение экспрессии генов серотонинового транспортера и моноаминоксидазы А в мозге самцов мышей под влиянием повторного опыта социальных поражений // Биохимия. 2002. Т. 67. № 4. С. 451–455.
38. Филипенко М.Л., Бейлина А.Г., Алексеенко О.В., Кудрявцева Н.Н. Изменение экспрессии гена катехол-О-метилтрансферазы под влиянием агонистических взаимодействий // Докл. А.Н. 2001. Т. 377. С. 411–414.
39. Asberg M., Bertilsson L. Martensson B. et al. CSF monoamine metabolites in melancholia // Acta Psychiatr. Scand. 1984. V. 69. № 3. P. 201–219 DOI: 10.1111/j.1600-0447.1984.tb02488.x
40. Babenko V., Redina O., Smagin D. et al. Elucidation of the landscape of alternatively spliced genes and features in the dorsal striatum of aggressive/aggression-deprived mice in the model of chronic social conflicts // Genes 2023. V. 14. № 3. P. 599 <https://doi.org/10.3390/genes14030599>
41. Babenko V., Redina O., Smagin D. et al. Dorsal striatum transcriptome profile profound shift in repeated aggression mouse model converged to networks of 12 transcription factors after fighting deprivation // Genes. 2022. Т. 13. № 21. 24 p. <https://doi.org/10.3390/genes13010021>.
42. Bondar N.P., Boyarskikh U.A., Kovalenko I.L., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Molecular implications of repeated aggression: *Th*, *Dat1*, *Snc* and *Bdnf* gene expression in the VTA of victorious male mice // PLoS ONE. 2009. Т. 4. № 1. e4190. DOI: 10.1371/journal.pone.0004190
43. Bondar N.P., Kovalenko I.L., Avgustinovich D.F., Smagin D.A., Kudryavtseva N.N. Anhedonia in the shadow of chronic social defeat stress, or When the experimental context matters // Open Behav. Sci. J. 2009. № 3. P. 17–27. DOI: 10.2174/1874230000903010017]
44. Borodin Ju.I., Kudryavtseva N.N., Tenditnik M.V. et al. Behavioral effects of novel enter sorbent Noolit on mice with mixed depression/anxiety-like state // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. V. 72. P. 131–141. DOI: 10.1016/s0091-3057(01)00735-3
45. Bowers M.B., Lumbar C.S.F. 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in affective

- syndromes // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1974. T. 158. № 5. P. 325–330.
46. *Boyarskikh U.A., Bondar N.P., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N.* Downregulation of serotonergic genes expression in the raphe nuclei of midbrain under chronic social defeat stress in male mice // *Mol. Neurobiol.* 2013. T. 48. № 1. P. 13–21. DOI: 10.1007/s12035-013-8413-y
 47. *Devoino L.V., Alperina E.L., Kudryavtseva N.N., Popova N.K.* Immune responses in male mice with aggressive and submissive behavior patterns: strain differences // *Brain Behav. Immun.* 1993. V. 7/ P. 91–96. DOI: 10.1006/brbi.1993.1009
 48. *Devoino L., Alperina E., Pavina T.* Immunological consequences of the reversal of social status in C57BL/6J mice // *Brain Behav. Immun.* 2003. V. 17. P. 28–34. DOI: 10.1016/s0889-1591(02)00037-5
 49. *Filipenko M.L., Alekseyenko O.V., Beilina A.G., Kamynina T.P., Kudryavtseva N.N.* Increase of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter mRNA levels in ventral tegmental area of male mice under influence of repeated aggression experience // *Mol. Brain Res.* DOI: 10.1016/s0169-328x(01)00270-4
 50. *Filipenko M.L., Beilina A.G., Alekseyenko O.V., Dolgov V.V., Kudryavtseva N.N.* Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice // *Neurosci. Lett.* 2002. V. 321. № 1–2. P. 25–28. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02495-8.
 51. *Galyamina A.G., Smagin D.A., Kovalenko I.L. et al.* The dysfunction of carcinogenesis- and apoptosis-associated genes that develops in the hypothalamus under chronic social defeat stress in male mice // *Biochemistry (Moscow).* 2022. V. 87. № 9. P. 1050–1064. DOI: 10.1134/S0006297922090152
 52. *Golden S.A., Covington H.E., Berton O., Russo S.J.* A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice // *Nature Protoc.* 2011. V. 6. № 8. P. 1183–1191. DOI: 10.1038/nprot.2011.361
 53. *Goloshchapov A.V., Filipenko M.L., Bondar N.P., Kudryavtseva N.N., Van Ree J.M.* Decrease of κ -opioid receptor mRNA level in ventral tegmental area of male mice after repeated experience of aggression // *Mol. Brain Res.* 2005. V. 135. P. 290–292. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.11.009
 54. *Kovalenko I.L., Smagin D.A., Galyamina A.G., Kudryavtseva N.N.* Hyperactivity and abnormal exploratory activity developing in the CD-1 male mice under chronic experience of aggression and social defeats in daily agonistic interactions // *J. Behav. Brain Sci.* 2015. V. 5. № 1. P. 478–490. DOI: 10.4236/jbbs.2015.511046
 55. *Kudryavtseva N.N.* The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // *Aggress. Behav.* 1991. V. 17. № 5. P. 285–291. [http://dx.doi.org/10.1002/1098-2337\(1991\)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P)
 56. *Kudryavtseva N.N.* Neurophysiological consequences of repeated experience of aggression in daily agonistic confrontations (model, experiments, perspectives) (review). Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SD RAS, 1997, 42 p
 57. *Kudryavtseva N.N.* The psychopathology of repeated aggression: a neurobiological aspect // *In “Perspectives on the Psychology of Aggression”.* Ed. JP Morgan. NY: Nova Science Publishers, Inc. 2006. Ch. 2. p. 35–64.
 58. *Kudryavtseva N.N.* Straub tail, the deprivation effect and addiction to aggression. In “Motivation of Health Behavior.” Ed. P.W. O’Neal, NOVA Science Publishers, Inc. 2007: Ch 7: 97–110.
 59. *Kudryavtseva N.N.* Sensory contact model: Protocol, control, applications // *Horizons in Neuroscience Research.* NOVA Science Publishers Inc., New York, 2011. Editors: Andres Costa and Eugenio Villalba, 2011. P. 81–100.
 60. *Kudryavtseva N.N.* Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies // *Aggress. Viol. Behav.* 2020. V. 52. № 1–3. P. 101403. DOI: 10.1016/j.avb.2020.101403
 61. *Kudryavtseva N.N.* Development of mixed anxiety/depression-like state as a consequences of chronic anxiety: Review of experimental data // (2021) Ch. in Book “Neuroscience of Social Stress”, Eds KA. Miczek, R. Sinha, In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2021_248.
 62. *Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F.* Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC) // *Aggress. Behav.* 1998. № 24. P. 271–286. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2337\(1998\)24:4<271::AID-AB3>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2337(1998)24:4<271::AID-AB3>3.0.CO;2-M)

63. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F., Bakshtanovskaya I.V. et al. Experimental studies of hereditary predisposition to the development of depression // *Animal Models of Biological Psychiatry*. Ed A. Kalueff, NY: Nova Science Publishers. 2006. Ch. 5. P. 75–95.
64. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F., Bondar N.P., Tenditnik M.V., Kovalenko I.L. An experimental approach for the study of psychotropic drug effects under simulated clinical conditions // *Curr. Drug Metab.* 2008. V. 9. № 4. P. 352–360.
DOI: 10.2174/138920008784220592
65. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V. Experience of defeat increases the susceptibility to cataleptic-like state in mice // *Behav. Process.* 1989. № 20. P. 139–149.
DOI: 10.1016/0376-6357(89)90019-3
66. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991. V. 38. № 2. P. 315–320.
doi: 10.1016/0091-3057(91)90284-9.
67. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Avgustinovich D.F. Association between repeated experience of aggression and anxiety in male mice // *Behav. Brain Res.* 2002. № 1. P. 83–93.
DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00443-0.
68. Kudryavtseva N.N., Gerrits M.A., Avgustinovich D.F., Tenditnik M.V., Van Ree J.M. Modulation of anxiety-related behaviors by mu- and kappa-opioid receptor agonists depends on the social status of mice // *Peptides.* 2004. V. 25. № 8. P. 1355–1363.
DOI: 10.1016/j.peptides.2004.05.005.
69. Kudryavtseva N.N., Lipina T.V., Koryakina L.A. Effects of haloperidol on communicative and aggressive behavior in male mice with different experiences of aggression // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999. V. 63. № 2. P. 229–236.
DOI: 10.1016/s0091-3057(98)00227-5.
70. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Bondar N.P. Modeling fighting deprivation effect in mouse repeated aggression paradigm // *Progr. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011. V. 35. № 6. P. 1472–1478.
DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.013.
71. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L. et al. Serotonergic genes in the development of anxiety/depression-like state and pathology of aggressive behavior in male mice: RNA-seq data // *Mol. Biol. (Mosk)* 2017. V. № 51. 2. P. 288–300.
DOI: 10.7868/S0026898417020136.
72. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L., Vishnivetskaya G.B. Repeated positive fighting experience in male inbred mice // *Nature Protoc.* 2014. V. 9. № 11. P. 2705–2717.
DOI:10.1038/nprot.2014.156
73. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Redina O.E. et al. Neurotransmitter genes in the nucleus accumbens that are involved in the development of behavioral pathology after positive fighting experiences and their deprivation. A conceptual paradigm for neurogenomic data analysis // *bioRxiv* 10.1101/2023.12.30.573683 2023.
<https://biorxiv.org/cgi/content/short/2023.12.30.573683v1>
74. Kudryavtseva N.N., Tenditnik M.V., Nikolin V.P., Popova N.A., Kaledin V.I. The influence of psychoemotional status on metastasis of Lewis lung carcinoma and hepatocarcinoma-29 in mice of C57BL/6J and CBA/Lac strains // *Exper. Oncol.* 2007. V. 29. № 1. P. 35–38.
75. Lister R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. 1987. V. 92. № 2. P. 180–185.
DOI: 10.1007/BF00177912_
76. Ma C., Hong F., Yang S. Amyloidosis in Alzheimer's disease: Pathogeny, etiology, and related therapeutic directions // *Molecules.* 2022. V. 27. № 4. P. 1210.
DOI: 10.3390/molecules27041210.
77. McKinney W.T. Jr., Bunney W.E. Jr. Animal model of depression. Review of evidence: Implications for research // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1969. № 2. P. 240–248.
DOI: 10.1001/archpsyc.1969.01740200112015
78. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature.* 1977. V. 266. № 5604. P. 730–732.
DOI: 10.1038/266730a0
79. Redina O., Babenko V., Smagin D., Kovalenko I. et al. Gene expression changes in the ventral tegmental area of male mice with alternative social behavior experience in chronic agonistic interactions // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 18. P. 6599.
doi: 10.3390/ijms21186599.
80. Redina O.E., Babenko V.N., Smagin D.A. et al. Effects of positive fighting experience and its subsequent deprivation on the expression profile of mouse hippocampal genes associated with neurogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 3040. P. 1–19.
DOI: 10.3390/ijms24033040

81. *Smagin D.A., Bezryadnov D.V., Zavialova M.G. et al.* Blood plasma markers in depressed mice under chronic social defeat stress // *Biomedicines* 2024. V.12. № 1485. P. 1–15.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12071485>
82. *Smagin D.A., Boyarskikh U.A., Bondar N.P., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N.* Reduction of serotonergic gene expression in the midbrain raphe nuclei under positive fighting experience // *Adv. Biosci. Biotech. Special Issue on Gene Expression*. 2013. V. 4. № 10B. P. 36–44.
DOI: 10.4236/abb.2013.410A3005.
83. *Smagin D.A., Galyamina A.G., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N.* Altered expression of genes associated with major neurotransmitter systems in the reward-related brain regions of mice with positive fighting experience // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 21. 13644:1–22.
DOI: 10.3390/ijms232113644
84. *Smagin D.A., Kovalenko I.L., Galyamina A.G., Belozertseva I.V., Tamkovich N.V., Baranov K.O., Kudryavtseva N.N.* Chronic lithium treatment affects anxious behaviors and expression of serotonergic genes in midbrain raphe nuclei of defeated male mice // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 1293. 16 p.
DOI: 10.3390/biomedicines9101293
85. *Van Praag H.M., Korf J.* Serotonin metabolism in depression: clinical application of the probenecid test // *Int. Pharmacopsychiatry*. 1974. V. 9. № 1. P. 35–51.
DOI: 10.1159/000468114
86. *Van Praag H.M., Korf J., Puite J.* 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid // *Nature*. 1970. V. 225. № 239. P. 1259–1260.
DOI: 10.1038/2251259b0

Prospects for Applying the Chronic Social Conflict Model in Medical and Biological Research

N. N. Kudryavtseva

*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia
E-mail: n.n.kudryavtseva@gmail.com*

Abstract – Long-term studies (1987–2023) have shown that the model of chronic social conflict with the original name «sensory contact model» can be used to model various pathological conditions that develop in mice under the influence of chronic social stress, which makes it possible to study neurophysiological and neuromolecular mechanisms at different stages of disease development, in particular, increased anxiety, depression-like and psychosis-like states in mice of the C57BL/6 strain under repeated agonistic interactions. In pharmacological experiments in mice with different pathological symptoms, it becomes possible to study: the therapeutic and protective effects of drugs at different stages of disease development, the effectiveness of treatment, and methods for prevention of relapses of the disease. The model makes it possible to develop approaches to pharmacogenomic therapy, as well as search for peripheral markers of pathological conditions.

Keywords: Chronic social conflict model, modeling of psychoneuropathologies, screening of psychotropic drugs, mice.