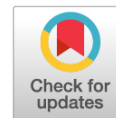


УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202149-156>

Научная статья



Моделирование депрессии на зебраданио

Д.С. Галстян^{1, 2, 4}, Т.О. Колесникова³, Ю.М. Косицын¹, К.Н. Забегалов³, М.А. Губайдуллина³,
Г.О. Маслов^{3, 5}, К.А. Демин^{1, 3, 4}, С.Л. Хацко⁵, А.В. Калуев¹⁻⁸

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия;

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия;

⁶ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;

⁷ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия;

⁸ Московский физико-технический институт, Москва, Россия

Депрессия — широко распространенное серьезное психическое расстройство, для которого характерны плохое настроение, ангедония, утомляемость, снижение внимания, суицидальность и психомоторная заторможенность, сопровождающиеся нейроэндокринными и молекулярными нарушениями. Рыбы зебраданио, имея схожие с человеком нейроэндокринные и нейротрансмитерные системы, а также высокую генетическую гомологию, становятся популярным образцом для моделирования депрессивно-подобных состояний. На сегодняшний день разработаны и активно применяются различные поведенческие, фармакологические и генетические модели депрессии на зебраданио, рассмотренные в настоящей статье.

Ключевые слова: зебраданио; депрессия; хронический стресс; резерпин; отчаяние.

Как цитировать:

Галстян Д.С., Колесникова Т.О., Косицын Ю.М., Забегалов К.Н., Губайдуллина М.А., Маслов Г.О., Демин К.А., Хацко С.Л., Калуев А.В. Моделирование депрессии на зебраданио // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 149–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202149-156>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202149-156>

Research Article

Modeling depression in zebrafish

David S. Galstyan^{1, 2, 4}, Tatyana O. Kolesnikova³, Yurii M. Kositsyn¹,
Konstantin N. Zabegalov³, Mariya A. Gubaidullina³, Gleb O. Maslov^{3, 5},
Konstantin A. Demin^{1, 3, 4}, Sergey L. Khatsko⁵, Allan V. Kalueff^{1–8}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

³ Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia;

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;

⁶ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

⁷ Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

⁸ Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

Depression is a widespread, severely debilitating mental disorder characterized by low mood, anhedonia, fatigue, decreased attention, suicidality and psychomotor retardation, accompanied by neuroendocrine and molecular disorders. Zebrafish have neuroendocrine and neurotransmitter systems similar to humans, as well as high genetic homology, and are rapidly becoming popular model organisms for modeling depressive-like conditions. Here, we discuss modern behavioral, pharmacological and genetic models of depression in zebrafish, their methodological applications and translational implications.

Keywords: zebrafish; depression; chronic stress; reserpine; despair.

To cite this article:

Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, Demin KA, Khatsko SL, Kalueff AV. Modeling depression in zebrafish. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):149–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202149-156>

Received: 05.04.2022

Accepted: 16.05.2022

Published: 30.06.2022

Депрессия (depression) — широко распространенное серьезное психическое расстройство, для которого характерны плохое настроение, ангедония, утомляемость, снижение внимания, суицидальность и психомоторная заторможенность, сопровождающиеся нейроэндокринными нарушениями [1, 2].

Большое депрессивное расстройство (БДР, major depressive disorder) представляет собой сложное заболевание, которое имеет в своей основе как генетические причины, так и индуцируется факторами окружающей среды [3, 4]. У пациентов с БДР нарушено содержание катехоламинов (серотонин, дофамин и норадреналин), глутамата и гамма-аминомасляной кислоты. В клинической практике против БДР наиболее эффективны антидепрессанты-селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы. Полиморфизм в генах переносчиков дофамина (DAT) [5] и серотонина (SERT) [6] связан с высоким риском развития БДР.

Для БДР характерны депрессивное настроение, ангедония, колебания веса, бессонница, ажитация, усталость, недостаток концентрации внимания и суицидальные мысли. Это расстройство имеет высокую коморбидность с другими психическими заболеваниями. У людей БДР обычно манифестирует в подростковом возрасте, причем у женщин это заболевание проявляется раньше, чем у мужчин. Дети родителей, страдающих депрессией, также чаще болеют БДР (генетический фактор), и почти у 90 % людей с БДР случаются повторные эпизоды [6]. Другие факторы БДР — ожирение, низкая физическая активность, опыт психологической травмы в прошлом. БДР часто сочетается с другими психическими расстройствами, такими как расстройства тревожного спектра, расстройства личности, наркотическая зависимость. Нарушения в гипоталамус-гипофиз-надпочниковой оси также связаны с депрессией, а ее симптомы часто снимаются терапией селективных ингибиторов обратного захвата

серотонина. Кроме того, у пациентов с БДР наблюдается высокий уровень гормонов, связанных со стрессом (в том числе кортизола) и провоспалительных цитокинов, и пониженный уровень противовоспалительных цитокинов.

Биполярно-аффективное расстройство (БАР, bipolar affective disorder) связано с чередованием депрессивных и маниакальных/гипоманиакальных состояний. Биполярное расстройство I типа (БАР I) характеризуется одним или несколькими маниакальными эпизодами или смешанными эпизодами. Биполярное расстройство II типа (БАР II), в свою очередь, включает один гипоманиакальный эпизод с одним или несколькими депрессивными эпизодами [7]. Факторами риска БАР принято считать ожирение, курение, злоупотребление наркотиками и неправильное питание. Как и БДР, БАР имеет в своей основе генетические и экологические факторы. БАР — полигенное заболевание, и хотя ни один ген не определяет его манифестацию, полиморфизмы в определенных генах (например, гене диацилглицеринкиназы) тесно связаны с развитием данного расстройства [8]. Нарушения в работе иммунной системы и аномальные уровни нейротрофина также являются плохим прогностическим фактором. Фармакологическая терапия БАР включает стабилизаторы настроения (нормотимики), например литий, противосудорожные средства (например, габапентин) и нейролептики (например, рисперидон). Нейрохимические механизмы БАР, которые труднее концептуализировать (по сравнению с БДР) из-за различий в период депрессивных и маниакальных/гипоманиакальных эпизодов, включают нарушения моноаминов и гамма-аминомасляной кислоты [9, 10].

Поведенческие модели

Поведенческие симптомы депрессивно-подобных состояний, моделируемых на зебраданио, демонстрируют поразительное сходство как с клинической картиной (табл. 1), так и с фенотипами грызунов. Например, депрессивно-подобное поведение можно оценить

Таблица 1. Клинические симптомы депрессии и их отношение к моделям зебраданио [11]

Клинические симптомы	Проявления у зебраданио
Отчаяние	Низкая активность в тесте иммобилизации хвоста [11]
Ангедония (снижение удовольствия)	Снижение поощрительного поведения (например, обусловленное предпочтение места), гипофагия [12]
Вялость, усталость, потеря энергии	Гиполокомоция (уменьшение расстояния и скорости плавания) без смещения предпочтения вверх/низа [1]
Понижение либидо	Понижение сексуальной активности, отсутствие нереста
Нарушение внимания и координации	Нарушение внимания и когнитивный дефицит
Социальная изоляция	Увеличенное среднее расстояние между рыбами [1]
Раздражительность, гнев, беспокойство	Гиперактивность и агрессивность
Моноамины	Снижение уровня серотонина, дофамина, норадреналина, связано с депрессией
Нейротрофический фактор мозга (BDNF)	Модулирует многие моноаминергические (например, дофаминергические, серотонинергические) пути, более низкие уровни отмечаются в клинических случаях депрессии
Гормоны стресса	Повышенный уровень кортизола, кортикотропин-рилизинг-гормон и адреноректорикотропный гормон [13]

с помощью ряда тестов на зебраданию, включая тест нового аквариума, чувствительный к хроническому введению антидепрессантов (например, флуоксетина), которые также параллельно снижают тревожность. Примечательно, что зебраданию стабильно демонстрируют социальное поведение и четкую групповую иерархию, основанную на явных отношениях подчинения/доминирования. Иерархические социальные взаимодействия (например, когда самцы зебраданию постоянно проявляют агрессивное поведение), по-видимому, модулируются моноаминами, при этом у подчиненных рыб-«проигравших» наблюдается более высокое соотношение 5-гидроксииндолуксусная кислота (основной метаболит серотонина) / серотонин. Уровни дофамина и серотонина повышены у доминирующих «победителей», что, возможно, может быть связано с фенотипами БДР.

Кроме того, в то время как социальная изоляция является признаком депрессии как у людей, так и у грызунов, фенотипы социальной изоляции у зебраданию дополнительно показывают их удобство для использования в качестве социальной модели определенных аспектов клинической депрессии. Депрессивно-подобное поведение у рыб можно оценить с помощью ряда более специфических тестов на зебраданию. Например, тест нового аквариума, традиционно используемый для оценки тревожности и двигательной активности зебраданию, может оценивать скорость и продолжительность плавания, беспорядочные движения, неподвижность (фризинг), а также время, проведенное в верхней и нижней половинах аквариума.

Примечательно, что трехмерный тест в водной среде (по сравнению с традиционными двумя измерениями в тестах на грызунах) предлагает значительное увеличение количества измеряемых показателей, многие из которых чувствительны к конкретным поведенческим профилям, и поэтому могут быть полезны для изучения депрессивно-подобных фенотипов. Более того, в новой среде зебраданию демонстрирует заметную поведенческую чувствительность к широкому спектру фармакологических манипуляций, включая обычные клинические антидепрессанты (например, флуоксетин).

К поведенческим моделям депрессии можно отнести парадигму хронического стресса и моделирование отчаяния. Хронический (непредсказуемый) стресс — это часто используемая парадигма, основанная на ежедневном воздействии различных стрессоров (феромон тревоги, присутствие хищника, изменение температурного режима, воздействие электрического тока, социальная изоляция и др.), которая может вызывать у зебраданию депрессивное поведение [14]. Отчаяние же, как признак клинической депрессии, можно смоделировать в различных экспериментальных парадигмах «выученной беспомощности», подвергая животных воздействию неизбежных стрессоров [11]. На основе данной парадигмы был разработан поведенческий тест для выявления депрессивного состояния отчаяния [11] — тест иммобилизации

хвоста (ТИХ, zebrafish tail immobilization ZTI test), рассмотренный далее.

Фармакологические модели

Резерпин как один из первых антипсихотиков имеет долгую историю фармакологических исследований. Несмотря на очевидную эффективность в уменьшении симптомов БАР, резерпин снижает уровень дофамина, необратимо блокируя везикулярный переносчик моноаминов, при этом вызывая БДР. Хотя в клинической практике резерпин больше не применяют из-за серьезных побочных эффектов, этот препарат по-прежнему активно используют в доклинических исследованиях. У зебраданию воздействие резерпина вызывает долгосрочные депрессивные эффекты, включая замедление моторики, социальную изоляцию и повышенный уровень кортизола во всем теле. Интересно, что снижение моторики не наблюдается в течение нескольких дней после воздействия однократной дозы. Хроническое применение низких доз резерпина у зебраданию вызывает аналогичный гиполокомоторный и депрессивно-подобный фенотип, не влияя на их тревожность. В настоящее время резерпин — единственный препарат, вызывающий депрессивные фенотипы у зебраданию.

В дополнение к моделированию БДР различные пропсихотические и психостимулирующие препараты могут быть использованы для вызова БАР-подобных фенотипов у зебраданию. Например, фенциклидин, дизоцилпин (МК-801) и кетамин являются антагонистами рецепторов NMDA, и их воздействие на зебраданию вызывает снижение тревожности и провоцирует круговое плавание. Плавание по кругу, в частности, может указывать на психоподобное состояние, поскольку галлюциногенные препараты, не являющиеся антагонистами NMDA (например, серотонинергические галлюциногены), по-видимому, не вызывают кружение у зебраданию. Интересно, что кетамин, обычно используемый в качестве общего анестетика, вызывает психотические и острые антидепрессивные эффекты у людей, одновременно снижая интенсивность проявлений тревожных фенотипов и понижая уровень кортизола во всем теле у зебраданию. В целом, фармакологические модели зебраданию позволяют удовлетворить запрос на новые направления исследований депрессии (табл. 2).

Генетические модели

Эпидемиологические исследования показывают, что примерно 40–50 % предрасположенности к депрессии обусловлено генетическими факторами [15]. Поэтому, генетические модели депрессии зебраданию могут иметь отношение к реальной клинической картине (табл. 3). Например, однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism — SNP) гена *P2RX₇* у зебраданию, вероятно, опосредует предрасположенность к депрессии у людей [16] и может вызывать нарушение функции

Таблица 2. Эффекты про- и антидепрессантных препаратов на зебраданио

Препараты	Эффекты	Описание фенотипа
Резерпин	Продепрессивный	Длительные моторные и социальные нарушения, повышение уровня кортизола [18]
Транс-2-фенилциклопропиламин	Продепрессивный	Апоптоз нейронов и гипомоторный фенотип [19]
Флуоксетин	Антидепрессивный	Анксиолитический фенотип, повышенный уровень серотонина, снижение уровня кортизола [20]
Пароксетин	Антидепрессивный	Повышение уровня серотонина и снижение спонтанной плавательной активности [20]
Пароксетин	Антидепрессивный	Повышение уровня серотонина и снижение спонтанной плавательной активности [20]
Амитриптилин	Антидепрессивный	Повышенный уровень серотонина [21]
Дезипрамин	Антидепрессивный	Анксиолитический фенотип [22]
Доксепин	Антидепрессивный	Сниженная частота сердечных сокращений [23]

Таблица 3. Примеры генетических манипуляций при моделировании депрессии у зебраданио

Манипуляции	Описание
Нокаут глюкокортикоидного рецептора <i>gr</i>	Повышенный стресс, тревожно- и депрессивно-подобное поведение [24]
SNP в гене <i>P2RX7</i>	Изменение сигналинга глутаматергической системы <i>in vitro</i> [17]
Нокаут гена петаксина	Фризинг и тревожно-подобное поведение [25]

рецептора *P2X₇*, *in vitro* [17]. Зебраданио с нокаутом в гене глюкокортикоидного рецептора *gr* (*s357*) демонстрируют повышенное стрессорное, тревожное и депрессивное поведение. Мутанты *gr* (*s357*) представляют модель с дисфункциональной эндокринной (у рыб — гипоталамо-гипофизарно-интерреналовой) осью — распространенным фактором патологии БДР человека.

Сходным образом ген *DISC1* является эволюционно консервативным у крыс, мышей и зебраданио и представляет собой ключевой ген (один из многих), прочно связанный как с шизофренией, так и с БАР. В частности, нокадаун *disc1* у зебраданио приводит к аномальной миграции клеток и снижению нейральной популяции в нервном гребне.

В целом, поскольку депрессия — это сложное нейроповеденческое расстройство, только изучение патологических механизмов на разных видах позволит соединить воедино эволюционную мозаику консервативных аспектов данной болезни. Значительную роль в этом процессе играют фармакологические, поведенческие и генетические модели депрессивных расстройств, описанные выше для зебраданио, раскрывая сложную триаду поведенческих, эмоциональных и когнитивных аспектов депрессии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Д.С. Галстян,

Т.О. Колесникова, Ю.М. Косицын, К.Н. Забегалов, М.А. Губайдуллина, Г.О. Маслов, С.Л. Хацко — анализ данных и написание статьи; К.А. Демин, А.В. Калужев — разработка общей концепции и рецензирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each author: D.S. Galstyan, T.O. Kolesnikova, Yu.M. Kositsyn, K.N. Zabegalov, M.A. Gubaidullina, G.O. Maslov, S.L. Khatsko — manuscript drafting, pilot data analyses and writing; K.A. Demin, A.V. Kalueff — general concept discussion and paper reconceptualization.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Abreu M.S., Friend A.J., Demin K.A., et al. Zebrafish models: do we have valid paradigms for depression? // *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2018. Vol. 94, Pt. 2. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.vascn.2018.07.002
2. Ma L., Demin K.A., Kolesnikova T.O., et al. Animal inflammation-based models of depression and their application to drug discovery // *Expert Opin Drug Discov*. 2017. Vol. 12, No. 10. P. 995–1009. DOI: 10.1080/17460441.2017.1362385
3. Venzala E., Garcia-Garcia A.L., Elizalde N., Tordera R.M. Social vs. environmental stress models of depression from a behavioural and neurochemical approach // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013. Vol. 23, No. 7. P. 697–708. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.05.010
4. Rutter M. Commentary: Nature–nurture interplay in emotional disorders // *J Child Psychol Psychiatry*. 2003. Vol. 44, No. 7. P. 934–944. DOI: 10.1111/1469-7610.00178
5. Haefl G.J., Getchell M., Kuposov R.A., et al. Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene–environment interaction in a sample of juvenile detainees // *Psychol Sci*. 2008. Vol. 19, No. 1. P. 62–69. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2008.02047.x
6. Risch N., Herrell R., Lehner T., et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis // *JAMA*. 2009. Vol. 301, No. 23. P. 2462–2471. DOI: 10.1001/jama.2009.878
7. Vahia V.N. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5 // *Ind J Psychiatry*. 2013. Vol. 55, No. 3. P. 220–223. DOI: 10.4103/0019-5545.117131
8. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // *Nature*. 2009. Vol. 460, No. 7256. P. 748–752. DOI: 10.1038/nature08185
9. Vawter M.P., Freed W.J., Kleinman J.E. Neuropathology of bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. 2000. Vol. 48, No. 6. P. 486–504. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)00978-1
10. Benes F.M., Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 25. P. 1–27. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00225-1
11. Demin K.A., Lakstygala A.M., Chernysh M.V., et al. The zebrafish tail immobilization (ZTI) test as a new tool to assess stress-related behavior and a potential screen for drugs affecting despair-like states // *J Neurosci Methods*. 2020. Vol. 337. ID 108637. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108637
12. Nguyen M., Stewart A.M., Kalueff A.V. Aquatic blues: modeling depression and antidepressant action in zebrafish // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 55. P. 26–39. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.003
13. Fonseka T.M., Wen X.-Y., Foster J.A., Kennedy S.H. Zebrafish models of major depressive disorders // *J Neurosci Res*. 2016. Vol. 94, No. 1. P. 3–14. DOI: 10.1002/jnr.23639
14. Demin K.A., Lakstygala A.M., Krotova N.A., et al. Understanding complex dynamics of behavioral, neurochemical and transcriptomic changes induced by prolonged chronic unpredictable stress in zebrafish // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. ID 19981. DOI: 10.1038/s41598-020-75855-3
15. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J., et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. 2002. Vol. 34, No. 1. P. 13–25. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00653-0
16. Halmai Z., Dome P., Vereczkei A., et al. Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms // *J Affect Disord*. 2013. Vol. 150, No. 1. P. 104–109. DOI: 10.1016/j.jad.2013.02.033
17. Roger S., Mei Z.-Z., Baldwin J.M., et al. Single nucleotide polymorphisms that were identified in affective mood disorders affect ATP-activated P2X7 receptor functions // *J Psychiatr Res*. 2010. Vol. 44, No. 6. P. 347–355. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.005
18. Kyzar E., Stewart A.M., Landsman S., et al. Behavioral effects of bidirectional modulators of brain monoamines reserpine and d-amphetamine in zebrafish // *Brain Res*. 2013. Vol. 1527. P. 108–116. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.06.033
19. Jie Z., Li T., Jia-Yun H., et al. Trans-2-phenylcyclopropylamine induces nerve cells apoptosis in zebrafish mediated by depression of LSD1 activity // *Brain Res Bull*. 2009. Vol. 80, No. 1–2. P. 79–84. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2009.04.013
20. Airhart M.J., Lee D.H., Wilson T.D., et al. Movement disorders and neurochemical changes in zebrafish larvae after bath exposure to fluoxetine (PROZAC) // *Neurotoxicol Teratol*. 2007. Vol. 29, No. 6. P. 652–664. DOI: 10.1016/j.ntt.2007.07.005
21. Demin K.A., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L., et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes // *Neurotoxicol Teratol*. 2017. Vol. 62. P. 27–33. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.04.002
22. Sackerman J., Donegan J.J., Cunningham C.S., et al. Zebrafish behavior in novel environments: effects of acute exposure to anxiolytic compounds and choice of *Danio rerio* line // *Int J Comp Psychol*. 2010. Vol. 23, No. 1. P. 43–61.
23. Wen D., Liu A., Chen F., et al. Validation of visualized transgenic zebrafish as a high throughput model to assay bradycardia related cardio toxicity risk candidates // *J Appl Toxicol*. 2012. Vol. 32, No. 10. P. 834–842. DOI: 10.1002/jat.2755
24. Griffiths B.B., Schoonheim P.J., Ziv L., et al. A zebrafish model of glucocorticoid resistance shows serotonergic modulation of the stress response // *Front Behav Neurosci*. 2012. Vol. 6. ID 68. DOI: 10.3389/fnbeh.2012.00068
25. Ranft K., Dobrowolny H., Krell D., et al. Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia // *Psychol Med*. 2010. Vol. 40, No. 4. P. 557–567. DOI: 10.1017/S0033291709990821

REFERENCES

1. de Abreu MS, Friend AJ, Demin KA, et al. Zebrafish models: do we have valid paradigms for depression? *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2018;94(Pt. 2):16–22. DOI: 10.1016/j.vascn.2018.07.002
2. Ma L, Demin KA, Kolesnikova TO, et al. Animal inflammation-based models of depression and their application to drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2017;12(10):995–1009. DOI: 10.1080/17460441.2017.1362385

3. Venzala E, Garcia-Garcia AL, Elizalde N, Tordera RM. Social vs. environmental stress models of depression from a behavioural and neurochemical approach. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(7):697–708. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.05.010
4. Rutter M. Commentary: Nature–nurture interplay in emotional disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44(7):934–944. DOI: 10.1111/1469-7610.00178
5. Haeffel GJ, Getchell M, Koposov RA, et al. Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene–environment interaction in a sample of juvenile detainees. *Psychol Sci.* 2008;19(1):62–69. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2008.02047.x
6. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(23):2462–2471. DOI: 10.1001/jama.2009.878
7. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5. *Ind J Psychiatry.* 2013;55(3):220–223. DOI: 10.4103/0019-5545.117131
8. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748–752. DOI: 10.1038/nature08185
9. Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48(6):486–504. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)00978-1
10. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25:1–27. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00225-1
11. Demin KA, Lakstygla AM, Chernysh MV, et al. The zebrafish tail immobilization (ZTI) test as a new tool to assess stress-related behavior and a potential screen for drugs affecting despair-like states. *J Neurosci Methods.* 2020;337:108637. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108637
12. Nguyen M, Stewart AM, Kalueff AV. Aquatic blues: modeling depression and antidepressant action in zebrafish. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;55:26–39. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.003
13. Fonseka TM, Wen X-Y, Foster J., Kennedy SH. Zebrafish models of major depressive disorders. *J Neurosci Res.* 2016;94(1):3–14. DOI: 10.1002/jnr.23639
14. Demin KA, Lakstygla AM, Krotova NA, et al. Understanding complex dynamics of behavioral, neurochemical and transcriptomic changes induced by prolonged chronic unpredictable stress in zebrafish. *Sci Rep.* 2020;10:19981. DOI: 10.1038/s41598-020-75855-3
15. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34(1):13–25. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00653-0
16. Halmi Z, Dome P, Vereczkei A, et al. Associations between depression severity and purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms. *J Affect Disord.* 2013;150(1):104–109. DOI: 10.1016/j.jad.2013.02.033
17. Roger S, Mei Z-Z, Baldwin JM, et al. Single nucleotide polymorphisms that were identified in affective mood disorders affect ATP-activated P2X7 receptor functions. *J Psychiatr Res.* 2010;44(6):347–355. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.005
18. Kyzar E, Stewart AM, Landsman S, et al. Behavioral effects of bidirectional modulators of brain monoamines reserpine and d-amphetamine in zebrafish. *Brain Res.* 2013;1527:108–116. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.06.033
19. Jie Z, Li T, Jia-Yun H, et al. Trans-2-phenylcyclopropylamine induces nerve cells apoptosis in zebrafish mediated by depression of LSD1 activity. *Brain Res Bull.* 2009;80(1–2):79–84. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2009.04.013
20. Airhart MJ, Lee DH, Wilson TD, et al. Movement disorders and neurochemical changes in zebrafish larvae after bath exposure to fluoxetine (PROZAC). *Neurotoxicol Teratol.* 2007;29(6):652–664. DOI: 10.1016/j.ntt.2007.07.005
21. Demin KA, Kolesnikova TO, Khatsko SL, et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;62:27–33. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.04.002
22. Sackerman J, Donegan JJ, Cunningham CS, et al. Zebrafish behavior in novel environments: effects of acute exposure to anxiolytic compounds and choice of *Danio rerio* line. *Int J Comp Psychol.* 2010;23(1):43–61.
23. Wen D, Liu A, Chen F, et al. Validation of visualized transgenic zebrafish as a high throughput model to assay bradycardia related cardio toxicity risk candidates. *J Appl Toxicol.* 2012;32(10):834–842. DOI: 10.1002/jat.2755
24. Griffiths BB, Schoonheim PJ, Ziv L, et al. A zebrafish model of glucocorticoid resistance shows serotonergic modulation of the stress response. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:68. DOI: 10.3389/fnbeh.2012.00068
25. Ranft K, Dobrowolny H, Krell D, et al. Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychol Med.* 2010;40(4):557–567. DOI: 10.1017/S0033291709990821

ОБ АВТОРАХ

Давид Самвелович Галстян, научн. сотр.;
e-mail: david_sam@mail.ru

Татьяна Олеговна Колесникова, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

Юрий Михайлович Косицын, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-808X>;
e-mail: ikosicin53@gmail.com

Константин Николаевич Забегалов, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

AUTHORS' INFO

David S. Galstyan, Research Associate;
e-mail: david_sam@mail.ru

Tatyana O. Kolesnikova, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

Yurii M. Kositsyn, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-808X>;
e-mail: ikosicin53@gmail.com

Konstantin N. Zabegalov, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Мария Андреевна Губайдуллина, научн. сотр.;
e-mail: mariangub@gmail.com

Глеб Олегович Маслов, научн. сотр.;
e-mail: maslovog6@gmail.com

Константин Андреевич Демин, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.;
eLibrary SPIN: 3830-1853; e-mail: deminkasci@gmail.com

Сергей Леонидович Хацко, науч. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5921-6680>;
eLibrary SPIN: 4973-7083; e-mail: hardscore@mail.ru

***Алан Валерьевич Калуев**, д-р биол. наук, профессор; адрес:
Россия, 199134, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>;
eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Mariya A. Gubaidullina, Research Associate;
e-mail: mariangub@gmail.com

Gleb O. Maslov, Research Associate;
e-mail: maslovog6@gmail.com

Konstantin A. Demin, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;
eLibrary SPIN: 3830-1853; e-mail: deminkasci@gmail.com

Sergey L. Khatsko, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5921-6680>;
eLibrary SPIN: 4973-7083; e-mail: hardscore@mail.ru

***Allan V. Kalueff**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
address: 7-9, Universitetskaya em., 199134, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>;
eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com