

Моделирование депрессивноподобного состояния выученной беспомощности у крыс разных сток

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия
E-mail: * indsens2015@mail.ru; ** evaldman@mail.ru

Резюме. Модель «выученной беспомощности» (ВБ) у крыс используется для оценки депрессивноподобного состояния и эффектов антидепрессантов. Проведено сравнение показателей состояния ВБ у крыс-самцов белых беспородных, Wistar и Sprague Dawley на 3-й и 14-й день после неизбежного аверсивного воздействия электрическим током. В группе беспородных крыс на 3-й день было 34% животных, достигших критерия ВБ, 25 и более отказов от избегания из 30 возможных, на 14-й день — 22%. В группе Sprague Dawley на 3-й день отмечено 25%, на 14-й — 28% крыс с ВБ. В группе крыс Wistar состояние ВБ не сформировалось ни у одного животного. У крыс с ВБ как беспородных, так и Sprague Dawley, на 3-й Фвдень зарегистрированы достоверно более высокий средний латентный период до первого перехода в безопасный отсек, большее среднее количество отказов от избегания и меньшее количество избавлений при подаче тока по сравнению с контрольными группами. На 14-й день все достоверные различия параметров поведения сохранились только в группе Sprague Dawley. В группе беспородных крыс достоверность различий латентного периода до первого перехода в безопасный отсек у крыс с ВБ и контрольных не сохранилась. Поведенческие параметры контрольных групп крыс беспородных и Sprague Dawley достоверно не отличались. В нашем исследовании показана несколько более высокая предрасположенность к формированию и сохранению депрессивноподобного состояния ВБ у крыс пуляции Sprague Dawley по сравнению с беспородными. Однако процент животных с ВБ во всех группах был невысоким, что ограничивает применение модели для изучения эффектов антидепрессантов. Сделано предположение, что разделение крыс по типу реакции на стресс и выработка депрессивноподобного состояния ВБ у низкоактивных животных могут повысить эффективность методики.

Ключевые слова: выученная беспомощность, депрессивноподобное состояние, крысы Sprague Dawley, крысы Wistar, беспородные крысы

Благодарности. Работа выполнена в соответствии с государственным заданием ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (тема 0521-2019-0002). Эксперименты проведены с соблюдением норм работы с животными и одобрены Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол № 5 от 19.03.20).

Для цитирования: Котельникова С.О., Садовский М.С., Крайнева В.А., Вальдман Е.А. Моделирование депрессивноподобного состояния выученной беспомощности у крыс разных сток. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-03>.

Original article

Modeling the depressive-like state of learned helplessness in rats of different stocks

S.O. Kotelnikova, M.S. Sadovsky, V.A. Kraineva*, E.A. Waldman**

Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia
E-mail: * indsens2015@mail.ru; ** evaldman@mail.ru

Abstract. The «learned helplessness» (LH) model in rats is widely used to assess depression-like behavior and the effects of antidepressants. A comparison of the state of learned helplessness parameters in outbred, Wistar and Sprague Dawley rats was assessed on the days 3 and 14 after exposure to inescapable electric shock. In outbred

© Котельникова С.О., Садовский М.С., Крайнева В.А., Вальдман Е.А., 2022

albino rats on the 3-d day 34% of animals reached the LH criterion — 25 and more escape failures among the 30 trials, on the day 14 it was 22% LH rats. In Sprague Dawley on the day 3 it was 25% and on the day 14—28% LH rats. In Wistar rats there were no animals which reached the criterion of LH. The latency of first escape and number of escape failures in both LH outbred and Sprague Dawley rats on the day 3 was significantly higher, and the number of escapes lower than in control group. On the day 14 only in Sprague Dawley rats all these differences remained to be significant. In LH outbred rats on the day 14 there were no differences with control group in first escape latency. The parameters of behavior of the control groups in outbred and Sprague Dawley rats did not differ. In our study Sprague Dawley rats were more predisposed to the development and retention of depressive-like LH state compared to outbred albino rats. However, the percentage of LH rats in both tested groups was not high enough and it is a limitation for the use of LH model for studying the effects of antidepressants. It was suggested that the division of rats according to the type of activity in stress conditions and then use only low-active animals for development of the LH depressive-like state could increase the effectiveness of the method.

Keywords: learned helplessness, depressive-like state, rats Sprague Dawley, rats Wistar, outbred rats

Acknowledgements. The study was carried out in accordance with the state order of the V.V. Zakusov» (topic 0521-2019-0002). The experiments were carried out in compliance with the norms of working with animals and approved by the Commission on Biomedical Ethics of the V.V. Zakusov» (protocol No. 5 dated March 19, 2020). The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S., Kraineva V.A., Waldman E.A. Modeling the depressive-like state of learned helplessness in rats of different stocks. *Laboratory Animals for Science*. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-03>.

Мультифакторная природа депрессии исключает на сегодняшний день создание единой трансляционной экспериментальной модели, позволяющей изучать патогенез заболевания, эффективность существующих и разрабатываемых антидепрессантов. Поэтому большинством исследователей [1–4] признается необходимостью использования для фармакологического изучения новых антидепрессантов нескольких моделей депрессии. Одной из таких моделей, включаемых в число возможных тестов для оценки депрессивноподобного состояния, является «выученная беспомощность» (ВБ) [5].

ВБ относится к моделям, основанным на воздействии стресса, при этом предъявление неконтролируемого аверсивного стимула (электрический ток) приводит к отказу от избегания в случае наличия такой возможности [6, 7].

Одним из серьезных ограничений модели является то, что далеко не у всех животных в тестовой сессии регистрируется состояние ВБ. Поведение крыс разных линий, популяций и даже в разных партиях внутри одного стока может значительно отличаться [8–10]. Вариативность в формировании у животных состояния ВБ, а также в длительности его сохранения создает значительные проблемы при оценке эффективности новых и существующих антидепрессантов.

Хорошо известно, что реакции на стресс определяются как генетическими, так и средовыми факторами [11]. Одним из подходов к повышению воспроизводимости методики является использование линий крыс с генетической предрасположенностью к ВБ [12]. Однако это не всегда возможно. К тому же поведение аутбредных животных с более выраженной генетической вариативностью в большей степени отражает реакцию в человеческой популяции. При проведении экспериментов на доступных аутбредных крысах из отечественных питомников следует выбирать наиболее предраспо-

ложенных к формированию депрессивноподобного состояния ВБ [13].

Цель настоящей работы — анализ формирования состояния ВБ у крыс-самцов белых беспородных, Wistar и Sprague Dawley.

Материал и методы

Эксперименты проводили на животных, полученных из ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России, самцы белых беспородных крыс поступали из филиала «Столбовая», крысы Wistar — из филиала «Андреевка», также использовали самцов крыс Sprague Dawley из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, масса 180–200 г (возраст 2 мес) на начало эксперимента. После поступления из питомников животных содержали в групповых пластиковых клетках по 5 особей в каждой на мягком подстиле из древесных опилок в условиях вивария НИИ фармакологии имени В.В. Закусова при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Адаптация к условиям содержания до включения в эксперимент составляла 14 дней. Эксперименты параллельно на разных стоках крыс выполняли в апреле–июне в часовом интервале 9:00–16:00. В экспериментальную комнату животных приносили в домашних клетках и возвращали в них же после извлечения из установки.

Соблюдались требования Приказа Минздрава РФ от 01.04.16 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Для моделирования депрессивноподобного состояния и поведения у крыс был применен модифицированный метод ВБ [6]. Формирование депрессивноподобного состояния проводили,

используя системы для изучения ВБ фирмы Ugo Basile (Италия) с выработкой ВБ и тест двустороннего условного избегания. Установка представляет собой комплекс для исследования поведения крыс, состоящий из 4 двухкамерных боксов, снабженных перегородками, электродным полом и подключенных к компьютеру с программным обеспечением, позволяющим задавать разные параметры электрических импульсов. Для выработки ВБ в каждый бокс помещали по одной крысе и при закрытой перегородке между камерами (отсеками) через электродный пол подвергали воздействию 30 неизбежных электрических импульсов (ударов током) силой 0,7 мА, длительностью 30 с через произвольные интервалы со средним значением 30 с [6]. Крыс на группы разделяли случайным образом. Выработку ВБ проводили в течение 2 дней. В каждую группу было включено по 32 крысы. На 3-й день осуществляли тестирование состояния ВБ. Для этого животных помещали в те же боксы, но открывали отверстие в перегородке, разделяющей бокс на «опасный» отсек (с током) и «безопасный», куда животное имело возможность легко перебежать и избавиться от удара током. Крысу через электродный пол подвергали 30 избегаемым ударам током силой 0,7 мА, длительностью 6 с через 33-секундные интервалы. Переключатель тока срабатывал от тяжести животного, следующий электрический разряд подавался в тот отсек, куда перебежала крыса. При этом за 3 с до подачи тока включался звуковой сигнал, который продолжался в течение всего времени действия тока. Критерием состояния ВБ считали не менее 25 отказов от избегания из 30 ударов током [6]. На 14-й день проводили повторное тестирование сохранения состояния ВБ у крыс по описанной выше схеме.

Животных контрольных групп в дни выработки ВБ помещали в установку, но ударам тока не подвергали. В контрольных группах 3-го и 14-го дня тестирования использовали разных животных.

Обработку результатов проводили с помощью программы статистического анализа StatPlus Pro 6.2. Характер распределения полученных данных определяли по критерию Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий между независимыми выборками оценивали с использованием непараметрического метода (*U*-критерий Манна–Уитни) при распределении, отличном от нормального. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка состояния ВБ на 3-й день после выработки показала, что в группе беспородных крыс у 34%, а в группе крыс Sprague Dawley у 25% животных сформировалось состояние ВБ, отвечающее критерию 25 и более отказов от избегания при 30 ударах током. В группе крыс Wistar ни у одного животного состояние ВБ не развилось (табл. 1).

Продолжительность депрессивноподобного состояния имеет большое значение особенно для изучения эффективности антидепрессантов при длительном введении. Оценка сохранения состояния ВБ на 14-й день после выработки показала, что в группе беспородных крыс количество животных с ВБ сократилось, а в группе Sprague Dawley у всех крыс состояние ВБ сохранилось и развилось еще у одного животного. В группе крыс Wistar животных с ВБ не было и на 14-й день (см. табл. 1).

В табл. 2 приведены поведенческие параметры беспородных крыс и Sprague Dawley, достигших критерия ВБ на 3-й и 14-й день, и контрольных животных. У беспородных крыс с ВБ на 3-й день зарегистрированы более высокий латентный период до первого перехода в безопасный отсек, большее количество отказов от избегания и меньшее количество избавлений при подаче тока по сравнению с контрольной группой. Показатели на 14-й день были схожими. Однако латентное время до первого перехода в безопасный отсек у крыс с ВБ значительно не отличалось от группы контрольных животных.

У крыс Sprague Dawley с ВБ также оказались более высокий латентный период до перехода в безопасный отсек, большее количество отказов от избегания и меньшее количество избавлений при подаче тока по сравнению с контрольной группой. На 14-й день все различия с контролем параметров поведения крыс с ВБ сохранялись. Поведенческие реакции беспородных крыс и Sprague Dawley, использованных в качестве контроля на 3-й и 14-й день, не отличались как внутри каждого стока, так и между животными.

Результаты, полученные в исследовании, указывают на то, что состояние ВБ может быть сформировано как у беспородных, так и крыс Sprague Dawley. Однако при этом в группе беспородных крыс к 14-му дню снизилось количество животных с ВБ, а в группе Sprague Dawley — нет. Различия с контролем в группе Sprague Dawley сохранялись на 14-й день по всем оцениваемым показателям, характеризующим состояние ВБ, а беспородных — не по всем. У крыс Wistar состояние ВБ не сформировалось.

Крысы Sprague Dawley и Wistar широко используются для моделирования различных патологий, в том числе депрессивноподобного состояния ВБ [10, 14, 15]. Результаты сравнительных исследований предрасположенности крыс Sprague Dawley и Wistar к формированию ВБ не опубликованы. Показаны различия двух стоков по метаболическому профилю [16]. Получены данные о неодинаковой чувствительности крыс Wistar и Sprague Dawley к повреждающим агентам в процессе развития и определены разные паттерны поведения в ряде тестов, что позволило сделать вывод о необходимости выбора стока, наиболее подходящего для изучения отдельных показателей поведения [17]. В сравнительном исследовании поведения и гормонального фона крыс разных стоков

Таблица 1.

Количество животных с ВБ в группах беспородных крыс, Wistar и Sprague Dawley на 3-й и 14-й день после выработки

Группа крыс, подвергнутых воздействию неизбегаемого тока при ВБ	Количество животных, достигших критерия ВБ*			
	3-й день		14-й день	
	абс.	%	абс.	%
Беспородные (n=32)	11	34	7	22
Wistar (n=32)	0	0	0	0
Sprague Dawley (n=32)	8	25	9	28

* Критерий ВБ 25 отказов и более от избегания из 30 предъявлений при тестировании; n – количество животных в группе.

Таблица 2.

Поведенческие параметры беспородных крыс и Sprague Dawley при тестировании выученной беспомощности на 3-й и 14-й день

Группа крыс	Количество извлечений на воздействие током	Количество отказов от избегания	Латентное время до первого перехода в безопасный отсек камеры, с
<i>Беспородные</i>			
3-й день			
Контроль (n=7)	24,9±0,9	2,7±0,9	35,0±10,4
Крысы с ВБ (n=11)	2,0±0,5*	27,8±0,5*	382,1±111,2*
14-й день			
Контроль (n=6)	18,5±3,5	11,5±3,5	60,6±19,4
Крысы с ВБ (n=7)	2,4±0,6*	27,3±0,7*	392,3±145,1
<i>Sprague Dawley</i>			
3-й день			
Контроль (n=6)	25±3	3,8±3,2	33,9±0,1
Крысы с ВБ (n=8)	2,3±0,6*	27,8±0,6*	47,4±10,7*
14-й день			
Контроль, (n=7)	21,1±3,4	7,9±3,3	34,2±0,3
Крысы с ВБ (n=9)	1,3±0,5*	28,7±0,5*	145,3±83,8*

* Статистически значимое различие с контролем; $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни); n – количество животных в группе.

показана большая предрасположенность к развитию депрессивноподобного поведения в тесте вынужденного плавания крыс Wistar, но при этом более высокий базальный уровень кортикостерона установлен у крыс Sprague Dawley [18]. На модели нейропатической боли установлены не только различия порогов болевой чувствительности крыс разных линий, но и популяций крыс Sprague Dawley, полученных из разных питомников [19].

На моделях депрессии установлены индивидуальные различия в реакции на воздействие стресса, обусловленные генетически детерминированными типологическими характеристиками животного. В частности, в одних и тех же условиях у животных с противоположными стратегиями поведения формируются принципиально различные постстрессовые депрессивноподобные состояния [11, 20, 21]. Кроме генетических факторов, индивидуальные различия поведения определяются также влиянием множества фак-

торов окружающей среды во все периоды жизни экспериментальных животных, что подтверждает необходимость характеристики локальных стоков и популяций крыс, а также сложность сравнения результатов, полученных в разных лабораториях [22, 23].

По результатам нашего исследования можно рекомендовать крыс Sprague Dawley для изучения депрессивноподобного поведения ВБ. Однако следует отметить, что выявленное количество животных с ВБ в группе крыс Sprague Dawley (25–28%) значительно ниже, чем описывается в ряде исследований, проводимых в зарубежных лабораториях (60–70%) [6, 24, 25].

В группе беспородных животных разброс индивидуальных различий выражен максимально. В ранее проведенных исследованиях мы разделяли беспородных крыс по типу эмоционально-стрессовой реакции и активности в тесте «яркое освещенное открытое поле» и показали, что низ-

коактивные в условиях стресса крысы более подвержены формированию депрессивноподобного состояния [7].

Заключение

С учетом результатов, полученных в настоящем исследовании, в дальнейшем целесообразно провести разделение крыс Sprague Dawley по типу эмоционально-стрессовой реакции и активности в тесте «ярко освещенное открытое поле». Выработка депрессивноподобного состояния у низкоактивных животных, возможно, позволит повысить количество животных с ВБ в группе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hao Y., Ge H., Sun M., Gao Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression // *Int.J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. N. 19. P. 4827. DOI: 10.3390/ijms20194827.
2. Ушакова В.М., Горлова А.В., Зубков Е.А. и др. Экспериментальные модели депрессивного состояния // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. №2. С. 230–247. DOI: 10.1134/S0044467719020114 [Ushakova V.M., Gorlova A.V., Zubkov E.A. et al. Experimental models of depressive disorder // *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti imeni I.P. Pavlova.* 2019. Vol. 69. N. 2. P. 230–247] (in Russ.).
3. Cryan J.F., Markou A., Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs // *Trends in Pharmacological Sciences.* 2002. Vol. 23. N. 5. P. 238–245. DOI: 10.1016/s0165-6147(02)02017-5.
4. Czéh B., Fuchs E., Wiborg O., Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2016. Vol. 4. N. 64. P. 293–310. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.04.004.
5. Pryce C.R., Azzinnari D., Spinelli S. et al. Helplessness: A systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression // *Pharmacology & Therapeutics.* 2011. Vol. 132. N. 3. P. 242–267. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.006.
6. Shirayama Y., Hashimoto K. Lack of Antidepressant Effects of (2R,6R)-Hydroxynorketamine in a Rat Learned Helplessness Model: Comparison with (R)-Ketamine // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2018. Vol. 21. N. 1. P. 84–88. DOI: 10.1093/ijnp/ryx108.
7. Котельникова С. О., Садовский М.С., Крайнева В.А. и др. Оценка предрасположенности беспородных белых крыс к формированию депрессивно-подобного состояния выученной беспомощности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020. Т. 170. №8. С. 183–187 [Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S., Krayneva V.A. et al. Assessment of the susceptibility of outbred white rats to the formation of a depression-like state of learned helplessness // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 2020. Vol. 170. N. 2. P. 215–218] DOI: 10.1007/s10517-020-05036-9 (in Russ.).
8. Wieland S., Boren J.L., Consroe P. F., Martin A. Stock differences in the susceptibility of rats to learned helplessness training // *Life Sciences.* 1986. Vol. 39. P. 937–944. DOI: 10.1016/0024-3205(86)90376-0.
9. Padilla E., Barrett D., Shumake J., Gonzalez-Lima F. Strain, sex, and open-field behavior: factors underlying the genetic susceptibility to helplessness // *Behav. Brain Res.* 2009. Vol. 201. N. 2. P. 257–264. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.02.019.

10. Вальдман Е.А., Крайнева В.А., Котельникова С.О., Садовский М.С. Модель «выученной беспомощности» у крыс: возможности и ограничения при оценке депрессивноподобного состояния и эффектов антидепрессантов // *Биомедицина.* 2021. Т. 17. №2. С. 22–34. DOI: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34 [Valdman E.A., Kraineva V.A., Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S. The «Learned helplessness» model in rats: possibilities and limitations in assessing a depressive-like state and effects of antidepressants // *Journal Biomed.* 2021. Vol. 17. N. 2. P. 22–34] (in Russ.).
11. Rex A., Sondern U., Voigt J.P. et al. Strain Differences in Fear-Motivated Behavior of Rats // *Biochemistry and Behavior.* 1996. Vol. 54. N. 1. P. 107–111. DOI: 10.1016/0091-3057(95)02128-0.
12. Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г. и др. Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2001. Т. 64, №1. С. 3–12. [Seredenin S.B., Badyshtov B.A. Neznamov G.G. et al. Predicting individual reactions to emotional stress and benzodiazepine tranquilizers // *Experimental and clinical pharmacology.* 2001. Vol. 64. N. 1. P. 3–12] (in Russ.).
13. Henn F.A., Vollmayr B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2005. Vol. 29. P. 799–804. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.019.
14. Borsini F., Cesana R. Mechanism of action of flibanserin in the learned helplessness paradigm in rats // *European Journal of Pharmacology.* 2001. Vol. 433. N. 1. P. 81–89. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01495-9.
15. Santos C.V., Gehm T., Hunziker M.H. Learned helplessness in the rat: Effect of response topography in a within-subject design // *Behavioural Processes.* 2011. Vol. 86. N. 2. P. 178–183. DOI: 10.1016/j.beproc.2010.11.005.
16. Garg R., Heinzle E., Noor F. Hepatocytes of Wistar and Sprague Dawley rats differ significantly in their central metabolism // *Cell Biochem.* 2018. Vol. 119. N. 1. P. 909–917. DOI: 10.1002/jcb.26255.
17. Zmarowski A., Beekhuijzen M., Lensen J., Emmen H. Differential performance of Wistar Han and Sprague Dawley rats in behavioral tests: Differences in baseline behavior and reactivity to positive control agents // *Reproductive Toxicology.* 2012. Vol. 34. N. 2. P. 192–203. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.05.091.
18. Рыбникова Е.А., Ветровой О.В., Занько М.Ю. Сравнительная характеристика крыс линий Wistar, Wistar-Kyoto, Sprague Dawley, Long Evans, НП, SHR, BD-IX по поведению, по гормональному и антиоксидантному статусу // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2018. Т. 54. №5. С. 331–338. DOI: 10.7868/S0044452918050058 [Rybnikova E.A., Vetrovoia O.V., Zenkoa M.Yu. Comparative characterization of rat strains (Wistar, Wistar-Kyoto, Sprague Dawley, Long Evans, LT, SHR, BD-IX) by their behavior, hormonal level and antioxidant status // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2018. Vol. 54. N. 5. P. 374–382. DOI: 10.1134/S0022093018050058] (in Russ.).
19. Yoon Y.W., Lee D.H., Lee B.H. et al. Different strains and substrains of rats show different levels of neuropathic pain behaviors // *Exp. Brain Res.* 1999. Vol. 129. P. 167–171. DOI: 10.1007/s002210050886.
20. Mällo T., Alftoa A., Köiv K. et al. Rats with persistently low or high exploratory activity: behaviour in tests of anxiety and

- depression, and extracellular levels of dopamine // *Behav. Brain Res.* 2007. Vol. 177. N. 2. P. 269–281. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.11.022.
21. Padilla E., Shumake J., Barrett D.W. et al. Novelty-evoked activity in open field predicts susceptibility to helpless behavior // *Physiology & Behavior.* 2010. Vol. 101. P. 746–754. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.08.017.
22. Feyissa D.D., Aher Y.D., Engidawork E. et al. Individual Differences in Male Rats in a Behavioral Test Battery: A Multivariate Statistical Approach // *Front. Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 26. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00026.
23. Sequeira-Cordero A., Mora-Gallegos A., Cuenca-Berger P., Fornaguera-Trias J. Individual differences in the forced swimming test and the effect of environmental enrichment: searching for an interaction // *Neuroscience.* 2014. Vol. 265. P. 95–107. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.047.
24. Ho Y.C., Wang S. Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior // *Neuroscience.* 2010. Vol. 171. P. 153–161. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.062.
25. Zhang K., Fujita Y., Chang L. et al. Abnormal composition of gut microbiota is associated with resilience versus susceptibility to inescapable electric stress // *Translational Psychiatry.* 2019. Vol. 9. P. 231–240. DOI: 10.1038/s41398-019-0571-x.

Информация об авторах

С.О. Котельникова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии, <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

М.С. Садовский, аспирант лаборатории фармакогенетики, <https://orcid.org/0000-0001-6499-4292>

В.А. Крайнева, кандидат биологических наук, ученый секретарь, indsens2015@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1493-4392>

Е.А. Вальдман, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом подготовки научно-педагогических кадров, evaldman@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9716-499X>

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, дом 8, Россия

Information about the authors

S.O. Kotelnikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

M.S. Sadovsky, PhD student, Laboratory of Pharmacogenetics, <https://orcid.org/0000-0001-6499-4292>

V.A. Kraineva, PhD, Scientific Secretary, indsens2015@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1493-4392>

*E.A. Waldman***, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for the Training of Scientific and Pedagogical Personnel, evaldman@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9716-499X>

Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology», Russia, 125315, Moscow, Baltiyskaya str. 8

Вклад авторов в написание статьи

С.О. Котельникова, М.С. Садовский — разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация экспериментальных данных, статистическая обработка данных, подготовка материала к публикации.

В.А. Крайнева — анализ и интерпретация экспериментальных данных, подготовка текста к публикации.

Е.А. Вальдман — научное руководство работой в целом, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления рукописи в редакцию: 17.03.2022

Дата рецензии статьи: 30.05.2022

Дата принятия статьи к публикации: 07.06.2022

Authors contribution

S.O. Kotelnikova, M.S. Sadovsky — Development of study design, collection, analysis and interpretation of experimental data, statistical processing of data, preparation of material for publication.

V.A. Kraineva — analysis and interpretation of experimental data, preparation of the text for publication.

E.A. Valdman — scientific management of the work as a whole, approval of the final version of the article for publication.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received: 17.03.2022

Reviewed: 30.05.2022

Accepted for publication: 07.06.2022