

Дизонтогенетические и травматические модели шизофрении на грызунах

Константин Юрьевич Калитин¹, Александр Алексеевич Спасов², Ольга Юрьевна Муха³ ✉

^{1,2,3} Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

^{1,2} Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Моделирование шизофрении у животных представляется необходимым для понимания нейробиологической природы заболевания, а также для разработки новых антипсихотических препаратов с улучшенными терапевтической эффективностью и профилем безопасности. Обзор направлен на обобщение методологии и прикладных аспектов моделирования шизофрении, основанных на нарушении развития нервной системы у крыс и мышей. Влияние факторов окружающей среды или деструкция структур головного мозга в пренатальный или постнатальный периоды развития вызывают реорганизацию нейронных сетей, приводящую к необратимым изменениям в функции центральной нервной системы, которые обычно проявляются после полового созревания. Данные модели считаются наиболее адекватными, поскольку могут воспроизводить характерные поведенческие и когнитивные нарушения с отсроченным проявлением симптомов, что соответствует клинической картине шизофрении у людей.

Ключевые слова: шизофрения, психоз, модели шизофрении, поведенческие тесты, нейролептики, антипсихотические препараты

REVIEW ARTICLES

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-28-36>

Developmental and lesion models of schizophrenia in rodents

Konstantin Yu. Kalitin¹, Alexander A. Spasov², Olga Yu. Mukha³ ✉

^{1,2,3} Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

^{1,2} Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Animal modeling of schizophrenia is essential for understanding the neurobiological basis of the disease, as well as for the development of new antipsychotic drugs with improved therapeutic efficacy and safety profile. The review aims at summarizing the methodology and practical aspects of schizophrenia modeling based on dysontogenetic disturbances of the central nervous system in rats and mice. Environmental factors or the destruction of brain structures during prenatal or postnatal periods of development cause reorganization of neural networks, leading to irreversible changes in the function of the central nervous system, which usually appear after puberty. Developmental and lesion models of schizophrenia are widely regarded as the most appropriate due to their ability to reproduce characteristic behavioral and cognitive impairments with a delayed onset of symptoms, which is consistent with the clinical presentation of schizophrenia in humans.

Keywords: schizophrenia, psychosis, animal model, behavioral tests, neuroleptics, antipsychotic drugs

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широко распространена гипотеза о том, что причиной шизофрении являются нарушения развития нервной системы на различных этапах ее формирования, которые не проявляются до подросткового или юношеского периода взросления [1]. Различные перинатальные и постнатальные стрессорные воздействия, например, акушерские осложнения, гипоксия, низкая масса тела при рождении, социальная депривация, влияющие на процессы формирования головного мозга, связаны с повышенным риском манифестации шизофрении [2]. Дополнительным подтверждением данной гипотезы служат нейроанатомические и цитоархитектонические аномалии в головном мозге пациентов

с шизофренией, например, увеличение желудочков и уменьшение объема коры, гиппокампа, миндалевидного тела и др. [3, 4].

Учитывая, что процессы онтогенеза центральной нервной системы приобрели критическую важность для понимания механизмов развития шизофрении, фокус внимания ученых сосредоточен на разработке и изучении дизонтогенетических моделей заболевания.

Дизонтогенетическая модель предполагает влияние на процессы формирования нервной системы, чаще всего на ранних этапах развития, однако в некоторых случаях допускается использование взрослых особей. Модели на животных должны отвечать трем основным критериям: сходство симптомов с шизофренией,

сходство этиопатогенеза и высокая чувствительность к антипсихотическим препаратам, что имеет решающее значение для экспериментальных исследований в нейро- и психофармакологии. Однако у всех существующих в настоящее время моделей есть ограничения. Невозможно воспроизвести все особенности расстройства в рамках одной модели, при этом каждая модель может предоставить ценную информацию по отдельным аспектам заболевания, связанную с патофизиологическими механизмами, а также использоваться при изучении новых антипсихотических лекарственных средств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В настоящем обзоре рассмотрены модели, для реализации которых провоцируются осложнения в интранатальном периоде, либо выполняются манипуляции с окружающей средой, такие как содержание животных в условиях материнской депривации и социальной изоляции. Травматические модели основаны на постнатальной деструкции вентрального гиппокампа, миндалинного тела или префронтальной коры и других структур мозга животных, что вызывает реорганизацию нейрональных цепей, которые, как считается, вовлечены в патофизиологию шизофрении.

1. Модели перинатального стресса

В основе дизонтогенетических моделей лежит предположение о том, что различные формы расстройств шизофренического спектра развиваются на фоне акушерских осложнений или в результате повреждения нервной системы в период новорожденности.

1.1. Перинатальная асфиксия

В эпидемиологических исследованиях показано, что акушерские осложнения, особенно связанные с гипоксией во время родов и родоразрешения, являются фактором риска развития шизофрении [5, 6]. В условиях эксперимента перинатальная асфиксия выполняется на грызунах путем кесарева сечения на 22-й день гестации. Острый аноксический эпизод воспроизводится путем экстирпации матки и погружения ее в емкость с физиологическим раствором 37 °С на 1 мин. В результате у потомства наблюдаются поведенческие, нейрохимические и нейроанатомические аномалии во взрослом периоде, характерные для шизофрении [7]. Также имеются данные о влиянии асфиксии на регуляцию экспрессии некоторых генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к шизофрении, например нейрегулина-1 и катехол-О-метилтрансферазы [8].

Оценка изменений. У животных, подвергшихся асфиксии, наблюдаются изменения морфологии дендритов в префронтальной коре и гиппокампе, изменения дофаминовой нейротрансмиссии в префронтальной коре (ПФК) и прилежащем ядре, а также уменьшение количества зубчатых гранулярных клеток гиппокампа [9, 10].

Воздействие асфиксии во время родов увеличивает двигательную активность, вызванную амфетамином. При оценке социального взаимодействия наблюдается ухудшение таких показателей, как игровое поведение, общее количество контактов и исследовательская активность [11].

1.2. Социальная изоляция после периода материнского вскармливания

Социальная депривация крыс в раннем возрасте приводит к нарушению развития мозга и формированию «синдрома изоляции», что в зрелом возрасте проявляется нарушениями когнитивных функций и поведенческим дефицитом, который не корректируется социальной реинтеграцией в более позднем возрасте.

Оценка изменений. Среди морфологических изменений у таких животных выявляется уменьшение объема медиальной префронтальной коры (МПФК) [12], снижение плотности шипиков дендритов [13], нарушение морфологии цитоскелета, снижение количества парвальбумин- и кальбиндин-содержащих ГАМК-ергических интернейронов гиппокампа и МПФК [14, 15], снижение плотности дофаминовых рецепторов 1-го подтипа [16].

Пребывание в социальной изоляции приводит к повышению агрессивности [17], тревожности, неophobia, гиперактивности, повышению чувствительности к психостимуляторам [18]. Было обнаружено, что введение агомелатина [19] и метилфенидата [20] подавляло тревожность, а клозапин и флуоксетин устраняли агрессивное поведение у этих животных [21]. Среди когнитивных нарушений для данной модели характерны дефицит преимпульсного ингибирования, снижение памяти в тесте распознавания новых объектов [22], однако большинство исследований свидетельствуют, что социальная изоляция не влияет на скорость обучения в задачах зрительно-пространственного обучения, таких как вращающийся Т-образный лабиринт или водный лабиринт Морриса, что говорит об отсутствии влияния на зрительно-пространственную память [23, 24, 25].

Несмотря на доступность и простоту реализации данной модели, основным ее недостатком является неустойчивость поведенческого фенотипа. Это может быть вызвано избытком тестов на этапе развития или частыми контактами с людьми. Социальную изоляцию можно комбинировать с другими моделями, что потенциально повышает надежность и валидность метода [26, 27].

1.3. Отлучение от матери (материнская депривация)

Данные поведенческой нейроэндокринологии свидетельствуют о том, что ранняя утрата контакта с матерью вызывает стойкие нарушения гормональной реакции на стресс в более позднем возрасте как у экспериментальных животных, так и у людей. Многократное отлучение новорожденных грызунов

от кормящей самки приводит к различным нарушениям морфологии нейронов, а также ухудшает эмоциональное и когнитивное состояние таких животных [28, 29].

Оценка изменений. Материнская депривация связана с дегенерацией нейронов и увеличением количества астроцитов в мозжечке, что устраняется ингибиторами инактивации эндоканнабиноидов. Это позволяет предположить возможную роль эндоканнабиноидной системы в развитии ЦНС [30]. Кроме того, отмечалось снижение плотности дендритных шипиков в миндалине и зубчатой извилине, а также увеличение плотности шипиков в области лобной коры [31].

У помета, который разлучали с самками на 24 часа между 3–9 днями постнатального развития, наблюдался постпубертатный дефицит преимпульсного ингибирования. Дефицит преимпульсного ингибирования предвращался как типичными, так и атипичными нейрорептиками [32, 33].

2. Травматические модели

Теория шизофрении, связанная с развитием нервной системы, постулирует, что патогенные процессы, ведущие к шизофрении, возникают на стадии внутриутробного развития, задолго до манифестации симптомов. Таким образом, исследования нейроонтогенетических и нейродегенеративных аспектов шизофрении позволили разработать ряд моделей, направленных на неонатальное или постнатальное повреждение структур головного мозга.

2.1. Структурные мишени

Для изучения изменений в развитии и функционировании нервной системы при шизофрении, используются модели таргетных поражений мозга у лабораторных животных. Они могут выполняться путем воздействия физических (электролитических, радиочастотных, криогенных или механических) и нейротоксических факторов, которые включают эксайтотоксические агенты, разрушающие нервную ткань посредством стимуляции высвобождения глутамата или действуя как прямые агонисты глутаматных рецепторов.

Префронтальная кора. Накоплены доказательства участия ПФК в патогенезе шизофрении. ПФК играет важную роль в осуществлении высших исполнительных функций, таких как внимание, рабочая память, эмоции и социальное взаимодействие. Гипоактивность дофаминергических проекций на уровне дорсолатеральной префронтальной коры, в частности, связана с метаболической гипопрофронтальностью, наблюдаемой у пациентов с шизофренией. Роль этой области в регуляции активности подкорковых дофаминергических структур делает очаговую деструкцию ПФК особенно информативной для изучения отклонений в поведенческих тестах [34, 35]. Разрушения ПФК взрослых крыс вызывают стойкую гиперчувствительность к стрессу, а также времен-

ное усиление локомоторной активности и стереотипии, индуцированной амфетамином [36]. Кроме того, у взрослых крыс после разрушения ПФК наблюдается дефицит преимпульсного торможения после инъекций апоморфина и сниженный каталептический ответ на галоперидол, что указывает на усиление постсинаптической дофаминовой нейротрансмиссии в полосатом теле [37, 38, 39].

Гиппокамп также привлекает внимание ученых, так как вовлечен в реализацию высших когнитивных функций, включая память. У больных с шизофренией наблюдается нарушение функциональной связности по гиппокампально-стриарному и гиппокампально-префронтальному путям, участвующих в процессах эпизодической памяти [40]. Кроме того, гиппокамп модулирует активность ПФК опосредованно через прилежащее ядро и мезолимбическую дофаминергическую систему, которая, как полагают, является одной из ключевых в развитии шизофрении [41].

Необходимо заметить, что эксайтотоксическое разрушение дорсального гиппокампа (ДГ) и вентрального гиппокампа (ВГ) приводит к разным профилям поведенческих нарушений. ДГ-деструкция не влияет на гиперлокомоцию, индуцированную амфетамином. Деструкция ВГ вызывает повышение спонтанной и индуцированной агонистами дофамина двигательной активности [42, 43, 44]. Поведенческие изменения, вызванные деструкцией ВГ, могут обнаруживаться примерно через 2 недели после операции [45].

Таламус – еще одна потенциальная мишень для изучения шизофрении, поскольку эта область функционирует как «ретрансляционный модуль», фильтруя или ограничивая сенсорную информацию [46]. При шизофрении наблюдаются аномалии в лимбической кортико-таламической цепи, которые фиксируют в виде дефицита сенсомоторного гейтинга. Снижение преимпульсного ингибирования было обнаружено у крыс с деструкцией таламуса после инфузии мусцимола, агониста ГАМК_A-рецепторов.

2.2. Методы деструкции

Аспирационная деструкция. Аспирационная методика является одним из ранних и наиболее доступных способов моделирования шизофрении на взрослых особях животных. Суть метода заключается в механическом разрушении ткани мозга (например, вентрального гиппокампа) за счет вакуума. Для проведения аспирации на предварительно наркотизированном и зафиксированном животном определяют зону трепанационных отверстий по стереотаксическим координатам. После осуществления краниотомии при помощи аспиратора, который состоит из вакуумного насоса, емкости для сбора ткани, трубки и полой иглы с незаостренным наконечником, проводят послойное удаление тканей мозга [47].

Недостатком данного способа (в частности, при деструкции гиппокампа) является сложность зрительного контроля и возможность внутримозгового кровотечения, которое может затруднить послеоперационную реабилитацию животного [48]. Кроме того, по сравнению с интрацеребральным введением нейротоксинов (например, иботеновой кислоты), аспирационная методика является более грубой, так как велика вероятность возникновения внеаргетного повреждения, тогда как при использовании нейротоксинов это сводится к минимуму [49].

Электролитическая деструкция. Электролитическая деструкция является стандартной техникой экспериментального разрушения тканей мозга. Электролитическое разрушение достигается путем пропуска через ткань постоянного или переменного тока. Деструкцию можно проводить в течение длительного времени и с относительно низким постоянным током (например, ~100 мкА в течение 200 секунд), а также с более высоким постоянным током в течение более короткого времени (например, ~2 мА в течение 10 секунд). Второй вариант предпочтительнее для оценки взаимосвязи структур мозга и является оптимальным для деструкции гиппокампа [50].

Подготовительная часть процедуры не отличается от аспирационной методики. Электролитическую деструкцию проводят с использованием металлических электродов, наиболее подходящими считаются платино-иридиевые электроды и плакированный платиной вольфрам (диаметр 0,015; 0,38 мм). Данные металлы не подвержены коррозии, обладают высокой прочностью и достаточно низким электрическим сопротивлением [51].

Электролитическое разрушение, как и другие травматические методы, с высокой степенью вероятности может затронуть окружающие ткани.

Радиочастотная деструкция. В методе радиочастотной деструкции разрушение ткани происходит вследствие термокоагуляции, которая достигается в результате пропуска высокочастотного тока через электрод. Несмотря на то, что данная методика достаточно часто использовалась для моделирования шизофрении [52, 53], она все же уступает по распространенности технологии электролитической деструкции, что связано с более широкой доступностью аппаратуры для электролитических повреждений.

Радиочастотная деструкция глубоких тканей мозга так же как и вышеописанные методы не гарантирует точного локального разрушения без вовлечения окружающих тканей.

Криодеструкция. Задолго до того, как криохирургический метод стал применяться в нейрохирургии, были проведены многочисленные исследования по изучению местного действия низких температур на центральную и периферическую нервную систему.

Экспериментально установлено, что для некротизации тканей мозга необходима температура несколько ниже 0 °С. При этом из-за слабой теплопроводности температура мозговой ткани на расстоянии 2,0–2,5 мм от поверхности ледяной сферы остается лишь незначительно ниже нормальной температуры мозга. Это обеспечивает самое важное преимущество криохирургического метода – строго ограниченный очаг криодеструкции, поскольку некроз возникает только в замороженной части ткани без повреждения прилегающей мозговой ткани.

Из всех охлаждающих агентов в криохирургии наиболее часто используется жидкий азот. Это мощный хладагент с температурой кипения –195,8 °С. Он имеет ряд существенных преимуществ: легкодоступность, взрывобезопасность, негорючесть и удобство в транспортировке [54].

2.3. Модели деструкции

2.3.1. Модель деструкции гиппокампа у взрослых животных

Модель воспроизводит преимущественно позитивные симптомы шизофрении [47] и может быть реализована с применением всех вышеописанных методов деструкции. Однако моделирование шизофрении на взрослых крысах, как правило, не осуществляется, в связи с тем, что этот подход уступает в репрезентативности моделям с неонатальной деструкцией.

Оценка изменений. Физическая деструкция гиппокампа у взрослых крыс способствует избирательному повышению локомоторной активности после введения амфетамина или агониста рецепторов дофамина [55]. При этом было отмечено, что вентральные или комбинированные дорсально-вентральные разрушения гиппокампа выражаются в необратимом изменении спонтанной двигательной активности, в то время как дорсальные деструкции гиппокампа вызывали только временный эффект [47].

2.3.2. Модели неонатальных деструкций

Ряд моделей неонатальных деструкций [56] был разработан на основе теории шизофрении, связанной с развитием нервной системы. Особенностью этих моделей является отсроченное начало симптомов, как правило после пубертатного периода. Одно из возможных объяснений постпубертатной манифестации состоит в том, что другие области мозга компенсируют повреждения, возникшие до полового созревания, но к подростковому возрасту в патологический процесс активно вовлекается кора. Эта интерпретация согласуется с данными о том, что дисфункция лимбической системы, характерная для пациентов с шизофренией, связана с ранним нарушением развития центральной нервной системы, которое не проявляется до зрелого возраста.

Неонатальное повреждение вентрального гиппокампа. Наиболее подробно описанной в настоящее

время моделью дизонтогенеза шизофрении является модель неонатальной деструкции вентрального гиппокампа [57], впервые представленная Липской и Вайнбергером. Деструкция вентрального гиппокампа у новорожденных крыс, обычно выполняемая на 5–7-й день после рождения, под наркозом с гипотермией, иботеновой кислотой, вызывает сложный синдром, который начинает проявляться в постпубертатном периоде и характеризуется лобной кортикально-стриарной дисфункцией. Как и в других моделях дизонтогенеза, время выполнения операции является важным фактором. Так, после выполнения процедуры на или после 14-го дня постнатального развития изменения в поведении (например, апоморфин-индуцированной стереотипии) будут возникать раньше, но будут менее выражены [58]. Кроме того, деструкция должна быть двусторонней, чтобы вызвать полный спектр нарушений. При этом морфологические нарушения, возникающие в результате неонатального разрушения вентрального гиппокампа, также отражаются на функции мПФК [59, 60].

Оценка изменений. Поведенческие изменения, вызванные деструкцией ВГ, имеют следующую динамику: на 25-й день постнатального развития отмечаются нарушения пространственного обучения и рабочей памяти. Дефицит социального взаимодействия (негативный симптом) и повышенная агрессия возникают на 35-й день постнатального развития. Однако полная поведенческая констелляция, включая локомоторную гиперреактивность в ответ на стресс, повышение амфетамин-индуцированной локомоторной активности, повышение чувствительности к антагонистам NMDA-рецепторов, таким как МК-801, или фенциклидин, дефицит преимпульсного ингибирования и повышенная предрасположенность к наркотической зависимости [61], не будут наблюдаться до 56-го дня постнатального развития [62, 63].

У животных обнаруживаются такие нейрохимические изменения, как снижение уровня N-ацетиласпарагиновой кислоты в мПФК и экспрессии мРНК GAD67 [64], при этом базальное высвобождение дофамина в прилежащем ядре не изменено, но усилена реакция на стресс или амфетамин. Позитивная симптоматика проявляется в виде локомоторной гиперчувствительности к стрессу, амфетамину и антагонистам рецепторов NMDA, усиления стереотипии, вызванной апоморфином. Дефицит социального взаимодействия во всех возрастных группах рассценивается в качестве отрицательной симптоматики. Среди когнитивных нарушений наблюдается дефицит преимпульсного ингибирования [65] у взрослых крыс, нарушение рабочей и зрительно-пространственной памяти при прохождении теста с отсроченной альтернативой в Т-образном лабиринте и водном лабиринте Морриса; нарушение точности выбора в радиальном

восьмирукавном лабиринте [66]. Острое или хроническое введение нейрорептиков купирует амфетамин-индуцированную гиперактивность, при этом дефицит социального взаимодействия после введения клозапина не устраняется [67, 68].

Неонатальное разрушение медиальной префронтальной коры. Дорсолатеральная префронтальная кора является областью, в которой наблюдаются различные функциональные и структурные аномалии у больных шизофренией. У грызунов предполагаемым эквивалентом дорсолатеральной коры считается мПФК [69]. Некоторые нейропатологические изменения в префронтальной коре головного мозга больных шизофренией, такие как дисфункция ГАМК-ергической и дофаминергической систем, у крыс будут проявляться как дефицит преимпульсного ингибирования. Важно отметить, что префронтальная кора имеет свойство регенерировать, однако эта способность сводится к минимуму, если повреждения нанесены в течение узкого временного промежутка, который приходится примерно на седьмой постнатальный день. При этом возникают нарушения формирования афферентных связей, дендритная гипоплазия, изменение локализации нейронов и их нейрохимических фенотипов [70].

Оценка изменений. Деструкция мПФК у новорожденных крыс приводит к структурным изменениям (в первую очередь, к потере миелина) в областях мозга, связанных с префронтальной корой, таких как прилежащее ядро, дорсальный гиппокамп, базолатеральная миндалина и средняя линия таламических ядер [71]. Кроме того, фиксируется потеря парвальбумин-иммунопозитивных ГАМК-ергических нейронов в префронтальной коре [72].

Деструкция мПФК у новорожденных крыс способствует повышению амфетамин-индуцированной спонтанной локомоторной активности [73], а также дефициту преимпульсного ингибирования, индуцированного апоморфином. Среди негативных симптомов у взрослых крыс после деструкции мПФК на седьмой день постнатального развития наблюдается снижение социального взаимодействия и игрового поведения.

Неонатальная деструкция таламуса. В последние годы все больше подтверждается роль таламуса в патогенезе шизофрении как части височно-лимбической системы. Модель двустороннего разрушения таламуса на седьмой день постнатального развития иботеновой кислотой воспроизводит как позитивные, так и негативные симптомы шизофрении [74].

Оценка изменений. В модели развиваются дефицит преимпульсного ингибирования и выраженные изменения параметров социального взаимодействия у взрослых крыс. Выявляется снижение активного и пассивного социального взаимодействия [75].

Неонатальная деструкция миндалин. Эксайтотоксическое разрушение базолатеральной миндалины у новорожденных крыс вызывает различные поведенческие нарушения по мере взросления животного. Некоторые из поведенческих изменений после неонатальной деструкции миндалин связаны с нарушением префронтально-корковой функции (проблемно-решающее поведение), поддерживая концепцию о роли кортико-лимбической сети в развитии шизофрении при утрате одного из ее компонентов [76].

Оценка изменений. Было обнаружено угнетение социального и игрового поведения, а также снижение преимпульсного торможения, когда повреждения были индуцированы на седьмой день после рождения, но не в результате повреждений, нанесенных крысам сразу после прекращения грудного вскармливания [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модели, представленные в данной статье, соответствуют требованиям внешней валидности, о чем свидетельствуют нарушения/изменения социального взаимодействия животных, фармакологической чувствительности к амфетамину, пространственного обучения, а также дефицит преимпульсного ингибирования. Некоторые из этих поведенческих нарушений, как правило, являются обратимыми при использовании антипсихотиков первого и второго поколения, что свидетельствует о прогностической достоверности. Кроме того, нейроанатомические изменения, наблюдаемые в моделях с нарушением развития нервной системы, коррелируют с тем, что часто наблюдается у пациентов с шизофренией.

Повреждение вентрального гиппокампа на данный момент, вероятно, является наиболее тщательно изученной моделью шизофрении на поведенческом, нейроанатомическом, физиологическом и молекулярном уровне и считается чрезвычайно полезной в доклинических исследованиях шизофрении. К недостаткам моделей с деструкцией мозговых структур относится техническая сложность в исполнении, потребность в высоком уровне квалификации научного персонала, а также сильная зависимость результатов исследования от возраста животного и метода травматического воздействия.

Дизонтогенетические и травматические модели значительно улучшили понимание многих аспектов заболевания. В частности, установлено, что направленного фармакологического воздействия на нейротрансмиттерные системы или наличие генетической предрасположенности недостаточно для развития шизофрении, поскольку внешние провоцирующие факторы также играют решающую роль. Тем не менее, все еще не получено целостной и полной картины этиопатогенеза шизофрении, что диктует

необходимость в создании новых моделей для выявления важных взаимодействий генов и окружающей среды, определяющих критические патофизиологические процессы при шизофрении, которые в конечном итоге могут привести к новым терапевтическим подходам.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Rund B.R. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scandinavian journal of psychology*. 2018;59(1):49–58.
2. Davies C., Segre G., Estradé A. et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(5):399–410.
3. Levitt J.J., Bobrow L., Lucia D., Srinivasan P. A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment*. 2010:243–281.
4. Akudjedu T.N., Tronchin G., McInerney S. et al. Progression of neuroanatomical abnormalities after first-episode of psychosis: a 3-year longitudinal sMRI study. *Journal of psychiatric research*. 2020;130:137–151.
5. Dalman C., Thomas H., David A. et al. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: Population-based case-control study. *British Journal of Psychiatry*. 2001;179(5):403–408.
6. Wortinger L.A., Jørgensen K.N., Barth C. et al. Significant association between intracranial volume and verbal intellectual abilities in patients with schizophrenia and a history of birth asphyxia. *Psychological Medicine*. 2022;52(15):3698–3707.
7. Paparelli A., Iwata K., Wakuda T. et al. Perinatal asphyxia in rat alters expression of novel Schizophrenia risk genes. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10:341.
8. Wakuda T., Iwata K., Iwata Y. et al. Perinatal asphyxia alters neuregulin-1 and COMT gene expression in the medial prefrontal cortex in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;56:149–154.
9. Boksa P., El-Khodori B.F. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2003;27(1–2):91–101.
10. Wakuda T., Matsuzaki H., Suzuki K. et al. Perinatal asphyxia reduces dentate granule cells and exacerbates methamphetamine-induced hyperlocomotion in adulthood. *PLoS One*. 2008;3(11):e3648.
11. Vázquez-Borsetti P., Peña E., Rojo Y. et al. Deep hypothermia reverses behavioral and histological alterations in a rat model of perinatal asphyxia. *Journal of Comparative Neurology*. 2019;527(2):362–371.
12. Biro L., Toth M., Sipos E. et al. Structural and functional alterations in the prefrontal cortex after post-weaning social isolation: relationship with species-typical and deviant aggression. *Brain structure and function*. 2017;222(4):1861–1875.

13. Silva-Gomez A.B., Rojas D., Juarez I., Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain research*. 2003;983(1–2):128–136.
14. Bloomfield C., French S.J., Jones D.N. et al. Chandelier cartridges in the prefrontal cortex are reduced in isolation reared rats. *Synapse*. 2008;62(8):628–631.
15. Hickey A.J., Reynolds J.N., Beninger R.J. Post-weaning social isolation and subchronic NMDA glutamate receptor blockade: effects on locomotor activity and GABA signaling in the rat suggest independent mechanisms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;101(2):231–238.
16. Okada R., Fujiwara H., Mizuki D. et al. Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. *Neuroscience*. 2015;299:134–145.
17. Liu Y., Sun Y., Zhao X. et al. Enhancement of aggression induced by isolation rearing is associated with a lack of central serotonin. *Neuroscience bulletin*. 2019;35(5):841–852.
18. Walker D.M., Cunningham A.M., Gregory J.K., Nestler E.J. Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2019;13:66.
19. Harvey B.H., Regenass W., Dreyer W., Möller M. Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats: Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(5):640–646.
20. Zubedat S., Aga-Mizrachi S., Cymerblit-Sabba A. et al. Methylphenidate and environmental enrichment ameliorate the deleterious effects of prenatal stress on attention functioning. *Stress*. 2015;18(3):280–288.
21. Koike H., Ibi D., Mizoguchi H. et al. Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. *Behavioural brain research*. 2009;202(1):114–121.
22. McIntosh A.L., Ballard T.M., Steward L.J. et al. The atypical antipsychotic risperidone reverses the recognition memory deficits induced by post-weaning social isolation in rats. *Psychopharmacology*. 2013;228(1):31–42.
23. Li N., Wu X., Li L. Chronic administration of clozapine alleviates reversal-learning impairment in isolation-reared rats. *Behavioural pharmacology*. 2007;18(2):135–145.
24. Quan M.N., Tian Y.T., Xu K.H. et al. Post weaning social isolation influences spatial cognition, prefrontal cortical synaptic plasticity and hippocampal potassium ion channels in Wistar rats. *Neuroscience*. 2010;169(1):214–222.
25. Marriott A.L., Tasker R.A., Ryan C.L., Doucette T.A. Alterations to prepulse inhibition magnitude and latency in adult rats following neonatal treatment with domoic acid and social isolation rearing. *Behavioural brain research*. 2016;298:310–317.
26. Hamieh A.M., Sable E., Hernier A.M., Castagné V. Characterization of the neonatal phencyclidine and post-weaning social isolation dual-hit model of schizophrenia-like behavior in the rat. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29:S267-S268.
27. Goh J.Y. Evaluation of maternal immune activation with post-weaning social isolation as a potential rat model for schizophrenia. PhD diss. University of Nottingham (UK) & Monash University (Australia). 2020.
28. Marco E.M., Valero M., de la Serna O. et al. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*. 2013;68:223–231.
29. Yang R., Zhang M., Xue Y. et al. Effects of maternal deprivation stress and maternal dietary of n-3 polyunsaturated fatty acids on the neurobehavioral development of male offspring. *Nutritional neuroscience*. 2019:1–8.
30. López-Gallardo M., Lopez-Rodriguez A.B., Llorente-Berzal A. et al. Maternal deprivation and adolescent cannabinoid exposure impact hippocampal astrocytes, CB1 receptors and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. *Neuroscience*. 2012;204:90–103.
31. Aksic M., Radonjic N.V., Aleksic D. et al. Long-term effects of the maternal deprivation on the volume and number of neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013;73(3):394–403.
32. Choy K.H., van den Buuse M. Attenuated disruption of prepulse inhibition by dopaminergic stimulation after maternal deprivation and adolescent corticosterone treatment in rats. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(1):1–3.
33. Girardi C.E., Zanta N.C., Suchecki D. Neonatal stress-induced affective changes in adolescent Wistar rats: early signs of schizophrenia-like behavior. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014;8:319.
34. Zhou Y., Fan L., Qiu C., Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience bulletin*. 2015;31(2):207–219.
35. Datta D., Arnsten A.F.T. Unique molecular regulation of higher-order prefrontal cortical circuits: Insights into the neurobiology of schizophrenia. *ACS chemical neuroscience*. 2018;9(9):2127–2145.
36. Tapias-Espinosa C., Río-Álamos C., Sánchez-González A. et al. Schizophrenia-like reduced sensorimotor gating in intact inbred and outbred rats is associated with decreased medial prefrontal cortex activity and volume. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(11):1975–1984.
37. Le Pen G., Moreau J.L. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(1):1–11.
38. Schwabe K., Enkel T., Klein S. et al. Effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex on adult rat behaviour. *Behavioural brain research*. 2004;53(1):21–34.
39. Simpson E. H., Kellendonk C., Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*. 2010;65(5):585–596.
40. Wegrzyn D., Juckel G., Faissner A. Structural and Functional Deviations of the Hippocampus in Schizophrenia and Schizophrenia Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5482.

41. Russo S.J., Nestler E.J. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(9):609–625.
42. Molochnikov I., Cohen D. Hemispheric differences in the mesostriatal dopaminergic system. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2014;8:110.
43. Tejada H.A., Wu J., Kornspun A.R., Pignatelli M. et al. Pathway- and cell-specific kappa-opioid receptor modulation of excitation-inhibition balance differentially gates D1 and D2 accumbens neuron activity. *Neuron*. 2017;93(1):147–163.
44. Kardos J., Dobolyi Á., Szabó Z. et al. Molecular plasticity of the nucleus accumbens revisited-astrocytic waves shall rise. *Molecular neurobiology*. 2019;56(12):7950–7965.
45. Swerdlow N.R., Light G.A., Breier M.R. et al. Sensory and sensorimotor gating deficits after neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Developmental neuroscience*. 2012;34(2–3):240–249.
46. Huang A.S., Rogers B.P., Sheffield J.M. et al. Thalamic nuclei volumes in psychotic disorders and in youths with psychosis spectrum symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(12):1159–1167.
47. Lipska B.K., Jaskiw G.E., Chrapusta S. et al. Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain research*. 1992;585(1–2):1–6.
48. Schmauk N.A., Tyberg M. The hippocampal-lesion model of schizophrenia. *Animal models in psychiatry*. 1991:67–102.
49. Jarrard L.E. Is the hippocampus really involved in memory? *Brain plasticity, learning, and memory*. 1985:363–372.
50. Sannino S., Russo F., Torromino G. et al. Role of the dorsal hippocampus in object memory load. *Learning & Memory*. 2012;19(5):211–218.
51. Gold R.M. Anodal electrolytic brain lesions: How current and electrode metal influence lesion size and hyperphagiosity. *Physiology & Behavior*. 1975;14(5):625–632.
52. Pouzet B., Veenman C.L., Yee B.K. et al. The effects of radiofrequency lesion or transection of the fimbria-fornix on latent inhibition in the rat. *Neuroscience*. 1999;91(4):1355–1368.
53. Kim M.C., Lee T.K. Stereotactic lesioning for mental illness. Springer Vienna, 2008.
54. Kandel E.I. Functional and Stereotactic Neurosurgery. Springer Science & Business Media, 1981:151–171.
55. Trivedi M.S., Jarbe T. A brief review on recent developments in animal models of schizophrenia. *Indian Journal Pharmacol*. 2011;43(4):375–380.
56. Wilson C., Terry Jr. A.V. Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: role in novel drug discovery and development. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2010;4(2).
57. Becker A. Modeling schizophrenia: focus on developmental models. *In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. 2017:369–388.
58. Wood G.K., Lipska B.K., Weinberger D.R. Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Brain research. Developmental brain research*. 1997;101(1–2):17–25. doi: 10.1016/s0165-3806(97)00050-3.
59. Flores G., Morales-Medina J.C. Role of the prefrontal cortex in the neonatal ventral hippocampus lesion, an animal model of schizophrenia. *Journal of Neurology and Neuromedicine*. 2016;1(3):35–39.
60. Hui C.W., Bhardwaj S.K., Sharma K. et al. Microglia in the developing prefrontal cortex of rats show dynamic changes following neonatal disconnection of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology*. 2019;146:264–275.
61. Chambers R.A., Sentir A.M. Integrated Effects of Neonatal Ventral Hippocampal Lesions and Impoverished Social-Environmental Rearing on Endophenotypes of Mental Illness and Addiction Vulnerability. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;41(5–6):263–273.
62. Flores G., Morales-Medina J.C., Diaz A. Neuronal and brain morphological changes in animal models of schizophrenia. *Behavioural brain research*. 2016;301:190–203.
63. Yabuki Y., Wu L., Fukunaga K. Cognitive enhancer ST101 improves schizophrenia-like behaviors in neonatal ventral hippocampus-lesioned rats in association with improved CaMKII/PKC pathway. *Journal of pharmacological sciences*. 2019;140(3):263–272.
64. Lipska B.K., Lerman D.N., Khaing Z.Z. et al. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *European Journal of Neuroscience*. 2003;8(2):391–402.
65. Mitazaki S., Nakagawasa O., Onogi H. et al. Role of prefrontal cortical 5-HT_{2A} receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behavioural brain research*. 2020;377:112226.
66. Rao K.N., Sentir A.M., Engleman E.A. et al. Toward early estimation and treatment of addiction vulnerability: radial arm maze and N-acetyl cysteine before cocaine sensitization or nicotine self-administration in neonatal ventral hippocampal lesion rats. *Psychopharmacology*. 2016;233(23):3933–3945.
67. Tseng K.Y., Chambers R.A., Lipska B.K. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 2009;204(2):295–305.
68. Tendilla-Beltrán H., Meneses-Prado S., Vázquez-Roque R.A. et al. Risperidone ameliorates prefrontal cortex neural atrophy and oxidative/nitrosative stress in brain and peripheral blood of rats with neonatal ventral hippocampus lesion. *Journal of Neuroscience*. 2019;39(43):8584–8599.
69. Xu P., Chen A., Li Y. et al. Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological genomics*. 2019;51(9):432–442.
70. Joel D., Weiner I., Feldon J. Electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex in rats disrupt performance on an analog of the Wisconsin Card Sorting Test, but do not disrupt latent inhibition: implications for animal models of schizophrenia. *Behavioural brain research*. 1997;85(2):187–201.
71. Schneider M., Koch M. Behavioral and morphological alterations following neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in rats. *Experimental neurology*. 2005;195(1):185–198.

72. Li J.T., Zhao Y.Y., Wang H.L., Wang X.D. et al. Long-term effects of neonatal exposure to MK-801 on recognition memory and excitatory–inhibitory balance in rat hippocampus. *Neuroscience*. 2015;308:134–143.

73. Lipska B.K., Al-Amin H.A., Weinberger D.R. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex: effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19(6):451–464.

74. Wolf R., Dobrowolny H., Nullmeier S. et al. Effects of neonatal excitotoxic lesions in ventral thalamus on social

interaction in the rat. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2018;268(5):461–470.

75. Sams-Dodd F., Lipska B.K., Weinberger D.R. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*. 1997;132(3):303–310.

76. Lazcano Z., Solis O., Diaz A. et al. Dendritic morphology changes in neurons from the ventral hippocampus, amygdala and nucleus accumbens in rats with neonatal lesions into the prefrontal cortex. *Synapse*. 2015;69(6):314–325.

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

Информация об авторах

К.Ю. Калитин – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>, kkonst8@ya.ru

А.А. Спасов – доктор медицинских наук, профессор, академик; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>, aaspasov@volgmed.ru

О.Ю. Муха – студентка, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>, olay.myha14@gmail.com

Статья поступила в редакцию 30.05.2023; одобрена после рецензирования 05.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

Information about the authors

K.Y. Kalitin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Researcher at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>, kkonst8@ya.ru

A.A. Spasov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician; Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>, aaspasov@volgmed.ru

O.Yu. Mukha – student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>, olay.myha14@gmail.com

The article was submitted 30.05.2023; approved after reviewing 05.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.