



Коррекция депрессивноподобного состояния у крыс, вызванного социальным стрессом, с помощью нового производного тиаган-1,1-диоксида

Г. Г. Гайсина, И. Л. Никитина, Е. Э. Клен, Р. А. Карагузин, А. В. Самородов✉

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

✉ Контактное лицо: Самородов Александр Владимирович. E-mail: AVSamorodov@gmail.com

ORCID: Г. Г. Гайсина – <https://orcid.org/0000-0002-1936-3720>;
И. Л. Никитина – <https://orcid.org/0000-0002-6283-5762>;
Е. Э. Клен – <https://orcid.org/0000-0001-7538-6030>;
Р. А. Карагузин – <https://orcid.org/0000-0001-7538-6030>;
А. В. Самородов – <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X>.

Статья поступила: 01.10.2024

Статья принята в печать: 19.02.2025

Статья опубликована: 21.02.2025

Резюме

Введение. Для изучения механизмов развития депрессии и оценки антидепрессивного эффекта новых соединений используют разные животные модели, среди которых модели социального взаимодействия, основанные на действии эмоциональных стрессоров, характеризуются наиболее высокой конструктивной, наглядной и предиктивной валидностью. Модель депрессии у крыс, базирующаяся на повторяющемся опыте социальных поражений, позволяет индуцировать депрессивноподобное состояние, максимально приближенное к депрессии у человека, и оценивать эффект новых веществ с антидепрессивной активностью.

Цель. Исследовать антидепрессивный эффект 3-этокситиаган-1,1-диоксида (ЗЭТД) на модели зоосоциального взаимодействия у крыс.

Материалы и методы. Белые неинбредные крысы-самцы массой 200–250 г (интродеры) ежедневно на протяжении 24 дней получали ЗЭТД (2 мг/кг, группы «ЗЭТД» и «Стресс + ЗЭТД») или физиологический раствор (группы «Контроль» и «Стресс») в/б. Через 30 минут после введения животные групп «Стресс» и «Стресс + ЗЭТД» подвергались 10-минутным конфронтациям с резидентами (неинбредными крысами-самцами массой 350–400 г). На +23 сутки оценивали развитие депрессивноподобного состояния у интродеров всех групп в тесте «принудительное плавание», на +24 проводили тесты «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Ежедневно регистрировали массу тела интродеров и количество потребленного корма, по окончании эксперимента – весовые коэффициенты их внутренних органов.

Результаты и обсуждение. Длительная повторяющаяся конфронтация с резидентами приводила к развитию депрессивноподобного состояния у интродеров к +23 суткам. ЗЭТД проявлял антидепрессивные свойства, устраняя последствия социального стресса у интродеров: статистически значимо снижал поведение отчаяния в тесте «принудительное плавание», повышал исследовательскую, социальную и двигательную активность животных, долю активных форм защитного поведения, снижая долю пассивных форм, в ходе взаимодействия с резидентами и не влиял на прирост массы тела и потребление пищи.

Заключение. ЗЭТД при ежедневном внутрибрюшинном введении в дозе 2 мг/кг на протяжении 24 суток эффективно корректирует последствия зоосоциального взаимодействия, оказывая антидепрессивное действие.

Ключевые слова: тиаганы, антидепрессивная активность, зоосоциальное взаимодействие, крысы, депрессия

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

Вклад авторов. Е. Э. Клен синтезировала соединения, участвовала в обсуждении результатов и написании текста статьи. И. Л. Никитина разработала идею и дизайн эксперимента, участвовала в обсуждении результатов и написании текста статьи. Г. Г. Гайсина проводила эксперимент, участвовала в обсуждении результатов и написании текста статьи.

А. В. Самородов обрабатывал данные, участвовал в обсуждении результатов и написании текста статьи. Р. А. Карагузин участвовал в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00144 «Создание средства для коррекции депрессии при нарушении мозгового кровообращения», ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Соответствие принципам этики. Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 28.10.2020 г.).

Для цитирования: Гайсина Г. Г., Никитина И. Л., Клен Е. Э., Карагузин Р. А., Самородов А. В. Коррекция депрессивноподобного состояния у крыс, вызванного социальным стрессом, с помощью нового производного тиадан-1,1-диоксида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):358–364. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1939>

Correction of depressive-like state in rats induced by social stress using a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative

Gulnara G. Gaisina, Irina L. Nikitina, Elena E. Klen, Rail A. Karaguzin, Aleksandr V. Samorodov✉

Bashkir State Medical University (BSMU). 3, Lenina str., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

✉ **Corresponding author:** Aleksandr V. Samorodov. **E-mail:** AVSamorodov@gmail.com

ORCID: Gulnara G. Gaisina – <https://orcid.org/0000-0002-1936-3720>;

Irina L. Nikitina – <https://orcid.org/0000-0002-6283-5762>;

Elena E. Klen – <https://orcid.org/0000-0001-7538-6030>;

Rail A. Karaguzin – <https://orcid.org/0000-0001-7538-6030>;

Aleksandr V. Samorodov – <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X>.

Received: 01.10.2024

Accepted: 19.02.2025

Published: 21.02.2025

Abstract

Introduction. Among the various animal models of depression used to study the pathogenesis of depression and to evaluate the antidepressant action of new compounds, models based on social stress are characterized by high constructive, face and predictive validity. The rat model of depression based on the repeated social defeats allows to induce a depressive-like state corresponding to depression in humans and to evaluate the effect of new substances with antidepressant activity.

Aim. To study the antidepressant effect of 3-ethoxythietane-1,1-dioxide (3ETD) on rats using resident-intruder paradigm.

Materials and methods. White outbred male rats weighing 200–250 g (intruders) received 3ETD (2 mg/kg, groups "3ETD" and "Stress + 3ETD") or saline (groups "Control" and "Stress") intraperitoneally daily for 24 days. Thirty minutes after the administration, the animals of the "Stress" and "Stress + 3ETD" groups were subjected to 10-minute interaction with the residents (outbred male rats weighing 350–400 g). On day +23, intruders were tested in the forced swimming test, on day +24, the open field and elevated plus maze tests were performed. The body weight of the intruders and the amount of food consumed were recorded daily. At the end of the experiment, the weight coefficients of their internal organs were recorded.

Results and discussion. Chronic repeated confrontation with residents led to the development of a depressive-like state in intruders by day +23. 3ETD exhibited antidepressant properties, eliminating the effects of social stress in intruders: 3ETD reduced despair behavior in the forced swimming test, increased exploratory, social, and motor activity of animals, the proportion of active forms of protective behavior, and reduced the proportion of passive forms during the resident-intruder interaction.

Conclusion. 3ETD, when administered intraperitoneally daily at a dose of 2 mg/kg for 24 days, exhibited a pronounced antidepressant effect, eliminating the depressive-like state in rats caused by repeated social defeats.

Keywords: thietane, antidepressive agents, social defeat, rats, depression

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena E. Klen synthesized the compound, participated in the discussion of the results and writing the text of the article. Irina L. Nikitina developed the idea and design of the experiment, participated in the discussion of the results and writing the text of the article. Gulnara G. Gaisina performed the experiment, processed the data, participated in the discussion of the results and writing the text of the article. Aleksandr V. Samorodov processed the data, participated in the discussion of the results and writing the text of the article. Rail A. Karaguzin participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. This research was funded by the Russian Science Foundation grant N23-25-00144 "Development of a drug for the correction of depression associated with cerebrovascular disorders" (<https://rscf.ru/en/project/23-25-00144>).

Compliance with the principles of ethics. This research was funded by the Russian Science Foundation grant N23-25-00144 "Development of a drug for the correction of depression associated with cerebrovascular disorders" (<https://rscf.ru/en/project/23-25-00144>).

For citation: Gaisina G. G., Nikitina I. L., Klen E. E., Karaguzin R. A., Samorodov A. V. Correction of depressive-like state in rats induced by social stress using a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative. *Drug development & registration*. 2025;14(1):358–364. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1939>

ВВЕДЕНИЕ

Для изучения механизмов развития депрессии и оценки антидепрессивного эффекта новых соединений используют разные животные модели, среди которых модели социального взаимодействия (социального поражения, социальной изоляции, отлучения потомства от матери и ультразвуковая модель), основанные на действии эмоциональных стрессоров, характеризуются наиболее высокой конструктивной, наглядной и предиктивной валидностью [1]. Модель депрессии у крыс, базирующаяся на негативном опыте социальных поражений (межсамцовых конфронтаций), позволяет индуцировать депрессивноподобное состояние, максимально приближенное к депрессии у человека. В течение первых 6 суток межсамцовых конфронтаций у интродеров формируется острая стрессовая реакция, продолжение межсамцовых конфронтаций приводит к формированию отчетливого депрессивноподобного состояния [2].

Поиск новых антидепрессантов является одной из важнейших задач фармакологии. На протяжении десятилетий распространенность и бремя депрессивных расстройств продолжают расти и занимать лидирующие позиции среди причин нетрудоспособности: так, с 2009 по 2019 гг. доля депрессивных расстройств в структуре 25 ведущих причин глобального бремени болезней возросла на 61,1 % (по показателю потерянных лет здоровой жизни – DALYs) [3], а пандемия COVID-19 увеличила глобальную распространенность депрессии на 27,6 % [4]. Необходимость замещения импортных средств, в том числе психотропных, отечественными обусловлена реалиями современной геополитической обстановки и закреплена в Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2030 г.

В результате систематических исследований, проводимых на кафедре фармакологии Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), было найдено перспективное малотоксичное соединение – 3-этокситиетан-1,1-диоксид (ЗЭТД), проявляющее выраженную антидепрессивную активность при однократном и длительном внутрибрюшинном (в/б) введении неинбредным мышам-самцам [5] в широком диапазоне доз [6].

Цель настоящего исследования – углубленная характеристика антидепрессивного эффекта ЗЭТД на животной модели депрессивноподобного состояния «резидент – интродер» [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 24 белых неинбредных крысах-самцах (массой 250–400 г) и самках (массой 200–250 г), которых содержали при температуре 20–22 °С и относительной влажности воздуха 40–60 % в условиях 12-часового светового режима (включение света в 08:00); животные имели свободный доступ к воде и пище (экструдированный корм ГОСТ Р 50258-92, ООО «ГРУППА-СПЕЦКОМ», Россия).

Для моделирования депрессивноподобного состояния у крыс-самцов использовали метод «резидент – интродер» [7]. За неделю до начала эксперимента (на –6 сутки) крупные крысы-самцы массой 350–400 г (резиденты) были помещены в индивидуальные клетки 90 × 50 × 60 см, в которых они содержались до окончания эксперимента без смены подстила. Для выработки поведения доминирования в течение этой недели резиденты содержались вместе со стерилизованными самками (с –6 по 0 сутки) и дважды в день (утром и вечером на –2 и –1 сутки) подвергались 10-минутному контакту с крысами-самцами меньшей массы (250–300 г), которые далее не участвовали в эксперименте.

Крысы-самцы массой 250–300 г случайным образом были распределены в 4 экспериментальные группы по 6 животных в каждой: 1 – Контроль, 2 – ЗЭТД, 3 – Стресс, 4 – Стресс + ЗЭТД.

Животные групп 1 и 2 (интактные) не контактировали с резидентами и содержались в отдельном помещении на протяжении всего эксперимента. Животные групп 3 и 4 (стрессированные, интродеры) ежедневно подвергались взаимодействию с резидентами в течение 10 минут таким образом, чтобы повторного контакта между резидентами и интродерами не происходило. По окончании конфронтации между резидентом и интродером устанавливали прозрачную перфорированную перегородку, и интродер оставался в клетке резидента на сутки (до следующей конфронтации с новым резидентом).

3-этокситетан-1,1-диоксид (ЗЭТД) суспендировали и разводили в физиологическом растворе и вводили в/б (0,4 мл на 200 г массы тела) в дозе 2 мг/кг животным групп 2 и 4 за 30 минут до начала конфронтаций. Животные групп 1 и 3 получали эквивалентное количество физиологического раствора в/б.

Конфронтации «резидент – интродер» осуществляли ежедневно в темное время суток в течение 10 минут на протяжении 24 дней (с 0 по +23 сутки). Через 30 минут после введения физиологического раствора / ЗЭТД интродеров групп 3 и 4 подсаживали в клетки резидентов, в 20:00 вынимали перегородки между резидентами и интродерами и начинали видеозапись (Panasonic V760). Поведение интродеров анализировали с помощью программы RealTimer (ООО «НПК Открытая Наука», Россия): регистрировали суммарную длительность в секундах поведенческих паттернов «латентный период первого взаимодействия», «социальное исследование», «несоциальное исследование», «половой акт» (инициированный интродером), «борьба», «нападение», «вертикальная стойка», «стойка с упором», «перемещение», «груминг», «сидит», «движение прочь», «бегство», «защитная вертикальная поза», «замирание», «поза подчинения», «латентный период позы подчинения». Затем рассчитывали длительность типов поведения «социальное взаимодействие» (сумма паттернов «половой акт», «борьба» и «нападение»), «бездействие» (сумма паттернов «вертикальная стойка», «стойка с упором», «перемещение», «несоциальное исследование», «груминг», «сидит») и «защита» (сумма паттернов «движение прочь», «бегство», «защитная вертикальная поза», «замирание» и «поза подчинения») и суммарную долю типов поведения и отдельных поведенческих паттернов в структуре поведения интродеров по формуле:

$$\text{суммарная доля} = \frac{\text{сумма значений удельного веса}}{\text{на каждый из дней эксперимента} \times 100} / 24.$$

На +23 сутки проводили тест «принудительное плавание» (ТПП) по R. Porsolt [8], на +24 сутки – тесты «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [9]. После проведения тестов животных подвергали эвтаназии, выделяли внутренние органы (печень, селезенку, тимус, надпочечники) и определяли их весовые коэффициенты. Дополнительно на протяжении всего эксперимента регистрировали массы тела интродеров и количество потребленной ими пищи.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft, США): оценивали нормальность распределения и рассчитывали медиану (Me), межквартильный интервал, непараметрические критерии Краскелла – Уоллиса и Манна – Уитни (для сравнения независимых выборок), Фридмана и Уилкоксона (для сравнения зависимых выборок) [10]. Для всех видов анализа уровень статистической значимости различий принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хронический социальный стресс увеличивал длительность иммобилизации (ДИМ) в ТПП на +23 сутки на 23 % ($p = 0,016$) по сравнению с интактным контролем, а ЗЭТД устранял этот эффект, снижая ДИМ на 30 % ($p = 0,011$) по сравнению с группой «Стресс» до уровня интактного контроля (рисунок 1, А).

В тестах ОП и ПКЛ (+24 сутки) значительных изменений в поведении интродеров выявлено не было (рисунок 1, Б).

Под влиянием хронического социального стресса поведение интродеров значительно изменялось на протяжении эксперимента: отмечалось снижение длительности «социального взаимодействия», «бездействия», «социального исследования», «латентного периода подчинения», а также повышение длительности «защиты» за счет пассивных форм защиты («замирания» и «позы подчинения») по сравнению с исходным уровнем (0 сутки).

ЗЭТД корректировал стрессиндуцированные изменения в поведении интродеров. При анализе структуры поведения интродеров было выявлено, что ЗЭТД снижал суммарную долю «позы подчинения» (в 2,2 раза, $p = 0,018$) и «латентного периода первого взаимодействия» (в 1,3 раза, $p = 0,045$), а также повышал суммарную долю «социального взаимодействия» (в 2,8 раз, $p = 0,045$) по сравнению с группой «Стресс».

При парном сравнении групп в каждой временной точке эксперимента было установлено, что ЗЭТД статистически значимо повышал длительность «социального исследования» в 6–27 раз (+2, +3, +4, +6, +16 сутки), «социального взаимодействия» в 5–26 раз (+3, +4, +6, +7, +22 сутки) за счет паттернов «нападение» (+4, +5 сутки), «борьба» (+3, +22 сутки), «половой акт» (+4 сутки), а также длительность «бездействия» в 2–5 раз (+2, +6, +14 сутки) за счет паттернов «перемещение» (+1, +2, +4, +5, +6, +7 сутки), «несоциальное исследование» (+6, +14 сутки), «вертикальная стойка» (+7 сутки) и «стойка с упором» (+6, +7 сутки). Длительность защитного поведения под влиянием ЗЭТД снижалась в 1,3–2 раза (+2, +4, +6, +14 сутки) за счет пассивных форм защиты «поза подчинения» (+21, +22 сутки) и «замирание» (+4, +6 сутки), однако при этом отмечалось увеличение активных защитных форм «бегство» (+7, +11, +19 сутки) и «движение прочь» (+6, +16, +17 сутки) по сравнению с группой «Стресс» ($p < 0,05$ для критерия Манна – Уитни).

Потребление пищи, масса тела интродеров и весовые коэффициенты их внутренних органов были сопоставимы во всех экспериментальных группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Модели депрессивноподобного состояния, основанные на социальном стрессе, характеризуются общностью поведенческих и патогенетических изменений у лабораторных животных и людей в зависи-

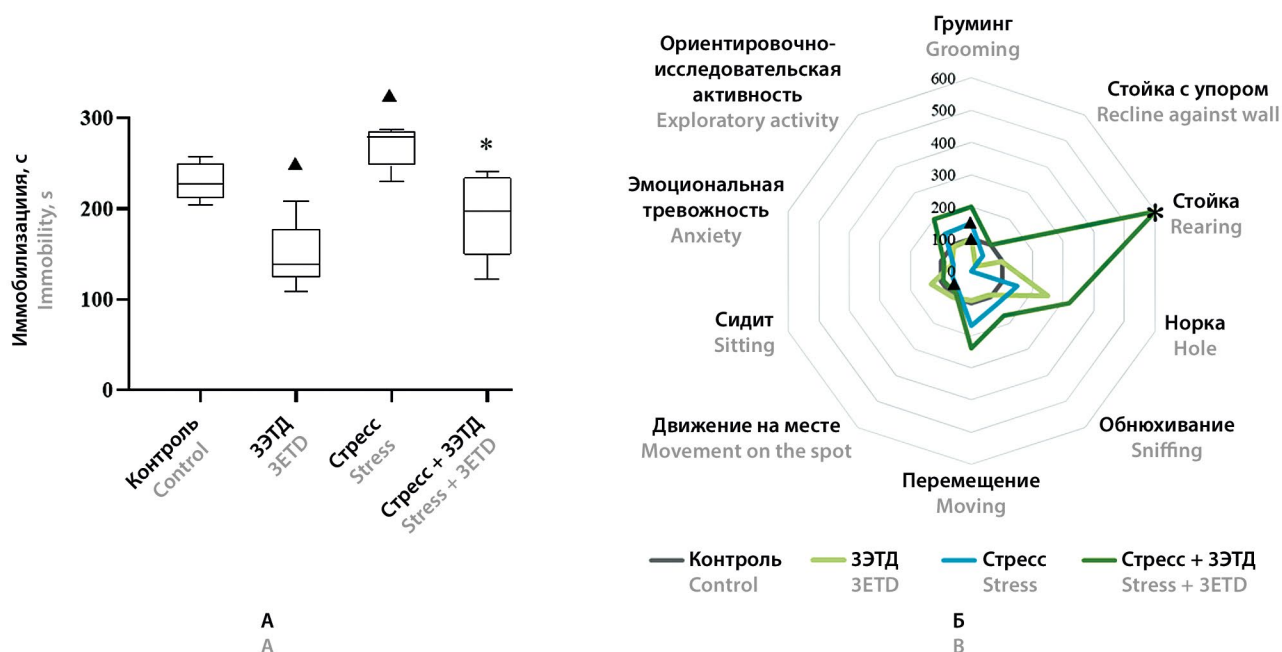


Рисунок 1. Влияние ЗЭТД на поведение крыс-интродеров, подвергнутых социальному стрессу, в тестах «принудительное плавание» (А) и «открытое поле» (В):

ЗЭТД – 3-этокситиетан-1,1-диоксид; на рисунке А приведены медиана, межквартильный интервал, минимальное и максимальное значения; на рисунке Б – медианы, выраженные в процентах по отношению к интактному контролю; * – $p < 0,05$, по сравнению с группой «Стресс», ▲ – $p < 0,05$, по сравнению с интактным контролем (критерий Манна – Уитни).

Figure 1. Effect of 3ETD on the behavior of intruders in the forced swimming test (A) and open field test (B):

Note. 3ETD – 3-ethoxythietane-1,1-dioxide; figure A shows the median, interquartile range, minimum and maximum values; figure B shows the medians expressed as a percentage relative to the vehicle; * – $p < 0,05$, compared to the "Stress" group, ▲ – $p < 0,05$, compared to vehicle (Mann-Whitney test).

мости от их положения в социальной иерархии, что позволяет легко экстраполировать выявленные эффекты на человека и обеспечивает высокую конструктивную валидность метода. Используемая нами модель зоосоциального взаимодействия (многократного подвергания интродеров опыту социальных поражений при взаимодействии с резидентами), базирующаяся на методе Koolhaas и соавт. [7], позволяет не только моделировать у интродеров состояние, патогенетически близкое к развитию депрессии у человека под влиянием негативных социальных факторов, но и характеризовать антидепрессивный эффект новых молекул, исследуя изменения поведенческих паттернов в процессе социальных контактов. Подобный подход успешно применяется для разработки новых психотропных средств [11–14].

Под влиянием хронического социального стресса к концу эксперимента у интродеров было смоделировано депрессивноподобное состояние, проявлявшееся значительным увеличением ДИМ ТПП по сравнению с контролем (+23 сутки), а также снижением коммуникативности, исследовательской и двигательной активности, активных форм защиты, увеличением пассивных форм поведения в ходе вза-

имодействия с резидентами, о чем свидетельствует снижение длительности паттерна «социальное исследование», типов поведения «социальное взаимодействие» (паттерна «борьба») и «бездействие» (паттернов «несоциальное исследование», «вертикальная стойка», «стойка с упором», «перемещение», «груминг»), паттерна «движение прочь» и увеличение продолжительности паттернов «сидит», «замирание» и «поза подчинения» в динамике по сравнению с исходным уровнем (день 0). Масса тела интродеров, потребление корма и весовые коэффициенты внутренних органов под влиянием социального стресса значительно не изменялись.

ЗЭТД эффективно корректировал депрессивноподобное состояние у крыс, снижая ДИМ ТПП до уровня интактных животных. В ходе взаимодействия с резидентами ЗЭТД повышал коммуникативность и защитную агрессию интродеров, увеличивая «социальное исследование» и «социальное взаимодействие», и снижал «латентный период первого взаимодействия» и «груминг», являющийся показателем социальной пассивности. Снижение типа поведения «защита» под влиянием ЗЭТД по сравнению со стрессированными животными было связано с

уменьшением доли пассивных форм защиты – «замирания», имевшего наибольший удельный вес в структуре поведения интродеров обеих групп, и «позы подчинения» – основного критерия развития депрессивноподобного состояния [7]. ЗЭТД также значительно повышал индивидуальное поведение крыс – исследовательскую активность (увеличивал длительность и суммарную долю паттерна «несоциальное исследование»), горизонтальную («перемещение») и вертикальную («вертикальная стойка», «стойка с упором») двигательную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗЭТД при длительном ежедневном в/б введении эффективно корректировал депрессивноподобное состояние у крыс-интродеров, сформированное в процессе длительно повторяющихся межсамцовых конфронтаций (модель «резидент – интродер»): снижал поведение отчаяния в тесте «принудительное плавание» (на 30 %), повышал исследовательскую (на 35 %), социальную (на 122 %) и двигательную активность животных (на 129 %), долю активных форм защитного поведения (на 115 %), снижая долю пассивных форм (на 14 %), в ходе взаимодействия с резидентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ушакова В. М., Морозова А. Ю., Резник А. М., Костюк Г. П., Чехонин В. П. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему. *Молекулярная биология*. 2020;54(5):725–749.
2. Бахшалиева А. Я. Особенности развития депрессивного состояния у крыс с различным индивидуально-типологическим поведенческим статусом. *Нейрофизиология*. 2010;42(2):153–161.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Santomauro D. F., Mantilla Herrera A. M., Shadid J., Zheng P., Ashbaugh C., Pigott D. M., Abbafati C., Adolph C., Amlag J. O., Aravkin A. Y., Bang-Jensen B. L., Bertolacci G. J., Bloom S. S., Castellano R., Castro E., Chakrabarti S., Chattopadhyay J., Cogen R. M., Collins J. K., Dai X., Dangel W. J., Dapper C., Deen A., Erickson M., Ewald S. B., Flaxman A. D., Frostad J. J., Fullman N., Giles J. R., Zergaw Giref A., Guo G., He J., Helak M., Hulland E. N., Idrisov B., Lindstrom A., Linebarger E., Lotufo P. A., Lozano R., Magistro B., Carvalho Malta D., Månsson J. C., Marinho F., Mokdad A. H., Monasta L., Naik P., Nomura S., O'Halloran J. K., Ostroff S. M., Pasovic M., Penberthy L., Reiner (Jr.) R. C., Reinke G., Ribeiro A. L. P., Sholokhov A., Sorensen R. J. D., Varavikova E., Vo A. T., Walcott R., Watson S., Wiysonge C. S., Zigler B., Hay S. I., Vos T., Murray C. J. L., Whiteford H. A., Ferrari A. J. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.

5. Халиуллин Ф. А., Никитина И. Л., Клен Е. Э., Гайсина Г. Г., Макарова Н. Н. Синтез, антидепрессивная активность и прогноз токсических рисков 3-алкокси(сульфанил)тиетан-1,1-диоксидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(12):8–15.
6. Гайсина Г. Г., Никитина И. Л. Исследование диапазона эффективных доз нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(6):48–50.
7. Koolhaas J. M., Coppens C. M., de Boer S. F., Buwalda B., Meerlo P., Timmermans P. J. A. The Resident-intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress. *Journal of Visualized Experiments*. 2013;(77):e4367. DOI: 10.3791/4367.
8. Porsolt R. D. Animal model of depression. *Biomedicine*. 1979;30(3):139–140.
9. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary Toxicology*. 2013;6(3):126–135. DOI: 10.2478/intox-2013-0020.
10. Oliveira A. G. Biostatistics Decoded. Hoboken: Wiley; 2020. 480 p.
11. Мурталиева В. Х., Ясенявская А. Л., Андреева Л. А., Мясоєдов Н. Ф., Самотруева М. А. Влияние семакса на уровень нейротрофических факторов как маркеров тревожно-депрессивного состояния в условиях стресса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(3):3–10.
12. Carnevali L., Montano N., Tobaldini E., Thayer J. F., Sgoifo A. The contagion of social defeat stress: insights from rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;111:12–18. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.011.
13. Merritt H., Severino G. J., Izquierdo E. J. The Dynamics of Social Interaction Among Evolved Model Agents. *Artificial Life*. 2024;30(2):216–239. DOI: 10.1162/artl_a_00417.
14. El Rawas R., Amaral I. M., Hofer A. Social interaction reward: A resilience approach to overcome vulnerability to drugs of abuse. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;37:12–28. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.06.008.

REFERENCES

1. Ushakova V. M., Morozova A. Yu., Reznik A. M., Kostyuk G. P., Chekhonin V. P. Molecular biological aspects of depressive states: a modern view of the problem. *Molecular Biology*. 2020;54(5):725–749. (In Russ.)
2. Bakhshaliyeva A. Ya. Peculiarities of depressive state development in rats with different individual-typological behavioral state. *Neurophysiology*. 2010;42(2):153–161. (In Russ.)
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Santomauro D. F., Mantilla Herrera A. M., Shadid J., Zheng P., Ashbaugh C., Pigott D. M., Abbafati C., Adolph C., Amlag J. O., Aravkin A. Y., Bang-Jensen B. L., Bertolacci G. J., Bloom S. S., Castellano R., Castro E., Chakrabarti S., Chattopadhyay J., Cogen R. M., Collins J. K., Dai X., Dangel W. J., Dapper C., Deen A., Erickson M., Ewald S. B.,

- Flaxman A. D., Frostad J. J., Fullman N., Giles J. R., Zergaw Giref A., Guo G., He J., Helak M., Hulland E. N., Idrisov B., Lindstrom A., Linebarger E., Lotufo P. A., Lozano R., Magistro B., Carvalho Malta D., Månsson J. C., Marinho F., Mokdad A. H., Monasta L., Naik P., Nomura S., O'Halloran J. K., Ostroff S. M., Pasovic M., Penberthy L., Reiner (Jr.) R. C., Reinke G., Ribeiro A. L. P., Sholokhov A., Sorensen R. J. D., Varavikova E., Vo A. T., Walcott R., Watson S., Wiysonge C. S., Zigler B., Hay S. I., Vos T., Murray C. J. L., Whiteford H. A., Ferrari A. J. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
5. Khaliullin F. A., Nikitina I. L., Klen E. E., Gaysina G. G., Makarova N. N. Synthesis, Antidepressant Activity, and Prediction of Toxic Risks of 3-Alkoxy(Sulfanyl)Thietane-1,1-Dioxides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(12):8–15. (In Russ.)
6. Gaisina G. G., Nikitina I. L. Study of the range of effective doses of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(6):48-50. (In Russ.)
7. Koolhaas J. M., Coppens C. M., de Boer S. F., Buwalda B., Meerlo P., Timmermans P. J. A. The Resident-intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress. *Journal of Visualized Experiments*. 2013;(77):e4367. DOI: 10.3791/4367.
8. Porsolt R. D. Animal model of depression. *Biomedicine*. 1979;30(3):139–140.
9. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary Toxicology*. 2013;6(3):126–135. DOI: 10.2478/intox-2013-0020.
10. Oliveira A. G. Biostatistics Decoded. Hoboken: Wiley; 2020. 480 p.
11. Murtaliev V. Kh., Yasenyavskaya A. L., Andreeva L. A., Myasoedov N. F., Samotrueva M. A. The influence of semax on the level of neurotrophic factors as markers of anxiety and depression under stress. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2023;86(3):3–10. (In Russ.)
12. Carnevali L., Montano N., Tobaldini E., Thayer J. F., Sgoifo A. The contagion of social defeat stress: insights from rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;111:12–18. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.011.
13. Merritt H., Severino G. J., Izquierdo E. J. The Dynamics of Social Interaction Among Evolved Model Agents. *Artificial Life*. 2024;30(2):216–239. DOI: 10.1162/artl_a_00417.
14. El Rawas R., Amaral I. M., Hofer A. Social interaction reward: A resilience approach to overcome vulnerability to drugs of abuse. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;37:12–28. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.06.008.