

# Вклад работ коллектива И.П. Лапина в становление современной модели патогенеза депрессивных расстройств

Modern concept of depression pathogenesis: the contribution of I.P. Lapin's research team

doi: 10.17816/CP15601

Информация

Nikolay Neznanov<sup>1,2</sup>, Marianna Tumova<sup>1</sup>,  
Victoria Freize<sup>1</sup>, Ekaterina Gerasimchuk<sup>1</sup>,  
Dmitriy Radionov<sup>1</sup>, Maria Khobeysh<sup>1</sup>,  
Larisa Malyshko<sup>1</sup>, Maria Anokhina<sup>1</sup>,  
Ekaterina Palchikova<sup>1</sup>, Mikhail Sorokin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Centre  
for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Saint Petersburg, Russia

Николай Незнанов<sup>1,2</sup>, Марианна Тумова<sup>1</sup>,  
Виктория Фрейзе<sup>1</sup>, Екатерина Герасимчук<sup>1</sup>,  
Дмитрий Радионов<sup>1</sup>, Мария Хобейш<sup>1</sup>,  
Лариса Малышко<sup>1</sup>, Мария Анохина<sup>1</sup>,  
Екатерина Пальчикова<sup>1</sup>, Михаил Сорокин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The advent of neuroleptics and antidepressant therapy marked a significant step forward in clinical psychiatry. Numerous experiments worldwide had been dedicated to a search for the potential neurobiological mechanisms underlying the potency of new psychopharmacological drugs. The first laboratory of psychopharmacology in the USSR was established in 1960 at the Leningrad Psychoneurological Institute. It was headed by Professor Izyaslav Petrovich Lapin. The foundational article by Lapin I.P. and Oksenkrug G.F. (*The Lancet*, 1969) continues to be cited 55 years after its publication, which determines the interest in the role of this research team in shaping temporal concepts of the pathogenesis of depression and the development of psychopharmacology.

**AIM:** To analyze the contribution of Lapin I.P. and his research team to the development of experimental approaches for studying the mechanisms of depression.

**METHODS:** We analyzed the articles and monographs authored by Professor Lapin I.P., both individually and in co-authorship, available in PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, and in the bibliographic collection of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology.

**RESULTS:** This analysis highlights the significance of Lapin I.P. and his scientific team's work in advancing our understanding of serotonin role in the mechanisms of depression and in the development of animal depression models. The scientific contribution of this team is an important milestone towards future research into the neurobiological mechanisms underlying depression, as well as the development of therapeutic approaches.

**CONCLUSION:** Lapin's scientific publications and the work of his team in the field of psychopharmacology have had a significant impact on the development of neuroscience and continue to be of unquestionable importance in advancing scientific practice more than 50 years later.

## АННОТАЦИЯ

**ВВЕДЕНИЕ:** Появление нейрорептиков и антидепрессивной терапии стало существенным шагом вперед в развитии клинической психиатрии. Поиску возможных нейробиологических механизмов, лежащих в основе действия новых психофармакологических препаратов, были посвящены многочисленные эксперименты во всем мире. В 1960 г. в Ленинградском психоневрологическом институте была создана первая в СССР лаборатория психофармакологии, которую возглавил профессор Изяслав Петрович Лапин. Фундаментальную статью И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга (*The Lancet*, 1969) продолжают цитировать спустя 55 лет после публикации, что определяет интерес к роли этого научного коллектива в формировании временных представлений о патогенезе депрессии и развитии психофармакологии.

**ЦЕЛЬ:** Проанализировать вклад И.П. Лапина и его научного коллектива в разработку экспериментальных подходов к исследованию механизмов развития депрессии.

**МЕТОДЫ:** Авторы проанализировали статьи и монографии, написанные профессором И.П. Лапиным как индивидуально, так и в соавторстве, доступные в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU и в библиографическом фонде ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Проведенный анализ подчеркивает значимость работы И.П. Лапина и его коллег в углублении понимания роли серотонина в механизмах депрессии и в разработке моделей депрессии на животных. Научное наследие этого коллектива является важной вехой на пути к будущим исследованиям нейробиологических механизмов, лежащих в основе депрессии, а также разработке терапевтических подходов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Научные публикации И.П. Лапина и работа его коллектива в области психофармакологии оказали существенное влияние на развитие нейронауки и сохраняют свою значимость для передовых научных исследований уже более 50 лет.

**Keywords:** *psychopharmacology; affective disorder; neuroscience; history of medicine; history of psychiatry*

**Ключевые слова:** *психофармакология; аффективное расстройство; нейронаука; история медицины; история психиатрии*

## ВВЕДЕНИЕ

Психофармакология как раздел клинической фармакологии получила интенсивное развитие в середине XX века. Однако целенаправленное применение психотропных эффектов фармакологических средств в медицине началось уже в XIX веке [1]. При этом лечение боли, бессонницы, а также психостимулирующее воздействие некоторых лекарственных средств использовали скорее для симптоматического облегчения и лишь изредка ориентировались на соответствующие времени представления об этиопатогенезе расстройств [2].

Появление психофармакотерапии, оказывающей влияние не только на симптоматическом, но и на синдромальном уровне — купирование психозов и депрессивных синдромов, — ознаменовало новую эру в клинической психиатрии. Антипсихотики (нейрорептики) и антидепрессанты (тимоаналептики) с момента подтверждения специфических психотропных эффектов хлорпромазина, ипрониазиды, имипрамина стали предметом активно продолжавшихся исследований [3, 4]. Нейробиологические гипотезы, предполагавшие механизмы развития обнаруженных эффектов лекарственных средств и получившие

эмпирическое подтверждение, впоследствии становились основой для разработки новых психотропных препаратов [2, 4].

Уже в 1960 г., спустя 8 лет после публикации первых данных об эффективности хлопромазина, в Ленинградском психоневрологическом институте (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России) была организована первая в Советском Союзе лаборатория психофармакологии. Новизна научного направления и оперативность организации созданного подразделения предопределили передовой характер работ, проводившихся сотрудниками лаборатории.

В 60-х годах XX века представление о ведущей роли норадреналина в развитии депрессии было близким к консенсусному [5]. Исследования, позволившие выдвинуть катехоламиную теорию нарушений настроения, в значительной степени базировались на тестировании на животных моделях депрессии случайно обнаруженных психотропных эффектов различных фармакологических средств [6]. Один из первых тимоаналептиков (тразодон), создававшийся в начале 1970-х годов с заранее определенным спектром нейробиохимической активности, должен был в соответствии с первоначальной гипотезой снижать болевой порог при депрессии посредством воздействия на  $\alpha$ -адренорецепторы [7]. Однако в 1981 г., на момент регистрации препарата Food and Drug Administration (FDA), его антидепрессивный эффект связывали с механизмом обратного захвата серотонина. Другая группа ученых в 1971 г. разрабатывала селективный ингибитор обратного захвата серотонина, зарегистрированный FDA в 1988 г. как флуоксетин [8]. Так, в начале 1970-х годов консенсус о механизмах развития депрессии сместился от норадреналиновой теории к серотониновой. Это открыло следующий этап развития психофармакологии — целенаправленного синтеза препаратов с заранее определенными свойствами. Появились антидепрессанты наиболее распространенной в настоящее время группы — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). В определенной степени такое изменение парадигмы развития психофармакологии стало возможным благодаря собственным исследованиям, реализованным группой сотрудников лаборатории психофармакологии Ленинградского психоневрологического института [9], а также их анализу

аналогичных работ зарубежных коллег (в том числе совместных с университетом г. Тарту), посвященных изучению механизмов действия психотропных средств.

Важным событием в развитии психофармакологии стала публикация в 1969 г. статьи советских ученых И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга в рубрике Hypothesis журнала *The Lancet* [10]. В связи с научной значимостью статьи и количеством цитирований в мировой научной литературе в 1987 г. в разделе This Week's Citation Classic издания Current Contents была опубликована заметка Г.Ф. Оксенкруга о процессе написания передовой статьи 1969 г. [11, 12]. И.П. Лапин и Г.Ф. Оксенкруг суммировали свой опыт и данные из исследований коллег и одними из первых привели последовательные доказательства участия серотонинергических механизмов в развитии депрессии [10]. Работы профессора И.П. Лапина внесли значительный вклад в развитие представлений о патогенезе депрессии. В этом контексте особый интерес вызывает определение их роли в становлении современных представлений о патогенезе депрессии и развитии психофармакологии.

Цель работы — проанализировать вклад И.П. Лапина и его научного коллектива в разработку экспериментальных подходов к исследованию механизмов развития депрессии.

## МЕТОДЫ

Проанализированы статьи и монографии, написанные профессором лично или в соавторстве, доступные в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, а также в библиотечном фонде ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Исследования, включенные в обзор, были систематизированы авторами по трем основным направлениям научной работы профессора в области изучения патогенеза депрессии: 1) локализация патологических процессов; 2) совершенствование экспериментальных методов; 3) системный анализ известных в 1960-е годы сведений о патогенезе депрессии. Знаковая публикация И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect*, появившаяся как результат научной работы в рамках последнего из направлений, была проанализирована на предмет семантических групп цитирующих ее научных работ по данным метрической базы данных Semantic Scholar в 2022 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исследование роли структур головного мозга в патогенезе депрессии на животных моделях

Профессор И.П. Лапин совместно с Л.Х. Алликметсом, эстонским врачом-исследователем в области клинической фармакологии антидепрессантов и нейролептиков, заслуженным деятелем науки Эстонской ССР, работал над гипотезой о возможном участии гипоталамуса и миндалевидного комплекса как в генезе депрессии, так и в действии антидепрессантов. Изучая поведение амигдалоэктомированных крыс, а также их реакции на действие тимоаналептиков, авторы пришли к выводу о внеамигдалярной локализации действия препаратов [13], в частности о воздействии антидепрессантов на самостимуляцию латеральных отделов гипоталамуса. При анализе результатов химической стимуляции лимбических структур и гипоталамуса кошек [14] исследовательской группой была выдвинута гипотеза о том, что конечным звеном депрессии различного генеза является снижение активности гипоталамуса и дорсомедиальной части миндалины, а также повышение активности ее базолатеральной части.

В ходе экспериментов с химической стимуляцией гипоталамуса, перегородки и миндалины [15] кошек раствором серотонина совместно с внутримышечным введением имипрамина было выявлено резкое усиление вегетативных симптомов, что дало возможность предположить существование синергизма между действием трициклических антидепрессантов и серотонина [16]. Исследование видов поведения крыс при разрушении отдельных регионов лимбических структур [17] позволило сделать вывод об участии гиппокампа в регуляции эмоционального поведения.

### Применение животных моделей для исследования патогенеза депрессии

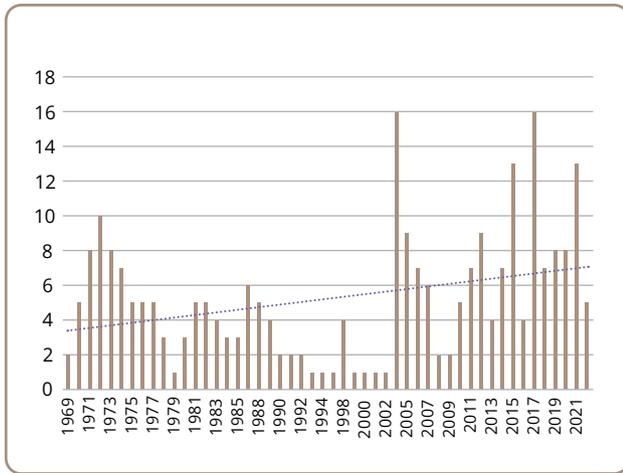
В начале 1980-х годов профессор и его коллеги изучали роль серотонина в патогенезе депрессии, что привело к разработке модели, в рамках которой экспериментальных животных подвергали диете, лишенной триптофана — аминокислоты-предшественника серотонина [10, 18]. Модель триптофанового истощения стала широко используемой животной моделью депрессии [19–21], поскольку надежно вызывала преходящее снижение уровня серотонина и поведение, подобное тому, которое наблюдается

у людей с депрессией, например снижение активности и повышенную неподвижность.

### Формулирование серотонинергической теории патогенеза депрессии

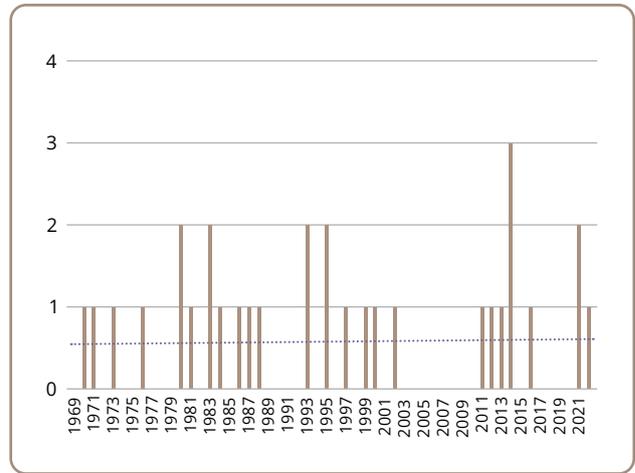
Усиление в экспериментах вегетативных эффектов серотонина и потенцирование седативного эффекта резерпина, обнаруженные в исследованиях с применением имипрамина, побудили И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга глубже исследовать роль серотонина в развитии депрессии. Это привело к важной публикации в журнале *The Lancet* их совместной работы *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect* [10]. За годы, прошедшие с момента выхода статьи, она была многократно процитирована и, таким образом, оказала влияние на исследования в области нейрофармакологии и психиатрии. Работы, опирающиеся на изложенную в ней серотониновую гипотезу, охватили широкий спектр вопросов — от изучения молекулярных механизмов до клинических исследований, направленных на оптимизацию лечения депрессии. Основываясь только на данных Semantic Scholar, нам удалось идентифицировать более 500 работ, в которых к 2022 г. была процитирована эта статья [10]. Все публикации можно разделить на несколько групп:

1. *Исследования в области этиологии и патогенеза психических расстройств.* В эту группу вошли работы по теме патогенеза аффективных расстройств и метаболизма нейротрансмиттеров, а также исследования на животных моделях серотониновой модели депрессии, нашедшей также применение в исследованиях с участием людей, и критические статьи (рис. 1).
2. *Клинические публикации по психиатрии, неврологии и наркологии.* Востребованность статьи И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга в этом направлении научных публикаций отражена на рис. 2.
3. *Исследования фармакодинамики и терапевтических эффектов лекарственных средств,* а также описывающие действие и эффективность вновь разработанных препаратов, преимущественно в отношении аффективных расстройств. На рис. 3 представлена активность соответствующих цитирований.
4. *Общие вопросы медицины.* В данную группу вошли теоретические работы из области эндокринологии,



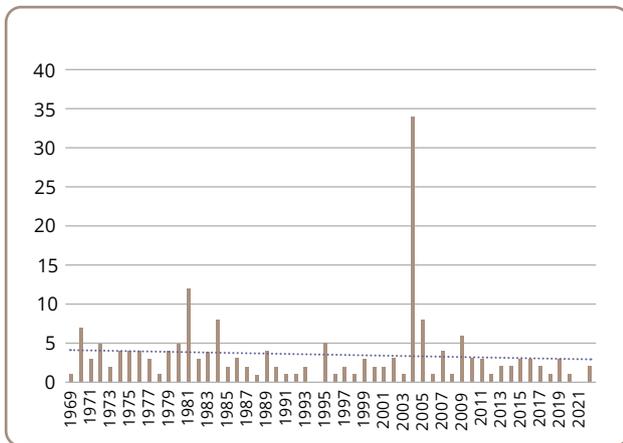
**Рисунок 1. Динамика цитирования статьи Larin & Oksenkrug (1969) [10] в работах по теме этиологии и патогенеза психических расстройств.**

Источник: Незнанов и соавт., 2025.



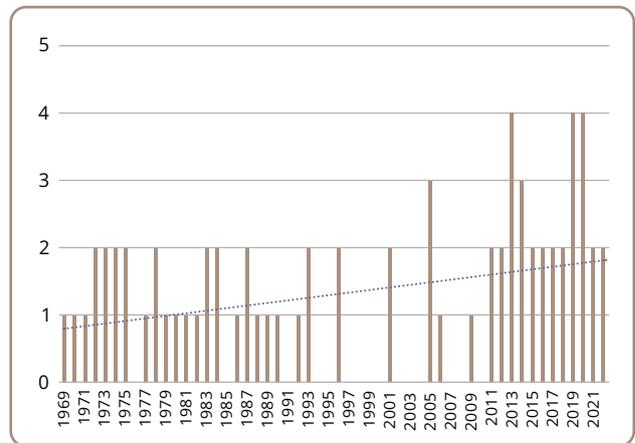
**Рисунок 2. Динамика цитирования статьи Larin & Oksenkrug (1969) [10] в публикациях клинической направленности в области нейронаук.**

Источник: Незнанов и соавт., 2025.



**Рисунок 3. Динамика цитирования статьи Larin & Oksenkrug (1969) [10] в публикациях психофармакологической направленности.**

Источник: Незнанов и соавт., 2025.



**Рисунок 4. Динамика цитирования статьи Larin & Oksenkrug (1969) [10] в публикациях широкого профиля за пределами нейронаук.**

Источник: Незнанов и соавт., 2025.

генетики, анестезиологии, кардиологии, гинекологии, аллергологии, онкологии и гастроэнтерологии. Публикации рассматривали и описывали модели патогенеза психических, преимущественно аффективных, расстройств и эволюцию этих представлений, фундаментальные или деонтологические темы, а также материалы, предмет исследования в которых выходил за пределы нейронаук, но тем не менее затрагивал серотониновую гипотезу (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов проведенного обзора представляется возможным сделать вывод о важности работ

И.П. Лапина и его коллектива для углубления научного понимания роли серотонина в механизме депрессии и разработке экспериментальных моделей животных. Вклад ученого и его коллег стал ступенью на пути дальнейших исследований нейробиологических механизмов, лежащих в основе депрессии, и разработки новых методов ее терапии, о чем свидетельствует сохраняющаяся спустя более чем 50 лет востребованность его публикаций в международной научной литературе.

Выдвинутая профессором гипотеза о значимости снижения активности гипоталамуса находит свое отражение в современных представлениях об участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и глюкокортикоидных рецепторов в формировании не только

физиологических, но и поведенческих реакций [22]. Это существенно опередило широкое распространение результатов современных нейровизуализационных исследований. Работы последних лет подтвердили [23] экспериментальные данные профессора об ослаблении активности дорсомедиальной части миндалевидного комплекса, поддерживающей настроение, одновременно с повышением функции другой, базолатеральной части, регулирующей тревогу, стресс и напряжение. Это, в свою очередь, позволяет объяснить существование различных подтипов депрессии. В частности, в масштабном нейровизуализационном проекте ENIGMA [24] было обнаружено отчетливое снижение объема гиппокампа у больных депрессией в сравнении с контрольной группой. Такой результат согласуется с данными исследований И.П. Лапина и Л.Х. Алликметса [17] о влиянии разрушения отдельных лимбических структур мозга на поведение крыс, а именно о ключевом значении гиппокампа в регулировании эмоционального поведения. Результаты исследований профессора также нашли свое подтверждение в теории депрессии, которая определяет нейротрофический фактор мозга (BDNF) как молекулу, в наибольшей степени ответственную за отклонения, приводящие к симптомам депрессии. Кроме того, ряд исследователей выдвинули предположение о важной роли BDNF в гиппокампе при индукции депрессии у мышей: уменьшение объема гиппокампа, вызванное хроническим легким стрессом (*chronic mild stress*), приводит к снижению синаптической передачи и концентрации BDNF [25].

После открытия антидепрессантов в 1950-х годах механизм их действия стал предметом изучения. Однако одной из главных проблем для исследователей оказалось отсутствие соответствующих тестов и моделей в экспериментальной фармакологии для оценки действия тимоаналептиков на лабораторных животных. Это ограничение затрудняло понимание фармакодинамики препаратов и осложняло их дальнейшую разработку. Профессор Лапин и его коллеги сыграли значительную роль в создании и совершенствовании животных моделей депрессии в 1970-х и 1980-х годах для изучения лежащих в основе этого заболевания нейробиологических механизмов и оценки эффективности антидепрессивных препаратов. Экспериментальные исследования группы были сосредоточены на использовании фармакологических агентов, таких как резерпин [26, 27], для провокации депрессивно-подобного

состояния у животных. Оно характеризовалось поведенческими изменениями в виде снижения локомоторной активности и увеличения неподвижности в тесте принудительного плавания. Такие исследования помогли не только установить валидность и надежность животных моделей депрессии, но и проложили путь к разработке новых — выученной беспомощности и хронического легкого стресса, которые широко используются в современных исследованиях [28]. Профессор стал известен и своим вкладом в разработку модели триптофанового истощения. Несмотря на технологический прогресс, животные модели депрессии остаются [29–31] важным инструментом в исследованиях патогенетических механизмов, а также при проведении клинических испытаний.

Согласно современным представлениям, депрессия является сложной патологией, связанной с изменениями в нейротрансмиттерных системах, сигнальных путях центральной нервной системы, а также гормональной дисрегуляцией, эпигенетическими факторами, системными воспалительными реакциями и снижением нейропластичности [32–34]. Нейрогенная теория патогенеза депрессии [35, 36] описывает снижение образования новых нейронов в гиппокампе. Один из потенциальных путей, приводящих к снижению нейрогенеза в гиппокампе и оказывающих влияние на уровень катехоламинов, заключается в воздействии на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [35]. Исследования И.П. Лапина по изучению роли этой оси и ее связи со снижением уровня катехоламинов в головном мозге сделали важный вклад в понимание механизма депрессии [37].

Анализ и обобщение ранее проведенных исследований, которые были подкреплены разнообразными собственными исследованиями, позволили профессору и его коллегам заложить основу для разработки серотониновой гипотезы патогенеза депрессии, которая стала надежным фундаментом внедрения в практику наиболее часто [38] применимого в настоящее время класса антидепрессивных препаратов — СИОЗС.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Клиника, этиология и патогенез депрессивного расстройства остаются предметом научных изысканий на протяжении всей истории психиатрии. Шаги в изучении механизмов развития депрессии, принятые И.П. Лапиным и его научным коллективом

в 60–80-е годы XX века, а также ряд исследовательских гипотез, повлиявших на пути современных исследований, являются значимым вкладом советского психофармаколога в будущее нейронаук. Работа И.П. Лапина была отмечена многочисленными наградами, включая престижный орден Ленина в 1985 г. Научное наследие профессора и после его смерти в 2010 г. продолжает иметь существенное значение для развития научной практики.

### История публикации

**Рукопись поступила:** 08.12.2024

**Рукопись принята:** 29.05.2025

**Опубликована онлайн:** 27.06.2025

**Вклад авторов:** Все авторы внесли значительный вклад в статью, проверили и одобрили ее окончательную версию перед публикацией.

**Финансирование:** Материалы были подготовлены при поддержке Федерации европейских обществ неврологии (Federation of European Neuroscience Societies, FENS). «Юбилей эксперимента и серии научных публикаций о роли серотонина в развитии депрессии, организованных Изяславом Лапиным» — один из онлайн-проектов 2021 г. (создание виртуальной публичной платформы для размещения автобиографий, видео, фотографий и других электронных материалов, касающихся известных нейробиологов и их работы), посвященных истории нейронаук.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Приложение S1: 10.17816/CP15601-145609

### Цитировать:

Незнанов Н.Г., Тумова М.А., Фрейзе В.В., Герасимчук Е.С., Радионов Д.С., Хобейш М.А., Малышко Л.В., Анохина М.В., Пальчикова Е.И., Сорокин М.Ю. Вклад работ коллектива И.П. Лапина в становление современной модели патогенеза депрессивных расстройств // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15601. doi: 10.17816/CP15601

### Сведения об авторах

**Николай Григорьевич Незнанов**, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 9772-0024, ResearcherID: U-1562-2017, Scopus Author ID: 35593613200, ORCID: 0000-0001-5618-4206

**Марианна Анатольевна Тумова**, младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 5422-4593, ResearcherID: AAI-7859-2020, Scopus Author ID: 57224679509, ORCID: 0000-0002-3418-8596

**Виктория Васильевна Фрейзе**, младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 4407-6915, Scopus Author ID: 57347430600, ORCID: 0000-0003-1677-0694

**\*Екатерина Сергеевна Герасимчук**, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 2881-6690, ResearcherID: HZJ-0663-2023, Scopus Author ID: 57963010300, ORCID: 0000-0002-6317-5778 E-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru

**Дмитрий Сергеевич Радионов**, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 3247-3178, ResearcherID: JFN-4303-2023, Scopus Author ID: 57783231000, ORCID: 0000-0001-9020-3271

**Мария Александровна Хобейш**, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 2167-4923, ResearcherID: ABM-6184-2022, Scopus Author ID: 57273052100, ORCID: 0000-0002-8860-986X

**Лариса Владимировна Малышко**, младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 5156-9223, Scopus Author ID: 57250155600, ORCID: 0000-0002-5470-4359

**Мария Валерьевна Анохина**, младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 7278-4183, ORCID: 0009-0003-8707-0940

**Екатерина Игоревна Пальчикова**, младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 8402-0960, ResearcherID: AGN-3892-2022, Scopus Author ID: 16473593800, ORCID: 0000-0002-9313-5435

**Михаил Юрьевич Сорокин**, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 7807-4497, ResearcherID: AAN-5757-2020, Scopus Author ID: 57191369987, ORCID: 0000-0003-2502-6365

\*автор, ответственный за переписку

## Список литературы

- Haddad PM, Nutt DJ, Green AR. A Brief History of Psychopharmacology. In: Haddad PM, Nutt DJ, editors. *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. College Seminars Series. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 1–34.
- Lehmann HE. Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 1993;8(4):291–303. doi: 10.1038/npp.1993.69
- Danilov DS. [The history of irreversible non-selective maoi antidepressants in russia (for their 70th anniversary)]. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva*. 2023;57(2):75–92. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2023-670
- Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019;15:25–50. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509–522. doi: 10.1176/ajp.122.5.509
- Robinson E. Psychopharmacology: From serendipitous discoveries to rationale design, but what next? *Brain Neurosci Adv*. 2018;2:23982128188126629. doi: 10.1177/2398212818812629
- Silvestrini B. Trazodone: from the mental pain to the “dys-stress” hypothesis of depression. *Clin Neuropharmacol*. 1989;12(Suppl 1):S4–S10. doi: 10.1097/00002826-198901001-00002
- Fuller RW, Wong DT, Molloy BB. Three pharmaceutical researchers working at Eli Lilly in the 1980s changed the treatment of depression with their invention of Prozac [Internet]. Philadelphia: Science History Institute; c2025 [cited 2025 April 2]. Available from: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/ray-w-fuller-david-t-wong-and-bryan-b-molloy>
- [Lapin Izyaslav Petrovich. On the 75th anniversary of his birth]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2005;15(4):107. Russian.
- Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969;1(7586):132–136. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91140-4
- Kovalzon VM. [A modern view of the serotonin theory of depression. On the 90th anniversary of the outstanding Soviet and Russian psychopharmacologist Izyaslav Petrovich Lapin (1930–2012)]. *Rossijskij neurologicheskij zhurnal*. 2020;25(3):40–44. Russian. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-40-44
- Oxenkrug GF. This week's citation classic. *Current contents [Internet]*. 1987[cited 2025 April 2];(2):16. Available from: <https://garfield.library.upenn.edu/classics1987/A1987F401700001.pdf>
- Allikmets LH, Lapin IP. Influence of lesions of the amygdaloid complex on behaviour and on effects of antidepressants in rats. *Int J Neuropharmacol*. 1967;6(2):99–108. doi: 10.1016/0028-3908(67)90058-5
- Vakhing VA, Allikmets LK, Lapin IP. Onset of vomiting after microinjections of serotonin into the hypothalamus, septum, and amygdala of cats receiving imipramine. *Bul Exp Biol Med*. 1968;66(3):983–985. doi: 10.1007/BF00833732
- Allikmets LH, Vakhing VA, Lapin IP. [Effects of direct injection of mediators and chemicals influencing their metabolism into the amygdala, septum and hypothalamus in cats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1968;18(6):1044–1049. Russian.
- Allikmets LH, Vahing VA, Lapin IP. Dissimilar influences of micro-injections of noradrenaline, acetylcholine and serotonin into the amygdala in the cat. *Psychopharmacologia*. 1969;15(5):392–403. doi: 10.1007/BF00403714
- Allikmets L, Lapin I. [Behavioral effects of the destruction of individual limbic structures in rats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1966;8(2):129–139. Russian.
- Lapin IP, Shlik J. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. In: Nemeroff CB, Schatzberg AJ, editors. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2007. p. 145–159.
- Franklin M, Bermudez I, Murck H, et al. Sub-chronic dietary tryptophan depletion — an animal model of depression with improved face and good construct validity. *J Psychiatr Res*. 2012;46(2):239–247. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.10.003
- Franklin M, Hlavacova N, Li Y, et al. Contrasting effects of vortioxetine and paroxetine on pineal gland biochemistry in a tryptophan-depletion model of depression in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):499–502. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.008
- Hlavacova N, Li Y, Pehrson A, et al. Effects of vortioxetine on biomarkers associated with glutamatergic activity in an SSRI insensitive model of depression in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:332–338. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.008
- Picard K, Bisht K, Poggini S, et al. Microglial-glucocorticoid receptor depletion alters the response of hippocampal microglia and neurons in a chronic unpredictable mild stress paradigm in female mice. *Brain Behav Immun*. 2021;97:423–439. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.022
- Kashapov FF. [The biology of the amygdala complex in the anxiety and aggressiveness]. *Jepoha nauki*. 2017;(10):8–14. Russian. doi: 10.1555/2409-3203-2017-0-10-8-14
- Schmaal L, Pozzi E, Ho TC, et al. ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):172. doi: 10.1038/s41398-020-0842-6
- Qiao H, An SC, Ren W, et al. Progressive alterations of hippocampal CA3-CA1 synapses in an animal model

- of depression. *Behav Brain Res.* 2014;275:191–200. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.040
26. Lapin IP, Oxenkrug GF, Osipova SV, et al. The frog as a subject for screening thymoleptic drugs. *J Pharm Pharmacol.* 1970;22(10):781–782. doi: 10.1111/j.2042-7158.1970.tb08429.x
27. Lapin IP, Mirzaev S. Potentiation of the inhibitory effect of 5-hydroxytryptophan on the righting reflex in the frog as a sensitive test for antidepressants. *J Pharmacol Methods.* 1979;2(1):81–85. doi: 10.1016/0160-5402(79)90019-6
28. Kotelnikova SO, Sadovsky MS, Kraineva VA, et al. [Modeling the depressive-like state of learned helplessness in rats of different stocks]. *Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij.* 2022;5(2):26–31. Russian. doi: 10.29296/2618723X-2022-02-03
29. Wang Q, Timberlake MA 2nd, Prall K, et al. The recent progress in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;77:99–109. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.008
30. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;7:121–147. doi: 10.1007/7854\_2010\_108
31. Czéh B, Simon M. Benefits of animal models to understand the pathophysiology of depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;106:110049. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110049
32. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008;455(7215):894–902. doi: 10.1038/nature07455
33. Tanti A, Belzung C. Open questions in current models of antidepressant action. *Br J Pharmacol.* 2010;159(6):1187–1200. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00585.x
34. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 1):2331–2371. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
35. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(6):1068–1077. doi: 10.1038/npp.2013.5
36. Sial OK, Parise EM, Parise LF, et al. Ketamine: The final frontier or another depressing end? *Behav Brain Res.* 2020;383:112508. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112508
37. Lapin IP. [Stress. Anxiety. Depression. Alcoholism. Epilepsy. Neurokininergic mechanisms and new treatment approaches]. St. Petersburg: Dean; 2004. Russian.
38. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 April 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406>
-