ДВУСТРАННАТА ОЛФАКТОРНА БУЛБЕКТОМИЯ (OBX) КАТО МОДЕЛ НА ДЕПРЕСИЯ

Мирослав Маринов[1], Маргарита Великова[2]

[1]УС по патофизиология, Катедра "Физиология и патофизиология", Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[2]УС по физиология, Катедра „Физиология и патофизиология", Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

BILATERAL OLFACTORY BULBECTOMY (OBX) AS A MODEL OF DEPRESSION

Miroslav Marinov[1], Margarita Velikova[2]

[1]ES Pathophysiology, Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]ES Physiology, Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Олфакторната булбектомия (OBX) е утвърден животински модел на депресия. След двустранно хирургично отстраняване на bulbi olfactorii при гризачи (плъхове, мишки) се развива състояние, включващо поведенчески промени, невроструктурни, неврохимични, физиологични, имунни, ендокринни и др. изменения, които наподобяват тези, съпътстващи депресивните разстройства. Развива се невродегенерация и реорганизация на мозъчните нервни мрежи, повишава се невроналната апоптоза, намалява броят на синапсите, нарушена е синаптичната пластичност. Установява се дисфункция на множество невротрансмитерни системи: норадренергична, серотонинергична, холинергична, GABA-ергична, глутаматергична. Съществени промени се наблюдават в хипокампа, амигдалата, базалните ганглии, locus coeruleus, n. raphe dorsalis и др. мозъчни области. Добрата конструктивна и прогностична валидност на OBX модела позволява той да се използва за разкриване на патогенетичните механизми на депресията, както и за изследване на антидепресантна ефикасност на лекарства.

Ключови думи: *олфакторна булбектомия, OBX, животински модел, депресия, плъхове*

ABSTRACT

Olfactory bulbectomy (OBX) is an established animal model of depression. A syndrome with specific behavioral, neurostructural, neurochemical, physiological, immune, endocrine, etc., changes develops after bilateral removal of bulbi olfactorii in rodents (rats, mice), which resembles a depressive disorder in humans. Olfactory bulbectomy induces brain alterations, such as neurodegeneration and reorganization of the neural networks; neuronal apoptosis increases, number of synapses decreases, synaptic plasticity is disturbed. A dysfunction of many neurotransmitter systems (noradrenergic, serotonergic, cholinergic, GABA-ergic, glutamatergic, etc.) has been detected. Significant changes are observed in the hippocampus, amygdala, basal ganglia, locus coeruleus, n. raphe dorsalis, and other brain regions. The good constructive and prognostic validity of OBX makes this experimental model suitable for studying the pathogenetic mechanisms of depression, and for examining the antidepressant efficacy of drugs.

Keywords: *olfactory bulbectomy, OBX, animal model, depression, rat*

ВЪВЕДЕНИЕ

В основата на разработването на животински модели на психични заболявания стои откриването на психотропните лекарства в средата на XX век и способността на тези лекарства да повлияят поведението на животните. Използването на животински модели за научни цели се основава на допускането, че съществува известна аналогия във физиологията и поведенческите характеристики на някои животински видове, позволяваща да се пренасят находките при тях (с известни уточнения) към патогенезата на заболяването при хора (26,38).

Оптималните животински модели на психични заболявания трябва да са насочени към еволюционно консервативните особености (да отразяват фенотипни отклонения в рамките на популацията), като моделират клинично значимите взаимовръзки между тях. Моделирането върху животни на психични разстройства, които до голяма степен са свързани със субективни преживявания, изисква определяне на ясни критерии, които позволяват да се оцени валидността на даден модел. Минималните изисквания за валидизиране на моделите на депресия първоначално са определени от McKinney и Bunney (1969): 1. Сходство в поведението на животното относно симптомите, наблюдавани при пациенти с депресия; 2. Възможност поведенческите промени да бъдат измерени обективно; 3. Възможност за възстановяване на поведението до изходното ниво от лечение, което е терапевтично ефективно при хора; 4. Наличие на възпроизводимост между отделните изследвания (17). Тези схващания по-късно са доразвити от Willner (1984) и съвременните животински модели на депресия се оценяват спрямо три главни критерия: конструктивна валидност, очевидна валидност и прогностична валидност (37).

Конструктивната валидност отразява наличието на сходства в невробиологичните механизми на заболяването. Оценката на теоретичната обосновка на животинския модел изисква сравнение на причинната патология на болестното състояние с клетъчни и биохимични механизми, установявани при модела. Този критерий е най-трудно постижим, предвид липсата на достатъчно данни за патогенезата на депресията. Очевидната валидност описва сходството между поведенческия фенотип на животинския модел и профила на клиничните симптоми на заболяването при човека. Прогностичната валидност се свързва с подобряване на състоянието на животното от клинично ефективни антидепресанти и обратно, липса на промени при клинично неефективно лечение на човешкото разстройство (2). Според минималните изисквания на McKinney и Bunney (1969) към горните критерии трябва да се добави и т.нар. вътрешна валидност, която се отнася до съответствията при използване на експерименталния модел от независими изследователи (възпроизводимост, надеждност на изследванията и т.н.) (17).

Най-общо, използваните днес начини на моделиране на депресия се разделят на две основни групи: модели и скринингови тестове. Моделите върху животни са важни инструменти за изучаване етиологията и патогенезата на депресивните разстройства и наред с това спомагат за разработването на нови, ефективни терапевтични средства. При тестовете първостепенната задача е проучване и създаване на лечебни средства. Сравнението на различните модели или скринингови тестове е затруднено, тъй като всеки от тях разглежда различни аспекти на депресивните разстройства и много от отделните модели могат да са насочени към различни нозологични единици на тези разстройства. От друга страна, един и същ модел може да има различни технически особености при възпроизвеждането му от изследователите. Използваните днес животински модели на депресия наподобяват някои аспекти на етиологията и патогенезата на депресията: съществуват модели, основаващи се на повлияване на генната експресия; модели, свързани с предизвикването на стрес и др. Особено перспективни са генетичните (свързани с добавяне/изключване на определен ген/гени) и оптогенетичните (чрез трансгенно вграждане на специфични гени за фоточувствителни протеини и с помощта на светлина могат да се регулират различни функции на неврона) модели. Широко използвани са и моделите, основаващи се на предизвикан стрес: пренатален, при новородени или възрастни гризачи. За разлика от моделите тестовете осигуряват скринингова процедура за оценка на резултата от конкретна експериментална манипулация. Те са евтини и лесни за употреба и могат да се използват за оценка само на ограничени аспекти от механизмите на депресивните разстройства.

Моделът „Двустранна олфакторна булбектомия“

Олфакторната булбектомия (ОВХ) е утвърден, уникален животински модел на депресия и поради тази причина един от често използваните. Първоначалните наблюдения за връзката между олфакторната булбектомия и промените в по-

ведението на гризачи датират от началото на XX век (15,34), а през 1977 г. е разработен и самият модел на депресия (33).

Моделът ОВХ съответства в голяма степен на критерия конструктивна валидност (36). Негово предимство е сходството между промените, установявани при ОВХ-животните и депресивни пациенти и съответствието с някои от популярните теории за механизмите на депресията. След хирургично двустранно отстраняване на bulbi olfactorii при гризачи (плъхове, мишки) се развива състояние, което наподобява депресивно разстройство при човек. Наблюдават се поведенчески, невроцелуларни, неврохимични, имунни, ендокринни и др. промени, сходни с нарушенията, наблюдавани при пациенти с депресия (13,18,30).

ОВХ е уникален сред всички останали модели с развитието на невродегенеративни процеси в мозъка. Бавно настъпващите, но дълготрайни промени, индуцирани от булбектомията, отзвучават само след хронично третиране с антидепресанти, което прави ОВХ един от най-използваните модели за изследване на потенциална антидепресантна активност, както и на неврохимичните механизми на действие на антидепресантите (18,30).

Обонятелната луковица е структура на обонятелната система, разположена в основата на предния мозък, където постъпват сигналите от обонятелните неврони и се извършва първична обработка на сетивната информация. Обонятелният тракт, формиран от аксоните на нервни клетки в обонятелната луковица, осъществява пряка връзка със структури в мозъчния ствол, архикортекса и лимбичната система. Негови клонове достигат до пириформената кора (първична обонятелна кора), ядра на амигдалата, tuberculum olfactorium, nucleus striae terminalis. От пириформената кора има връзки към енториналната кора (вторична обонятелна кора), амигдала, септум, хипоталамус, хипокамп, преоптична област и др. От ядрата на амигдалата и пириформената кора се излъчват проекции към ядра на таламуса, а от тях – към орбитофронталната кора, в която се осъществява осъзнатото възприятие на олфакторните стимули. Обонятелната луковица получава модулиращи сигнали от пириформената кора, енториналния кортекс, амигдала, locus coeruleus, nuclei raphe и др. Обработката на обонятелните сигнали в структури на лимбичната система обуславя тяхното влияние върху емоциите, паметовите процеси и други аспекти на поведението (13).

Морфологични, структурни и неврохимични промени в мозъка след ОВХ

На клетъчно ниво олфакторната булбектомия води до намаляване броя на синапсите и на дендритните шипчета в пириформената кора (18). В невроните на хипокампа и префронталната кора се установяват нарушения в клетъчните мембрани – променени са съотношението фосфолипиди/протеини, структурата на протеините, флуидните свойства на мембраните, като хроничното прилагане на антидепресанти възстановява нарушенията. Наблюдава се експресия на гени, свързани с регенерация и синаптично ремоделиране на увредените неврони (4,39).

Глобалните промени в мозъка след ОВХ се изразяват в уголемяване на латералните и третия вентрикул и намаляване обема на хипокампа. Магнитно-резонансното сканиране на мозъка показва промени в плътността във фронтална, окципитална и цингуларна кора, хипокамп, базални ганглии и амигдала (30,39). Доколкото основната част от аксоните на неврони в обонятелната луковица завършват в пириформената кора, там се наблюдава масивна загуба на неврони, медиирана от азотен оксид. Развива се дендритна дегенерация с намаляване броя на синапсите, активират се и имунни клетки, което говори за възпалителна реакция (27). В хипокампа (полета CA1, CA3, gyrus dentatus) са намалени броят на дендритите и плътността на дендритните шипчета (21); пролиферацията на невронни прекурсори от стволови клетки, матурацията им в зрели неврони и способността за оцеляване на новообразуваните неврони; нарушена е синаптичната пластичност, понижени са нивата на маркерите за нея (19). Активирана е микроглията, повишени са нивата на продукти на свободно радикалното окисление, провъзпалителния цитокин TNF-α, апоптотичния фактор каспаза-3 и е намалено образуването на растежния фактор на невротрофина – BDNF. Посочените промени показват, че ОВХ модифицира както невронната архитектоника, така и синаптичната пластичност, нарушава неврогенезата и активира невровъзпалението в хипокампа (18). Подобни невродегенеративни изменения настъпват и в други структури на ЦНС: ядра на амигдалата (13), базални ядра (28), substantia nigra (11), locus coeruleus, nucleus raphe (20) и др.

Морфофункционалните изследвания на промените в мозъчната дейност при пациенти с депресия установяват нарушения предимно в лимбичната система, което съответства на промените след олфакторна булбектомия (9,30,39). При

депресивни пациенти Kellner и съавт. (1986) откриват корелация между размера на мозъчния вентрикул, големината на хипокампа и степента на познавателните нарушения и паметовата функция (12). Изследванията на мозъка с ядрено-магнитен резонанс показват промени в обема и активността на префронтална кора, хипокамп, стриатум, амигдала и таламус, а при аутопсия се открива патология в същите мозъчни области (5,8,29). Морфометричните изследвания post-mortem разкриват намалена невронална плътност в няколко мозъчни структури, което е в подкрепа на тезата, че депресията се съпровожда от нарушена невронална пластичност (7).

Наред с невродегенеративните изменения и реорганизацията на невроналните мрежи след ОВХ настъпват промени в мозъчните невротрансмитерни системи. Установена е дисфункция на норадренергичната, серотонинергичната, холинергичната, GABA-ергичната, глутаматергичната и др. невромедиаторни системи, като измененията корелират с промените при пациенти с депресия (Song and Leonard, 2005). Концентрацията на норадреналин в мозъка на булбектомирани плъхове е намалена, а е повишен броят на β-адренергичните рецептори в амигдала и хипокамп и на α_2-адренорецепторите в мозъчната кора, но активността им е намалена (24,39). Промените в адренорецепторите (брой и функция) са качествено сходни с тези, наблюдавани при пациенти с депресия (25). Мозъчното съдържание на серотонин е намалено, но се повишава след хронично приложение на антидепресанти, като нарушенията са най-изявени в амигдала, фронтална кора и среден мозък (30,32). Повишена е серотонинергичната инервация на фонталната кора (40), нарушена е чувствителността на серотониновите рецептори, което корелира с установените промени при пациенти с депресия (10). След ОВХ е понижено съдържанието на допамин в мозъчната кора, а е повишено в стриатума и мезокортиколимбичната система, съпътствано с повишен брой и чувствителност на допаминовите рецептори (31). При холинергичната система се наблюдава повишена активност на ацетилхолинестеразата и понижена експресия и активност на хипокампалните и стриаталните никотинови и мускаринови холинергични рецептори, като нарушенията се възстановяват след прилагане на антидепресанти (6). ОВХ понижава нивата на глутамат в кората, намалява и плътността на mGlu-рецепторите в хипокампа и на NMDA- рецепторите в неокортекс и амигдала (35). Съобщава се за засилен метаболизъм на гамааминомаслена киселина (GABA) в амигдалоидна кора и среден мозък, повишена е плътността на GABA-A- и намалена – на GABA-B-рецепторите във фронтална кора (3).

Поведенчески и физиологични промени след ОВХ

Две-три седмици след премахването на обонятелните луковици при гризачите се изявяват множество поведенчески промени. Повишената двигателна активност в нова среда е една от най-характерните особености на ОВХ-животните; увеличена е експлораторната активност и е забавена хабитуацията към нова среда. Хиперактивността на животните се обяснява с нарушената адаптация към новата, непозната заобикаляща среда (16), като това състояние корелира със затруднената адаптация на лицата с депресивно разстройство към нова, стресираща среда. Установяват се нарушения в състоянието на тревожност, развиват се дефицити в обучението и паметта (пространствена памет; емоционална памет, свързана със страх при обучение с методи за избягване и др.) (30). Наред с горепосочените промени поведенческият синдром при олфакторна булбектомия включва повишена раздразнителност и агресивност, анхедония, намалена сексуална активност, нарушено хранително-мотивирано поведение и др. (18,30). Сред физиологичните промени се открояват нарушения в циркадианните ритми, активността на хипоталамо-хипофизно-адреналната система, фазите на съня, терморегулацията, активността на имунната система и др. (30).

Корелацията между структурните, функционалните и биохимичните промени в мозъка на плъхове и на пациенти с депресия е причина олфакторната булбектомия да се използва като модел за проследяване на нарушените взаимовръзки между системите, участващи в патологията на депресията, както и за изучаване механизмите на невродегенеративните мозъчни процеси.

В **заключение**, въпреки че няма разработен идеален модел, който да отговаря на всички критерии за сходство с депресивните разстройства при хора, олфакторната булбектомия съответства в голяма степен на минималните изисквания на McKinney и Bunney (1969) за животински модел на депресивно разстройство (17). Има добра конструктивна и прогностична валидност и може да бъде използвана както за тестване на нови антидепресантни медикаменти, така и за проучване на патогенезата на депресивните разстройства. Понастоящем основната насока при разработването на нови животински модели

на депресия е подобряване на транслационната способност на моделите (т.е. наличие на съответствие с клиничното състояние на болните лица). Това е възможно да се постигне чрез натрупване и сравняване на множество данни, получени както от експериментално моделиране, така и от клинични изследвания на болни на депресивни разстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borre YE, Panagaki T, Koelink PJ, Morgan ME, Hendriksen H, Garssen J, et al. Neuroprotective and cognitive enhancing effects of a multi-targeted food intervention in an animal model of neurodegeneration and depression. Neuropharmacology. 2014 Apr;79:738-49.
2. Czéh B, Wiborg O, Fuchs E. Experimental animal models for depressive disorders: Relevance to drug discovery. In: Kim YK, editor. Understanding Depression V 1. Biomedical and neurobiological background. Singapore: Springer; 2018. p. 221-231.
3. Dennis T, Beauchemin V, Lavoie N. Differential effects of olfactory bulbectomy on GABAA and GABAB receptors in the rat brain. Pharmacol Biochem Behav. 1993 Sep;46(1):77-82.
4. Depciuch J, Parlinska-Wojtan M. Qualitative and quantitative changes in phospholipids and proteins investigated by spectroscopic techniques in olfactory bulbectomy animal depression model. J Pharm Biomed Anal. 2018 Jan 30;148:24-31.
5. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. Prog Brain Res. 2000;126:413-31.
6. Feng B, Zhao XY, Song YZ, Liang WN, Liu JL. Sarsasapogenin reverses depressive-like behaviors and nicotinic acetylcholine receptors induced by olfactory bulbectomy. Neurosci Lett. 2017 Feb 3;639:173-178.
7. Fuchs E, Czéh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. Eur Neuropsychopharmacol. 2004 Dec;14 Suppl 5:S481-90.
8. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. Neuropsychopharmacology. 2004 May;29(5):952-9.
9. He H, Sui J, Du Y, Yu Q, Lin D, Drevets WC, et al. Co-altered functional networks and brain structure in unmedicated patients with bipolar and major depressive disorders. Brain Struct Funct. 2017 Dec;222(9):4051-4064.
10. Hesselgrave N, Parsey RV. Imaging the serotonin 1A receptor using [11C]WAY100635 in healthy controls and major depression. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 25;368(1615):20120004. doi: 10.1098/rstb.2012.0004.
11. Höglinger GU, Alvarez-Fischer D, Arias-Carrión O, Djufri M, Windolph A, Keber U, et al. A new dopaminergic nigro-olfactory projection. Acta Neuropathol. 2015 Sep;130(3):333-48.
12. Kellner CH, Rubinow DR, Post RM. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in depression. J Affect Disord. 1986 May-Jun;10(3):215-9.
13. Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. Pharmacol Ther. 1997;74(3):299-316.
14. Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. Pol J Pharmacol Pharm. 1984 Sep-Oct;36(5):561-9.
15. Lindley SB. The maze-learning ability of anosmic and blind anosmic rats. Pedagog. Semin. J. Genet. Psychol. 1930; 37: 245-267.
16. Mar A, Spreekmeester E, Rochford J. Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat. Psychopharmacology (Berl). 2000 May;150(1):52-60.
17. McKinney WT Jr, Bunney WE Jr. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. Arch Gen Psychiatry. 1969 Aug;21(2):240-8.
18. Morales-Medina JC, Iannitti T, Freeman A, Caldwell HK. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: The hippocampal pathway. Behav Brain Res. 2017 Jan 15;317:562-575.
19. Moriguchi S, Shinoda Y, Yamamoto Y, Sasaki Y, Miyajima K, Tagashira H, et al. Stimulation of the sigma-1 receptor by DHEA enhances synaptic efficacy and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of olfactory bulbectomized mice. PLoS One. 2013 Apr 8;8(4):e60863.
20. Nesterova IV, Gurevich EV, Nesterov VI, Otmakhova NA, Bobkova NV. Bulbectomy-induced loss of raphe neurons is counteracted by antidepressant treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1997 Jan;21(1):127-40.
21. Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. Synapse. 2001 Dec 1;42(3):151-63.
22. Perret M, Aujard F, Séguy M, Schilling A. Olfactory bulbectomy modifies photic entrainment and circadian rhythms of body temperature and locomotor activity in a nocturnal primate. J Biol Rhythms. 2003 Oct;18(5):392-401.

23. PLOS ONE Editors. Retraction: Suppression of Neuroinflammatory and Apoptotic Signaling Cascade by Curcumin Alone and in Combination with Piperine in Rat Model of Olfactory Bulbectomy Induced Depression. PLoS One. 2019 Apr 15;14(4):e0215680.

24. Richardson JS, Tiong AH. Amygdaloid and hippocampal beta-adrenoceptors in the olfactory bulbectomy syndrome: effects of desipramine. Ann N Y Acad Sci. 1999 Jun 29;877:764-8.

25. Rivero G, Gabilondo AM, García-Sevilla JA, La Harpe R, Callado LF, Meana JJ. Increased α2- and β1-adrenoceptor densities in postmortem brain of subjects with depression: differential effect of antidepressant treatment. J Affect Disord. 2014;167:343-50.

26. Robinson ESJ. Translational new approaches for investigating mood disorders in rodents and what they may reveal about the underlying neurobiology of major depressive disorder. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2018 Mar 19;373(1742):20170036.

27. Rossi SL, Mahairaki V, Zhou L, Song Y, Koliatsos VE. Remodeling of the piriform cortex after lesion in adult rodents. Neuroreport. 2014 Sep 10;25(13):1006-12.

28. Sato A, Nakagawasai O, Tan-No K, Onogi H, Niijima F, Tadano T. Influence of olfactory bulbectomy on maternal behavior and dopaminergic function in nucleus accumbens in mice. Behav Brain Res. 2010 Dec 20;215(1):141-5.

29. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. Neurosci Biobehav Rev. 2009 May;33(5):699-771.

30. Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(4-5):627-47.

31. Takahashi K, Nakagawasai O, Nemoto W, Nakajima T, Arai Y, Hisamitsu T, et al. Alterations in behavioral responses to dopamine agonists in olfactory bulbectomized mice: relationship to changes in the striatal dopaminergic system. Psychopharmacology (Berl). 2016 Apr;233(7):1311-22.

32. van der Stelt HM, Breuer ME, Olivier B, Westenberg HG. Permanent deficits in serotonergic functioning of olfactory bulbectomized rats: an in vivo microdialysis study. Biol Psychiatry. 2005 May 1;57(9):1061-7.

33. van Riezen H, Schnieden H, Wren AF. Olfactory bulb ablation in the rat: behavioural changes and their reversal by antidepressant drugs. Br J Pharmacol. 1977 Aug;60(4):521-8.

34. Watson JB. Kinaesthetic and organic sensations: their role in the reactions of the white rat to the maze. Psychol. Rev. 1907; 8: 43-142.

35. Wierońska JM, Legutko B, Dudys D, Pilc A. Olfactory bulbectomy and amitriptyline treatment influences mGlu receptors expression in the mouse brain hippocampus. Pharmacol Rep. 2008 Nov-Dec;60(6):844-55.

36. Willner P, Mitchell PJ. The validity of animal models of predisposition to depression. Behav Pharmacol. 2002 May;13(3):169-88.

37. Willner P. The validity of animal models of depression. Psychopharmacology (Berl). 1984;83(1):1-16.

38. Wong M. Major depression and animal models. In: Licinio J, editors. Biology of depression: From novel insights to therapeutic strategies. USA: Wiley-VCH Verlag GMBH; 2005. p. 669-675.

39. Wrynn AS, Mac Sweeney CP, Franconi F, Lemaire L, Pouliquen D, Herlidou S, et al. An in-vivo magnetic resonance imaging study of the olfactory bulbectomized rat model of depression. Brain Res. 2000 Oct 6;879(1-2):193-9.

40. Zhou D, Grecksch G, Becker A, Frank C, Pilz J, Huether G. Serotonergic hyperinnervation of the frontal cortex in an animal model of depression, the bulbectomized rat. J Neurosci Res. 1998 Oct 1;54(1):109-16.

Адрес за кореспонденция:
Мирослав Димитров Маринов
УС по патофизиология
Катедра „Физиология и патофизиология“
ул. „Проф. Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: miroslav.marinov@mu-varna.bg
mail: mdmarinov@gmail.com