



Copyright (c) 2025 Valeriia Mizin, Olena Severynovska

Ця робота ліцензується відповідно до [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) / This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Валерія Мізін, Олена Севериновська

## ЕФЕКТИ КОФЕЇНУ В МОДЕЛЯХ ДЕПРЕСІЇ У САМОК ЩУРІВ



Valeriia Mizin, Olena Severynovska

## EFFECTS OF CAFFEINE IN FEMALE RAT MODELS OF DEPRESSION

## АНОТАЦІЯ

**Мета роботи.** Оцінка впливу кофеїну на поведінкові показники самок щурів, які перебувають у стані депресії, індукованої методами непередбаченого стресу та контагенозної депресії.

**Методологія.** Дослідження проведено на білих статевозрілих самках щурів вагою 230–300 г (N = 72), розділених на шість груп: інтактні; самки з депресією (методика непередбачуваного стресу); самки щурів, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів; самки з депресією, яким вводили кофеїн; самки щурів з контагенозною депресією; самки щурів з контагенозною депресією, яким вводили кофеїн. Для оцінки депресивної поведінки використовувалися два валідовані методи: тест переваги цукрози та тест вимушеного плавання. Тест переваги цукрози для оцінки ангедонії. В тесті вимушеного плавання оцінювали показники знерухомлення та карабкання для оцінки безпорадної поведінки та активності стресової адаптації. Дані аналізувалися з використанням двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі.

**Наукова новизна.** Вперше проведено порівняльне дослідження впливу кофеїну на самок щурів у двох різних моделях депресії. Отримані результати дозволили оцінити різні механізми депресивної поведінки, спричинені хронічним стресом та соціальними факторами. Аналіз дозволив визначити, що ефективність кофеїну варіюється в залежності від типу депресії.

**Висновки.** У самиць щурів в моделях непередбачуваного стресу та контагенозної депресії спостерігались прояви ангедонії, а саме зниження переваги цукрози порівняно з контрольною групою. Також спостерігалось збільшення часу нерухомості та зниження карабкання, що свідчить про формування безпорадної поведінки. Це свідчить про різні нейробіологічні механізми регуляції стресу в залежності від його природи. Кофеїн мав виражений антидепресивний ефект залежний від моделі депресії. У самиць моделі хронічного непередбачуваного стресу кофеїн викликав підвищення переваги цукрози, зниження часу знерухомлення та підвищення карабкання, проте ці показники залишалися нижчими за контрольні значення. У самиць з контагенозною депресією ефект кофеїну був більш вираженим: показники переваги цукрози і карабкання практично досягли контрольних значень. Можливо це обумовлено впливом кофеїну на соціальні та емоційні аспекти поведінки, тоді як при хронічному стресі, де зміни зачіпають складніші механізми адаптації, його вплив виявляється менш вираженим.

**Ключові слова:** щури, депресія, кофеїн, ангедонія, поведінкові реакції

## ABSTRACT

**Purpose of the research.** Assessment of the effect of caffeine on behavioral indicators of female rats in a state of depression induced by methods of unpredictable stress and contagious depression.

**Methodology.** The study was conducted on white sexually mature female rats weighing 230–300 g (N = 72), divided into six groups: intact; females with depression (method of unpredictable chronic stress); female rats that were given caffeine via gavage at a concentration of 25 mg/kg for 5 weeks; females with depression that were given caffeine; female rats with contagious depression; female rats with contagious depression that were given caffeine. Two validated methods were used to assess depressive behavior: the sucrose preference test and the forced swim test. The sucrose preference test was used to determine anhedonia. The forced swim test evaluated immobilization and climbing to assess helpless behavior and stress adaptation activity. Data were analyzed using a two-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc test.

**Scientific novelty.** For the first time, a comparative study of the effect of caffeine on female rats in two different models of depression was conducted. The results obtained allowed us to evaluate different mechanisms of depressive

behavior caused by chronic stress and social factors. The analysis allowed us to determine that the effectiveness of caffeine varies depending on the type of depression.

**Conclusions.** In female rats in models of unpredictable stress and contagious depression, manifestations of anhedonia were observed, namely, a decrease in sucrose preference compared to the control group. An increase in immobility time and a decrease in climbing were also observed, which indicates the formation of helpless behavior. This shows different neurobiological mechanisms of stress regulation depending on its nature. Caffeine had a pronounced antidepressant effect depending on the model of depression. In females in the model of chronic unpredictable stress, caffeine caused an increase in sucrose preference, a decrease in immobilization time, and an increase in climbing. Still, these indicators remained lower than control values. In females with contagious depression, the effect of caffeine was more pronounced: indicators of sucrose preference and climbing almost reached control values. This may be due to the impact of caffeine on social and emotional aspects of behavior. At the same time, in chronic stress, where changes affect more complex adaptation mechanisms, its effect is less pronounced.

**Key words:** rats, depression, caffeine, anhedonia, behavioral reactions

## Постановка проблеми

Останніми роками спостерігається зростання інтересу вивчення впливу кофеїну на афективні розлади, включаючи депресію. Ряд досліджень вказує на його потенційний антидепресивний ефект (Okeowo et al., 2023; Sharma et al., 2023), що може бути пов'язано з тим, що кофеїн є одним із найбільш поширених психостимуляторів у світі та володіє вираженими нейромодуючими властивостями (Pareek et al., 2024). Його основний механізм дії пов'язаний з антагонізмом аденозинових рецепторів, що призводить до підвищеної активності нейронів та посилення дофамінергічної та норадренергічної передачі в центральній нервовій системі (Ferre et al., 2008; Sharma et al., 2023). Однак вплив кофеїну на стрес-індуковані та соціально-обумовлені моделі депресії залишається недостатньо вивченим.

Депресія є одним з найбільш поширених психічних розладів, що торкається близько 280 мільйонів людей по всьому світу (World Health Organization, 2023). Незважаючи на широкий спектр доступних антидепресантів, багато пацієнтів демонструють стійкість до терапії, що наголошує на необхідності пошуку альтернативних стратегій лікування (Zeldetz et al., 2018). Експериментальні моделі депресії на тваринах відіграють ключову роль у вивченні механізмів розладу та пошуку нових терапевтичних методів (Planchet et al., 2019).

Для вивчення депресії у гризунів розроблено кілька валідованих моделей, які відтворюють різні аспекти захворювання. Найбільш актуальною є модель непередбаченого хронічного стресу (Unpredictable Chronic Stress, UCS). Модель широко застосовується для індукції депресивного стану у

тварин, моделюючи вплив хронічних стресових факторів, що веде до поведінкових та нейробіологічних змін, аналогічних до депресії у людини (Willner, 2016; Harro, 2019). Ця модель включає вплив непередбачуваних стресорів (обмеження руху, соціальна ізоляція, зміна світлового режиму та ін.), що призводить до пригніченої поведінки, зниження мотивації та порушень нейротрансмісії (Lu et al., 2019).

Не можна забувати про соціальний аспект депресії та її контагенний ефект. Тому використання моделі контрагенної депресії дозволяє оцінити перенесення соціального негативного емоційного стану від однієї тварини до іншої (Boucka et al., 2015). Дослідження показують, що щури, що зазнали стресу, можуть передавати депресивноподібну поведінку своїм сусідам, що моделює соціальний аспект поширення депресії у людей (Sterley et al., 2018). Цей феномен пов'язаний із змінами в лімбічній системі мозку, зокрема, в амігдалі та префронтальній корі (Unal, 2018).

Обидві моделі дозволяють досліджувати різні аспекти депресивної поведінки, у тому числі втрату мотивації та ангедонію, що робить їх цінними інструментами для тестування потенційних терапевтичних агентів.

Для кількісної оцінки депресивної поведінки доречним є використання класичних поведінкових тестів, таких як тест вимушеного плавання (Forced Swim Test, FST) та тест на перевагу цукрози (Sucrose Preference Test, SPT). В ході теста вимушеного плавання реєструються показники нерухомості, що відображають ступінь поведінкової безпорадності, а також карабкання, яке може бути індикатором активних копінг-стратегій та впливу психостимуляторів, таких як кофеїн (Primo et al., 2023;

Slattery & Cryan, 2017). SPT використовується для оцінки ангедонії – одного з ключових симптомів депресії, що характеризується зниженням здатності відчувати задоволення (Willner, 2017).

Актуальність цього дослідження зумовлена необхідністю більш детального вивчення ролі кофеїну в регуляції поведінкових реакцій при депресивних станах, спричинених різними стресовими факторами. Важливо розуміти, як він впливає на поведінкові реакції в експериментальних моделях депресії, особливо з урахуванням його потенційного терапевтичного або шкідливого впливу (Okeowo et al., 2023). Вивчення впливу кофеїну саме на самках щурів обумовлено тим, що самки демонструють велику сприйнятливості до стресу та депресивних станів у порівнянні з самцями, що пов'язано з коливаннями рівня статевих гормонів (Bangasser & Cuarenta, 2021). Крім того, у клінічних дослідженнях депресія у жінок діагностується частіше, ніж у чоловіків, що наголошує на необхідності вивчення статевих відмінностей у відповіді на стрес та можливі терапевтичні втручання (Kokras & Dalla, 2014).

**Мета дослідження** – оцінка впливу кофеїну на поведінкові показники самок щурів, які перебувають у стані депресії, індукованої методами непередбаченого стресу та контагенозної депресії.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах самок вагою 230–300 г. Маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закон України «Про охорону тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Було сформовано шість дослідницьких груп: I – інтактні, (n=12); II – самки щурів з депресією (методика непередбаченого стресу), (n=12); III – самки, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів (кофеїн-бензоат натрію ЗАТ «Дарниця»), (n=12); IV – самки щурів з депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів,

(n=12); V – самки з контагенозною депресією, (n=12); VI – самки щурів із контагенозною депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів, (n=12). Використовували модель хронічного непередбачуваного стресу протягом 5 тижнів для моделювання депресії у самок щурів. При моделюванні депресії обирали 2 стресові фактори у випадковому порядку. Для моделювання тварин з контагенозною депресією в клітину до інтактних тварин додавали щурів із встановленою депресією у співвідношенні 1:2 відповідно (протягом 5 тижнів). Для оцінки розвитку у них контагенозної депресії тварин піддавали тесту на перевагу цукрози (Boyko et al., 2015; Zeldetz et al., 2018).

У дослідженні використовували валідовані поведінкові методики: тест вимушеного плавання (Forced Swim Test) та тест на перевагу цукрози (Sucrose Preference Test) (Unal & Canbeyli, 2019).

У тесті FST аналізували два ключові показники:

Карабкання (climbing) – активні спроби вибратися з води, асоційовані з рівнем норадренергічної активності.

Нерухомість (immobility) – пасивна поведінка тварини, що вказує на стан безпорадності та депресивного зниження мотивації (Harro, 2019).

Статистичний аналіз здійснювався у SPSS 27.0. Нормальність розподілу перевіряли за тестом Шапіро-Уїлка, гомогенність дисперсій – тестом Левена. Використовували двофакторний дисперсійний аналіз (Two-way ANOVA). При виявленні значних ефектів ( $p < 0.05$ ) проводився пост-хок тест Тьюкі (Tukey HSD). Результати представлені у вигляді  $M \pm m$ , статистична значимість встановлювалася при  $p < 0.05$ .

#### Результати дослідження

Для оцінки впливу кофеїну на поведінкові показники самок щурів з депресією (модель хронічного непередбачуваного стресу та контагенозна) провели двофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі. Кожна з шести експериментальних груп включала 12 незалежних спостережень.

Для визначення рівня ангедонії, як маркера депресивного стану у щурів ми провели тест на перевагу цукрози. Тваринам пропонували вибір між водою та розчином

цукрози; зменшення споживання розчину з цукрозою може свідчити про депресивний стан.

Самки контрольної групи споживали достатню кількість розчину цукрози ( $33,1 \pm 1,1$  мл), що свідчить про високий рівень мотивації до отримання винагороди (рис. 1). У самиць-щурів групи зі стрес-індукованою депресією спостерігалось вірогідне зниження споживання цукрозного

розчину ( $F(2,67) = 512,42, 9,1 \pm 0,8, p < 0.0001, \eta^2 = 0,55$ ) порівняно з контролем, що свідчить про ознаку депресивного стану – ангедонію. Ще більш виражене зниження показника споживання розчину цукрози спостерігалось у самиць моделі контагенозної депресії ( $F(2,67) = 512,42, 8,2 \pm 0,7, p < 0,0001, \eta^2 = 0,55$ ), що може свідчити про особливо значущі механізми соціальної передачі депресії.

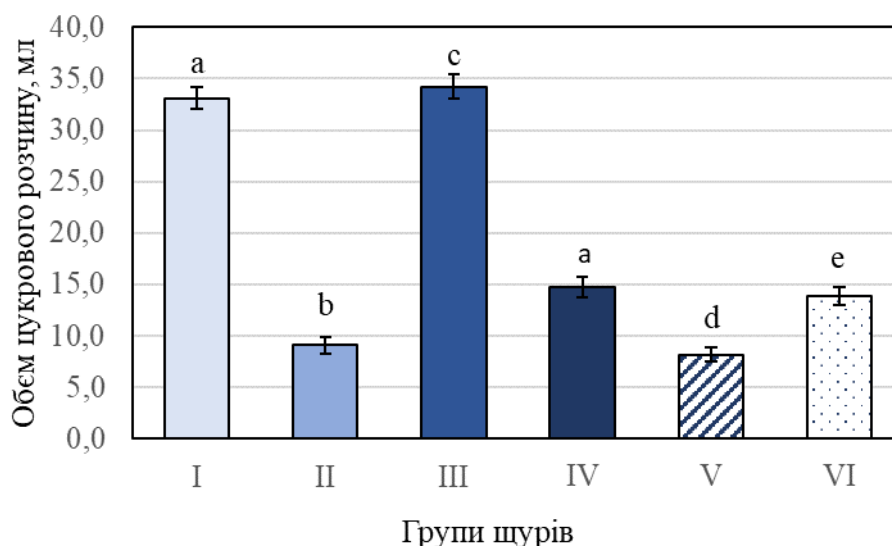


Рис. 1. Показники об'єму спожитого розчину цукрози в тесті «Перевага до цукрози», ( $M \pm m$ )

**Примітка:** за віссю абсцис позначені групи щурів: I – інтактні; II – тварини з депресією (методика непередбачуваного стресу); III – самки, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів (кофеїн-бензоат натрію ЗАТ «Дарниця»); IV – самки з депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів; V – самки з контагенозною депресією; VI – самки з контагенозною депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів. За віссю ординат – час рухової активності, с. Групи, позначені різними літерами (a, b, c, d, e), статистично достовірно відрізняються між собою, при  $p < 0,05$ . Групи, що позначені однаковою літерою, не мають статистично значущих відмінностей, при  $p < 0,05$  (ANOVA з тестом Тьюкі)

В групі самиць, яким щодня через зонд вводили кофеїн спостерігали вірогідне підвищення споживання цукрозного розчину ( $F(1,67) = 185,63, 34,2 \pm 1,2, p < 0,0001, \eta^2 = 0,30$ ) порівняно з контрольними тварина. Тобто, кофеїн мав стимулюючий ефект на рівень мотивації та задоволення.

Кофеїн знизив прояви ангедонії у самиць з депресією викликану непередбачуваним стресом ( $F(2,67) = 67,29, 14,7 \pm 1,0, p < 0,0001, \eta^2 = 0,19$ ) відносно показників щурів з депресією. Подібні результати ( $F(2,67) = 67,29, 13,9 \pm 0,9, p < 0,0001, \eta^2 = 0,19$ ) були характерні самка з контогенозною депресією. Що вказує на вірогідне часткове

відновлення мотивації та жаги до винагороди під впливом кофеїну.

Депресивноподібну поведінку у тварин оцінювали за валідованою методикою вимушеного плавання. Проаналізували показники часу карабкання та нерухомості, що відображають механізми депресії різних моделей та впливу психомоторних речовин.

У самиць контрольної групи час карабкання склав  $74,3 \pm 2,1$  с (рис. 2). В групі самиць моделі хронічного непередбачуваного стресу вірогідно знизився час карабкання ( $F(2,67) = 284,05, 34,8 \pm 1,9, p < 0,0001, \eta^2 = 0,48$ ) відносно контрольної групи. Такі значення свідчать про зни-

ження норадренергичної активності, що є проявом порушення мотивації (Slattery & Cryan, 2019). Подібне зниження показника карабкання спостерігалось в групі з

контагенозною депресією ( $F(2,67) = 284,05, 36,4 \pm 2,3, p < 0,0001, \eta^2 = 0,48$ ), де щури підвергались соціальному впливу депресивних тварин.

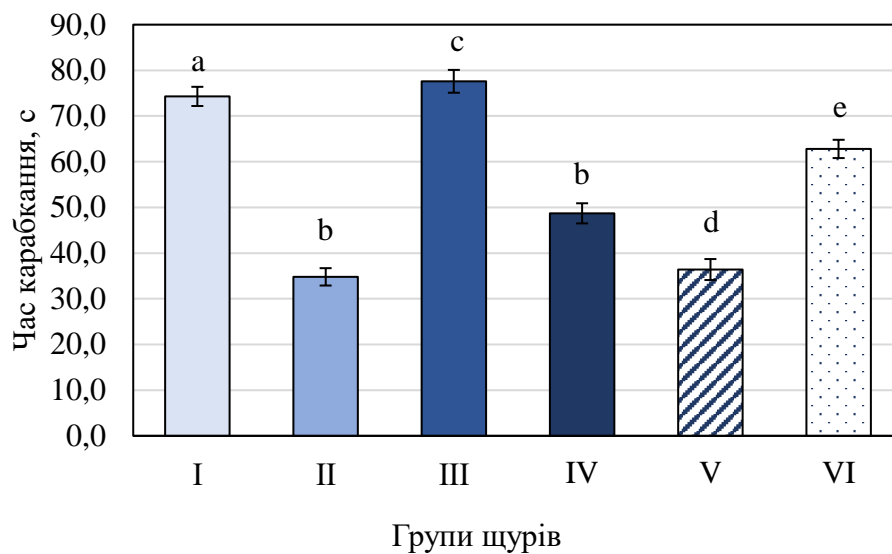


Рис. 2. Показники часу карабкання щурів в методиці «Вимушене плавання», ( $M \pm m$ )

Примітка: позначення ті ж самі, що на рис. 1

Показник часу карабкання суттєво не відрізнявся від контрольних значень ( $F(1,67) = 327,58, 77,6 \pm 2,5, p < 0,0001, \eta^2 = 0,28$ ), що підтверджує відсутність значущого впливу кофеїну на поведінку тварин без депресивних симптомів. Однак в групі самиць з стрес-індукованою депресією кофеїн викликав вірогідне збільшення часу карабкання ( $F(2,67) = 106,22, 48,7 \pm 2,2, p < 0,0001, \eta^2 = 0,18$ ) відносно тварин з депресією, що свідчить про часткове відновлення норадренергичної активності. Найбільш виражений ефект кофеїну спостерігався в групі тварин з контагенозною депресією ( $F(2,67) = 106,22, 62,8 \pm 2,0, p < 0,0001, \eta^2 = 0,18$ ), де суттєво збільшився показник відносно групи самиць з контагенозною депресією. Це може свідчити про підвищення чутливості до моделюючого ефекту кофеїну в умовах соціального стресу.

Для оцінки стану рухової активності та наявності безпорадної поведінки оцінили показник часу нерухомості самок щурів всіх груп. В контрольній групі самиць середній показник нерухомості складав  $54,1 \pm 2,3$ , що свідчить про базовий рівень

поведінки та збереження рухової активності при стресовому плаванні (рис. 3).

В кожній з моделей депресії показник нерухомості вірогідно збільшився. У самиць з депресією викликану хронічним непередбачуваним стресом показник нерухомості вірогідно найвищий ( $F(2,67) = 462,31, 113,2 \pm 2,8, p < 0,0001, \eta^2 = 0,53$ ) серед усіх груп щурів. В групі тварин з контагенозною депресією показник ( $F(2,67) = 462,31, 62,1 \pm 2,5, p < 0,0001, \eta^2 = 0,53$ ) був збільшеним, що свідчить про пригнічений стан та зниження рівня мотивації.

Показники нерухомості у самиць кофеїнової групи ( $F(1,67) = 215,47, 50,3 \pm 2,1, p < 0,0001, \eta^2 = 0,32$ ) подібні до показників контрольних тварин.

Самицям зі стрес-індукованою депресією, яким через зонд вводили кофеїн властиве зменшення часу нерухомості ( $F(2,67) = 84,92, 85,4 \pm 2,6, p < 0,0001, \eta^2 = 0,21$ ) відносно показників депресивної групи. В групі контагенозної депресії та кофеїну ( $F(2,67) = 84,92, 52,3 \pm 2,4, p < 0,0001, \eta^2 = 0,21$ ) наявне зниження показника нерухомості до значень контрольних самиць.

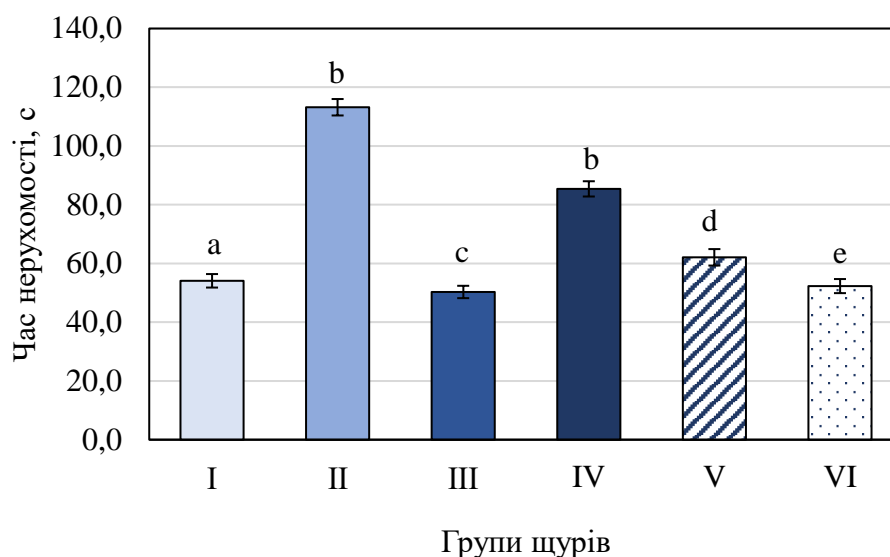


Рис. 3. Показники часу нерухомості щурів в методиці «Вимушене плавання», (M ± m)

Примітка: позначення ті ж самі, що на рис. 1.

Депресія будь-якого генезу викликає значне підвищення часу нерухомості самок щурів в тесті вимушеного плавання, що свідчить про розвиток беспорядної поведінки. В свою чергу кофеїн знижує даний показник. Найбільший ефект кофеїну помітний в моделях контагенозної депресії, де показник нерухомості повністю нормалізується ( $p > 0.05$  відносно контролю). Різниця впливу кофеїну на моделі депресії підтверджена статистично значущою взаємодією факторів «Тип депресії» x «Кофеїн» ( $F(2,67) = 84,92$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\eta^2 = 0,21$ ).

### Обговорення

Результати тесту переваги сахарози показали, що щури з хронічною непередбаченою депресією та контагенозною депресією демонстрували значне зниження споживання цукрозного розчину порівняно з контрольною групою (II група:  $9,1 \pm 0,8$ ; V група:  $8,2 \pm 0,7$  та I група:  $33,1 \pm 1,1$ ). Цей ефект підтверджує розвиток ангедонії, що є однією з ключових ознак депресії у тварин та людини (Willner, 2017). Дані узгоджуються з роботами, які демонструють, що тривалий вплив стресових факторів знижує активність дофамінергічної системи та послаблює мотиваційні реакції (Hollis et al., 2022).

У тесті вимушеного плавання у депресивних щурів відзначалося збільшення показника знерухомлення та зниження карабкання, що відповідає формуванню беспорядної поведінки. У групі з хронічним

непередбачуваним стресом показник нерухомості був максимальним ( $113,2 \pm 2,8$ ), а карабкання – мінімальним ( $34,8 \pm 1,9$ ), що підтверджує гіпофункцію норадренергічної системи та дефіцит стресової адаптації (Planchez et al., 2019). У групі з контагенозною депресією, також відзначалося збільшення нерухомості ( $62,1 \pm 2,5$ ) та зниження карабкання ( $36,4 \pm 2,3$ ), проте ці зміни були менш виражені в порівнянні з групою моделі хронічного непередбачуваного стресу. Це може свідчити про більш м'який характер депресивних змін при соціально індукованій депресії, що узгоджується з даними про соціальну модуляцію депресивного стану у гризунів (Slavich & Sacher, 2019).

Кофеїн продемонстрував антидепресивну дію в обох моделях депресії, проте рівень його ефективності залежав від типу депресії. У кофеїновій групі (без депресії) не спостерігалось значних змін порівняно з контролем ( $34,2 \pm 1,2$  та  $33,1 \pm 1,1$ ,  $p > 0,05$ ), що підтверджує його відсутність ефекту у здорових тварин.

У групі депресивних тварин, що отримували кофеїн відзначалося помірне підвищення переваги цукрози ( $14,7 \pm 1,0$ ,  $p < 0,001$ ), а також зниження знерухомлення ( $85,4 \pm 2,6$ ) та підвищення карабкання ( $48,7 \pm 2,2$ ) порівняно з групою з хронічним непередбачуваним стресом. Однак, незважаючи на цей ефект, показники залишалися значно нижчими за контрольні значення, що вказує на неза-



вершене відновлення поведінкових функцій. Цей факт узгоджується з гіпотезами про те, що кофеїн покращує стресову адаптацію через модуляцію аденозинергічної та моноамінергічної систем, але його ефект може бути обмежений при важких формах депресії (Ferre et al., 2008).

Найбільш виражений вплив кофеїну спостерігався в групі щурів з контагенозною депресією під впливом кофеїну, де перевага сахарози ( $13,9 \pm 0,9$ ) і карабкання ( $62,8 \pm 2,0$ ) практично повністю нормалізувалися ( $p > 0,05$  щодо контролю), а показник нерухомості значно знизився ( $52,3 \pm 0,4$ ). Це може вказувати на те, що кофеїн ефективніший в умовах контагенозної депресії, можливо, через особливості соціального регулювання стресу та чутливість до стимуляції норадренергічної системи (Wang et al., 2022).

Антидепресивна дія кофеїну, ймовірно, пов'язана з його блокадою аденозинових A2A-рецепторів, що призводить до посилення вивільнення дофаміну та норадреналіну (Ferré et al., 2008). Вплив кофеїну також може бути зумовлений його взаємодією з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничковою (НРА) віссю, знижуючи рівень кортикостерону та зменшуючи вираженість стресової реакції (Nerman et al., 2016).

Додатковим фактором може бути його вплив на нейрогенез у гіпокампі, який часто пригнічується під час хронічного

стресу. Дослідження на гризунах показують, що кофеїн здатний збільшувати нейрогенез у зубчастій звивині гіпокампу, що корелює з покращенням когнітивних та емоційних функцій (Okeowo et al., 2023).

### **Висновки**

У самиць щурів у моделях хронічного непередбачуваного стресу та контагенозної депресії спостерігаються виражені зміни поведінкових показників, що проявляються розвитком ангедонії (зниженням переваги до розчину цукрози) та безпорадної поведінки, яка характеризується збільшенням часу знерухомлення та зменшенням активності карабкання.

Кофеїн чинить виражений антидепресивний ефект, що проявляється покращенням поведінкових показників, зменшенню тривожності та підвищенню рухової активності, що допомагає тваринам обох моделей депресії краще адаптуватися до стресових умов. Особливо виражена дія кофеїну в групі самиць з контагенозною депресією, де показники поведінки практично повністю нормалізуються, що свідчить про високий вплив на соціальні та емоційні аспекти поведінки. Вплив кофеїну на поведінку при хронічній депресії виражений слабкіше, що може свідчити про різні нейробіологічні механізми регуляції стресу в залежності від його природи.

### **Фінансування / Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування / This research received no external funding.

### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Набір даних доступний за запитом до авторів / Dataset available on request from the authors.

### **Заява інституційної ревізійної ради / Institutional Review Board Statement**

Експериментальні процедури були схвалені Комісією з біоетики Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара (№ протоколу: 3 від 06 листопада 2020 р., Дніпро, Україна) / The experimental procedures were approved by the Bioethics Commission of Oles Honchar Dnipro National University (Protocol Number: 3, 06 November 2020, Dnipro, Ukraine).

### **Заява про інформовану згоду / Informed Consent Statement**

Не застосовується / Not applicable.

### **Конфлікт інтересів / Conflict of interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів / The authors declare no conflict of interest.

## References

- Bangasser, D. A., & Cuarenta, A. (2021). Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nature reviews. Neuroscience*, 22(11), 674–684. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00513-0>
- Boyko, M., Kutz, R., Grinshpun, Yu., Zvenigorodsky, V., Gruenbaum, Sh. E., Gruenbaum, B. F., Brotfain, E., Shapira, Y., & Zlotnik, A. (2015) Establishment of an animal model of depression contagion. *Behavioral Brain Research*, 0, 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.017>
- Ferre, S., Ciruela, F., Borycz, J., Solinas, M., Quarta, D., Antoniou, K., Quiroz, C., Justinova, Z., Lluís, C., Franco, R., & Goldberg, S. R. (2008). Adenosine A1-A2A receptor heteromers: new targets for caffeine in the brain. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 13, 2391–2399. <https://doi.org/10.2741/2852>
- Harro, J. (2019). Animal models of depression: pros and cons. *Cell and Tissue Research*, 377, 5–20. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2973-0>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- Kokras, N., & Dalla, C. (2014). Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *British journal of pharmacology*, 171(20), 4595–4619. <https://doi.org/10.1111/bph.12710>
- Lu, Q., Mouri, A., Yang, Y., Kunisawa, K., Teshigawara, T., Hirakawa, M., Mori, Y., Yamamoto, Y., Libo, Z., Nabeshima, T., & Saito, K. (2019). Chronic unpredictable mild stress-induced behavioral changes are coupled with dopaminergic hyperfunction and serotonergic hypofunction in mouse models of depression. *Behavioural brain research*, 372, 112053. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112053>
- Okeowo, O. M., Oke, O. O., David, G. O., & Ijomone, O. M. (2023). Caffeine Administration Mitigates Chronic Stress-Induced Behavioral Deficits, Neurochemical Alterations, and Glial Disruptions in Rats. *Brain sciences*, 13(12), 1663. <https://doi.org/10.3390/brainsci13121663>
- Pareek, V., Shah, S., Sharma, B., Kumar, S., & Sharma, L. (2024). Coffee and the brain: A comprehensive review of its neurological and psychiatric effects. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics*, 20(1), 34–39. [https://doi.org/10.4103/jiag.jiag\\_53\\_23](https://doi.org/10.4103/jiag.jiag_53_23)
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 126(11), 1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Primo, M. J., Fonseca-Rodrigues, D., Almeida, A., Teixeira, P. M., & Pinto-Ribeiro, F. (2023). Sucrose preference test: A systematic review of protocols for the assessment of anhedonia in rodents. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 77, 80–92. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.08.496>
- Sharma, V., Sharma, A., Verma, K., Gaur, P., Kaushik, R., & Abdali, B. (2023). A comprehensive review on pharmacological potentials of caffeine. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 16–26. <https://doi.org/10.31069/japsr.v6i3.04>
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2017). Modelling depression in animals: at the interface of reward and stress pathways. *Psychopharmacology*, 234(9-10), 1451–1465. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4552-6>



Slavich, G. M., & Sacher, J. (2019). Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacology*, 236(10), 3063–3079. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05326-9>

Sterley, T. L., Baimoukhametova, D., Füzesi, T., Zurek, A. A., Daviu, N., Rasiah, N. P., Rosenegger, D., & Bains, J. S. (2018). Social transmission and buffering of synaptic changes after stress. *Nature neuroscience*, 21(3), 393–403. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0044-6>

Unal, G., & Canbeyli, R. (2019). Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112047>

Wang, Y. B., Song, N. N., Ding, Y. Q., & Zhang, L. (2022). Neural plasticity and depression treatment. *IBRO Neuroscience Reports*, 14, 160–184. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.09.001>

Willner P. (2016). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of stress*, 6, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>

Zeldetz, V., Natanel, D., Boyko, M., Zlotnik, A., Shiyntum, H. N., Grinshpun, J., Frank, D., Kuts, R., Brotfain, E., & Peiser, J. (2018). A new method for inducing a depression-like behavior in rats. *Journal of Visualized Experiments*, (132), e57137. <https://doi.org/10.3791/57137>

Received: 28.02.2025. Accepted: 15.03.2025. Published: 03.04.2025.

**Ви можете цитувати цю статтю так:**

Мізін В., Севериновська О. Ефекти кофеїну в моделях депресії у самок щурів. *Biota. Human. Technology*. 2025. №1. С. 49-57.

**Cite this article in APA style as:**

Mizin, V., & Severynovska, O. (2025). Effects of caffeine in female rat models of depression. *Biota. Human. Technology*, 1, P. 49-57. (in Ukrainian)

**Information about the authors:**

**Mizin V.** [*in Ukrainian: Мізін В.*] <sup>1</sup>, Ph.D. student, email: valeriyamv@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0786-6099      *ResearcherID*: U-6798-2017  
Department of Biochemistry and Physiology, Oles Honchar Dnipro National University  
72 Nauky Avenue, Dnipro, 49010, Ukraine

**Severynovska O.** [*in Ukrainian: Севериновська О.*] <sup>2</sup>, Dr. of Biol. Sc., Prof., email: eseverinovskaya@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0002-1237      *Scopus-Author ID*: 57209410827      *ResearcherID*: X-7379-2018  
Department of Biochemistry and Physiology, Oles Honchar Dnipro National University  
72 Nauky Avenue, Dnipro, 49010, Ukraine

<sup>1</sup> Data collection, statistical analysis, manuscript preparation.

<sup>2</sup> Study design, manuscript preparation.