

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДЕЛИ УДАЛЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ У ГРЫЗУНОВ

© 2025 г. О. А. Недогреева¹*, М. Ю. Степаничев¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

*E-mail: nedogreewa_olga@gmail.com

Поступила в редакцию 09.02.2025 г.

После доработки 14.03.2025 г.

Принята к публикации 25.03.2025 г.

В работе представлен обзор современных данных, которые дают основание для использования модели ольфакторной бульбэктомии в качестве модели психических нарушений у человека. На обширном материале литературных и собственных данных мы показали возможности использования модели ольфакторной бульбэктомии у грызунов в качестве модели депрессии и болезни Альцгеймера с учетом соответствия наблюдаемых изменений современным критериям валидности. Удаление обонятельных луковиц вызывает у животных сложный симптомокомплекс молекулярных, структурных и поведенческих изменений, который не может служить идеальной моделью определенного заболевания. В обзоре обсуждаются имеющиеся ограничения использования этой модели и интерпретации полученных с ее помощью результатов. Тем не менее эта модель может являться полезным инструментом как для фундаментальных, так и для прикладных исследований патологий мозга при соблюдении указанных ограничений.

Ключевые слова: ольфакторная бульбэктомия, депрессия, болезнь Альцгеймера, крыса, мышь, животная модель

DOI: 10.31857/S0869813925050013, **EDN:** TOYUOI

ВВЕДЕНИЕ

Исследование любых процессов, протекающих в сложных биологических системах, невозможно без создания экспериментальных моделей. Это тем более относится к области исследования патологий, характерных для человека, ввиду исторически сложившихся этических, религиозных и социальных ограничений. По этим причинам большинство экспериментальных исследований базируется на использовании животных моделей, принимая во внимание аналогию между физиологическими процессами, протекающими в организме лабораторных животных, и механизмами, лежащими в их основе, и теми процессами и механизмами, которые наблюдаются в организме человека. По определению Wessler, животная модель – это живой организм, у которого мы можем исследовать нормальные физиологические процессы и поведение или спонтанные либо индуцированные патологические процессы, и у которого какой-либо феномен в одном или более отношении воспроизводит такой же феномен у человека или

другого вида животных [1]. Таким образом, животные модели – это воспроизведение у животных процессов, аналогичных тем, что имеют место в организме человека.

Модель должна выполнять три основные функции [2]: быть доказательной, репрезентативной и эвристической. Доказательная функция модели или ее валидность заключается в возможности получать новые данные, которые позволяют подтвердить какой-либо фрагмент существующей гипотезы, тем самым подтверждая другие построения этой гипотезы. Модель становится репрезентативной, если получены многочисленные данные, демонстрирующие сходные результаты при соблюдении одинаковых условий эксперимента. После этого модель становится валидной с точки зрения воспроизводимости условий, аналогичных имеющимся у человека. Эвристическая функция модели заключается в том, что, предоставляя возможность экспериментальной проверки интересующих параметров, она также задает определенные границы, в рамках которых мы можем интерпретировать имеющиеся и новые данные, и дает возможность постановки новых вопросов. Создавая валидную формальную аналогию между двумя структурно независимыми системами, эвристическая модель дает возможность пронаблюдать то соотношение между разными параметрами в одной системе, которое по каким-то причинам нельзя исследовать в другой системе. Одним из наиболее спорных аспектов моделирования является создание адекватных аналогов психических заболеваний человека у животных. Поэтому разработке и анализу критериев доказательности различных экспериментальных моделей психопатологий посвящено множество работ [2–8]. Это связано с тем, что моделирование на живых объектах является центральным звеном как фундаментальных исследований механизмов патологических процессов у человека, так и доклинических испытаний новых способов лечения различных заболеваний.

В настоящем обзоре мы сосредоточимся на обсуждении возможностей и проблем использования индуцированной патологии, основанной на удалении обонятельных луковиц у грызунов, как модели для исследования нейродегенеративных процессов.

Впервые модель удаления обонятельных луковиц (обонятельная, или ольфакторная, бульбэктомия, ОБ) была использована в 1907 г. одним из основоположников бихевиоризма – Watson. Он изучал на самцах белых крыс значимость сенсорных входов для поиска пищевого подкрепления в сложном лабиринте и использовал ОБ для индукции anosмии. В его опытах значительные изменения в поведении животных, такие как повышение чувствительности к свету и усиленное проявление агрессивности, были зарегистрированы только во время восстановления после операции и отнесены автором на счет реакции крыс на операцию и стянутость кожи в местах швов. Спустя 4 недели после операции поведение контрольных и бульбэктомизированных животных в лабиринте и домашней клетке, по мнению автора, не различалось [9]. Сегодня понятно, что ОБ вызывает комплекс симптомов, таких как нарушения социальных взаимодействий, когнитивных процессов, гиперактивность [10–12]. Возможность купировать повышенную моторную активность хроническим введением антидепрессантов сделала ОБ популярной моделью депрессии [3, 10, 13, 14 и многие другие работы]. В последние годы ОБ используется также для исследования нейродегенерации и связанных с ней когнитивных нарушений, прежде всего болезни Альцгеймера [15–17].

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ БУЛЬБЭКТОМИЯ КАК МОДЕЛЬ ДЕПРЕССИИ

Согласно руководству по диагностике и статистике психических расстройств, депрессия у людей определяется по следующим показателям: подавленное настроение (у детей и подростков – раздражительность) в течение как минимум двух недель, потеря интереса и неспособность испытывать удовольствие (ангедония), изменения массы тела и аппетита, бессонница или повышенная сонливость, психомоторная задержка

или ажитация, утомляемость, чувство вины и собственной незначительности, нерешительность и нарушение концентрации, склонность к суициду [18]. Хотя некоторые симптомы депрессии и поддаются моделированию при условии сходства механизмов их возникновения у животных и человека, для субъективных человеческих ощущений, таких как чувство вины, склонность к суициду и другим, невозможно найти доступные измерению аналоги в поведении грызунов.

Часть симптомов, развивающихся у грызунов после ОБ, аналогична проявлениям депрессивного состояния у человека. Анализ валидности модели ОБ с этой точки зрения представлен в теоретическом обзоре [3]. Развивая предложенный Willner в конце 1990-х годов подход [7], авторы предложили обновленную концепцию валидности животных моделей, основанную на представлении о трех возможных состояниях организма: устойчивом, уязвимом для факторов развития патологии и патологическом [3]. В качестве обновленных критериев валидности они предложили следующие: гомологическую, онтопатогенетическую и триггерную, объединив их под общим термином “патологическая”, механистическую, внешнюю, в которую они включили этологическую и биомаркерную, и предсказательную валидность. Гомологическая валидность подразумевает обоснованность использования животных определенного вида и линии для моделирования конкретных симптомов заболевания. Онтопатогенетическая валидность предполагает подобие факторов, воздействующих на экспериментальное животное в раннем онтогенезе, таковым, приводящим к предрасположенности живых организмов к развитию психических нарушений, прежде всего депрессии. Триггерная валидность основана на аналогичности событий, приводящих к переходу от предрасположенности к развитию патологии во взрослом возрасте. Механистическая валидность предусматривает сходство механизмов процессов, происходящих при развитии патологии, которое не зависит от степени сходства наблюдаемых последствий действия этих механизмов. Внешняя (этологическая и биомаркерная) валидность основывается на аналогичности поведенческих и биологических изменений у экспериментальных животных таковым у пациентов в депрессии. При этом авторы подчеркивают, что функция биомаркера и значение поведенческого акта в данном случае важнее буквального соответствия. Наконец, предсказательная валидность позволяет предполагать соответствие наблюдаемого характера влияния триггерных или терапевтических факторов на поведенческие и биологические признаки. Эти критерии позволяют более полно учесть накопившийся объем данных об этиологии и биохимии депрессии.

Согласно предложенным критериям валидности, модель ОБ может рассматриваться как модель депрессии, поскольку соответствует по крайней мере нескольким критериям валидности (рис. 1). Как отмечено ранее, ангедония – один из центральных симптомов депрессии, поэтому животные модели должны соответствовать этому критерию внешней валидности. Ангедонию в работах с животными моделями чаще всего рассматривают как уменьшение потребления раствора сахарозы животными в тесте потребления и/или предпочтения сладкого питья [19, 20]. Грызуны после ОБ снижают потребление и предпочтение сладкого раствора независимо от вида животного [21–24]. Антидепрессанты, например, эсциталопрам, венлафаксин, флуоксетин, устраняют это нарушение у крыс [23, 25]. Кроме того, флуоксетин улучшал способность мышей поддерживать нормальное состояние шерсти при самоухуде [23]. Среди других симптомов, характерных для ОБ животных и для пациентов с депрессией, отмечают сильное снижение массы тела. У крыс оно составляет 11% за первые сутки после ОБ [26].

Основным и наиболее воспроизводимым последствием ОБ является увеличение двигательной активности – гиперактивность [10, 13]. У крыс гиперактивность в домашней клетке проявляется уже через 3 дня после ОБ, в то время как активность в тесте “открытое поле” (ОП) еще не меняется [27]. Высокая двигательная активность сохраняется у крыс и на более длительных сроках после ОБ [21, 22, 24]. Мыши, подвергнутые ОБ, также демонстрируют более высокие уровни активности в тестах ОП,

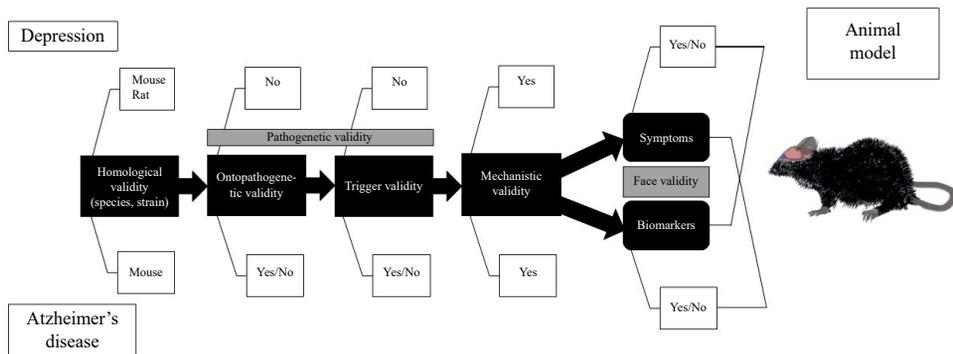


Рис. 1. Схематическое представление валидности ольфакторной бульбэктомии в качестве модели депрессии и болезни Альцгеймера.

T-образном лабиринте, новой клетке, которые купируются анксиолитиками и антидепрессантами [21, 28–31]. Гиперактивность после ОБ наблюдалась и у джунгарских хомяков [32]. Высокая двигательная активность наблюдалась у мышей через 1 и 2 недели после ОБ в тесте вынужденного плавания [33]. Интересно, что эти изменения не проявлялись через 4 недели после воздействия. Повышение двигательной активности у животных с ОБ рассматривают как аналог ажитации у пациентов с депрессией [34]. Приведенные здесь результаты экспериментальных работ показывают гомологичность наблюдаемых после ОБ поведенческих нарушений тем, которые имеют место у людей, больных депрессией.

Кроме того, ряд авторов отмечают сходство механизмов церебральных изменений у животных после ОБ и у человека при депрессии. Обонятельные луковицы посылают проекции в пириформную кору, энторинальную кору и зубчатую извилину гиппокампа [35, 36]. У грызунов ОБ приводит к изменениям в проекционных зонах обонятельных луковиц. Магнитно-резонансная томография показала увеличение размера боковых желудочков мозга, снижение интенсивности сигнала во фронтальной, окципитальной и цингулярной коре, амигдале и хвостом ядре [1, 37]. Был выявлен апоптоз пирамидных нейронов пириформной коры через 24 ч после ОБ у мышей [38] и гранулярных нейронов зубчатой извилины гиппокампа через 24 ч после ОБ у крыс [39]. У крыс пикноз ядер нейронов, кариолизис, цитоллиз и вакуолизацию нейронов височной коры и гиппокампа, а также утрату нейронов в областях CA1, CA3 и зубчатой извилине обнаруживали через 1 или 12 месяцев после ОБ [21, 40, 41]. При этом наблюдаемые изменения не были связаны с аносмией [41]. Нужно отметить, что не все авторы находили снижение числа клеток в гиппокампе, хотя и в этом случае имело место уменьшение числа синапсов и изменение их структуры [42]. Нейродегенеративные изменения после ОБ были обнаружены также в амигдале и устранялись применением антидепрессантов [43]. ОБ модифицирует состояние основного источника новых нейронов для обонятельных луковиц – субвентрикулярной зоны, и рострального миграционного русла, по которому эти нейроны перемещаются к луковицам [44–46].

Массив убедительных данных подкрепляет механистическую валидность ОБ как модели депрессии. На мышах с ОБ получены данные об изменении метаболизма моноаминов. Hellweg с соавт. [47] наблюдали снижение обратного захвата дофамина при повышении его концентрации и уменьшении соотношения дофамина и его метаболита DOPAC. В гиппокампе и фронтальной коре было показано значительное снижение уровня метаболита серотонина 5-HIAA на 13 и 21% соответственно. В гипоталамусе

и фронтальной коре после ОБ значительно понижалось отношение 5-HT/5-Н1АА. С другой стороны, в той же работе авторы получили данные об усилении экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) у животных в этой модели, что противоречит сведениям других авторов о том, что депрессия у людей сопровождается метилированием промотора BDNF и снижением его экспрессии [48]. В работе Li с соавт. [49] модель ОБ у крыс рассматривают в контексте воспалительных механизмов развития депрессии. Используя оверэкспрессию антиапоптозного агента Bcl-1 (Bax inhibitor-1) в прелимбической зоне префронтальной коры самцов крыс линии Sprague-Dawley, авторы показали, что проявления депрессивноподобного поведения, а также повышение плотности вошедших в апоптоз клеток и изменения содержания про- и противовоспалительных агентов (Bcl-2, Bax, каспазы-3, TNF- α , IL-6, IL-10) возможно практически восстановить до таковых у интактных и ложнопериоперированных животных.

Таким образом, из литературы, посвященной ОБ, следует, что эта модель может быть с успехом применена для тестирования антидепрессантных свойств препаратов. Что касается моделирования клинической депрессии, к использованию ОБ стоит подходить с осторожностью. Некоторые авторы еще более критично смотрят на валидность ОБ, отмечая, что это повреждение не подходит в качестве модели для большинства нейropsychических заболеваний, поскольку его последствия по меньшей мере так же сложны и неоднозначны, как и расстройства, которые оно моделирует [2, 50]. На наш взгляд, в отсутствие «идеальных моделей» необходимо руководствоваться тем, чтобы при оценке поведения в стандартных тестах выбирать характеристики, не подверженные искажению гиперлокомоцией, и при оценке всех типов показателей – поведенческих, биохимических, морфологических и т.д. – учитывать видовые особенности грызунов. При этом ОБ обладает определенной внешней и механистической валидностью, что позволяет использовать ее для воспроизведения отдельных признаков клинической депрессии.

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ БУЛЬБЭКТОМИЯ КАК МОДЕЛЬ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПРИМЕР БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА)

На сегодняшний день ОБ является довольно распространенной моделью экспериментальной патологии мозга. Высказывается мнение о том, что ОБ может служить в качестве модели спорадической болезни Альцгеймера (БА) [17], для которой до настоящего времени не существует подходящей и удобной для исследования животной модели. Тем не менее некоторые исследователи высказывают обоснованные сомнения в валидности использования ОБ с этой целью [51]. В первую очередь это связано с триггерной валидностью, поскольку индуктором патологии является удаление части головного мозга, чего не происходит при БА. Известно, что снижение обоняния является характерной чертой старения. При этом обонятельные луковицы являются местом накопления патологически модифицированных белковых маркеров нейродегенеративных заболеваний, включая нейрофибриллы тау-белка и α -синуклина и на более поздних стадиях – амилоида- β [52]. В то же время нужно отметить, что нарушение функции обонятельных центров головного мозга является одним из наиболее ранних симптомов БА и болезни Паркинсона, хотя проявляется не у всех пациентов [53]. Так, при БА повреждение обонятельных луковиц наблюдается уже на стадиях 0–I развития заболевания по Брааку [54]. При БА наблюдается дегенерация кортикальных путей, задействованных в проведении информации от обонятельных луковиц [55], что, по-видимому, является причиной нарушения функциональной связанности сети: первичная обонятельная кора – островок – орбитофронтальная кора – гиппокамп [56]. Тем не

менее соотношение между дегенеративными изменениями в обонятельных луковицах и патогенезом БА нуждается в дальнейших исследованиях.

Другим важным фактором, который может оказывать влияние на использование ОБ в качестве модели БА, является выбор вида животного для моделирования (гомологическая валидность). Известно, что даже у достаточно близких видов грызунов, какими являются крысы и мыши, последствия ОБ могут быть различными. Так, при всем внешнем сходстве изменений поведения, которые наблюдаются у крысы и мыши после удаления обонятельных луковиц, механизмы, лежащие в их основе, могут значительно отличаться [11, 21]. Более того, эффекты ОБ могут достаточно существенно различаться даже у мышей разных линий. Например, когнитивные нарушения после ОБ больше проявлялись у мышей линии C57Bl/6 по сравнению с мышами DBA/2J [57]. К сожалению, эффекты ОБ у других видов животных исследованы гораздо меньше. Например, ОБ у морских свинок не влияла на уровень агрессивности, изменяя некоторые аспекты социального поведения [58]. Эти изменения сопровождались длительным нарушением обмена аминокислотных медиаторов в обонятельной коре [59, 60]. С другой стороны, ОБ снижала территориальную агрессию у хомяков [61]. Более подробных данных, полученных на других видах животных, нам обнаружить не удалось. Подытоживая, можно сделать заключение, что с точки зрения гомологии и крысы, и мыши могут быть использованы для моделирования различных аспектов БА с учетом указанных выше особенностей.

О некоторых проблемах триггерного аспекта патогенетической валидности мы упоминали ранее. Онтопатогенетический аспект обоснованности использования модели предусматривает, что на ранних этапах развития организма могут действовать некие факторы, способствующие развитию патологии. Существующие данные свидетельствуют о том, что обонятельная депривация в раннем онтогенезе, т.е. на 2–3-и сутки после рождения, может приводить к снижению общего содержания ДНК и РНК, активности Na-K-АТФазы и активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в обонятельных луковицах мозга крыс [62]. Помимо снижения объема обонятельных луковиц, депривация приводит к развитию дегенеративных изменений, включая снижение плотности и размера ядер нейронов и глиии, в этом отделе мозга [63–65]. В то же время не наблюдалось существенных различий в исследовательском поведении контрольных и депривированных по обонянию крысят через 10–14 дней после воздействия [66]. Немногочисленные работы на эту тему не позволяют сделать однозначного вывода о значимости ранней обонятельной депривации для развития нейродегенеративных процессов и нарушений поведения у взрослых животных. Нельзя не учитывать тот факт, что старение ассоциировано с возникновением расстройств обоняния и развитием структурных нарушений в обонятельном эпителии, обонятельных луковицах и обонятельной коре, которые являются практически неотъемлемой чертой большого списка нейродегенеративных заболеваний [67].

С точки зрения внешней валидности ОБ позволяет воспроизвести целый ряд симптомов, присущих нейродегенеративным заболеваниям, прежде всего БА. В предыдущем разделе мы отмечали, что для грызунов с ОБ характерны некоторые депрессивноподобные черты, включая ангедонию, склонность к пассивно-оборонительной стратегии поведения в стрессовой ситуации, нарушение ухода за шерстью и т.п., что может служить аналогией некоторых симптомов БА. Кроме того, уже в ранних работах было показано, что у самцов крыс после ОБ усиливается агрессивное поведение (см. обзор [68]). Самцы крыс после ОБ чаще проявляют агрессию как к представителям другого вида, демонстрируя мурицидное поведение, так и к сородичам. В то же время у мышей, хомяков и песчанок ОБ снижает внутривидовую и индуцированную болевыми ощущениями агрессию самцов. Например, самцы мышей линий CD-1 и DBA/2 после ОБ демонстрировали сниженный уровень агрессии по сравнению с ложноперированным контролем. Они реже преследовали, атаковали и подчиняли

интродеров, а в тесте с трубой бульбэктомированные мыши чаще оказывались атакованы [50]. Такие нейропсихические симптомы, как депрессия, тревожность, апатия, агрессия, проявляются у абсолютного большинства пациентов с БА [69–71]. Недавно опубликованы данные о том, что депрессия, апатия и изменения поведения, которые регулярно наблюдаются у грызунов после ОБ, коррелируют с атрофией некоторых отделов мозга человека, способствуя развитию умеренных когнитивных нарушений у пациентов [72, 73].

БА – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся в первую очередь множественными нарушениями, которые являются наиболее ранними симптомами этой болезни. У грызунов ОБ часто приводит к нарушениям процессов обучения и памяти. Так, у крыс ОБ ухудшалась долговременная память, сформированную в ходе выработки условной реакции пассивного избегания [42, 74–78] и условной реакции замиранья [74]. Следует отметить, что проявлением сохранности выработанной реакции в обоих случаях является либо длительное торможение двигательной активности, либо полное замирание, чему может препятствовать гиперактивность, развивающаяся у животных после ОБ. В то же время есть данные об отсутствии эффекта ОБ на выраженность реакции замиранья в знакомом контексте после аверсивной стимуляции [77].

Многие авторы отмечали, что ОБ приводит к нарушению пространственной памяти. В частности, в Т-образном лабиринте бульбэктомированные крысы [78] и мыши [30] демонстрировали больше ошибок при выборе правильного рукава для посещения. Нарушение поведения чередования в Y-образном лабиринте, отражающего в примитивной форме кратковременную память, также наблюдали и у крыс [21], и у мышей после ОБ [30]. У крыс ОБ приводила к увеличению числа ошибок в ходе поиска пищи в радиальном лабиринте, существенно изменяя стратегию поведения по сравнению как с дооперационными показателями и ложнооперированными животными [80], так и с интактными крысами [3]. При этом характер изменений, о которых сообщали авторы, свидетельствовал о нарушении функции септо-гиппокампального пути. ОБ нарушала пространственную навигацию у мышей в водном лабиринте Морриса [30, 40, 42, 81–85]. Интересно, что практически всегда наблюдаются нарушения обучения стандартной задаче, тогда как память может формироваться у бульбэктомированных животных [30].

ОБ облегчала выработку двустороннего активного избегания у крыс [21, 86, 87]. Интересно, что эта реакция вырабатывалась быстрее у тех бульбэктомированных животных, для которых мурицидное поведение, показатель агрессии, было менее характерно [86]. У крыс после ОБ угашение реакции активного избегания замедлялось [86]. Наряду с этим использование другой методики выработки реакции активного избегания, основанной на многодневной тренировке с меньшим числом предъявлений сочетаний условного и безусловного раздражителей, приводило к тому, что число реакций избегания было снижено у крыс с ОБ в каждый из дней эксперимента [88]. Взятые вместе, эти данные показывают, что модель ОБ обладает внешней валидностью, поскольку в большинстве случаев удаление обонятельных луковиц приводит к нарушению когнитивных функций у экспериментальных животных. При этом множественные нарушения во многом аналогичны таковым, наблюдаемым при БА.

Важнейшим аспектом валидной модели является ее обоснованность с позиции сходства механизмов патогенеза. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует окончательно установленного и признанного большинством медиков и исследователей механизма возникновения БА. Доминировавшая в течение длительного времени амилоидная гипотеза патогенеза БА все чаще подвергается сомнениям и требует пересмотра, поскольку может быть справедлива преимущественно для семейных случаев этого заболевания [89, 90]. Действительно, большинство известных мутаций, характерных для семейной формы БА, были обнаружены в генах, кодирующих либо белок-предшественник амилоида (БПА), либо ферменты гамма-секретазного

комплекса – пресенилины. Мутации в гене, кодирующем белок тау, связаны с развитием другого типа деменции. Большинство же случаев БА являются на сегодняшний день спорадическими, связь которых с конкретными наследственными признаками проследить не удастся. Моделью именно этой группы заболеваний может служить ОБ [17]. Представленные недавно результаты транскриптомного анализа структур мозга мышей через 30 дней после ОБ показали наличие дисбаланса тормозной и возбуждающей нейротрансмиссии с гиперактивацией последней в гиппокампе [16]. Интересно, что среди 28 генов, уровень мРНК которых был повышен в гиппокампе мышей с ОБ, отсутствуют гены, кодирующие БПА или пресенилины, несмотря на то, что эти же авторы неоднократно сообщали об усилении продукции бета-амилоида после ОБ [91–93]. Напротив, увеличивалась экспрессия мРНК генов *Apba1* и *Apba2*, продукты которых способствуют стабилизации БПА.

Можно предположить, что увеличение амилоидной нагрузки и отложение депозитов, найденное у мышей после ОБ, были связаны с нарушением механизмов деградации этого патогенного пептида. Известно, что у 3хТг мышей с гиперэкспрессией мутантного БПА человека, которых используют в качестве модели БА, ОБ способствовала ускорению развития амилоидоза [94]. Механизм этого явления до конца неизвестен, но, по предположению авторов цитируемой работы, он связан с активацией микроглии. Микроглия является основным типом клеток, задействованных в клиренсе амилоидного β -пептида [95]. В частности, деградация амилоидного β -пептида происходит в лизосомах микроглиальных клеток в процессе аутофагии [96]. Вызванные ОБ дистрофические изменения микроглии наблюдались в базолатеральной амигдале, гиппокампе и фронтальной коре крыс [97], но после ОБ у мышей наблюдали увеличение числа активированных микроглиоцитов в гиппокампе [98]. Нарушение функции лизосом, в частности сигнального пути, связанного с mTOR, наблюдали у мышей после ОБ [99]. Это является косвенным свидетельством возможных нарушений аутофагии в микроглиальных клетках после ОБ, способствующих накоплению амилоидного β -пептида. Интересно, что уровень экспрессии mTOR/phospho-mTOR и последующих белков этого каскада значительно повышен в гиппокампе пациентов с БА [100–102], что является одним из доказательств механистической валидности модели.

В нескольких работах исследовали связь последствий ОБ с изменением метаболизма белка тау. Так, нарушения пространственного обучения в водном лабиринте были связаны с активацией целого ряда протеинкиназ, среди которых киназа-3 гликогенсинтазы GSK3- β [42]. По всей видимости, это служило причиной увеличения экспрессии гиперфосфорилированного белка тау и накопления нейрофибриллярных клубков в клетках гиппокампа. Аналогичные изменения наблюдали и у крыс после ОБ [103]. Интересно, что, как и в случае с 3хТг мышами, двусторонняя ОБ усиливала гиперфосфорилирование белка тау в мозге мышей, трансгенных по тау-белку амилоидного бета-пептида человека [104], задействуя при этом механизм, связанный с активацией циклин-зависимой киназы-5.

В гиппокампе и неокортексе наблюдалось снижение экспрессии мРНК генов, ассоциированных с функциями митохондрий и цитохром с-оксидазы [16], что может объяснить наблюдающуюся при ОБ митохондриальную дисфункцию [16, 91, 93]. Как правило, нарушение функционирования митохондрий ведет к усилению генерации активных форм кислорода, что создает условия для окислительного стресса. В ткани головного мозга крыс после ОБ снижается содержание восстановленного глутатиона и активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует активации перекисного окисления липидов с последующим накоплением его продуктов [105, 106]. Следует отметить, что Almeida с соавт. показали увеличение содержания нитритов при снижении содержания глутатиона в ткани гиппокампа мышей линии C57Bl/6, перенесших ОБ, в отсутствие эффекта ОБ на массу и мембранный потенциал митохондрий, выделенных из гиппокампальных

синапсом [107]. Ранее мы продемонстрировали, что окислительный стресс после ОБ приводил к активации карбонилирования белков, но не избыточной окислительной модификации нуклеиновых кислот, которая предшествовала развитию холинергической дисфункции у мышей после ОБ [85]. Таким образом, один из центральных неспецифических механизмов, опосредующих гибель клеток при БА, является одним из наиболее воспроизводимых последствий ОБ и у мышей, и у крыс.

Холинергический дефицит является одной из возможных причин когнитивных нарушений, характерных для БА. Этот дефицит по-разному выражен у крыс и мышей после ОБ. Уменьшение количества ацетилхолина в новой коре, миндалине и гиппокампе показано как на крысах [108], так и на мышах [109]. Однако у крыс эти изменения выражены относительно слабо. Так, введение ингибитора АХЭ физостигмина мышам с ОБ существенно улучшало долговременную память [109], тогда как у крыс этот эффект не наблюдался [11]. В другом исследовании было показано увеличение активности холинацетилтрансферазы (ХАТ) в обонятельных бугорках крысы через 14 дней, но не через 7 или 21 день после ОБ. Однако более внимательное изучение приведенных этими авторами данных показало, что ОБ не вызывала никаких изменений активности ХАТ, а наличие достоверной разницы между активностью ХАТ у крыс контрольной (ложнооперированной) и бульбэктомированной групп было вызвано небольшим снижением активности этого фермента у крыс группы контроля [110]. Также не было обнаружено различий в активности ХАТ и АХЭ в гиппокампе, коре, миндалине и ряде других структур мозга у интактных, ложнооперированных и бульбэктомированных крыс [100]. Кроме того, изменения в холинергической системе при ОБ касались снижения плотности мускариновых холинорецепторов в мозге. Снижение плотности этих рецепторов сопровождало нарушения памяти у крыс после ОБ, а введение миансерина улучшало состояние когнитивных процессов [111]. В работе нашей лаборатории также было показано отсутствие изменений экспрессии ХАТ, активности АХЭ и содержания ацетилхолина в структурах мозга крыс [21]. В стриатуме крыс с ОБ наблюдалось снижение количества никотиновых рецепторов к АХ [112, 113]. Эти данные отличаются от работ, проведенных на мышах, для которых четко показаны снижение числа холинергических нейронов, а также иммуногистохимически детектированной экспрессии везикулярного транспортера ацетилхолина через две недели после ОБ [114]. Через 1 месяц после ОБ снижение плотности ХАТ-позитивных нейронов в структурах медиальной септальной области сохранялось [21, 30, 85, 115]. Наличие изменений в состоянии холинергической нейротрансмиссии подтверждается данными транскриптомного анализа, которые показывают увеличение экспрессии мРНК генов, кодирующих АХЭ и субъединицу альфа 4 никотинового рецептора ацетилхолина, и снижение экспрессии мРНК генов, кодирующих мускариновые рецепторы 1 и 4 [16]. Вместе с тем на более поздних сроках после ОБ плотность ХАТ-позитивных нейронов восстанавливалась, указывая на возможный временный характер наблюдающегося дефицита у мышей [30]. Кроме того, нам не удалось выявить значимых различий в уровне экспрессии мРНК генов, кодирующих ХАТ, АХЭ и везикулярный транспортер ацетилхолина, в медиальной септальной области мозга мышей через 1 месяц после ОБ, при том что активность ХАТ в гиппокампе была снижена, а в неокортексе повышена [85]. Таким образом, исследование состояния холинергических нейронов переднего мозга и показателей их активности показывает, что этот аспект патогенеза БА может быть исследован с определенной степенью достоверности при использовании мышей для моделирования, поскольку у крыс холинергический дефицит не был однозначно продемонстрирован. Кроме того, нуждается в дополнительных исследованиях временная динамика развития изменений множества параметров, характеризующих холинергическую трансмиссию.

Участие нейротрофинов в развитии нарушений, обусловленных ОБ, исследовано слабо, хотя роль, например, фактора роста нервов (ФРН) в поддержании

жизнеспособности холинергических нейронов основания переднего мозга не вызывает сомнений [116–118]. Известно, что изменения уровня BDNF после ОБ зависят от вида животных и срока после перенесенного воздействия. В гиппокампе мышей ОБ вызывает повышение содержания BDNF через 16 дней [48] и снижение через 31 день после воздействия [119]. Сходный эффект наблюдали у крыс через 70 дней после операции, когда содержание BDNF в гиппокампе снижалось [120]. В то же время значительных изменений в содержании ФРН в гиппокампе и фронтальной коре мышей через 16 дней после ОБ не было обнаружено [48], в то время как другие авторы через 14 [121] и 31 день [119] наблюдали снижение общего содержания ФРН. У крыс снижение экспрессии мРНК ФРН наблюдали в гиппокампе через 36 дней после ОБ [122]. Следует отметить, что нейротрофины подвергаются посттрансляционному протеолизу с образованием как минимум двух физиологически активных фрагментов [118, 123–125]. Зрелые нейротрофины взаимодействуют с двумя типами мембранных рецепторов – тропомиозин-подобными протеинкиназами TrkA и TrkB и паннейротрофиновым рецептором p75NGF. Продомен, по всей видимости, связывается с рецепторным комплексом p75NGF/сортилином, вызывая изменения функционального состояния клеток-мишеней [124, 126]. Сам пробелок также обладает способностью связываться с рецептором p75NGF, запуская иные внутриклеточные сигнальные каскады. Информация об изменении экспрессии рецепторов нейротрофинов в мозге животных, перенесших ОБ, отсутствует, хотя роль TrkA в регенерации обонятельного эпителия после ОБ известна [127]. Кроме того, блокада сигнальных каскадов паннейротрофинового рецептора p75NGF специфическими антителами значительно облегчает возникающие после ОБ поведенческие нарушения [84]. Учитывая это, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения вовлеченности изменений и нарушений нейротрофиновой сигнализации в механизмы развития нейродегенеративных процессов, вызванных ОБ.

Согласно критериям предсказательной валидности, модель должна демонстрировать соотношение между действием запускающих факторов и манифестацией заболевания и предоставлять возможность корректной оценки эффектов терапии на течение заболевания [3, 128]. Модель может быть признана валидной по этому критерию, если и у человека, и у животных действие запускающих заболевание факторов будет приводить к одним и тем же симптомам заболевания, независимо от механизма, который опосредует этот процесс. К сожалению, животная модель в этом случае может быть невалидна по критериям механистической валидности. Модель ОБ, будучи валидной с точки зрения сходства ряда механизмов развития патологии, скорее всего, не воспроизводит БА по характеру запуска нейродегенеративного процесса в мозге. С другой стороны, на сегодняшний день нет признанного триггера спорадической формы БА. В этом смысле модель ОБ имеет ограничения, которые вряд ли могут быть преодолены до тех пор, пока не будет выявлен триггер(ы) спорадической БА у человека. В то же время необходимо помнить, что в дальнейшей верификации нуждается связь между загрязнением воздуха (особенно микрочастицами), дисфункцией обонятельного анализатора и БА, на которую все чаще обращают внимание исследователи [129].

БА является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое развивается только в сторону утяжеления неврологической и психиатрической симптоматики. Ограничением использования модели ОБ является запуск возможных компенсаторных изменений, которые могут активно препятствовать проявлению симптомов патологии. Например, мы показали, что холинергический дефицит, вызванный ОБ у мышей, может быть временным, при том что нарушения поведения сохраняются [30]. С другой стороны, нейродегенеративные изменения и нарушения поведения у крыс проявлялись спустя 1 год после ОБ [40]. В любом случае прогрессирование нейродегенеративного процесса у грызунов после ОБ не является окончательно доказанным.

С определенной осторожностью следует относиться и к трансляции результатов фармакологических воздействий у животных в модели ОБ. Ранее мы уже отмечали, что патологические процессы в холинергической системе, например, развиваются по-разному у животных разных видов. В частности, это является причиной того, что эффекты ингибиторов АХЭ отличаются при проведении доклинических испытаний на крысах и мышях [11, 109]. Содержание крыс в условиях обогащенной среды в течение 5 недель после ОБ снижало гиперактивность, тогда как у мышей не имело такого эффекта [11, 120]. Противоположное влияние ОБ оказывает и на содержание BDNF в гиппокампе крыс и мышей (см. выше). Таким образом, предсказательная валидность ОБ как модели нейродегенеративного заболевания остается невысокой как в отношении связи индукции и последующих симптомов заболевания, так и в отношении проведения тестирования препаратов, предназначенных для терапии, например, БА. Обобщенно результаты анализа валидности модели ОБ для исследования различных аспектов БА представлены на рис. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неутешительные результаты попыток трансляции в клинику данных, полученных в исследованиях с использованием животных моделей, привели к тому, что многие лаборатории стали отказываться от таких работ, переходя на различные более гуманизированные модели, например органоиды из модифицированных стволовых клеток пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Тем не менее существующие животные модели остаются полезным инструментом для исследований, хотя их использование в экспериментах требует учета всех имеющихся ограничений, обусловленных структурой самих моделей и всех аспектов их валидности. Модель ОБ при всех ограничениях имеет много преимуществ, среди которых простота, относительная дешевизна и умеренные трудозатраты при ее реализации. Для моделирования БА предпочтение должно отдаваться мышам. Модель позволяет добиться проявлений нейродегенеративных изменений в гиппокампе, сопровождающихся активацией неспецифических механизмов, таких как окислительный стресс. Эти данные подтверждены исследованиями нескольких независимых групп. До настоящего времени неизвестно, что и в какой момент времени запускает нейродегенеративный процесс, а комплексный характер таких заболеваний не может быть воспроизведен в рамках достаточно простых экспериментальных моделей. Развитие современных нейротехнологий, которые позволят более глубоко проанализировать механизмы и характер течения этих болезней мозга, даст возможность сделать модели более соответствующими тем типам патологии для изучения и проведения доклинических испытаний новых терапевтических подходов, для которых они предназначены.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы, сбор данных, написание и редактирование рукописи (О. А. Н., М. Ю. С.). Авторы ознакомились и одобрили финальную версию рукописи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В настоящей работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wessler S* (1976) Introduction: What is a model? In: *Animal Models of Thrombosis and Hemorrhagic Diseases*. Proc. of the Workshop on Animal Models of Thrombosis and Hemorrhagic Diseases. March 12–13, 1975. Washington, D.C. U.S. Dept. Health, Education, and Welfare. Washington. D.C. xi–xvi.
2. *Overmier J, Patterson J* (1988) Animal models of human psychopathology. In: *Simon P, Soubrié P, Widlocher D* (eds) *Selected models of anxiety, depression and psychosis*. Basel: Karger. 1–35.
3. *Belzung C, Lemoine M* (2011) Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: Focus on anxiety disorders and depression. *Biol Mood Anxiety Disord* 1: 9.
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9>
4. *Papp M, Willner P* (2023) Models of Affective Illness: Chronic Mild Stress in the Rat. *Curr Protoc* 3: e712.
<https://doi.org/10.1002/cpz1.712>
5. *Willner P* (2005) Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 52: 90–110.
<https://doi.org/10.1159/000087097>
6. *Willner P, Mitchell PJ* (2002) The validity of animal models of predisposition to depression. *Behav Pharmacol* 13: 169–188.
<https://doi.org/10.1097/00008877-200205000-00001>
7. *Willner P* (1997) Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacol (Berl)* 134: 319–329.
<https://doi.org/10.1007/s002130050456>
8. *Jucker M* (2010) The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 16: 1210–1214.
<https://doi.org/10.1038/nm.2224>
9. *Watson JB* (1907) Kinæsthetic and organic sensations: Their role in the reactions of the white rat to the maze. *Psychol Rev: Monograph Suppl* 8: 1–101.
<https://doi.org/10.1037/h0093040>
10. *Song C, Leonard BE* (2005) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 627–647.
11. *Hendriksen H, Mechiel Korte S, Olivier B, Oosting RS* (2015) The olfactory bulbectomy model in mice and rat: One story or two tails? *Eur J Pharmacol* 753: 105–113.
12. *Morales-Medina JC, Iannitti T, Freeman A, Caldwell HK* (2017) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: The hippocampal pathway. *Behav Brain Res* 317: 562–575.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.029>
13. *Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE* (1997) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. *Pharmacol Ther* 74: 299–316.
[https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(97\)00004-1](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(97)00004-1)
14. *Leonard BE* (1984) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Pol J Pharmacol Pharm* 36: 561–569.
15. *Yehuda S, Rabinovitz S* (2014) Olfactory bulbectomy as a putative model for Alzheimer: The protective role of essential fatty acids. *Pharma Nutrition* 2: 12–18.
<https://doi.org/10.1016/j.phanu.2013.10.002>
16. *Bobkova NV, Chuvakova LN, Kovalev VI, Zhdanova DY, Chaplygina AV, Rezvykh AP, Evgen'ev MB* (2024) A mouse model of sporadic Alzheimer's disease with elements of major depression. *Mol Neurobiol* 62(2): 1337–1358.
<https://doi.org/10.1007/s12035-024-04346-7>
17. *Gulyaeva NV, Bobkova NV, Kolosova NG, Samokhin AN, Stepanichev MY, Stefanova NA* (2017) Molecular and Cellular Mechanisms of Sporadic Alzheimer's Disease: Studies on Rodent Models in vivo. *Biochemistry (Mosc)* 82: 1088–1102.
<https://doi.org/10.1134/S0006297917100029>
18. *American Psychiatric Association* (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Am Psychiatr Associat.
19. *Манолова АО, Степаничев МЮ, Гуляева НВ* (2018) Поведение крыс в тесте вынужденного плавания не является однозначным предиктором развития ангедонии при хроническом стрессе. *Журн высш нерв деят им ИП Павлова* 68: 488–495. [*Manolova AO, Stepanichev MYu, Gulyaeva NV* (2018) Behavior of rats in the forced swim test does not unequivocally predict development of anhedonia during chronic stress. *Zhurn Vyssh Nerv Deyat im IP Pavlova* 68: 488–495. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0044467718040111>

20. Григорьян ГА, Гуляева НВ (2015) Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. Журн высш нерв деят им ИП Павлова 65: 643–660. [Grigoryan GA, Gulyaeva NV (2015) Modeling of depression in animals: Behavior as a basis of methodology, assessment criteria, and classification. Zhurn Vyssh Nerv Deyat im IP Pavlova 65: 643–660. (In Russ)].
<https://doi.org/10.7868/S0044467715060052>
21. Stepanichev M, Markov D, Pasikova N, Gulyaeva N (2016) Behavior and the cholinergic parameters in olfactory bulbectomized female rodents: Difference between rats and mice. Behav Brain Res 297: 5–14.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.033>
22. Romeas T, Morissette MC, Mnie-Filali O, Piñeyro G, Boye SM (2009) Simultaneous anhedonia and exaggerated locomotor activation in an animal model of depression. Psychopharmacol (Berl) 205: 293–303.
<https://doi.org/10.1007/S00213-009-1539-Y>
23. Freitas AE, Machado DG, Budni J, Neis VB, Balen GO, Lopes MW, de Souza LF, Dafre AL, Leal RB, Rodrigues AL (2013) Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice. Behav Brain Res 237: 176–184.
<https://doi.org/10.1016/J.BBR.2012.09.035>
24. Rinwa P, Kumar A (2014) Panax quinquefolium involves nitric oxide pathway in olfactory bulbectomy rat model. Physiol Behav 129: 142–151.
<https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2014.02.037>
25. Rafalo-Ulińska A, Pochwat B, Misztak P, Misztak P, Bugno R, Kryczyk-Poprawa A, Opoka W, Muszyńska B, Poleszak E, Nowak G, Szewczyk B (2022) Zinc deficiency blunts the effectiveness of antidepressants in the olfactory bulbectomy model of depression in rats. Nutrients 14(13): 2746.
<https://doi.org/10.3390/NU14132746>
26. Slotkin TA, Miller DB, Fumagalli F, McCook EC, Zhang J, Bissette G, Seidler FJ (1999) Modeling geriatric depression in animals: biochemical and behavioral effects of olfactory bulbectomy in young versus aged rats. J Pharmacol Exp Ther 289: 334–345.
27. Vinkers CH, Breuer ME, Westphal KGC, Korte SM, Oosting RS, Olivier B, Groenink L (2009) Olfactory bulbectomy induces rapid and stable changes in basal and stress-induced locomotor activity, heart rate and body temperature responses in the home cage. Neuroscience 159: 39–46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.009>
28. Гуревич ЕВ, Бобкова НВ, Катков ЮА, Отмахова НА, Нестерова ИВ (1992) Поведенческие и биохимические последствия удаления обонятельных луковиц у мышей C57Bl/6j. Журн высш нерв деят им ИП Павлова 42: 779–787. [Gurevich EV, Bobkova NV, Katkov YuA, Otmakhova NA, Nesterova IV (1992) Behavioral and biochemical consequences of olfactory bulbectomy in C57Bl/6j mice. Zhurn Vyssh Nerv Deyat im IP Pavlova 42: 779–787. (In Russ)].
29. Недогреева ОА, Степаничев МЮ, Гуляева НВ (2020) Удаление обонятельных луковиц у мышей приводит к изменениям эмоционального поведения. Журн высш нерв деят им ИП Павлова 70: 104–114. [Nedogreeva OA, Stepanichev MYu, Gulyaeva NV (2020) Removal of the olfactory bulbs results in alterations of emotional behavior. Zhurn Vyssh Nerv Deyat im IP Pavlova 70: 104–114. (In Russ)].
30. Недогреева ОА, Лазарева НА, Степаничев МЮ, Гуляева НВ (2020) Нарушения формирования памяти и развитие временного холинергического дефицита у мышей после удаления обонятельных луковиц. Журн высш нерв деят им ИП Павлова 70: 794–806. [Nedogreeva OA, Lazareva NA, Stepanichev MYu, Gulyaeva NV (2020) Impairments of memory formation and development of transient cholinergic deficit in mice after olfactory bulbectomy. Zhurn Vyssh Nerv Deyat im IP Pavlova 70: 794–806. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S0044467720060076>
31. Zueger M, Urani A, Chourbaji S, Zacher C, Roche M, Harkin A, Gass P (2005) Olfactory bulbectomy in mice induces alterations in exploratory behavior. Neurosci Lett 374: 142–146.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.10.040>
32. Prendergast BJ, Galang J, Kay LM, Pyter LM (2009) Influence of the olfactory bulbs on blood leukocytes and behavioral responses to infection in Siberian hamsters. Brain Res 1268: 48–57.
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2009.01.025>
33. Mucignat-Caretta C, Bondi M, Caretta A (2006) Time course of alterations after olfactory bulbectomy in mice. Physiol Behav 89: 637–643.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.003>
34. Lumia A, Teicher M, Salchli F, Ayers E, Possidente B (1992) Olfactory bulbectomy as a model for agitated hyposerotonergic depression. Brain Res 587: 181–185.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90995-L](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90995-L)

35. *Hjorth-Simonsen A, Jeune B* (1972) Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. *J Comp Neurol* 144: 215–232.
<https://doi.org/10.1002/cne.901440206>
36. *Kosel KC, Van Hoesen GW, West JR* (1981) Olfactory bulb projections to the parahippocampal area of the rat. *J Comp Neurol* 198: 467–482.
<https://doi.org/10.1002/cne.901980307>
37. *Wrynn AS, Mac Sweeney CP, Franconi F, Lemaire L, Pouliquen D, Herlidou S, Leonard BE, Gandon J, de Certaines JD* (2000) An in-vivo magnetic resonance imaging study of the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Brain Res* 879: 193–199.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02619-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02619-6)
38. *Koliatsos VE, Dawson TM, Kecojevic A, Zhou Y, Wang YF, Huang KX* (2004) Cortical interneurons become activated by deafferentation and instruct the apoptosis of pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 14264–14269.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0404364101>
39. *Pope K, Wilson DA* (2007) Olfactory system modulation of hippocampal cell death. *Neurosci Lett* 422: 13–17.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.05.041>
40. *Nesterova IV, Bobkova NV, Medvinskaya NI, Samokhin AN, Aleksandrova IYu* (2008) Morphofunctional state of neurons in the temporal cortex and hippocampus in relation to the level of spatial memory in rats after ablation of the olfactory bulbs. *Neurosci Behav Physiol* 38: 349–353.
<https://doi.org/10.1007/s11055-008-0048-5>
41. *Borre YE, Panagaki T, Koelink PJ, Morgan ME, Hendriksen H, Garssen J, Kraneveld AD, Olivier B, Oosting RS* (2014) Neuroprotective and cognitive enhancing effects of a multi-targeted food intervention in an animal model of neurodegeneration and depression. *Neuropharmacology* 79: 738–749.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.009>
42. *Hu J, Huang H-Z, Wang X, Xie AJ, Wang X, Liu D, Wang JZ, Zhu LQ* (2015) Activation of glycogen synthase kinase-3 mediates the olfactory deficit-induced hippocampal impairments. *Mol Neurobiol* 52: 1601–1617.
<https://doi.org/10.1007/s12035-014-8953-9>
43. *Jarosik J, Legutko B, Unsicker K, von Bohlen Und Halbach O* (2007) Antidepressant-mediated reversal of abnormal behavior and neurodegeneration in mice following olfactory bulbectomy. *Exp Neurol* 204: 20–28.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.09.008>
44. *Kirschenbaum B, Doetsch F, Lois C, Alvarez-Buylla A* (1999) Adult subventricular zone neuronal precursors continue to proliferate and migrate in the absence of the olfactory bulb. *J Neurosci* 19: 2171–2180.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-06-02171.1999>
45. *Keilhoff G, Becker A, Grecksch G, Bernstein HG, Wolf G* (2006) Cell proliferation is influenced by bulbectomy and normalized by imipramine treatment in a region-specific manner. *Neuropsychopharmacology* 31: 1165–1176.
<https://doi.org/10.1038/SJ.NPP.1300924>
46. *Mitrusková B, Orendáčová J, Raceková E* (2005) Fluoro Jade-B detection of dying cells in the SVZ and RMS of adult rats after bilateral olfactory bulbectomy. *Cell Mol Neurobiol* 25: 1255–1264.
<https://doi.org/10.1007/s10571-005-8502-1>
47. *Hellweg R, Zueger M, Fink K, Hörtnagl H, Gass P* (2007) Olfactory bulbectomy in mice leads to increased BDNF levels and decreased serotonin turnover in depression-related brain areas. *Neurobiol Dis* 25: 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.07.017>
48. *Kang H-J, Kim J-M, Bae K-Y, Kim SW, Shin IS, Kim HR, Shin MG, Yoon JS* (2015) Longitudinal associations between BDNF promoter methylation and late-life depression. *Neurobiol Aging* 36(4): 1764.e1–1764.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.035>
49. *Li D, Cai Z, Wu J, Zhang Y* (2019) Bax inhibitor-1 overexpression in prefrontal cortex protects rats against depression-like behavior induced by olfactory bulbectomy and reduces apoptotic and inflammatory signals. *Neuro Res* 41: 369–377.
<https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1565649>
50. *Coppola DM, Parrish Waters R* (2021) The olfactory bulbectomy disease model: A Re-evaluation. *Physiol Behav* 240: 113548.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113548>
51. *Косенко ЕА* (2019) Загадка Алоиза Альцгеймера. Почему в XXI веке болезнь Альцгеймера неизлечима? М. Наука. [*Kosenko EA* (2019) The mystery of Alois Alzheimer. Why is Alzheimer's disease incurable in the 21st century? Nauka. M. (In Russ)].

52. Tremblay C, Serrano G, Intorcía A, Sue LI, Wilson JR, Adler CH, Shill HA, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Beach TG (2022) Effect of olfactory bulb pathology on olfactory function in normal aging. *Brain Pathol* 32: e13075.
<https://doi.org/10.1111/BPA.13075>
53. Franco R, Garrigós C, Lillo J (2024) The olfactory trail of neurodegenerative diseases. *Cells* 13: 615.
<https://doi.org/10.3390/cells13070615>
54. Kovács T, Cairns NJ, Lantos PL (2001) Olfactory centres in Alzheimer's disease: Olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport* 12: 285–288.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200102120-00021>
55. Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pillevuit O, Kiraly M, Martins R, Khalili K, Miklossy J (2003) Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 30: 20–25.
<https://doi.org/10.1017/s0317167100002389>
56. Lu J, Testa N, Jordan R, Elyan R, Kanekar S, Wang J, Eslinger P, Yang QX, Zhang B, Karunanayaka PR (2019) Functional connectivity between the resting-state olfactory network and the hippocampus in Alzheimer's disease. *Brain Sci* 9: 338.
<https://doi.org/10.3390/brainsci9120338>
57. Otmakhova NA, Gurevich EV, Katkov YA, Nesterova IV, Bobkova NV (1992) Dissociation of multiple behavioral effects between olfactory bulbectomized C57Bl/6J and DBA/2J mice. *Physiol Behav* 52: 441–448.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90329-z](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90329-z)
58. Beauchamp GK, Magnus JG, Shmunes NT, Durham T (1977) Effects of olfactory bulbectomy on social behavior of male guinea pigs (*Cavia procellus*). *J Comp Physiol Psychol* 91: 336–346.
<https://doi.org/10.1037/h0077327>
59. Scholfield CN, Moroni F, Corradetti R, Pepeu G (1983) Levels and synthesis of glutamate and aspartate in the olfactory cortex following bulbectomy. *J Neurochem* 41: 135–138.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1983.tb11824.x>
60. Sandberg M, Bradford HF, Richards CD (1984) Effect of lesions of the olfactory bulb on the levels of amino acids and related enzymes in the olfactory cortex of the guinea pig. *J Neurochem* 43: 276–279.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1984.tb06709.x>
61. Murphy MR (1976) Olfactory stimulation and olfactory bulb removal: Effects on territorial aggression in male Syrian golden hamsters. *Brain Res* 113: 95–110.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90009-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90009-3)
62. Meisami E, Mousavi R (1981) Lasting effects of early olfactory deprivation on the growth, DNA, RNA and protein content, and Na-K-ATPase and AChE activity of the rat olfactory bulb. *Dev Brain Res* 2: 217–229.
[https://doi.org/10.1016/0165-3806\(81\)90033-X](https://doi.org/10.1016/0165-3806(81)90033-X)
63. Royet JP, Jourdan F, Ploye H, Souchier C (1989) Morphometric modifications associated with early sensory experience in the rat olfactory bulb: II. Stereological study of the population of olfactory glomeruli. *J Comp Neurol* 289: 594–609.
<https://doi.org/10.1002/cne.902890406>
64. Royet JP, Souchier C, Jourdan F, Ploye H (1988) Morphometric study of the glomerular population in the mouse olfactory bulb: Numerical density and size distribution along the rostrocaudal axis. *J Comp Neurol* 270: 559–568.
<https://doi.org/10.1002/cne.902700409>
65. Frazier LL, Brunjes PC (1988) Unilateral odor deprivation: Early postnatal changes in olfactory bulb cell density and number. *J Comp Neurol* 269: 355–370.
<https://doi.org/10.1002/cne.902690304>
66. Brunjes PC, Smith-Crafts LK, McCarty R (1985) Unilateral odor deprivation: Effects on the development of olfactory bulb catecholamines and behavior. *Dev Brain Res* 22: 1–6.
[https://doi.org/10.1016/0165-3806\(85\)90063-X](https://doi.org/10.1016/0165-3806(85)90063-X)
67. Kovacs T (2004) Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 3: 215–232.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2003.10.003>
68. Brunjes PC (1992) Lessons from lesions: the effects of olfactory bulbectomy. *Chem Senses* 17: 729–763.
<https://doi.org/10.1093/chemse/17.6.729>
69. Bajaj S, Mahesh R (2024) Converged avenues: Depression and Alzheimer's disease- shared pathophysiology and novel therapeutics. *Mol Biol Rep* 51: 225.
<https://doi.org/10.1007/s11033-023-09170-1>

70. *Saggu S, Bai A, Aida M, Rehman H, Pless A, Ware D, Deak F, Jiao K, Wang Q* (2024) Monoamine alterations in Alzheimer's disease and their implications in comorbid neuropsychiatric symptoms. *Geroscience*.
<https://doi.org/10.1007/s11357-024-01359-x>
71. *Zhang NK, Zhang SK, Zhang LI, Tao HW, Zhang GW* (2024) The neural basis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 16: 1487875.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1487875>
72. *Marin-Marin L, Renau-Lagranja J, Ávila C, Costumero V* (2024) Depression and agitation factors are related to regional brain atrophy and faster longitudinal cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 97: 1341–1351.
<https://doi.org/10.3233/JAD-230929>
73. *El Haffaf LM, Ronat L, Cannizzaro A, Hanganu A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (2024) Associations between hyperactive neuropsychiatric symptoms and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 97: 841–853.
<https://doi.org/10.3233/JAD-220857>
74. *Jaako-Movits K, Zharkovsky A* (2005) Impaired fear memory and decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy in rats. *Eur J Neurosci* 22: 2871–2878.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04481.x>
75. *Douma TN, Borre Y, Hendriksen H, Olivier B, Oosting RS* (2011) Simvastatin improves learning and memory in control but not in olfactory bulbectomized rats. *Psychopharmacology (Berl)* 216: 537–544.
<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2245-0>
76. *Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I, Negrev N, Tashev R* (2012) Lateralized hippocampal effects of vasoactive intestinal peptide on learning and memory in rats in a model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 221: 561–574.
<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2600-1>
77. *Borre Y, Bosman E, Lemstra S, Westphal KG, Olivier B, Oosting RS* (2012) Memantine partly rescues behavioral and cognitive deficits in an animal model of neurodegeneration. *Neuropharmacology* 62: 2010–2017.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.034>
78. *Borre Y, Sir V, de Kivit S, Westphal KG, Olivier B, Oosting RS* (2012) Minocycline restores spatial but not fear memory in olfactory bulbectomized rats. *Eur J Pharmacol* 697: 59–64.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.09.005>
79. *Van Hoomissen J, Kunrath J, Dentlinger R, Lafrenz A, Krause M, Azar A* (2011) Cognitive and locomotor/exploratory behavior after chronic exercise in the olfactory bulbectomy animal model of depression. *Behav Brain Res* 222: 106–116.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.017>
80. *Hall RD, Macrides F* (1983) Olfactory bulbectomy impairs the rat's radial-maze behavior. *Physiol Behav* 30: 797–803.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90180-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90180-4)
81. *Amemori T, Ermakova IV, Buresová O, Zigová T, Racekova E, Bures J* (1989) Brain transplants enhance rather than reduce the impairment of spatial memory and olfaction in bulbectomized rats. *Behav Neurosci* 103: 61–70.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.103.1.61>
82. *Bobkova N, Vorobyov V, Medvinskaya N, Aleksandrova I, Nesterova I* (2008) Interhemispheric EEG differences in olfactory bulbectomized rats with different cognitive abilities and brain beta-amyloid levels. *Brain Res* 1232: 185–194.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.036>
83. *Bobkova NV, Medvinskaya NI, Kamynina AV, Aleksandrova IY, Nesterova IV, Samokhin AN, Korojev DO, Filatova MP, Nekrasov PV, Abramov AY, Leonov SV, Volpina OM* (2014) Immunization with either prion protein fragment 95–123 or the fragment-specific antibodies rescue memory loss and neurodegenerative phenotype of neurons in olfactory bulbectomized mice. *Neurobiol Learn Mem* 107: 50–64.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.10.019>
84. *Bobkova N, Vorobyov V, Medvinskaya N, Nesterova I, Tatarnikova O, Nekrasov P, Samokhin A, Deev A, Sengpiel F, Korojev D, Volpina O* (2016) Immunization against specific fragments of neurotrophin p75 receptor protects forebrain cholinergic neurons in the olfactory bulbectomized mice. *J Alzheimers Dis* 53: 289–301.
<https://doi.org/10.3233/JAD-160146>

85. *Nedogreeva OA, Evtushenko NA, Manolova AO, Peregud DI, Yakovlev AA, Lazareva NA, Gulyaeva NV, Stepanichev MY* (2021) Oxidative damage of proteins precedes loss of cholinergic phenotype in the septal neurons of olfactory bulbectomized mice. *Curr Alzheimer Res* 18: 1140–1151. <https://doi.org/10.2174/1567205019666211223094051>
86. *Gomita Y, Ueki S* (1980) Effects of limbic lesions, especially of olfactory bulbectomy on simple conditioned avoidance response in rats. *J Pharmacobiodyn* 3: 94–104. <https://doi.org/10.1248/bpb1978.3.94>
87. *Gomita Y, Ogawa N, Ueki S* (1984) Effect of bilateral olfactory bulbectomy on discrimination avoidance conditioning in rats. *Physiol Behav* 32: 1011–1016. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90294-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90294-4)
88. *Velikova M, Doncheva D, Tashev R* (2020) Subchronic effects of ligands of cannabinoid receptors on learning and memory processes of olfactory bulbectomized rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 80: 286–296.
89. *Herrup K* (2015) The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci* 18: 794–799. <https://doi.org/10.1038/nn.4017>
90. *Tse K-H, Herrup K* (2017) Re-imagining Alzheimer's disease – the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *J Neurochem* 143: 432–444. <https://doi.org/10.1111/jnc.14079>
91. *Avetisyan A, Balasanyants S, Simonyan R, Koroev D, Kamynina A, Zinovkin R, Bobkova N, Volpina O* (2020) Synthetic fragment (60–76) of RAGE improves brain mitochondria function in olfactory bulbectomized mice. *Neurochem Int* 140: 104799. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104799>
92. *Aleksandrova IY, Kuvichkin VV, Kashparov IA, Medvinskaya NI, Nesterova IV, Lunin SM, Samokhin AN, Bobkova NV* (2004) Increased level of beta-amyloid in the brain of bulbectomized mice. *Biochemistry (Mosc)* 69: 176–180. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000018948.04559.ab>
93. *Avetisyan AV, Samokhin AN, Alexandrova IY, Zinovkin RA, Simonyan RA, Bobkova NV* (2016) Mitochondrial dysfunction in neocortex and hippocampus of olfactory bulbectomized mice, a model of Alzheimer's disease. *Biochemistry (Mosc)* 81: 615–623. <https://doi.org/10.1134/S0006297916060080>
94. *Zhao X, Zhou Q, Zhang H, Ono M, Furuyama T, Yamamoto R, Ishikura T, Kumai M, Nakamura Y, Shiga H, Miwa T, Kato N* (2025) Olfactory deprivation promotes amyloid β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1851: 149500. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149500>
95. *Dias D, Socodato R* (2025) Beyond amyloid and tau: The critical role of microglia in Alzheimer's disease therapeutics. *Biomedicines* 13: 279. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020279>
96. *Kim Y, Ha TY, Lee MS, Chang KA* (2025) Regulatory mechanisms and therapeutic implications of lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci* 21: 1014–1031. <https://doi.org/10.7150/ijbs.103028>
97. *Galindo-Paredes G, Flores G, Morales-Medina JC* (2023) Olfactory bulbectomy induces nociceptive alterations associated with gliosis in male rats. *IBRO Neurosci Rep* 14: 494–506. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.05.006>
98. *Takahashi K, Nakagawasaï O, Nemoto W, Kadota S, Isono J, Odaira T, Sakuma W, Arai Y, Tadano T, Tan-No K* (2018) Memantine ameliorates depressive-like behaviors by regulating hippocampal cell proliferation and neuroprotection in olfactory bulbectomized mice. *Neuropharmacology* 137: 141–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.04.013>
99. *Pilar-Cuellar F, Castro E, Bretin S, Mocaer E, Pazos Á, Díaz Á* (2019) S 47445 counteracts the behavioral manifestations and hippocampal neuroplasticity changes in bulbectomized mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 93: 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.04.005>
100. *Bordi M, Berg MJ, Mohan PS, Peterhoff CM, Allred MJ, Che S, Ginsberg SD, Nixon RA* (2016) Autophagy flux in CA1 neurons of Alzheimer hippocampus: Increased induction overburdens failing lysosomes to propel neuritic dystrophy. *Autophagy* 12: 2467–2483. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1239003>
101. *Tramutola A, Triplett JC, Di Domenico F, Niedowicz DM, Murphy MP, Coccia R, Perluigi M, Butterfield DA* (2015) Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): Analysis of brain from subjects with pre-clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD. *J Neurochem* 133: 739–749. <https://doi.org/10.1111/jnc.13037>

102. *Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S* (2010) Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem* 285: 13107–13120.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.100420>
103. *Hu J, Wang X, Liu D, Wang Q, Zhu LQ* (2012) Olfactory deficits induce neurofilament hyperphosphorylation. *Neurosci Lett* 506: 180–183.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.076>
104. *Li K, Liu F-F, He C-X, Huang HZ, Xie AJ, Hu F, Liu D, Wang JZ, Zhu LQ* (2016) Olfactory deprivation hastens Alzheimer-like pathologies in a human tau-overexpressed mouse model via activation of cdk5. *Mol Neurobiol* 53: 391–401.
<https://doi.org/10.1007/s12035-014-9007-z>
105. *Tasset I, Medina FJ, Peña J, Jimena I, Del Carmen Muñoz M, Salcedo M, Ruiz C, Feijóo M, Montilla P, Túnez I* (2010) Olfactory bulbectomy induced oxidative and cell damage in rat: Protective effect of melatonin. *Physiol Res* 59: 105–112.
<https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.931684>
106. *Tasset I, Peña J, Jimena I, Feijóo M, Del Carmen Muñoz M, Montilla P, Túnez I* (2008) Effect of 17beta-estradiol on olfactory bulbectomy-induced oxidative stress and behavioral changes in rats. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4: 441–449.
107. *Almeida RF de, Ganzella M, Machado DG, Loureiro SO, Leffa D, Quincozes-Santos A, Pettenuzzo LF, Duarte MMMF, Duarte T, Souza DO* (2017) Olfactory bulbectomy in mice triggers transient and long-lasting behavioral impairments and biochemical hippocampal disturbances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 76: 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.013>
108. *Yoshimura H, Gomita Y, Ueki S* (1974) Changes in acetylcholine content in rat brain after bilateral olfactory bulbectomy in relation to mouse-killing behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2: 703–705.
109. *Hozumi S, Nakagawasai O, Tan-no K, Nijima F* (2003) Characteristics of changes in cholinergic function and impairment of learning and memory-related behavior induced by olfactory bulbectomy. *Behav Brain Res* 138: 9–15.
110. *Broekkamp CL, O'Connor WT, Tonnaer JADM, Rijk HW, Van Delft AM* (1986) Corticosterone, choline acetyltransferase and noradrenaline levels in olfactory bulbectomized rats in relation to changes in passive avoidance acquisition and open field activity. *Physiol Behav* 37: 429–434.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90201-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90201-5)
111. *Yoshimura H* (1981) Regional changes in brain cholinergic enzyme activities after bilateral olfactory bulbectomy in relation to mouse-killing behavior by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 15: 517–520.
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90288-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90288-4)
112. *Earley B, Glennon M, Lally M, Leonard BE, Junien J-L* (1994) Autoradiographic distribution of cholinergic muscarinic receptors and serotonin₂ receptors in olfactory bulbectomized (OB) rats after chronic treatment with mianserin and desipramine. *Hum Psychopharmacol: Clinical Exp* 9: 397–407.
<https://doi.org/10.1002/HUP.470090603>
113. *Slotkin TA, Seidler FJ* (2006) Cholinergic receptor subtypes in the olfactory bulbectomy model of depression. *Brain Res Bull* 68: 341–345.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.09.005>
114. *Han F, Shioda N, Moriguchi S, Qin ZH, Fukunaga K* (2008) The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience* 151: 671–679.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.11.011>
115. *Bobkova NV, Nesterova IV, Nesterov VV* (2001) The state of cholinergic structures in forebrain of bulbectomized mice. *Bull Exp Biol Med* 131: 427–431.
<https://doi.org/10.1023/a:1017907511482>
116. *Schliebs R, Arendt T* (2011) The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res* 221: 555–563.
117. *Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC* (2001) Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 24: 1217–1281.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1217>
118. *Niewiadomska G, Mietelska-Porowska A, Mazurkiewicz M* (2011) The cholinergic system, nerve growth factor and the cytoskeleton. *Behav Brain Res* 221: 515–526.
<https://doi.org/10.1016/J.BBR.2010.02.024>

119. *Antunes MS, Jesse CR, Ruff JR, de Oliveira Espinosa D, Gomes NS, Altvater EET, Donato F, Giacometti R, Boeira SP* (2016) Hesperidin reverses cognitive and depressive disturbances induced by olfactory bulbectomy in mice by modulating hippocampal neurotrophins and cytokine levels and acetylcholinesterase activity. *Eur J Pharmacol* 789: 411–420.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.07.042>
120. *Hendriksen H, Meulendijks D, Douma TN, Bink DI, Breuer ME, Westphal KG, Olivier B, Oosting RS* (2012) Environmental enrichment has antidepressant-like action without improving learning and memory deficits in olfactory bulbectomized rats. *Neuropharmacology* 62: 270–277.
121. *Takahashi K, Nakagawasai O, Nemoto W, Odaira T, Arai Y, Hisamitsu T, Tan-No K* (2017) Time-dependent role of prefrontal cortex and hippocampus on cognitive improvement by aripiprazole in olfactory bulbectomized mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 27: 1000–1010.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.071>
122. *Song C, Xiang YZ, Manku M* (2009) Increased phospholipase A2 activity and inflammatory response but decreased nerve growth factor expression in the olfactory bulbectomized rat model of depression: Effects of chronic ethyl-eicosapentaenoate treatment. *J Neurosci* 29: 14–22.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3569-08.2009>
123. *Bruno F, Abondio P, Montesanto A, Luiselli D, Bruni AC, Maletta R* (2023) The nerve growth factor receptor (NGFR/p75NTR): A major player in Alzheimer’s disease. *Int J Mol Sci* 24: 3200.
<https://doi.org/10.3390/ijms24043200>
124. *Matsumoto T, Rauskolb S, Polack M, Klose J, Kolbeck R, Korte M, Barde YA* (2008) Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF. *Nat Neurosci* 11: 131–133.
<https://doi.org/10.1038/nn2038>
125. *Bogacheva PO, Molchanova AI, Pravdivceva ES, Miteva AS, Balezina OP, Gaydukov AE* (2022) ProBDNF and brain-derived neurotrophic factor prodomain differently modulate acetylcholine release in regenerating and mature mouse motor synapses. *Front Cell Neurosci* 16: 866802.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.866802>
126. *Молчанова АИ, Бalezina ОП, Гайдуков АЕ* (2024) Продомен BDNF тормозит квантовую секрецию медиатора в моторных синапсах мыши при участии сортилина и аденозиновых A1-рецепторов. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 110: 196–215. [*Molchanova AI, Balezina OP, Gaidukov AE* (2024) BDNF prodomain inhibits quantal secretion of the transmitter in mouse motor synapses involving sortilin and adenosine A1-receptors. *Russ J Physiol* 110: 196–215. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S0869813924020045>
127. *Uramoto N, Miwa T, Donjyo T, Ishimaru T, Furukawa M* (1998) [Study of the function of nerve growth factor in the olfactory tract of the mouse]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 101: 908–915.
https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.101.7_908
128. *Van der Staay FJ* (2006) Animal models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Res Rev* 52: 131–159.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.006>
129. *Odendaal L, Quek H, Cuni-López C, White AR, Stewart R* (2025) The role of air pollution and olfactory dysfunction in alzheimer’s disease pathogenesis. *Biomedicines* 13: 246.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines13010246>

Possibilities and Limitations of Using the Olfactory Bulb Removal Model in Rodents**O. A. Nedogreeva^{a,*}, M. Yu. Stepanichev^a***^aInstitute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia***e-mail: nedogreeva_olga@gmail.com*

Here, we review current data that provide a basis for using the olfactory bulbectomy model as a model of mental disorders in humans. Based on extensive literature and our own data, we have shown the possibilities of using the olfactory bulbectomy model in rodents as a model of depression and Alzheimer's disease, taking into account the correspondence of the observed changes with modern criteria of validity. The removal of olfactory bulbs causes a complex of molecular, structural, and behavioral changes in animals, which cannot serve as an ideal model for certain disease. The review discusses the limitations of using this model and interpreting the results. Nevertheless, this model can be a useful tool for both basic and applied studies of brain pathologies, taking into account these limitations.

Keywords: olfactory bulbectomy, depression, Alzheimer's disease, rat, mouse, animal model