

УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202177-183>

Научная статья

## Подходы к экспериментальному моделированию делирия на зебраданио (*Danio rerio*)

Г.О. Маслов<sup>1, 2</sup>, Т.О. Колесникова<sup>1</sup>, К.Н. Забегалов<sup>1</sup>, А.В. Калуев<sup>1-8</sup><sup>1</sup> Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия;<sup>2</sup> Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия;<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>6</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;<sup>7</sup> Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия;<sup>8</sup> Московский физико-технический институт, Москва, Россия

Делирий как психиатрический синдром характеризуется острым нарушением внимания, восприятия и ориентации в пространстве. Однако механизмы и факторы его возникновения остаются малоизученными. Для понимания этих патогенетических аспектов широко используются экспериментальные модели на животных, особенно на грызунах. В то же время, определенные перспективы в данной области имеет и новый модельный организм — зебраданио. Существующие протоколы поведенческих тестов для зебраданио позволяют оценивать изменения в их поведении и когнитивных функциях под действием делириогенных препаратов и других экспериментальных факторов.

**Ключевые слова:** зебраданио; делирий; экспериментальные модели.

### Как цитировать:

Маслов Г.О., Колесникова Т.О., Забегалов К.Н., Калуев А.В. Подходы к экспериментальному моделированию делирия на зебраданио (*Danio rerio*) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 177–183. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202177-183>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202177-183>

Research Article

# Experimental approaches to modeling delirium in zebrafish (*Danio rerio*)

Gleb O. Maslov<sup>1, 2</sup>, Tatyana O. Kolesnikova<sup>1</sup>, Konstantin N. Zabegalov<sup>1</sup>, Allan V. Kalueff<sup>1–8</sup><sup>1</sup> Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia;<sup>2</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;<sup>4</sup> A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia;<sup>5</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;<sup>6</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;<sup>7</sup> Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia<sup>8</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

Delirium is an acute psychiatric syndrome characterized by impaired attention, perception and orientation in space. Albeit known for millennia, the mechanisms and risk factors of delirium remain poorly understood. Experimental animal models, especially rodents, become widely used to understand these pathogenetic aspects. However, a new model organism — zebrafish (*Danio rerio*) also has promise in this field. Discussed here, recent behavioral tests and protocols for zebrafish enable assessing their behavioral and cognitive function, and its experimental modulation by deliriant drugs and other factors.

**Keywords:** zebrafish; delirium; experimental models.

**To cite this article:**

Maslov GO, Kolesnikova TO, Zabegalov KN, Kalueff AV. Experimental approaches to modeling delirium in zebrafish (*Danio rerio*). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):177–183. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202177-183>

Received: 18.04.2022

Accepted: 23.05.2022

Published: 30.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Делирий (*delirium*) — острое психическое расстройство, характеризующееся ухудшением внимания и ориентации в пространстве на фоне резкой декомпенсации мозговой функции [1] (табл. 1). Делирий является важной медицинской проблемой общества, и на его лечение уходит около 200 млн долл. в год в ведущих странах Европы [2]. Ранее описываемый как «помрачение сознания», делирий характеризуется изменением сознания как на уровне контекста (время, место), так и по силе возбуждения (гипер-, гипоактивность) центральной нервной системы (ЦНС) [3]. По одним классификациям психиатрических болезней, например DSM-5, среди основных признаков делирия можно выделить быстро развивающиеся нарушения внимания, сопровождающиеся нарушением когнитивных функций — памяти, ориентации, языка и восприятия образов и пространства [4]. По другим классификациям, например МКБ-11, делирий объединен в группу нейрокогнитивных расстройств (вместе с умеренными когнитивными расстройствами, амнезией и деменцией), а его признаки выражаются в нарушении внимания, ориентации в пространстве и сознания [1]. Среди дополнительных клинических признаков делирия отмечают также моторное возбуждение, расстройство

мышления и нарушение режима сон – бодрствование (табл. 1).

Делирий связан с целым рядом патогенных факторов (табл. 2), которые либо сами вызывают декомпенсацию когнитивных функций, либо приводят к нарушению работы нейротрансмиттерных (например, дофамин- или холинергических) систем [5]. Делирий часто вызывается нейродегенеративными заболеваниями, а также инфекциями, травмами, приемом препаратов [1], особенно опиатов, бензодиазепинов, холинолитиков и дофаминомиметиков (табл. 2) [6]. Делирий появляется у 50 % пациентов в возрасте более 65 лет и у 80 % пациентов, подвергшихся скорой медицинской помощи [7]. Предполагается, что делирий — это комплексный синдром, дополнительными факторами риска которого являются стресс, нейровоспаление, токсичность, оксидативный стресс, нарушение работы нейромедиаторных систем и нейродегенерация [5].

Несмотря на то что делирий был описан у человека более 2500 лет назад [8], этот синдром до сих пор вызывает трудности в клинической практике, так как имеет несколько потенциальных механизмов возникновения [5]. Для изучения этих механизмов и их возможных осложнений были созданы модели этого заболевания на лабораторных животных, в частности, на грызунах [9, 10].

**Таблица 1.** Основные клинические симптомы делирия

Симптомы	Детали	Литература
<b>Основные</b>		
Нарушение внимания	Трудности в фокусировке, удержании/переносе внимания	[25]
Когнитивные нарушения	Нарушение памяти, помрачение сознания	[25]
Нарушение восприятия	Дезориентация в пространстве <sup>1</sup> и нарушение восприятия образов, в том числе галлюцинации визуального, слухового и тактильного характера <sup>2</sup>	[1, 4, 25]
Нарушение языка	Проблемы с речью	[4]
<b>Дополнительные</b>		
Необычное поведение	Нехарактерные для ситуации действия и поступки (см. дополнительные симптомы ниже)	[1, 4]
Нарушение локомоции	Гипер- или гипоактивность	[1, 4]
Нарушение цикла сон – бодрствование	Ухудшение сна, в том числе в продромальном периоде (за 2–3 дня) <sup>3</sup>	[1, 4]
<b>Сопутствующие</b>		
Агрессия	Повышенная агрессия и аутодеструктивное поведение	[26, 27]
Тревога	Страхи, тревожность и/или паранойя	[27]
Депрессия и апатия	Апатия и бездействие <sup>4</sup>	[27]
Резкая и частая смена настроения	Например, агрессия и гиперактивность часто сменяются радостью или грустью	
Ажитация	Двигательное и эмоциональное возбуждение <sup>5</sup> , а также раздражительность и эйфория	[27]

<sup>1</sup>Нарушения развиваются в течение часов, реже — дней. <sup>2</sup>Сила, частота и тематика галлюцинаций сильно варьируют. <sup>3</sup>Делирий ослабевает днем, ночью происходит гиперактивность и возобновление симптомов. <sup>4</sup>Симптомы встречаются существенно реже при делирии. <sup>5</sup>Часто сопровождается чувством страха и беспокойства.

**Таблица 2.** Отдельные нейроактивные вещества, способные вызвать фармакогенный делирий [5, 9, 28, 29]

Классы	Препараты
Антипсихотики	Клозапил, галоперидол, флуфеназин, тиоридазин
Опиаты	Фентанил, меперидин, морфин, преднизон
Антиаритмики	Лидокаин, амиодарон
Противосудорожные	Фенитоин, ламотриджин, прегабалин
Антидепрессанты	Дезипрамин, флуоксетин, бупропион, кломипрамин
Агонисты дофаминовых рецепторов	Амантадин, бромокриптин
Бензодиазепины	Лоразепам, диазепам
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак, ибупрофен, кетопрофен
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин, верапамил
Бета-адреноблокаторы	Атенолол, метопролол
Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов	Циметидин, ранитидин
Антихолинергические препараты	Атропин, скополамин

## ЗЕБРАДАНИО КАК МОДЕЛЬНЫЙ ОРГАНИЗМ В НЕЙРОБИОЛОГИИ ДЕЛИРИЯ

Зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*) стали популярным модельным организмом для нейробиологических исследований в последние десятилетия. Некоторые классы психоактивных веществ, имеющие прямое отношение к делирию или его терапии, достаточно хорошо исследованы на этих рыбах. Так, например, атипичный нейролептик клозапин в высоких концентрациях вызывает у зебраданио увеличенное время плавания в верхней части аквариума [11]. После трехнедельного предъявления клозапина показано также возвращение нормального поведения у зебраданио, мутантных по гену дофаминового транспортера. До предъявления клозапина рыбы показывают тревожное поведение и плавание внизу аквариума, после — плавание в верхней части аквариума [12].

Типичный инцизивный антипсихотический нейролептик галоперидол снижает двигательную активность при высоких концентрациях (20–80 нМ), а в низких (5 нМ), наоборот, ее повышает [13]. Нарушается также поддержание положения тела в пространстве из-за нарушения координации и появляются хаотические эрратические движения [14].

Антипсихотик флуфеназин уменьшает скорость плавания личинок зебраданио при концентрациях 0,98 и 1,57 нМ [14]. Таким образом, нейролептики способны вызывать поведенческие паттерны, похожие на делирий, или же симулировать отдельные признаки делирия, такие как нарушение внимания, памяти или двигательной активности.

Рыбы, которым предъявляют морфин, показывают уменьшенный фризинг, ослабленную реакцию и ответ на фактор страха. Это можно трактовать как гипоактивную фазу делирия [15]. Делириантный галлюциноген

атропин в дозе 90 мг/л усиливает локомоторную активность (пройденную дистанцию и скорость), а скополамин (м-холинолитик) в концентрации 120 мг/л вызывает уменьшение скорости плавания и числа заходов в верхнюю часть аквариума, что свидетельствует о гиполокомоции [16]. Лоразепам (анксиолитик) увеличивает у личинок зебраданио количество входов в темную часть аквариума и время, проведенное в темной части аквариума в тесте черно-белой камеры. При этом лоразепам не влияет на общую локомоторную активность [17].

Еще одно вещество, способное вызвать делирий, — этанол. После двух недель предъявления этанола с последующей отменой у зебраданио увеличивается общая подвижность и время, проведенное в белой части аквариума в тесте черно-белого аквариума, что может говорить об анксиолизисе [18]. После отмены предъявления алкоголя рыбы также обращают меньше внимания на новый объект, что можно рассматривать как нарушение внимания и восприятия [19].

При отмене предъявления морфина у зебраданио наблюдается анксиогенный эффект: увеличивается время фризинга, уменьшается время, проведенное в верхней части аквариума, увеличивается латентность входа в верхнюю часть [20]. Отмена диазепама также вызывает анксиогенный ответ: увеличивается количество эрратических движений, уменьшается количество проведенного времени и количество заходов в верхнюю часть аквариума [21], напоминая тревожность — частый сопутствующий клинический синдром делирия (табл. 3).

На данный момент времени существует незначительное количество работ, в которых зебраданио используют в качестве модели для симуляции делирия. Например, скополамин ухудшает обучение зебраданио [22], как и антагонисты глутаматных рецепторов МК-801 и кетамин, которые в большой дозировке также приводят к стереотипному поведению (плавание по кругу) [23, 24].

**Таблица 3.** Основные факторы, вызывающие делирий у человека [30]

Факторы	Особенности
Нейродегенерация	Нарушение когнитивных функций вследствие старения
Когнитивные расстройства	Аномалии мозговых функций вследствие болезни (например, Паркинсона и Альцгеймера, а также эпилепсии)
Прием препаратов	Особенно влияющих на дофамин- и холинергическую системы
Недосыпание	Общий усугубляющий фактор
Гипоксия и аноксия	Факторы декомпенсации когнитивных функций
Нарушения метаболизма центральной нервной системы	Частичная декомпенсация мозговых функций
Наркотики и алкоголь	Декомпенсация мозговых функций

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное моделирование делирия на лабораторных животных — важная экспериментальная задача в биологии и трансляционной медицине. Традиционные модели делирия на грызунах обладают рядом существенных недостатков, таких как трудности содержания и экспериментальных манипуляций. Поэтому использование зебраданио в качестве новых модельных организмов для изучения механизмов патогенеза делирия и подобных состояний может быть особенно полезным в нейробиологических исследованиях и позволит выявить вероятные механизмы возникновения данных состояний и пути их лечения.

В то же время ни один модельный организм не способен в полной мере воспроизвести человеческий организм, что накладывает ряд серьезных ограничений на использование животных для моделирования заболеваний ЦНС, в том числе делирия. Несмотря на это, зебраданио обладает большим потенциалом для изучения патогенеза клинического делирия и доклинических исследований новых препаратов для лечения данного состояния. Чувствительность к большинству классов фармакологических препаратов, присутствие основных нейромедиаторных систем, легко интерпретируемые поведенческие фенотипы и наличие большого количества мутантных линий делают данный модельный организм незаменимым в нейробиологических и трансляционных исследованиях. Поскольку клинический делирий — очень гетерогенное состояние, фармакологические модели данного заболевания с использованием зебраданио представляют перспективное направление для изучения патогенеза ЦНС. Схожесть тревожных фенотипов, когнитивных нарушений, а также нарушений памяти и ориентации в пространстве в экспериментальных моделях на зебраданио с человеком позволяет изучать данные патологии в контексте делирий-подобных состояний, а также подбирать и транслировать в клиническую практику эффективные методы лечения данных патологий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Г.О. Маслов, Т.О. Колесникова, К.Н. Забегалов — написание статьи и анализ данных; А.В. Калув — рецензирование статьи и разработка общей концепции.

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (госзадание, проект № 73026081). Работа Г.О. Маслова, К.Н. Забегалова и Т.О. Колесниковой поддержана Уральским федеральным университетом и Научно-технологическим университетом «Сириус».

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each author: G.O. Maslov, T.O. Kolesnikova, K.N. Zabegalov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.V. Kalueff — paper reconceptualization and general concept discussion.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** The work was carried out with the support of St. Petersburg State University (State assignment, project No. 73026081). The work of G.O. Maslov, K.N. Zabegalov and T.O. Kolesnikova was supported by the Ural Federal University and the Sirius University of Science and Technology.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sachdev P.S., Blacker D., Blazer D.G., et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach // *Nat Rev Neurol*. 2014. Vol. 10, No. 11. P. 634–642. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.181
2. Inouye S.K., Westendorp R.G., Saczynski J.S. Delirium in elderly people // *Lancet*. 2014. Vol. 383, No. 9920. P. 911–922. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1
3. van den Boogaard M., Slooter A.J.C. Delirium in critically ill patients: current knowledge and future perspectives // *BJA Educ*. 2019. Vol. 19, No. 12. P. 398–404. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.09.004
4. European Delirium Associations, American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer // *BMC Med*. 2014. Vol. 12. ID 141. DOI: 10.1186/s12916-014-0141-2
5. Maldonado J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013. Vol. 21, No. 12. P. 1190–1222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005
6. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Исаев Р.И., и др. Лекарственно-индуцированный делирий у пациентов пожилого и старческого возраста // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 7. С. 120–127. DOI: 10.17116/jnevro2019119071120
7. Setters B., Solberg L.M. Delirium // *Prim Care*. 2017. Vol. 44, No. 3. P. 541–559. DOI: 10.1016/j.pop.2017.04.010
8. Adamis D., Treloar A., Martin F.C., Macdonald A.J. A brief review of the history of delirium as a mental disorder // *Hist Psychiatry*. 2007. Vol. 18, No. 72 Pt 4. P. 459–469. DOI: 10.1177/0957154X07076467
9. Trzepacz P.T., Leavitt M., Ciongoli K. An animal model for delirium // *Psychosomatics*. 1992. Vol. 33, No. 4. P. 404–415. DOI: 10.1016/S0033-3182(92)71945-8
10. Velagapudi R., Subramaniyan S., Xiong C., et al. Orthopedic Surgery Triggers Attention Deficits in a Delirium-Like Mouse Model // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. ID 2675. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02675
11. Viana J., Wildman N., Hannon E., et al. Clozapine-induced transcriptional changes in the zebrafish brain // *NPJ Schizophr*. 2020. Vol. 6. ID 3. DOI: 10.1038/s41537-019-0092-x
12. Wang G., Zhang G., Li Z., et al. Abnormal behavior of zebrafish mutant in dopamine transporter is rescued by clozapine // *iScience*. 2019. Vol. 17. P. 325–333. DOI: 10.1016/j.isci.2019.06.039
13. Bruni G., Rennekamp A.J., Velenich A., et al. Zebrafish behavioral profiling identifies multitarget antipsychotic-like compounds // *Nat Chem Biol*. 2016. Vol. 12, No. 7. P. 559–566. DOI: 10.1038/nchembio.2097
14. Giacomini N.J., Rose B., Kobayashi K., Guo S. Antipsychotics produce locomotor impairment in larval zebrafish // *Neurotoxicol Teratol*. 2006. Vol. 28, No. 2. P. 245–250. DOI: 10.1016/j.ntt.2006.01.013
15. Sivalingam M., Ogawa S., Parhar I.S. Habenula kisspeptin retrieves morphine impaired fear memory in zebrafish // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. ID 19569. DOI: 10.1038/s41598-020-76287-9
16. Volgin A.D., Yakovlev O.A., Demin K.A., et al. Acute behavioral effects of deliriant hallucinogens atropine and scopolamine in adult zebrafish // *Behav Brain Res*. 2019. Vol. 359. P. 274–280. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.10.033
17. Chen F., Chen S., Liu S., et al. Effects of lorazepam and WAY-200070 in larval zebrafish light/dark choice test // *Neuropharmacology*. 2015. Vol. 95. P. 226–233. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.022
18. da Silva Chaves S.N., Felicio G.R., Costa B.P.D., et al. Behavioral and biochemical effects of ethanol withdrawal in zebrafish // *Pharmacol Biochem Behav*. 2018. Vol. 169. P. 48–58. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.04.006
19. Krook J.T., Duperreault E., Newton D., et al. Repeated ethanol exposure increases anxiety-like behaviour in zebrafish during withdrawal // *PeerJ*. 2019. Vol. 7. ID e6551. DOI: 10.7717/peerj.6551
20. Khor B.-S., Amar Jamil M.F., Adenan M.I., Shu-Chien A.C. Mitragynine attenuates withdrawal syndrome in morphine-withdrawn zebrafish // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, No. 12. ID e28340. DOI: 10.1371/journal.pone.0028340
21. Cachat J., Canavello P., Elegante M., et al. Modeling withdrawal syndrome in zebrafish // *Behav Brain Res*. 2010. Vol. 208, No. 2. P. 371–376. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.004
22. Kim Y.-H., Lee Y., Kim D., et al. Scopolamine-induced learning impairment reversed by physostigmine in zebrafish // *Neurosci Res*. 2010. Vol. 67, No. 2. P. 156–161. DOI: 10.1016/j.neures.2010.03.003
23. Franscescon F., Muller T.E., Bertencello K.T., Rosemberg D.B. Neuroprotective role of taurine on MK-801-induced memory impairment and hyperlocomotion in zebrafish // *Neurochem Int*. 2020. Vol. 135. ID 104710. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104710
24. Zakhary S.M., Ayubcha D., Ansari F., et al. A behavioral and molecular analysis of ketamine in zebrafish // *Synapse*. 2011. Vol. 65, No. 2. P. 160–167. DOI: 10.1002/syn.20830
25. Flaherty J.H., Yue J., Rudolph J.L. Dissecting delirium: phenotypes, consequences, screening, diagnosis, prevention, treatment, and program implementation // *Clin Geriatr Med*. 2017. Vol. 33, No. 3. P. 393–413. DOI: 10.1016/j.cger.2017.03.004
26. Gaertner J., Eychmueller S., Leyhe T., et al. Benzodiazepines and/or neuroleptics for the treatment of delirium in palliative care? — a critical appraisal of recent randomized controlled trials // *Ann Palliat Med*. 2019. Vol. 8, No. 4. P. 504–515. DOI: 10.21037/apm.2019.03.06
27. Inouye S.K. Delirium in older persons // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354. P. 1157–1165. DOI: 10.1056/NEJMra052321
28. van der Mast R.C. Pathophysiology of delirium // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998. Vol. 11, No. 3. P. 138–145; discussion 57–8. DOI: 10.1177/089198879801100304
29. Trzepacz P.T. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research // *Psychosomatics*. 1994. Vol. 35, No. 4. P. 374–391. DOI: 10.1016/S0033-3182(94)71759-X
30. Maldonado J.R. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment // *Crit Care Clin*. 2008. Vol. 24, No. 4. P. 657–722. DOI: 10.1016/j.ccc.2008.05.008

## REFERENCES

1. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):634–642. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.181
2. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911–922. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1
3. van den Boogaard M, Slooter AJC. Delirium in critically ill patients: current knowledge and future perspectives. *BJA Educ*. 2019;19(12):398–404. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.09.004
4. European Delirium Associations, American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*. 2014;12:141. DOI: 10.1186/s12916-014-0141-2

5. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190–1222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005
6. Pereverzev AP, Ostroumova OD, Isaev RI, et al. Drug-induced delirium in elderly and senile patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):120–127. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2019119071120
7. Setters B, Solberg LM. Delirium. *Prim Care*. 2017;44(3):541–559. DOI: 10.1016/j.pop.2017.04.010
8. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry*. 2007;18(72 Pt 4):459–469. DOI: 10.1177/0957154X07076467
9. Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics*. 1992;33(4):404–415. DOI: 10.1016/S0033-3182(92)71945-8
10. Velagapudi R, Subramaniam S, Xiong C, et al. Orthopedic surgery triggers attention deficits in a delirium-like mouse model. *Front Immunol*. 2019;10:2675. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02675
11. Viana J, Wildman N, Hannon E, et al. Clozapine-induced transcriptional changes in the zebrafish brain. *NPJ Schizophr*. 2020;6:3. DOI: 10.1038/s41537-019-0092-x
12. Wang G, Zhang G, Li Z, et al. Abnormal behavior of zebrafish mutant in dopamine transporter is rescued by clozapine. *iScience*. 2019;17:325–333. DOI: 10.1016/j.isci.2019.06.039
13. Bruni G, Rennekamp AJ, Velenich A, et al. Zebrafish behavioral profiling identifies multitarget antipsychotic-like compounds. *Nat Chem Biol*. 2016;12(7):559–566. DOI: 10.1038/nchembio.2097
14. Giacomini NJ, Rose B, Kobayashi K, Guo S. Antipsychotics produce locomotor impairment in larval zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2006;28(2):245–250. DOI: 10.1016/j.ntt.2006.01.013
15. Sivalingam M, Ogawa S, Parhar IS. Habenula kisspeptin retrieves morphine impaired fear memory in zebrafish. *Sci Rep*. 2020;10:19569. DOI: 10.1038/s41598-020-76287-9
16. Volgin AD, Yakovlev OA, Demin KA, et al. Acute behavioral effects of deliriant hallucinogens atropine and scopolamine in adult zebrafish. *Behav Brain Res*. 2019;359:274–280. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.10.033
17. Chen F, Chen S, Liu S, et al. Effects of lorazepam and WAY-200070 in larval zebrafish light/dark choice test. *Neuropharmacology*. 2015;95:226–233. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.022
18. da Silva Chaves SN, Felicio GR, Costa BPD, et al. Behavioral and biochemical effects of ethanol withdrawal in zebrafish. *Pharmacol Biochem Behav*. 2018;169:48–58. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.04.006
19. Krook JT, Duperreault E, Newton D, et al. Repeated ethanol exposure increases anxiety-like behaviour in zebrafish during withdrawal. *PeerJ*. 2019;7: e6551. DOI: 10.7717/peerj.6551
20. Khor B-S, Amar Jamil MF, Adenan MI, Shu-Chien AC. Mitragnine attenuates withdrawal syndrome in morphine-withdrawn zebrafish. *PLoS One*. 2011;6(12): e28340. DOI: 10.1371/journal.pone.0028340
21. Cachat J, Canavello P, Elegante M, et al. Modeling withdrawal syndrome in zebrafish. *Behav Brain Res*. 2010;208(2):371–376. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.004
22. Kim Y-H, Lee Y, Kim D, et al. Scopolamine-induced learning impairment reversed by physostigmine in zebrafish. *Neurosci Res*. 2010;67(2):156–161. DOI: 10.1016/j.neures.2010.03.003
23. Franscescon F, Muller TE, Bertonecello KT, Rosemberg DB. Neuroprotective role of taurine on MK-801-induced memory impairment and hyperlocomotion in zebrafish. *Neurochem Int*. 2020;135:104710. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104710
24. Zakhary SM, Ayubcha D, Ansari F, et al. A behavioral and molecular analysis of ketamine in zebrafish. *Synapse*. 2011;65(2):160–167. DOI: 10.1002/syn.20830
25. Flaherty JH, Yue J, Rudolph JL. Dissecting delirium: phenotypes, consequences, screening, diagnosis, prevention, treatment, and program implementation. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):393–413. DOI: 10.1016/j.cger.2017.03.004
26. Gaertner J, Eychmueller S, Leyhe T, et al. Benzodiazepines and/or neuroleptics for the treatment of delirium in palliative care? — a critical appraisal of recent randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2019;8(4):504–515. DOI: 10.21037/apm.2019.03.06
27. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157–1165. DOI: 10.1056/NEJMr052321
28. van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(3):138–145. DOI: 10.1177/089198879801100304
29. Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics*. 1994;35(4):374–391. DOI: 10.1016/S0033-3182(94)71759-X
30. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24(4):657–722. DOI: 10.1016/j.ccc.2008.05.008

## ОБ АВТОРАХ

**Глеб Олегович Маслов**, научн. сотр.;  
e-mail: maslovog6@gmail.com

**Татьяна Олеговна Колесникова**, научн. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;  
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

**Константин Николаевич Забегалов**, научн. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;  
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

\***Алан Валерьевич Калуев**, д-р биол. наук, профессор; адрес:  
Россия, 199134, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>;  
eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Gleb O. Maslov**, Research Associate;  
e-mail: maslovog6@gmail.com

**Tatyana O. Kolesnikova**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;  
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

**Konstantin N. Zabegalov**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;  
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

\***Allan V. Kalueff**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
address: 7-9, Universitetskaya em., 199134, Saint Petersburg, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>;  
eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author