

УДК 61521015+575:599323591

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ РЕШЕНИЯ КОГНИТИВНОГО ТЕСТА У МЫШЕЙ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ

© 2024 г. О. В. Перепелкина, И. И. Полетаева

Представлено академиком РАН К.В. Анохиным

E-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Поступило 10.05.2024 г.

После доработки 20.06.2024 г.

Принято к публикации 25.06.2024 г.

Продemonстрирована дифференциальная реакция на введение фармакологических препаратов у мышей двух линий селектированных на успешное решение теста на “неисчезаемость” и на не-решение этого теста. Реакция мышей двух линий на введение атомоксетина, блокатора обратного захвата норадреналина, и “не-бензодиазепинового” анксиолитика афобазола, была противоположной с повышением успешности решения теста у мышей, селектированных на не-решение теста и ослаблением решений или отсутствием эффекта у мышей, селектированных на решение когнитивного теста на “неисчезаемость”.

Ключевые слова: когнитивный тест, правило “неисчезаемости”, атомоксетин, афобазол, мыши, селекция

DOI: 10.31857/S2686738924050169

Исследование когнитивных способностей животных включает в себя не только достаточно разнообразные по своей “структуре” поведенческие тесты, но и различные фармакологические и генетические подходы. В настоящем сообщении представлены данные о дифференциальном влиянии двух психофармакологических агентов — атомоксетина и афобазола, на решение когнитивного теста мышами двух линий. Эти линии были селектированы, соответственно, на успешное решение теста на “неисчезаемость” и на не-решение этого теста (линии “плюс” и “минус”, далее “+” и “–”) [1]. Тест на неисчезаемость представляет собой модифицированный (укороченный по числу предъявлений) тест на поиск входа в укрытие (puzzle-box в англоязычной литературе) [2], когда помещенное в ярко освещенную часть экспериментальной камеры животное стремится уйти в темную ее часть через углубленный в пол лаз. Этот лаз может быть либо открыт (одно предъявление), либо замаскирован сначала стружкой (одно предъявление), а затем легкой “пробкой” (два предъявления), которую мышь может вытащить из лаза [1]. Статистически значимые различия в скорости (латентный период, ЛП) и в успешности решения этого теста (доли

животных в %) на протяжении нескольких первых поколений селекции [1] позволяет начать анализ возможных нервных механизмов этих различий. Причинами указанных различий могут быть разный уровень проявлений тревожности у животных этих линий, разный уровень общей активации ЦНС, а также особенности влияния данного типа селекции *per se* (контрастное проявление этого признака) на функцию некоторых структур ЦНС, связанных с выполнением собственно “когнитивного” признака. С целью анализа возможных причин межлинейных различий путем фармакологического подхода были протестированы эффекты двух разных по своим фармакологическим эффектам препаратов — афобазола, (активирует сигма-1 и сигма-2 рецепторы в разных структурах мозга и обнаруживает свойства анксиолитика [3, 4]) и атомоксетина (блокатора обратного захвата норадреналина, НА). Его введение сопровождается повышением уровня НА в «основном» ядре норадренергических нейронов — locus coeruleus и области A2 ствола мозга, а также влияет и на другие нейрхимические системы [5,6]. Ранее на линиях мышей, различающихся по весу мозга, мы показали, что введение атомоксетина вызвало генотип-зависимые изменения в выполнении теста на “неисчезаемость” [7]. В настоящем сообщении приводятся данные по скорости и успешности выполнения

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ

данного теста мышами линий “+” и “—” при действии данных препаратов.

Эффекты афобазола. Афобазол (в питьевой воде, из расчета 30 мг/кг в сутки в течение 7 дней) получали 16 мышей линии “+” и 12 мышей линии “—”. Контрольные мыши (24 и 25 мышей, соответственно) пили воду. Мыши обеих линий, получавшие афобазол, выполняли тест (переход в темное отделение камеры) достоверно быстрее во всех 4 предъявлениях теста. Например, при открытом лазе (1-е предъявление теста) для мышей линии “+” это было $71,7 \pm 11,7$ с vs $131,6 \pm 13,6$ с, $p < 0,05$, а для линии “—” — $38,2 \pm 9,6$ с vs $73,9 \pm 9,4$ с, $p < 0,05$. Решение данного теста в предъявлениях, когда переход в темное отделение был закрыт пробкой более четко характеризуют не ЛП, а доля животных, которые за 240 с, условно отведенные для решения этого этапа теста, смогли вынуть или отодвинуть пробку и перейти в темноту. Эти данные представлены на рис. 1 А. Гистограммы показывают, что у мышей линии “—” выполнение этого этапа теста было достоверно более успешным после действия афобазола, по сравнению с контролем, тогда как у мышей линии “+” значимых различий между двумя группами не было. Более быстрое выполнение теста при действии афобазола можно было бы предположительно объяснить анксиолитическим эффектом этого соединения, однако ускоренной реакция ухода из анксиогенной обстановки (освещенной части камеры) также была более быстрой после афобазола, что не полностью отвечает картине снижения тревожности. Если под действием афобазола мыши линии “—” испытывали меньшую тревожность, они могли бы дольше оставаться в освещенной части камеры и исследовать ее. Иными словами, объяснения этого эффекта только анксиолитическими свойствами афобазола не достаточно.

Эффекты атомоксетина. Атомоксетин в дозе 2 мг/кг в. б. вводили мышам двух линий в течение 7 дней (10 мышей линии “+”, 9 мышей линии “—”), контрольным мышам вводили физиол. р-р (10 мышей линии “+”, 7 мышей линии “—”). Результаты теста также выявили дифференциальный характер эффекта данного соединения. В целом, ЛП перехода в темноту у мышей линии “+” был длиннее, чем у мышей линии “—”. Так, например, в предъявлении теста с открытым лазом у мышей “+” этот ЛП после атомоксетина был равен $63,5 \pm 13,2$ с vs $23,1 \pm 13,2$ с в контроле, $p < 0,05$, тогда как у мышей “—” после атомоксетина он был $54,4 \pm 13,9$ с vs $93,0 \pm 15,7$ с в контроле, тенденция $p = 0,07$. Влияние атомоксетина на успешность решения теста также было противоположным по “знаку” (см. рис. 1Б). Гистограммы показывают, что эффект атомоксетина, “повышающий” успешность решения наиболее трудного этапа теста, когда лаз заблокирован “пробкой” у мышей “—”, был более четким, чем ухудшение успешности решения после атомоксетина у мышей линии “+”. Оценка успешности решения предъявления теста с лазом, закрытым пробкой, с помощью двухфакторного ANOVA выявила достоверное влияние фактора “линия” (мыши “+” vs “—” ($F_{1-2} = 15,5152$, $p = 0,0004$) и достоверный эффект взаимодействия факторов “линия” и “воздействие” ($F_{1-2} = 8,28552$, $p = 0,0007$). Это свидетельствует о дифференциальном влиянии атомоксетина на решение трудного этапа теста мышами разных генотипов. Представленные в настоящем сообщении данные позволяют предположить, что для выполнения “трудного” этапа теста с лазом, закрытым пробкой, существует определенный “оптимальный” уровень норадренергической иннервации переднего мозга (которая

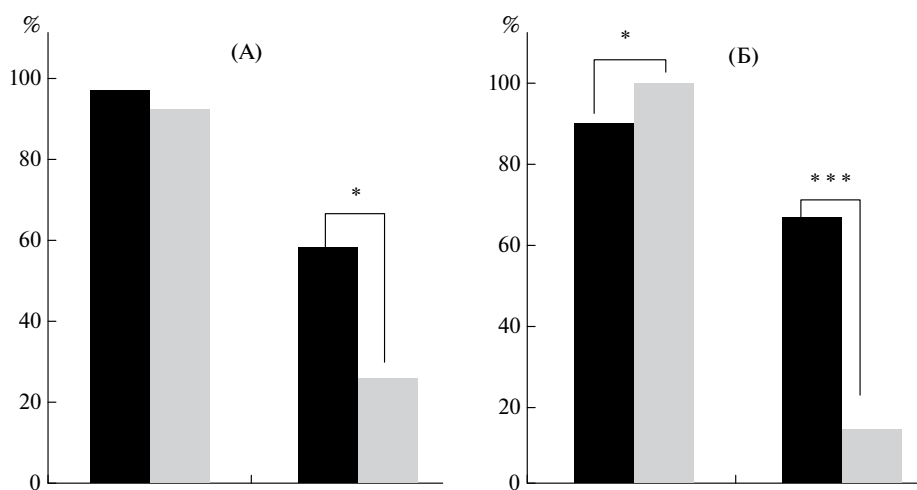


Рис. 1. Доли (%; ось ординат) успешных решений теста на поиск входа в укрытие в предъявлениях теста с лазом, замаскированным пробкой (суммарно для двух предъявлений этого теста). Показатели линии “+” — пара столбиков слева, линии “—” — пара столбиков справа. Черные столбики — действие афобазола (А) и атомоксетина (Б), серые — контроль. * *** — достоверные различия при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ (φ тест Фишера, оценка разности альтернативных долей).

генотип-зависимым образом изменяется от атомоксетина), а поскольку структуры переднего мозга напрямую участвуют в реализации решения когнитивных тестов, то их функция может по-разному модулироваться у животных разных генотипов [8, 9]. Атомоксетин улучшил выполнение когнитивных тестов, в других исследованиях такой эффект напрямую связывают с его влиянием на структуры переднего мозга [8, 10]. Следует, однако, отметить, что влияние атомоксетина описывается, преимущественно, у животных с генетически измененной экспрессией определенных нейрохимических каскадов, например в [9]. В то же время нельзя забывать и о возможных межлинейных различиях в экспрессии тревожности при действии афобазола [11–13]. Представленные данные раскрывают важный аспект действия психотропных средств, что может быть информативным для применения подобных соединений в клинике [14].

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И СТАНДАРТОВ

Все эксперименты проведены в соответствии с Директивой ЕС от 2010 г. (ЕС Directive 63-2010 63-2010) в рамках проекта “Физиологические и генетические основы поведения”. Рассмотрена и одобрена Комиссией по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова 18.06.2014 на заседании № 49.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поддержано грантом РНФ № 23-25-00042.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поletaева И.И., Перепелкина О.В., Зорина З.А. // Биофизика. 2023. Т. 68, № 5, С. 1046–1056.
2. Galsworthy M.J., Paya-Cano J. L., Liu L., et al. // Behav. Genet. 2005. V. 35, № 5. P. 675–692
3. Cuevas J., Rodriguez A., Behensky A., et al. // J Pharmacol Exp Ther 2011. V. 339. P. 161–172.
4. Уянаев А.А., Фисенко В.П. Хумров Т.К. // Бюлл. эксп. Биол. мед. 2003. Т.136. №2. 162–164.
5. Baria A., Xua S., Pignatelli M. et al. // PNAS. 2020. V. 117. №46. P. 29080–29089
6. Ptukha M., Fesenko Z., Belskaya A., et al. // Biomolecules 2022, 12, 1484.
7. Perepelkina O.V., Poletaeva I.I. // Neurol. Int. 2023. V. 15. № 2. P. 649–660;
8. Chloe S. Chernoff C.S., Hynes T.J., et al. // Psychopharmac. 2024. V. 241. P.767–783.
9. Ptukha M., Fesenko Z., Belskaya A., et al. // Biomolecules 2022, 12, 1484.
10. Cain R.E., Wasserman M.C., Waterhouse B.D., McGaughy J.A. // Dev Cogn Neurosci. 2011. V. 1. № 4. P. 552–559.
11. Salomons A. R., Arndt S.S., Ohl F. // J. Behav. Brain Sci. 2013. №3. P. 210–216
12. Калинина Т.С., Шимширт А.А., Волкова А.В., и др. // Эксп. клин. фармак. 2016. Т. 79. № 10. С. 3–7.
13. Robinson E.D.J. // Psychopharm. 2012. V. 219. P. 303–312.
14. Robbins T.W. // Br J Pharmacol. 2017. V. 174. № 19. P. 3191–3199

PHARMACOLOGICAL MODULATION OF COGNITIVE TEST SOLUTION IN MICE OF TWO GENOTYPES.

O. V. Perepelkina, I. I. Poletaeva

Presented by Academician of the RAS K.V. Anokhin
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Mice of two strains selected for successful solution of “object permanence” test and for lack of such solution demonstrated the differential reaction to injections of two drugs. The injections of atomoxetine, which blocks the noradrenaline reuptake, and of “non-benzodiazepine” anxiolytic afobazol was different. The success of solutions increased in mice selected for this test “non-solution”: and decreased or was inefficient in mice, selected for successful solution of object permanence cognitive test.

Keywords: cognitive test, “object permanence” rule, atomoxetine, afobazol, mice, selection