

Нейроповеденческое тестирование как инструмент оценки когнитивных функций при экспериментальной нейродегенерации у мышей

Ю.А. Панина, О.Л. Лопатина, А.И. Мосягина, Ю.К. Комлева, А.В. Моргун, Я.В. Горина, Е.Д. Хилажева

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Аннотация

Нейродегенерация — это сложный и многофакторный процесс, являющийся одной из серьёзных проблем фундаментальной науки и клинической медицины ввиду распространённости, множества нозологических форм и вариаций патогенетических механизмов. Трансляционные исследования способствуют изучению нейродегенеративных заболеваний, а немаловажной частью данного процесса является моделирование патологий. Поведенческое тестирование животных с различными моделями нейродегенеративных заболеваний позволяет оценить степень достоверности моделирования, а также рассмотреть эффективность потенциальной лекарственной терапии и других типов коррекции. В данном обзоре представлена подборка батарей тестов, применяемых для оценки поведения, когнитивных функций, эмоционального статуса у животных с экспериментальной нейродегенерацией.

Ключевые слова: нейродегенерация; память; кондиционирование страха; условно-рефлекторное замирание; нейрогенез

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных — докторов наук, проект МД-2368.2022.3.

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

Адрес для корреспонденции: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: yulia.panina@list.ru. Панина Ю.А.

Для цитирования: Панина Ю.А., Лопатина О.Л., Мосягина А.И., Комлева Ю.К., Моргун А.В., Горина Я.В., Хилажева Е.Д. Нейроповеденческое тестирование как инструмент оценки когнитивных функций при экспериментальной нейродегенерации у мышей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):72–81.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.9>

Поступила 15.07.2022 / Принята в печать 28.02.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Neurobehavioral Testing as Cognitive Function Evaluation tool in Experimentally Induced Neurodegeneration in Mice

Yulia A. Panina, Olga L. Lopatina, Angelina I. Mosyagina, Yulia K. Komleva, Andrey V. Morgun, Yana V. Gorina, Elena D. Khilazheva

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Neurodegeneration is a complex and multifactorial process presenting one of the major issues of fundamental science and clinical medicine due to its high prevalence, multiple nosological entities, and variations in pathogenesis. Translational research contributes to the study of neurodegenerative diseases, with modeling of such pathologies being an important part of this research. Behavioral testing in various animal models of neurodegenerative diseases allows to assess the model validity and reliability, as well as to investigate the potential efficacy of pharmacotherapy and other management approaches. In this overview we present test batteries that evaluate behavior, cognitive performance, and emotional states in animals with experimentally induced neurodegeneration.

Keywords: neurodegeneration; memory; fear conditioning; conditioned freezing; neurogenesis

Source of funding. The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — doctors of science, project MD-2368.2022.3.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 660022, Krasnoyarsk, P. Zheleznyak str. 1. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: yulia.panina@list.ru. Panina Yu.A.

For citation: Panina Yu.A., Lopatina O.L., Mosyagina A.I., Komleva Yu.K., Morgun A.V., Gorina Ya.V., Khilazheva E.D. Neurobehavioral testing as cognitive function evaluation tool in experimentally induced neurodegeneration in mice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):72–81. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.9>

Received 15.07.2022 / Accepted 28.02.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Изучение патогенеза различных неврологических и нейродегенеративных заболеваний, а также процессов старения уже долгие годы остаётся одной из самых важных задач современной нейробиологии. Актуальность изучения этих процессов обусловлена потребностью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, ввиду чего моделирование нейродегенерации и разработка терапии представляет собой один из самых больших вызовов современному человечеству.

Нейродегенеративные заболевания включают ряд нозологий, обусловленных нейродегенерацией — как хронической (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, деменция с тельцами Леви), так и острой (инфаркт головного мозга, травмы центральной нервной системы) [1, 2]. Ключевыми звеньями патогенеза заболеваний этой группы являются дегенеративные изменения нейронов, снижение церебрального кровообращения и нарушение функций гематоэнцефалического барьера, что приводит к прогрессирующему поведенческому и когнитивному дефициту. Актуальными становятся поиски подходов к восстановлению, коррекции и профилактике когнитивной дисфункции, ввиду чего персонализированные подходы в терапии требуют глубоких трансляционных исследований *in vivo*. Система трансляционных исследований позволяет не только выявить субстраты и механизмы, лежащие в основе патогенеза заболеваний и их проявлений, но и переносить полученные данные из доклинических исследований в практическую медицину.

При выборе способа моделирования той или иной патологии важно учитывать её валидность, доступность и воспроизведение патогномичных заболеванию неврологических симптомов и поведенческих расстройств [3]. Нейроповеденческое фенотипирование экспериментальных животных позволяет оценивать влияние различных лекарственных препаратов, способов и подходов в терапии, риски проводимой терапии, обеспечивая возможность трансляционного подхода в нейробиологии [4].

Экспериментальные модели нейродегенеративных заболеваний на мышах

Чаще всего для экспериментального моделирования используются грызуны, наиболее часто — мыши ввиду их сходства с людьми в ряде аспектов, в том числе генетических [4–7]. Согласно данным В. Ellenbroek и соавт., в сфере исследований в области нейронаук количество работ, выполняемых на мышах как экспериментальных объектах, увеличилось с 20% в 1970-х гг. до почти 50% в последние годы [8].

Крысы и мыши являются представителями семейства Мышиных и имеют ряд сходств по многим аспектам, в то же время обладая различиями, что важно и порой принципиально для исследований в области нейробиологии. Несмотря на высокое сходство анатомической структуры головного мозга мышей и крыс, есть существенная разница в их функциональном строении, что впоследствии может повлиять на поведение животных и результаты исследований [8]. У крыс головной и спинной мозг имеют больший размер, что удобнее для проведения операций и прицель-

ного воздействия на определённую структуру мозга [8, 9], однако при этом мыши больше подходят для оптогенетических исследований [10, 11], т.к. меньший размер головного мозга способствует более лёгкому проникновению света к более глубоким структурам.

Более 95% генома мышей идентичны геному человека [12, 13], что позволяет в исследованиях с их участием изучать различные генетические заболевания человека, в том числе связанные с нейродегенерацией.

Жизненный цикл мышей является более коротким и ускоренным в сравнении с человеком, и по грубому соотношению 1 человеческий год приблизительно равен 9 мышинным дням при сопоставлении всей продолжительности жизни [6]. В научных целях используются референсные точки соответствия возрастов мыши и человека, а также соответствующие возрастные диапазоны [14–16].

Нейродегенеративное поражение на грызунах можно моделировать разными способами. Наиболее часто используется прицельное инъекционное введение разрушающего агента в центральную нервную систему, реже — использование генетически модифицированных животных. Например, интрагиппокампальное введение бета-амилоида является классической инъекционной моделью болезни Альцгеймера [17–19]; для болезни Хантингтона применяются хинолиновую кислоту, а для моделирования болезни Паркинсона можно использовать введение 6-гидроксидофамин [20, 21], 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) системно или активного метаболита МФТП — 1-метил-4-фенилпиридина интранигрально, ротенона [22] и лактацистина [23].

Генетические аспекты нейродегенерации можно изучать на нокаутных и трансгенных линиях мышей, при этом трансгенные животные имеют ряд преимуществ ввиду наиболее полного отражения патогенеза и прогрессирования изменений в организме при ряде генетически обусловленных заболеваний. Например, для исследования болезни Альцгеймера используются трансгенные мыши *hTau40/ΔK280*, *hTau40/ΔK280/PP* (прионные свойства тау-белка) [24, 25], трансгенные мыши по генам *ApoE4* [26, 27], *PSEN-1* и *PSEN-2* [28, 29], APP-PS1 мыши [30], мыши линии APP23 [31, 32] и другие [33, 34]. Для изучения болезни Паркинсона были выведены мыши с нокаутом гена синуклеинов (α , β , γ) [35], а для болезни Хантингтона — мыши линий BACHD, R6/2, R6/1, YAC 128 [36–38].

Таким образом, исследования нейродегенеративных заболеваний на мышах становятся более точными и воспроизводимыми, имея в своей основе ряд преимуществ в сравнении с исследованиями на других грызунах.

Современные методы оценки фенотипа и когнитивных функций у мышей с моделями нейродегенеративных заболеваний

При работе с моделями нейродегенерации на мышах особое внимание уделяется оценке поведения и когнитивных функций. Реализация процессов деградации нервной ткани транслируется в окружающий мир через изменения поведения и памяти, что позволяет фиксировать нейродегенеративные изменения неинвазивными методами.

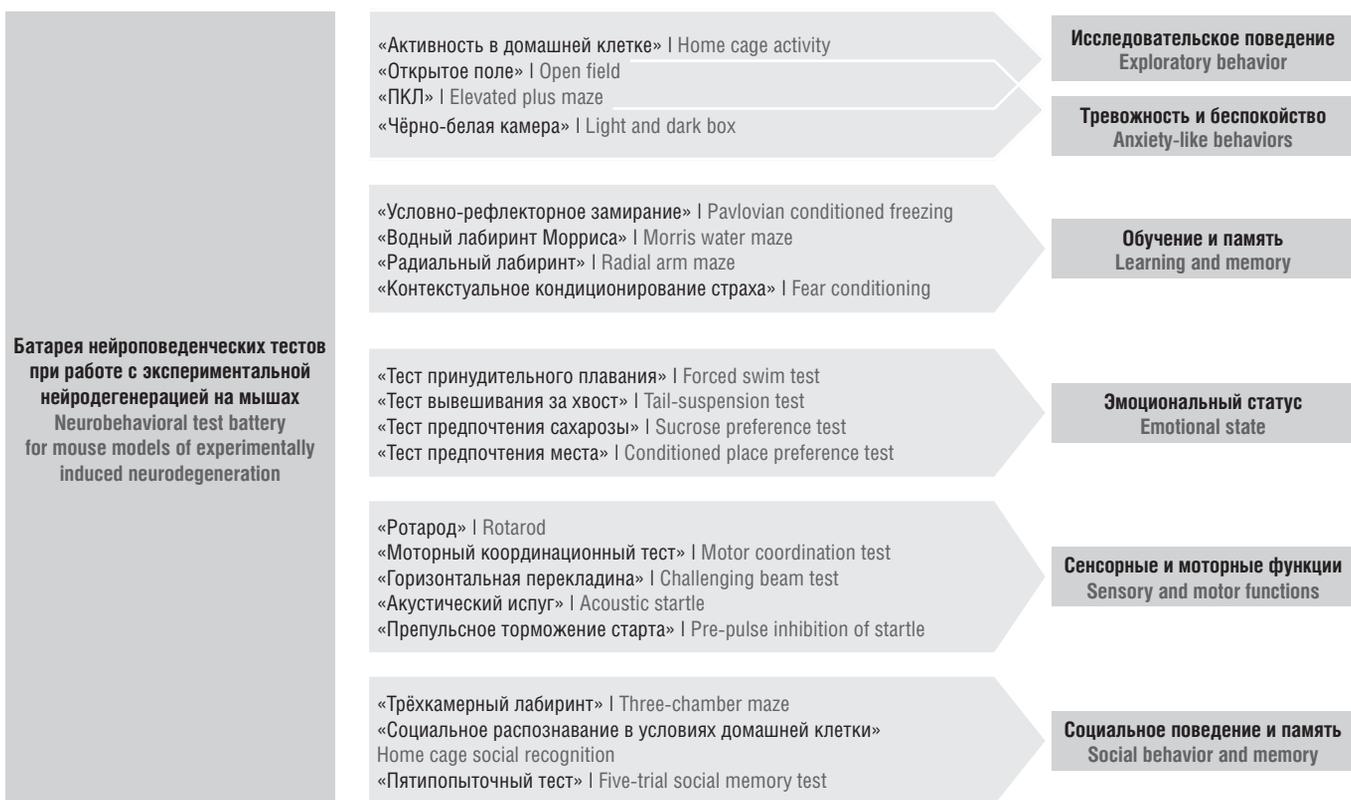


Рис. 1. Схема нейроповеденческого тестирования при работе с экспериментальными моделями нейродегенерации на мышах.

Fig. 1. A diagram of neurobehavioral testing in experimental mouse models of neurodegeneration.

Нейроповеденческие тесты можно разделить на несколько больших групп в зависимости от оцениваемого аспекта поведения (рис. 1):

- 1) общая оценка тревожности или экспериментальные психиатрические тесты;
- 2) тесты на обучение и память;
- 3) оценка эмоционального статуса;
- 4) сенсорные и моторные тесты;
- 5) тесты на исследовательское поведение;
- 6) тесты на социальное поведение.

Далее остановимся подробнее на актуальных тестах при работе с экспериментальными моделями нейродегенеративных заболеваний на мышах.

Общая оценка тревожности

При экспериментальном моделировании нейродегенерации важно знать, отвечает ли данная модель фенотипически клиническому проявлению того или иного заболевания. Актуальна классическая триада первичной оценки поведения с применением тестов «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Чёрно-белая камера», которая может являться отправной точкой для дальнейшей работы. Все три теста позволяют оценить уровень тревожности животного, эмоциональное поведение, двигательную и исследовательскую активность [39]. Они просты в исполнении, не требуют дорогостоящего оборудования, при этом дополняя друг друга. Получение схожих результатов в этих тестах позволяет делать заключение об уровне тревожности и беспокойства у животного. В то же время

исключение одного из тестов либо выбор только одного из них может привести к искажённой трактовке базового уровня поведенческих реакций.

Память

Одно из наиболее тяжёлых клинических проявлений нейродегенерации — снижение когнитивных функций и, в частности, потеря памяти [43, 44]. Учитывая ключевую роль памяти в процессах познания, важно понять нейронные механизмы кодирования, хранения, консолидации и воспроизведения информации. Актуальной стратегией для достижения данной цели является разбор интересующей структуры мозга на отдельные нейроны и их объединение по типам, отличающимся друг от друга экспрессией генов, морфологией, физиологией и связями с другими нейронами. При выполнении когнитивных задач, в том числе память-ассоциированных, наиболее характерно включение в процесс целой нейронной цепи, распределённой по всему головному мозгу. При этом важно выявить, какой именно тип нейронов локализован в той или иной области головного мозга и как осуществляется передача сигналов в нижеуказанные области [45, 46].

В настоящее время выявлены различные формы памяти, включая семантическую, эпизодическую, декларативную, пространственную, эмоциональную, память о навыках и привычках [47]. Основным всё же является разделение памяти на декларативную, или явную, и недеklarативную, или скрытую, при этом указанные виды памяти легче различить у человека, нежели у животных [47, 48]. Обе формы

памяти являются независимыми, но при этом взаимодействуют друг с другом, что обеспечивает слаженный контроль познавательных процессов и поведения.

Декларативная память работает с воспоминаниями из жизни (эпизодическая память) и фактами (семантическая память) [49, 50]. Однако накопленная информация о нашей жизни не ограничивается набором фактов и эпизодов, существует также процедуральная недеklarативная память, хранящая информацию о навыках, привычках, поведении, благодаря чему у нас и складывается полная картина воспоминаний [51].

В течение последних десятилетий было проведено бесчисленное количество исследований для определения участков и систем головного мозга, отвечающих за различные виды памяти. Некоторые исследования были успешными в понимании её механизмов, но не привели к выделению конкретных энграмм — субпопуляций нейронов, несущих следы конкретных воспоминаний. Для их выделения потребовалось применение комбинации новых технологий: изучения генов немедленного ответа, трансгенетики, оптогенетики, фармакогенетики, *in vivo* и *in vitro* физиологии отдельной клетки и нейроповеденческого тестирования [43, 52]. Есть особенные успехи в изучении памяти классического кондиционирования, за которую отвечает гиппокамп и/или миндалевидное тело [48].

Изучение процедуральной недеklarативной памяти

Процедуральная память, включающая приобретение навыка двигательного ответа на сенсорный раздражитель [45], имеет ряд особенностей. Приобретение процедуральных воспоминаний происходит с участием двух механизмов обучения: неассоциативного и ассоциативного. Неассоциативное обучение описывает изменения в поведенческом

ответе, происходящие со временем под влиянием одного определённого стимула из-за привыкания (снижения активности реакции при многократном воздействии) или сенситизации (повышение активности реакции в ответ на стимул). Ассоциативное же обучение изменяет поведение путём формирования связей между явлениями [53]. Выделяют два типа ассоциативного обучения: классическое и инструментальное кондиционирование [54].

Классическое кондиционирование было открыто и описано российским учёным И.П. Павловым в конце XIX в. Классическое кондиционирование включает ассоциирование стимула А (этот стимул вызывает измеримый ответ А) со стимулом Б (в норме не вызывающим ответа А). Стимул А — «безусловный стимул», для получения ответа на такой стимул не требуется кондиционирование. Стимул Б — «условный стимул», т.к. для получения ответа на такой стимул требуется кондиционирование. Приобретённый ответ на кондиционированный стимул — условный, или кондиционированный, ответ [53, 54]. Согласно современным представлениям, такое обучение в большей степени зависит от функционирования миндалевидного тела [45].

Инструментальное кондиционирование было открыто и изучено в начале XX в. При данном механизме обучения происходит ассоциирование поведения, двигательного акта со значимым стимулом, например, пищевым подкреплением. Поскольку мотивация играет важную роль при инструментальном кондиционировании (сытое животное не будет заинтересовано в выполнении какого-либо действия ради получения пищи), физиология такого кондиционирования намного сложнее, чем в классическом варианте [54].

В настоящее время одним из наиболее интересных и показательных исследований является тест «Условно-рефлекторное замирание» (рис. 2). В его основе лежит класси-

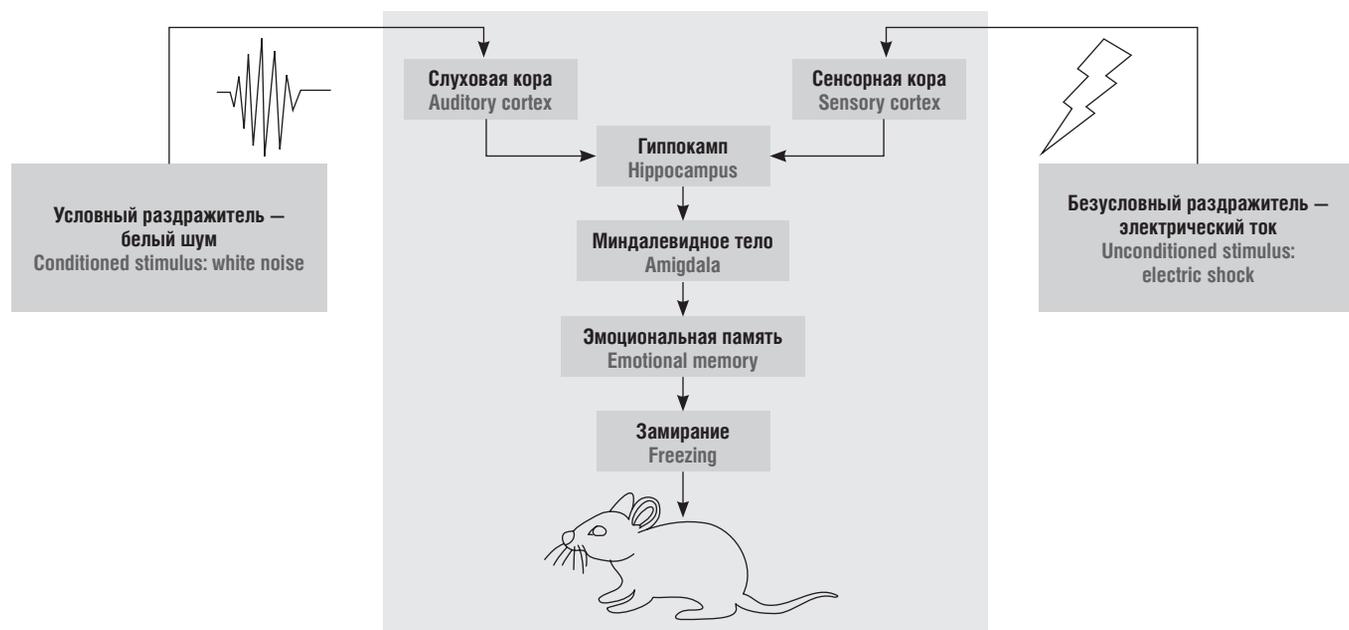


Рис. 2. Тест «Условно-рефлекторного замирания» — взаимодействие слуховой, сенсорной коры, гиппокампа и ядер миндалевидного тела при формировании эмоциональной памяти.

Fig. 2. The fear conditioning test to reveal the interaction between the auditory cortex, the hippocampus, and the amygdala nuclei in formation of the emotional memory.

ческое кондиционирование с использованием повторного воздействия на экспериментальное животное изначально нейтрального условного сигнала — звука — и безусловно-го, вызывающего отвращение, — лёгкого электрического разряда [49]. В норме при повторных тестированиях животное начинает проявлять чувство страха (замирание) при воздействии звукового сигнала [44]. Данная модель может использоваться для изучения энграммы, включающей в себя аудиторную кору, несущую воспоминание о звуковой информации; гиппокамп, где содержится информация о контексте электрических разрядов; миндалевидное тело, хранящее ассоциацию звукового сигнала, электрического разряда и контекста [48, 50].

В литературе также можно встретить ещё один вариант подобного тестирования — контекстуальное кондиционирование страха [44, 45, 50]. Данный вариант будет рассмотрен ниже.

Изучение декларативной памяти

Декларативная память рассматривается как совокупность семантической и эпизодической памяти. Обучение и консолидация в этой системе зависят от гиппокампа и других структур медиальной височной доли [47, 52, 55]. В рамках изучения функции гиппокампа в отношении памяти чаще всего используется оценка пространственной и контекстуальной памяти [45]. Регистрация активации определённых нейронов гиппокампа (так называемых «нейронов места»), когда экспериментальное животное находится в определённом окружении, позволила физиологии *in vivo* внести значительный вклад в понимание механизмов формирования и консолидации пространственной памяти [45, 56].

Самым популярным тестом для оценки пространственной памяти является «Водный лабиринт Морриса». Тест был разработан R.G. Morris и чаще используется для изучения памяти у крыс, т.к. для мышей в естественной среде плавание не характерно, поэтому они плохо приспособлены для водных тестов [8]. В классической версии теста животное помещают в круглый бассейн с непрозрачной водой, и оно плавает в поисках платформы, которая находится непосредственно под поверхностью воды всегда в одном и том же месте. Поскольку поверхность воды не даёт грызуну подсказок о расположении платформы, и каждый раз животное погружается в воду из разных точек, оно вынуждено использовать пространственное ориентирование [50].

Впервые помещённая в лабиринт мышь будет плавать, пока не найдёт скрытую платформу и не заберётся на неё. В норме мыши быстро запоминают локализацию платформы и при последующих тестах тратят на её поиск меньше времени. Более того, как только мышь поняла, что для спасения в данном лабиринте нужно искать платформу, в последующих тестах с другим расположением платформы животное намного быстрее справляется с заданием [8]. При этом мыши с повреждением гиппокампа хуже выполняют данное задание, т.к. либо не могут понять, что им требуется сделать, либо не запоминают расположение платформы [45].

Другими тестами для оценки дефицита пространственной функции гиппокампа являются «Радиальный лабиринт» [57] и «Контекстуальное кондиционирование страха» [50]. Классический вариант радиального лабиринта состоит из 8 рукавов, расходящихся из центральной камеры. Выбира-

ются рукава, отвечающие за справочную память, которые остаются пустыми; и отвечающие за рабочую память, где находится пищевое подкрепление в начале тестирования. Правильный ответ животного — вход в рукав с пищей, ошибка — повторный вход в уже пустой рукав. При каждом тестировании животное может зайти в рукава с пищей в разной последовательности, ему нужно запоминать положение еды при каждом тестировании, поэтому тест отражает его рабочую и долгосрочную память [51]. Главным недостатком теста является его трудоёмкость: описанные протоколы длительны.

В рамках изучения значения гиппокампа в формировании памяти можно встретить термин «когнитивная карта» — это внутреннее представление о расположении объектов в окружающем пространстве, фиксирующее присутствие элементов, их расположение и взаимодействие друг с другом во временных рамках определённого события [45, 50].

Помимо изучения пространственной памяти о расположении объектов в тестах исследуется способность к ассоциативному обучению. Ассоциативное обучение — это адаптивный процесс, который позволяет организму учиться предвидеть события. Одним из способов выяснения механизмов ассоциативного обучения является тест «Контекстуальное кондиционирование страха». Зависимая мера, используемая в контекстуальном и сигнальном формировании условного рефлекса страха, представляет собой реакцию замирания, которая происходит после сочетания безусловного стимула (удара электрического тока) с условным стимулом. Замирание является защитной реакцией и проявляется как отсутствие движения (кроме дыхания) в течение 0,75 с и дольше [44, 47]. В этом тесте реализуется одна из наиболее часто используемых поведенческих задач, зависящих от гиппокампа, для изучения эпизодического обучения и памяти у грызунов, что коррелирует со скоростью нейрогенеза гиппокампа у взрослых.

Нейрогенез — процесс образования новых нейронов. В ходе исследований было выяснено, что нейрогенез в гиппокампе в зрелом и даже престарелом возрасте происходит у многих млекопитающих [44]. Согласно современным представлениям, у взрослых этот процесс локализован в субвентрикулярной зоне и в зубчатой извилине гиппокампа [58, 59]. Установлено, что гиппокамп и происходящий в нём нейрогенез необходимы для процесса формирования долговременной кортикальной памяти через приобретённые воспоминания [58]. Процесс их воспроизведения имеет высокую зависимость от гиппокампа, снижающуюся со временем, что связывают с постепенным увеличением зависимости от экстрагиппокампаальных областей, например, неокортекса. Предполагается, что данный процесс необходим для освобождения гиппокампа от старых и неиспользуемых знаний после фиксации воспоминаний в коре, таким образом, давая место для изучения нового [60]. Также трансфер воспоминаний от гиппокампа к коре позволяет сохранить их, потому что постоянная интеграция новых нейронов в уже существующие нейронные цепи нарушила бы структуру ранее существующей информации [44]. Однако точный механизм, благодаря которому воспоминания полностью переходят на кору и становятся независимыми от гиппокампа, пока не известен [44, 58].

При подавлении нейрогенеза в гиппокампе физическими или генетическими способами происходит увеличение пе-

риода гиппокамп-зависимой ассоциативной памяти страха [44, 58]. И, наоборот, усиление взрослого нейрогенеза в гиппокампе путём физических упражнений приводит к уменьшению продолжительности периода гиппокамп-зависимой памяти без потери информации. Эти наблюдения послужили основой для понимания механизмов функционирования системы комплементарного гиппокампально-кортикального обучения [44].

Таким образом, изучение различных видов памяти помогает в оценке когнитивного статуса, процессов нейрогенеза и обучения.

Оценка эмоционального статуса

Нейродегенеративные заболевания часто сопровождаются нарушением эмоционального поведения, когда возможны как неадекватные проявления эмоций (например, при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера) [61], так и появление депрессивно-подобного поведения (физиологическое старение и др.). Не стоит исключать и побочные действия различных антидегенеративных лекарственных препаратов на эмоциональную сферу, что вносит коррективы в жизнь пациентов.

Для оценки эмоционального статуса и депрессивно-подобного поведения у мышей широко используются «Тест принудительного плавания», «Тест подвешивания за хвост», «Тест предпочтения сахарозы», «Тест предпочтения места» [62]. Первые два теста являются наиболее значимыми при доклинических испытаниях антидепрессантов [63], третий позволяет судить о наличии/отсутствии интереса к вознаграждению.

«Тест принудительного плавания» (тест Порсолта) был введён в 1977 г. для исследования новых антидепрессантов [64]. Метод основан на наблюдении, что мышь, вынужденная плавать без возможности бегства, полностью прекращает движение после начального периода интенсивной активности (плавание, лазание) и выполняет только движения, необходимые для удержания головы над водой. Это состояние неподвижности было описано как состояние «отчаяния», когда животное понимает, что побег невозможен [64, 65]. Антидепрессанты [66] уменьшают время этой неподвижности, что используется в качестве основного маркера их антидепрессивного действия. Другим индикатором является латентное время неподвижности, которое используется для отличия антидепрессивного эффекта от стимулирующего [67]. Введение антидепрессантов перед тестом, как правило, вызывает продление реакции на оценку возможности побега. Разные группы антидепрессантов могут оказывать влияние на поведение грызунов в тесте различным образом.

«Тест подвешивания за хвост» вызывает поведение, аналогичное тесту Порсолта. Мышь подвешивают за хвост, а её тело свисает в воздухе [68–70]. Тест основан на предположении, что животное будет пытаться избежать стрессовой ситуации. Через некоторое время животное перестает бороться, и наступает неподвижность. При этом наличие более длительных фаз неподвижности является признаком депрессивного поведения [62]. Преимущество теста заключается в устранении риска переохлаждения грызуна из-за воды, возможности оценки силы и энергии его движения [71].

Чувствительность к вознаграждению может быть оценена с помощью простого «Теста предпочтения сахарозы», в котором животные имеют доступ к воде без добавок и с различными концентрациями сахарозы, а затем анализируется уровень предпочтения. Этот тест часто используется для оценки уровня депрессии [62]. Снижение интереса к вознаграждению (воде с сахарозой) расценивается как проявление депрессивного поведения.

«Тест предпочтения места» необходим для оценки поведения грызунов при вознаграждении [72]. Как правило, тест включает в себя три этапа. В ходе первого происходит адаптация грызунов к экспериментальному аппарату для того, чтобы удостовериться в отсутствии их изначального предпочтения к конкретному месту. Количество времени, необходимое для каждой тренировки, может варьировать в зависимости от тестируемого стимула (препарата). Второй шаг — формирование условного рефлекса на помещение животного в один из отделов установки с разными рисунками стен и пола с параллельным введением аддиктивного препарата, либо пищевым подкреплением. Третий этап включает оценку воспроизведения условного рефлекса — при повторном помещении в аппарат грызун старается проводить больше времени в той стороне, где он получал вознаграждение. При этом предпочтение стороны, сопряжённой с лекарственными средствами, может быть погашено повторным воздействием камеры в отсутствие вознаграждения.

Таким образом, оценка эмоционального статуса важна при работе с животными моделями нейродегенеративных заболеваний как при фенотипировании животных, так и в случае разработки и тестирования новых лекарственных средств.

Сенсорные и моторные тесты

Моторные тесты необходимо использовать в ходе исследования, когда нейродегенерация сопровождается нарушениями в двигательной активности и походке [73, 74]. Например, такие тесты необходимы при изучении болезни Паркинсона [75], проявляющейся значительными двигательными расстройствами [76]. К моторным относятся следующие классические тесты:

- 1) тест «Ротарод» (тест «вращающегося стержня»), позволяющий оценить действие лекарственных средств на моторную координацию или сопротивляемость усталости у животного;
- 2) «Моторный координационный тест» — тест отпечатков шагов или оценка походки [77, 78];
- 3) тест «Горизонтальная перекладина», который представляет собой узкий «пешеходный мост», по которому мышь должна пройти для проверки нейросенсорного равновесия и координации, при этом перекладины могут быть разными в диаметре для изменения сложности задания [79].

Возможно также использование теста «Открытое поле», где проводится подсчёт количества пересечённых линий испытуемым [39]. Тесты «Моторный координационный тест» и «Горизонтальная перекладина» легки в исполнении и не требуют специальных конструкций.

Интерес представляют и сенсорные тесты, т.к. связанная с возрастом потеря слуха возникает у трети людей старше 60 лет и у 80% людей старше 85 лет [80]. Потеря слуха существенно влияет на качество жизни пожилых людей

и способствует снижению активности, социальной изоляции, одиночеству и усилению депрессии. Возрастная потеря слуха также коррелирует с когнитивной дисфункцией у пожилых людей, включая нарушения в долговременной памяти [81]. Многие исследования выявили положительную корреляцию между нарушением слуха и деменцией [82], особенно при болезни Альцгеймера [83]. В некоторых исследованиях отмечено, что нарушение слуха может служить ранним маркером снижения когнитивных функций [82]. К сенсорным относятся тесты «Акустический испуг» и «Препульсное торможение старта», которые являются довольно информативными, но в то же время требуют специального оборудования, программного обеспечения и процедуры тренировки животного.

Тест «Акустический испуг» измеряет реактивность мышей на громкие, непредсказуемые акустические раздражители. При работе с данным тестом есть возможность оценить исходный испуг при каждой интенсивности стимула, а также адаптацию к повторным стимулам с течением времени [84].

Тест «Препульсное торможение старта» является тестом оценки сенсомоторного стробирования. В этом тесте животное сначала подвергается воздействию стимула низкой интенсивности или предимпульса (56–81 дБ), за которым следует тестовый стимул в 120 дБ. Присутствие препульса должно уменьшить реакцию испуга на последующий тестовый стимул, причём более выраженное торможение наблюдается при применении более интенсивных импульсов [85, 86].

Благодаря сенсорным и моторным тестам можно оценить внешние проявления нейродегенеративных изменений и отследить их прогрессирование с течением заболевания, либо замедление и степень коррекции при возможной терапии.

Тесты на исследовательское поведение

Тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» могут быть использованы и для изучения исследовательского поведения [87, 88]. В тесте «Открытое поле» в данном случае важна только первая стадия, когда мышь помещают в исследовательскую камеру и оценивают её возможности нахождения в центре поля, на периферии, количество стоек, эпизодов неподвижности или замирания и т.д. Если же есть необходимость усложнить тест и добавить другие стадии (неодушевлённый предмет в центре поля, одушевлённый предмет в центре поля), то тогда первая исследовательская стадия является адаптационной для последующих [86].

К способам изучения исследовательского поведения можно отнести видеорегистрацию активности в домашней клетке при наблюдении в течение 12–24–48 ч и последующим анализом изображения с помощью специального программного обеспечения [78, 89, 90]. При этом не требуется проведения тренировочных сессий.

Тесты оценки социального поведения

Прогрессирование нарушений в сфере социального поведения (отчуждённость, агрессия) зачастую является важным симптомом при нейродегенеративных заболеваниях. При исследовании социального поведения речь идёт об оценке уровня социализации, включая социальное распознавание [91], память и социальное взаимодействие. Мыши —

социальные животные и демонстрируют сложное социальное поведение по различным моделям, типу и количеству взаимодействий [92].

Тест «Открытое поле расширенное» включает в себя от 2 до 3 стадий, где первая стадия — это пустой короб, на второй стадии в центре поля находится неодушевлённый предмет, на третьей — в центре поля одушевлённый предмет (особо того же или противоположного пола) [78]. Оценивают интерес к неодушевлённому и социальному объектам, свидетельствующий об уровне социализации у животного.

Широко используется в настоящее время «Трёхкамерный лабиринт», где можно оценить степень социализации и социальные предпочтения [85]. Суть теста состоит в том, что первоначально грызуна помещают в аппарат, разделённый на три части, сообщающиеся между собой. Обычно тест включает в себя три сессии, в течение которых регистрируют поведение (движение, время замирания, предпочитаемый отсек в тесте). В течение первой сессии животное адаптируется, во время второй помещается ранее незнакомое имобилизованное животное в один из отсеков, в течение третьей сессии добавляется новый социальный стимул. Существуют различные модификации данного теста [78, 94].

«Социальное распознавание в условиях домашней клетки» является актуальным тестом на оценку социальных взаимодействий [95, 96] и не требует больших затрат и дополнительного оборудования.

«Пятипопыточный тест» используется для оценки социальной памяти [97] и позволяет оценить процессы узнавания. При частых контактах животные привыкают друг к другу, при этом отмечается снижение времени взаимодействия для распознавания, нежели при интересе к абсолютно новой особи. В качестве таковых применяют грызунов того же возраста, пола и веса, что и испытуемые, при этом обязательно отсутствие предшествующих контактов с подопытным. Для тестирования одного грызуна используются два социальных стимула: во время исследования проводятся 4 краткосрочных контакта с одним из них, а во время пятой попытки помещается другой. В норме время взаимодействия с первым животным постепенно снижается, и затем время контакта значимо возрастает при взаимодействии с ранее незнакомым грызуном.

Родительское поведение и родительская забота являются составляющими социального поведения [98], но при работе с моделями нейродегенерации чаще всего являются неактуальными и невостребованными, поэтому наибольшее значение имеют вышеуказанные тесты для оценки социальной памяти и распознавания.

Заключение

Целью данного обзора было осветить современные тесты для поведенческого анализа мышей с экспериментальной нейродегенерацией и помочь с выбором батареи тестов для полного отражения нейроповеденческого фенотипа животного. Внимательный подход к выбору экспериментальной модели и необходимых тестов для конкретного исследования может позволить применить полученные данные не только для развития фундаментальной науки, но и для клинической практики.

Список источников | References

1. Roy D.S., Arons A., Mitchell T.I. et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;531(7595):508–512. DOI: 10.1038/nature17172

2. Urbach Y.K., Bode F.J., Nguyen H.P. et al. Neurobehavioral tests in rat models of degenerative brain diseases. *Methods Mol. Biol.* 2010;597:333–356. DOI: 10.1007/978-1-60327-389-3_24

3. van der Staay F.J., Arndt S.S., Nordquist R.E. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behav. Brain Funct.* 2009;5:11. DOI: 10.1186/1744-9081-5-11

4. Doyle A., McGarry M.P., Lee N.A., Lee J.J. The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic Res.* 2012;21(2):327–349. DOI: 10.1007/s11248-011-9537-3

5. Vandamme T.F. Rodent models for human diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;759:84–89. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.046

6. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: relating their ages. *Life Sci.* 2016;152:244–248. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.10.025

7. Groisberg R., Maitra A., Subbiah V. Of mice and men: lost in translation. *Ann. Oncol.* 2019;30(4):499–500. DOI: 10.1093/annonc/mdz041

8. Ellenbroek B., Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? *DDM Dis. Model Mech.* 2016;9(10):1079–1087. DOI: 10.1242/dmm.026120

9. Brown R.E. Behavioural phenotyping of transgenic mice. *Can. J. Exp. Psychol.* 2007;61(4):328–344. DOI: 10.1037/cjexp2007033

10. Adam Y., Kim J.J., Lou S. et al. Voltage imaging and optogenetics reveal behaviour-dependent changes in hippocampal dynamics. *Nature*. 2019; 569(7756):413–417. DOI: 10.1038/s41586-019-1166-7

11. Yamada T., Yang Y., Valnegri P. et al. Sensory experience remodels genome architecture in neural circuit to drive motor learning. *Nature*. 2019;569(7758):708–713. DOI: 10.1038/s41586-019-1190-7

12. Boguski M.S. The mouse that roared. *Nature*. 2002;420(6915):515–516. DOI: 10.1038/420515a

13. Ukai H., Sumiyama K., Ueda H.R. Next-generation human genetics for organism-level systems biology. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2019;58:137–145. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.03.003

14. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018;63(1):5–27. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. The relationship between the age of the based laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and the age of human: actuality for the age-related radiosensitivity problem and the analysis of published data. *Med. Radiol. Radiat. Safety*. 2018;63(1):5–27. (In Russ.) DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014

15. Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M. et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011;66(2):191–201. DOI: 10.1093/gerona/gql178

16. Yuan R., Peters L.L., Paigen B. Mice as a mammalian model for research on the genetics of aging. *ILAR J.* 2011;52(1):4–15. DOI: 10.1093/ilar.52.1.4

17. Seifert B., Eckenstaler R., Ronnicke R. et al. Amyloid-beta induced changes in vesicular transport of BDNF in hippocampal neurons. *Neural Plast.* 2016;2016:4145708. DOI: 10.1155/2016/4145708

18. Spangenberg E.E., Lee R.J., Najafi A.R. et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid-β pathology. *Brain*. 2016;139(4):1265–1281. DOI: 10.1093/brain/aww016

19. Woodling N.S., Colas D., Wang Q. et al. Cyclooxygenase inhibition targets neurons to prevent early behavioural decline in Alzheimer's disease model mice. *Brain*. 2016;139(7):2063–2081. DOI: 10.1093/brain/aww117

20. Gasparotto J., Ribeiro C.T., Bortolin R.C. et al. Targeted inhibition of RAGE in substantia nigra of rats blocks 6-OHDA-induced dopaminergic denervation. *Sci. Rep.* 2017;7(1):8795. DOI: 10.1038/s41598-017-09257-3

21. Lu X., Kim-Han J.S., Harmon S. et al. The Parkinsonian mimetic, 6-OHDA, impairs axonal transport in dopaminergic axons. *Mol. Neurodegener.* 2014;9(1):17. DOI: 10.1186/1750-1326-9-17

22. Innos J., Hickey M.A. Using rotenone to model Parkinson's disease in mice: a review of the role of pharmacokinetics. 2021;4(5):1223–1239. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00522

23. Bentea E., De Pauw L., Verbruggen L. et al. Aged xCT-deficient mice are less susceptible for lactacystin-, but not 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-, induced degeneration of the nigrostriatal pathway. *Front. Cell Neurosci.* 2021;15: 796635. DOI: 10.3389/fncel.2021.796635

24. Goedert M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: Tauopathies and α-synucleinopathies. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 1999;354(1386):1101–1118. DOI: 10.1098/rstb.1999.0466

25. Pir G.J., Choudhary B., Kaniyappan S. et al. Suppressing tau aggregation and toxicity by an anti-aggregant tau fragment. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(5):3751–3767. DOI: 10.1007/s12035-018-1326-z

26. Engstrom A.K., Snyder J.M., Maeda N., Xia Z. Gene-environment interaction between lead and Apolipoprotein E4 causes cognitive behavior deficits in mice. *Mol. Neurodegener.* 2017;12(1):14. DOI: 10.1186/s13024-017-0155-2

27. Leung L., Andrews-Zwilling Y., Yoon S.Y. et al. Apolipoprotein E4 causes age- and sex-dependent impairments of hilar GABAergic interneurons and learning and memory deficits in mice. *PLoS One*. 2012;7(12):e53569. DOI: 10.1371/journal.pone.0053569

28. Cai Y., An S.S.A., Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin. Interv. Aging*. 2015;10:1163–1172. DOI: 10.2147/CIA.S85808

29. Xia D., Watanabe H., Wu B. et al. Presenilin-1 knockin mice reveal loss-of-function mechanism for familial Alzheimer's disease. *Neuron*. 2015;85(5):967–981. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.010

30. Unger M.S., Scherthaler P., Marschallinger J. et al. Microglia prevent peripheral immune cell invasion and promote an anti-inflammatory environment in the brain of APP-PS1 transgenic mice. *J. Neuroinflammation*. 2018;15(1):274. DOI: 10.1186/s12974-018-1304-4

31. Balakrishnan K., Rijal Upadhaya A., Steinmetz J. et al. Impact of amyloid β aggregate maturation on antibody treatment in APP23 mice. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015;3:41. DOI: 10.1186/s40478-015-0217-z

32. De Retana S.F., Marazuela P., Solé M. et al. Periphera administration of human recombinant ApoJ/clusterin modulates brain beta-amyloid levels in APP23 mice. *Alzheimer's Res. Ther.* 2019;11(1):42. DOI: 10.1186/s13195-019-0498-8

33. Bouter Y., Kacprowski T., Weissmann R. et al. Deciphering the molecular profile of plaques, memory decline and neuron loss in two mouse models for Alzheimer's disease by deep sequencing. *Front. Aging Neurosci.* 2014;6:75. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00075

34. Colby-Milley J., Cavanagh C., Jego S. et al. Sleep-wake cycle dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease: from early to advanced pathological stages. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130177. DOI: 10.1371/journal.pone.0130177

35. Kalia L.V., Kalia S.K., McLean P.J. et al. α-Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013;73(2):155–169. DOI: 10.1002/ana.23746

36. Ferrante R.J. Mouse models of Huntington's disease and methodological considerations for therapeutic trials. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1792(6):506–520. DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.04.001

37. Pouladi M.A., Morton A.J., Hayden M.R. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14(10):708–721. DOI: 10.1038/nrn3570

38. Saxena M. Animal models for Huntington's and Parkinson's diseases. *Mater. Methods*. 2013;3:205. DOI: 10.10370/mm.en.3.205

39. Худякова Н.А., Баженова Т.В. Поведенческая активность линейных и нелинейных мышей разных цветовых вариаций в тесте «Открытое поле». *Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле»*. 2012;2:89–93. Khudyakova N.A., Bazhenova T.B. Behavioral activity of linear and nonlinear mice of different color variations in the test "open field". *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya «Biologiya. Nauki o Zemle»*. 2012;2:89–92. (In Russ.)

40. Albanese S., Greco A., Auletta L., Mancini M. Mouse models of neurodegenerative disease: preclinical imaging and neurovascular component. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(4):1160–1196. DOI: 10.1007/s11682-017-9770-3

41. Blesa J., Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front. Neuroanat.* 2014;8:155. DOI: 10.3389/fnana.2014.00155

42. Blesa J., TrigoDamas I., Quiroga-Varela A., Lopez-Gonzalez del Rey N. Animal models of Parkinson's Disease. In: Dorszewska J., Kozubski W. (eds.) *Challenges in Parkinson's disease*. London; 2016.

43. Perusini J.N., Cajigas S.A., Cohensedgh O. et al. Optogenetic stimulation of dentate gyrus engrams restores memory in Alzheimer's disease mice. *Hippocampus*. 2017;27(10):1110–1122. DOI: 10.1002/hipo.22756

44. Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N. et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell*. 2009;139(4):814–827. DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.020

45. Lisman J., Buzsáki G., Eichenbaum H. et al. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat. Neurosci.* 2017;20(11):1434–1447. DOI: 10.1038/nm.4661

46. Cembrowski M.S., Phillips M.G., DiLisio S.F. et al. Dissociable Structural and Functional Hippocampal Outputs via Distinct Subiculum Cell Classes. *Cell*. 2018;173(5):280–292.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.031

47. Wang S.H., Morris R.G.M. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu. Rev. Psychol.* 2010;61:49–79:C1-4. DOI: 10.1146/annurev.psych.093008.100523

48. Tonegawa S., Liu X., Ramirez S., Redondo R. Memory engram cells have come of age. *Neuron*. 2015;87(5):918–931. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.002

49. Squire L.R. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn Mem.* 2004;82(3):171–177. DOI: 10.1016/j.nlm.2004.06.005

50. Knierim J.J. The hippocampus. *Curr. Biol.* 2015;25(23):R1116–R1121. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.049

51. Guitar N.A., Roberts W.A. The interaction between working and reference spatial memories in rats on a radial maze. *Behav. Processes*. 2015;112:100–107. DOI: 10.1016/j.beproc.2014.10.007

52. Roy D.S., Kitamura T., Okuyama T. et al. Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories. *Cell*. 2017;170(5):1000–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.013
53. Çevik M.O. Habituation, sensitization, and Pavlovian conditioning. *Front. Integr. Neurosci.* 2014;8:13. DOI: 10.3389/fnint.2014.00013
54. Cartoni E., Balleine B., Baldassarre G. Appetitive Pavlovian-instrumental transfer: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;71:829–848. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.020
55. Ullman M.T., Pullman M.Y. A compensatory role for declarative memory in neurodevelopmental disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;51:205–222. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.008
56. Tonegawa S., McHugh T.J. The ins and outs of hippocampal circuits. *Neuron*. 2008;57(2):175–177. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.005
57. Горина Я.В., Иптышев А.М., Лопатина О.Л. и др. Анализ пространственной памяти у ЖИР3-нокаутных животных. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6):50–56. Gorina Y.V., Iptyshev A.M., Lopatina O.L. et al. The analysis of spatial memory in NLRP3-knockout animals. *Sib. Med. Rev.* 2017;(6):50–56. (In Russ.) DOI: 10.20333/2500136-2017-6-50-56
58. Denny C.A., Kheirbek M.A., Alba E.L. et al. Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis. *Neuron*. 2014; 83(1):189–201. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.018
59. Poppenk J., Evensmoen H.R., Moscovitch M., Nadel L. Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn. Sci.* 2013;17(5):230–240. DOI: 10.1016/j.tics.2013.03.005
60. Salmina A.B., Komleva Y.K., Lopatina O.L., Birbrair A. Pericytes in Alzheimer's disease: novel clues to cerebral amyloid angiopathy pathogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1147:147–166. DOI: 10.1007/978-3-030-16908-4_7
61. da Silva R.C.R., de Carvalho R.L.S., Dourado M.C.N. Deficits in emotion processing in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement. Neuropsychol.* 2021;15(3):314–330. DOI: 10.1590/1980-57642021dn15-030003
62. Teegarden S. Behavioral phenotyping in rats and mice. *Mater. Methods*. 2012;2:122. DOI: 10.13070/mm.en.2.122
63. Kasai S., Yoshihara T., Lopatina O. et al. Selegiline ameliorates depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Front. Behav. Neurosci.* 2017;11:75. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00075
64. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730–732. DOI: 10.1038/266730a0
65. Cryan J.F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry*. 2004;9(4):326–357. DOI: 10.1038/sj.mp.4001457
66. Slattery D.A., Cryan J.F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.* 2012;7(6):1009–1014. DOI: 10.1038/nprot.2012.044
67. Castagné V., Porsolt R.D., Moser P. Early behavioral screening for antidepressants and anxiolytics. *Drug Dev Res.* 2006;67:729–742. DOI: 10.1002/ddr.20145
68. Cryan J.F., Holmes A. Model organisms: the ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4(9):775–790. DOI: 10.1038/nrd1825
69. Cryan J.F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29(4–5):571–625. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
70. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1985;85(3):367–70. DOI: 10.1007/BF00428203
71. Ripoll N., David D.J.P., Daillly E. et al. Antidepressant-like effects in various mice strains in the tail suspension test. *Behav. Brain Res.* 2003;143(2):193–200. DOI: 10.1016/s0166-4328(03)00034-2
72. Schechter M.D., Calcagnetti D.J. Trends in place preference conditioning with a cross-indexed bibliography; 1957–1991. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993;17(1):21–41. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80228-3
73. Deacon R.M.J. Measuring motor coordination in mice. *J. Vis. Exp.* 2013;(75):e2609. DOI: 10.3791/2609
74. Meredith G.E., Kang U.J. Behavioral models of Parkinson's disease in rodents: a new look at an old problem. *Mov. Disord.* 2006;21(10):1595–1606. DOI: 10.1002/mds.21010
75. Glajch K.E., Fleming S.M., Surmeier D.J., Osten P. Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 2012;230(2):309–316. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.007
76. Roy S. Synuclein and dopamine: the Bonnie and Clyde of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2017;20(11):1514–1515. DOI: 10.1038/nn.4660
77. Carter R.J., Lione L.A., Humby T. et al. Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J. Neurosci.* 1999;19(8):3248–3257. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-08-03248.1999
78. Lopatina O., Yoshihara T., Nishimura T. et al. Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:133. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.001133
79. Fleming S.M., Ekhtor O.R., Ghisays V. Assessment of sensorimotor function in mouse models of Parkinson's disease. *J. Vis. Exp.* 2013;(76):50303. DOI: 10.3791/50303
80. Pacala J.T., Yueh B. Hearing deficits in the older patient: "I didn't notice anything." *JAMA*. 2012;307(11):1185–1194. DOI: 10.1001/jama.2012.305
81. Rönnerberg J., Danielsson H., Rudner M. et al. Hearing loss is negatively related to episodic and semantic long-term memory but not to short-term memory. *J. Speech, Lang Hear Res.* 2011;54(2):705–726. DOI: 10.1044/1092-4388(2010)09-0088
82. Fritze T., Teipel S., Övári A. et al. Hearing impairment affects dementia incidence. An analysis based on longitudinal health claims data in Germany. *PLoS One*. 2016;11(7):e0156876. DOI: 10.1371/journal.pone.0156876
83. Hung S.C., Liao K.F., Muo C.H. et al. Hearing loss is associated with risk of Alzheimer's disease: A case-control study in older people. *J. Epidemiol.* 2015;25(8):517–521. DOI: 10.2188/jea.JE20140147
84. O'Leary T.P., Shin S., Fertan E. et al. Reduced acoustic startle response and peripheral hearing loss in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Genes, Brain Behav.* 2017;16(5):554–563. DOI: 10.1111/gbb.12370
85. Ison J.R., Hoffman H.S. Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol. Bull.* 1983;94(1):3–17
86. Swerdlow N.R., Braff D.L., Geyer M.A. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav. Pharmacol.* 2000;11(3–4):185–204. DOI: 10.1097/00008877-200006000-00002
87. File S.E. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav. Brain Res.* 2001;125(1–2):151–157. DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00292-3
88. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharmacol.* 2003;463(1–3):3–33. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01272-x
89. Bains R.S., Cater H.L., Sillito R.R. et al. Analysis of individual mouse activity in group housed animals of different inbred strains using a novel automated home cage analysis system. *Front. Behav. Neurosci.* 2016;10:106. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00106
90. Bains R.S., Wells S., Sillito R.R. et al. Assessing mouse behaviour throughout the light/dark cycle using automated in-cage analysis tools. *J. Neurosci. Methods*. 2018;300:37–47. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.04.014
91. Salmina A.B., Lopatina O.L., Kuvacheva N.V., Higashida H. Integrative neurochemistry and neurobiology of social recognition and behavior analyzed with respect to CD38-dependent brain oxytocin secretion. *Curr. Top. Med. Chem.* 2015;13(23):2965–2977. DOI: 10.2174/15680266113136660211
92. Blanco-Gandía M.C., Mateos-García A., García-Pardo M.P. et al. Effect of drugs of abuse on social behaviour: a review of animal models. *Behav. Pharmacol.* 2015;26(6):541–570. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000162
93. Kaidanovich-Beilin O., Lipina T., Vukobradovic I. et al. Assessment of social interaction behaviors. *J. Vis. Exp.* 2011;(48):2473. DOI: 10.3791/2473
94. Ichinose W., Cherepanov S.M., Shabalova A.A. et al. Development of a highly potent analogue and a long-acting analogue of oxytocin for the treatment of social impairment-like behaviors. *J. Med. Chem.* 2019;62(7):3297–3310. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01691
95. Jacobs S., Huang F., Tsien J., Wei W. Social recognition memory test in rodents. *Bio. Protocol*. 2016;6(9):1–12. DOI: 10.21769/BioProtoc.1804
96. Kercmar J., Büdefeld T., Grgurevic N. et al. Adolescent social isolation changes social recognition in adult mice. *Behav. Brain Res.* 2011;216(2):647–651. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.09.007
97. Jin D., Liu H.X., Hirai H. et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*. 2007;446(7131):41–45. DOI: 10.1038/nature05526
98. Liu H.X., Lopatina O.L., Higashida C. et al. Displays of paternal mouse pup retrieval following communicative interaction with maternal mates. *Nat. Commun.* 2013;4:1346. DOI: 10.1038/ncomms2336

Информация об авторах

Панина Юлия Анатольевна — к.м.н., доцент каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8675-3489>

Лопатина Ольга Леонидовна — д.б.н., доцент, профессор каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель лаборатории социальных нейронаук ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Мосягина Ангелина Ивановна — м.н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7344-7925>

Комлева Юлия Константиновна — д.м.н., доцент, профессор каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Моргун Андрей Васильевич — д.м.н., зав. каф. поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9644-5500>

Горина Яна Валерьевна — д.б.н., доцент, доцент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, с.н.с. лаборатории социальных нейронаук ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Хилажева Елена Дмитриевна — старший преподаватель каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9718-1260>

Вклад авторов: *Панина Ю.А.* — сбор и анализ литературных данных, доработка и редактирование рукописи; *Лопатина О.Л.* — курирование данных, визуализация данных, концепция рисунков; *Мосягина А.И., Моргун А.В.* — сбор и анализ литературных данных; *Комлева Ю.К.* — создание концепции исследования, курирование и анализ данных; *Горина Я.В.* — сбор и анализ литературных данных, концепция рисунков; *Хилажева Е.Д.* — сбор и анализ литературных данных, доработка рукописи.

Information about the authors

Yulia A. Panina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8675-3489>

Olga L. Lopatina — D. Sci. (Biol.), Associate Professor; Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry Head of Social neuroscience laboratory, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Angelina I. Mosyagina — junior researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7344-7925>

Yulia K. Komleva — D. Sci. (Med.), Associate Professor; Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Andrey V. Morgun — D. Sci. (Med.), Head, Department of outpatient pediatrics and propaedeutics of childhood diseases with a PE-course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia <https://orcid.org/0000-0002-9644-5500>

Yana V. Gorina — D. Sci. (Biol.), Associate Professor; Associate Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; senior researcher, Social neuroscience laboratory Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Elena D. Hilazheva — senior lecturer, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9718-1260>

Author contribution: *Panina Yu.A.* — collection and analysis of literature data, revision and editing of the manuscript; *Lopatina O.L.* — data curation, data visualization, design of figures; *Mosyagina A.I., Morgun A.V.* — collection and literature analysis; *Komleva Yu.K.* — creation of the research concept, curation and data analysis; *Gorina Ya.V.* — collection and literature analysis, design of figures; *Hilazheva E.D.* — collection and literature analysis, revision of the manuscript.