

Научная статья
УДК 591.1; 612; 612.8; 612.821
doi: 10.17223/19988591/68/9

Влияние нокаута гена TAAR1 на характеристики поведения мышей в тесте Порсолта и в приподнятом крестообразном лабиринте

Юлия Александровна Симон¹, Екатерина Павловна Виноградова²,
Анна Владимировна Козырева³, Антон Юрьевич Александров⁴,
Вероника Михайловна Князева⁵, Людмила Николаевна Станкевич⁶,
Алиса Александровна Маркина⁷, Вероника Станиславовна Иоффе⁸,
Александр Алексеевич Александров⁹

^{1,2,3,4,5,6,9} Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

^{7,8} Институт трансляционной биомедицины СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0003-0414-4995>, y.simon@spbu.ru

² <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>, e.vinogradova@spbu.ru

³ st096320@student.spbu.ru

⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5398-5526>, a.aleksandrov@spbu.ru

⁵ <https://orcid.org/0000-0002-8587-0712>, v.m.knyazeva@spbu.ru

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-6197-3266>, l.stankevich@spbu.ru

⁷ <https://orcid.org/0009-0005-1844-5766>, st064838@student.spbu.ru

⁸ v.ioffe@spbu.ru

⁹ <https://orcid.org/0000-0002-0129-9038>, a.aleksandrov@spbu.ru

Аннотация. Целью данного исследования явилось изучение функциональной роли рецептора TAAR1, одного из представителей рецепторов следовых аминов (trace amine-associated receptors, TAARs). Изучалось поведение мышей нокаутов TAAR1–KO и мышей дикого типа WT в тесте приподнятого крестообразного лабиринта и в тесте принудительного плавания (тест Порсолта). В тесте приподнятого крестообразного лабиринта уровень двигательной и исследовательской активности, а также уровень тревожности был идентичен в обеих обследованных группах мышей (TAAR1–KO и WT). У мышей TAAR1–KO была обнаружена повышенная эмоциональная реактивность, проявляющаяся в значимом увеличении числа проявлений вегетативных реакций (число уриаций и фекальных болюсов при тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте). При анализе поведения мышей TAAR1–KO в тесте принудительного плавания Порсолта у них было обнаружено достоверное превышение показателей по длительности и числу эпизодов иммобилизации по сравнению с группой мышей WT в течение последних 4 минут теста, что можно трактовать как усиление депрессивноподобного поведения.

Ключевые слова: TAAR1, TAAR1–KO, приподнятый крестообразный лабиринт, тест принудительного плавания Порсолта

Источник финансирования: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, номер проекта 22–25–00006.

Для цитирования: Симон Ю.А., Виноградова Е.П., Козырева А.В., Александров А.Ю., Князева В.М., Станкевич Л.Н., Маркина А.А., Иоффе В.С., Александров А.А. Влияние нокаута гена TAAR1 на характеристики поведения мышей в тесте Порсолта и в приподнятом крестообразном лабиринте // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2024. № 68. С. 157–172. doi: 10.17223/19988591/68/9

Original article

doi: 10.17223/19988591/68/9

Effect of TAAR1 knockout on behavioural characteristics of mice in the forced swim test and in the elevated plus maze test

Yulia A. Simon¹, Ekaterina P. Vinogradova², Anna V. Kozyreva³, Anton Y. Aleksandrov⁴, Veronika M. Knyazeva⁵, Ludmila N. Stankevich⁶, Alice A. Markina⁷, Veronika S. Ioffe⁸, Aleksander A. Aleksandrov⁹

^{1,2,3,4,5,6,9} Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russian Federation

^{7,8} Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russian Federation

¹ <https://orcid.org/0000-0003-0414-4995>, y.simon@spbu.ru

² <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>, e.vinogradova@spbu.ru

³ st096320@student.spbu.ru

⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5398-5526>, a.aleksandrov@spbu.ru

⁵ <https://orcid.org/0000-0002-8587-0712>, v.m.knyazeva@spbu.ru

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-6197-3266>, l.stankevich@spbu.ru

⁷ <https://orcid.org/0009-0005-1844-5766>, st064838@student.spbu.ru

⁸ v.ioffe@spbu.ru

⁹ <https://orcid.org/0000-0002-0129-9038>, a.aleksandrov@spbu.ru

Summary. The research was aimed to investigate the functional role of the TAAR1 receptor, one of the representatives of trace amine-associated receptors family (TAARs). Studies describing the behavioural profile of TAAR1-KO animals are few, sometimes contradictory, and insufficiently comprehensive in covering all aspects of behaviour. In recent years, studies using various behavioural tests have increasingly revealed changes in some aspects of behaviour in genetically modified animals. Data on differences between TAAR1-KO and WT in models of depressive-like behaviour in the forced swim test (Porsolt test) are lacking. Therefore, we decided to study the behaviour of TAAR1-KO mice in the elevated plus maze - the level of motor and exploratory behaviour, the anxiety, and depressive-like behaviour (behavioural despair) in the Porsolt test. The study was conducted on male TAAR1-KO mice ($n = 10$), with male wild type (WT) mice ($n = 9$) used as controls, with an average weight of 27 ± 0.9 g. The initial lines for TAAR1-KO and WT were 129S1/Sv and C57BL/6 mouse. The animals were obtained from the Vivarium of the Scientific Park of St. Petersburg State University at the age of 3-4 months. All animals were kept under standard conditions with access to food and water ad libitum, and a 12-hour light/dark cycle was maintained in the room. The animals were housed in individual boxes (30 cm x 15 cm x 17 cm). All experiments were conducted in accordance with international standards for conducting animal biomedical research. The experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Biological Faculty of St. Petersburg State University (No. 131-03-2 dated February 17, 2022). To study the anxiety, locomotor and exploratory activity, the elevated plus maze setup was used. The following parameters were recorded: the time the animal spent in the open arms, the total distance traveled, the distance in the open arms, the number of entries into the open arms, the number of rearing and head dipping

from the open arms, grooming behaviour (number, latency, and duration), and the number of fecal boluses and urinations. For each animal, the experiment lasted for 5 minutes. The level of depressive-like behaviour in animals was assessed in the Porsolt test, which was conducted 2 days after testing in the elevated plus maze. The testing time was 6 minutes. The following parameters were recorded: the duration of immobility and the number of immobility episodes. A mouse was considered immobile when floating and/or making only necessary small movements with one paw to keep the balance of its body or to keep its head above the water. Additionally, the latency to first immobility was estimated as the time of start to the first bout attempt to immobility lasting longer than 1 s, unless stated otherwise. Each behavioural test was conducted during one day on all animals from 1 p.m. to 6 p.m. The studied behaviour in both experiments was recorded on a video camera and webcam. Since the distributions of the studied variables have a number of features that exclude their normality (pronounced asymmetry of distribution and proximity of mean values to the boundary of the range of definition), non-parametric Mann-Whitney U-test was used for statistical analysis for independent samples. The critical value of the significance level was taken as $\alpha = 0.05$. Results of the study showed that in the elevated plus maze test, levels of motor and exploratory activity, and also anxiety levels, were identical in both groups of mice (TAAR1-KO and WT) (see Table 1). However, TAAR1-KO mice exhibited increased emotional reactivity, as evidenced by a significant increase in the number of vegetative reactions (urination and fecal boluses) during testing in the elevated plus maze. Analysis of TAAR1-KO mice behaviour in the forced swim test revealed a significant increase in immobility duration and number of immobility episodes during the last 4 minutes of the test compared to the WT group, indicating an enhancement of depressive-like behaviour (see Figure 1). Although the baseline level of motor and exploratory activity, as well as anxiety levels, were identical in both groups of mice under conditions of variable stress, certain changes in animal activity and anxiety were observed in TAAR1-KO mice when testing conditions or animal states (such as aging) were varied. In our study, TAAR1-KO mice exhibited a noticeable delay in their first attempts to escape from the cylinder compared to WT mice. This resulted in WT mice showing longer immobility during the first minute of the test. However, as TAAR1-KO mice began to demonstrate depressive-like passive behaviour, the situation changed and they consistently exceeded WT mice in immobility duration and number of immobility episodes during the rest of the test. Our study is the first to demonstrate the increased emotional reactivity exhibited by TAAR1-KO mice in the elevated plus maze test. Thus, in the elevated plus maze test, no statistically significant differences were found in indicators of anxiety, motor and exploratory activity between TAAR1-KO and WT mice. When testing in the elevated plus maze, significant differences were found in indicators reflecting autonomic reactions - the number of boluses and urinations. In the forced swimming test, TAAR1-KO mice showed a statistically significant increase in the immobility duration and an increase in the number of immobility episodes compared to the WT mice group.

The article contains 1 Figures, 1 Tables and 27 References.

Keywords: TAAR1, TAAR1-KO, elevated plus maze, Porsolt forced swim test

Fundings: This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No 22-25-00006).

Acknowledgments: We thank the Vivarium of the Science Park of St. Petersburg State University for providing mice.

For citation: Simon YA, Vinogradova EP, Kozyreva AV, Aleksandrov AY, Knyazeva VM, Stankevich LN, Markina AA, Ioffe VS, Aleksandrov AA. Effect of TAAR1 knockout on behavioural characteristics of mice in the forced swim test and in the elevated plus maze test. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2024;68:157-172. doi: 10.17223/19988591/68/9

Введение

Рецепторы следовых аминов (trace amine – associated receptors, TAARs) представляют собой класс метаботропных рецепторов, которые широко экспрессируются в нервной системе и в периферических тканях у позвоночных животных [1]. Обнаружение мозговой локализации одного из представителей этого семейства рецептора TAAR1 и его тесного взаимодействия с моноаминергической системой вызвало значительный интерес в связи с перспективами применения агонистов TAAR1 для терапии психических расстройств [2, 3]. TAAR1 обнаруживается в мозге млекопитающих в области кортикальных и стриарных проекций дофаминергических нейронов и в местах кортиколимбических проекций 5-НТ нейронов [4]. Кроме того, TAAR1-рецепторы сосредоточены во многих лимбических и мезолимбических структурах – гиппокампе, гипоталамусе, амигдале, в вентральной тегментальной области (VTA), ядре ложа конечной полоски, дорзальном ядре шва [5, 6] и даже в V слое коры больших полушарий [7]. Предполагается, что TAAR1 играет значимую роль в системе вознаграждения, когнитивных и эмоциональных процессах, нарушения которых связано с рядом заболеваний головного мозга [1]. *In vivo* показано, что агонисты TAAR1 демонстрируют свойства, нормализующие целый ряд психических процессов, в частности, оказывают антипсихотическое [3], антиаддиктивное [8], прокогнитивное [9] и антидепрессивное действие [10]. Более того, агонист TAAR1 (RO 5263397) оказывает модулирующее влияние на компоненты вызванных потенциалов мозга, связанные с событиями – сенсорный гейтинг (SG) и негативность рассогласования (MMN), имеющими отношение к механизмам внимания и фильтрации первичной сенсорной информации и являющимися валидными биологическими маркерами шизофрении [11, 12]. Несколько экспериментальных препаратов, действующих через систему TAAR1, находятся в фазе клинических испытаний (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03669640) (Identifier: NCT04512066), одобренных для лечения расстройств шизофренического спектра и негативной симптоматики при шизофрении [3]. Исследования, проведенные на животных-нокаутах по TAAR1, продемонстрировали целый спектр изменений, наблюдаемых при некоторых психических расстройствах. Показано ослабление компонента N40 слухового ВП [13] и изменение стимул-специфической адаптации к повторяющимся стимулам у TAAR1-КО мышей [14]. В некоторых работах обнаруживается дефицит преимпульсного торможения и стартл-реакции [15], увеличение продолжительности NREM-сна [16], повышенная агрессивность при отсутствии изменений уровня тестостерона [17, 18] и изменение груминга [17].

Работы, посвященные описанию поведенческого профиля животных TAAR1-КО, немногочисленны, иногда противоречивы и недостаточно полно охватывают все аспекты поведения. Исследование, проведенное Wolinsky et al., не выявило базальных отличий в двигательном и исследовательском поведении, уровне тревожности и стресс-индуцированной гипо-

термии между мышами TAAR1–KO и WT в тесте ПКЛ [15]. Однако в работах последних лет, выполненных с применением различных поведенческих тестов, все чаще обнаруживаются изменения некоторых аспектов поведения у генномодифицированных животных [17, 19, 20]. Данные о различиях между TAAR1–KO и WT на моделях депрессивноподобного поведения в тесте вынужденного плавания (тест Порсолта) отсутствуют. В связи с этим было принято решение изучить поведение мышей нокаутов TAAR1–KO в приподнятом крестообразном лабиринте – базовый уровень двигательного и исследовательского поведения, уровень тревожности, а также депрессивноподобное поведение (поведение отчаяния) в тесте вынужденного плавания Порсолта.

Материалы и методы

Объект исследования. Исследование проводили на самцах мышей-нокаутов (knockout, KO) по гену рецептора TAAR1 ($n = 10$), в качестве контроля использовались самцы дикого типа WT ($n = 9$), средняя масса животных составила $27 \pm 0,9$ г. Оценку размеров выборки проводили с помощью метода уравнения ресурсов (resource equation) [21]. Исходными для получения TAAR1–KO и WT являлись мыши линий 129S1/Sv и C57BL/6. Животные были получены из вивария Научного парка СПбГУ в возрасте 3–4 месяцев. Все животные содержались в стандартных условиях при доступе к пище и воде *ad libitum*, в помещении поддерживался 12-часовой цикл свет–темнота. Животные размещались в одиночных боксах ($30 \times 15 \times 17$ см). До начала проведения работ животные находились в лаборатории 7–10 дней и подвергались процедуре хендлинга. Все опыты проводили в соответствии с международными нормами по проведению медикобиологических исследований с использованием животных (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes, 1986). Протокол эксперимента был одобрен Этическим комитетом биологического факультета СПбГУ (номер № 131–03–2 от 17 февраля 2022 г.).

Аппаратура и методы. Для оценки локомоторной и исследовательской активности, а также уровня тревожности использовали установку «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), который в настоящее время является самым распространенным тестом для оценки уровня тревожности у крыс и мышей. Тревожность, определяемая по данной методике, отражает естественный страх высоты и открытых пространств у грызунов. Уровень освещенности в центре лабиринта составлял 100 люкс [22]. Регистрировались следующие параметры: время пребывания животного в открытых рукавах, полная пройденная дистанция, дистанция в открытых рукавах, количество заходов в открытые рукава, число вертикальных стоек и свешиваний с открытых рукавов лабиринта, реакции груминга (количество, латентный период и длительность), а также количество фекальных болюсов и уриаций. Длительность пребывания в открытых рукавах ПКЛ отражает уровень тревожности животного: увеличение времени пребывания в открытых рукавах свидетельствует об уменьшении её уровня. Длительность эксперимента

для каждого животного составляла 5 минут. Мышь помещалась экспериментатором в центр лабиринта носом к открытому рукаву. После тестирования каждого животного поверхность установки протирали спиртом для уничтожения запаховых меток. Уровень депрессивноподобного поведения животных оценивался в тесте Порсолта, который проводился через 2 дня после тестирования грызунов в ПКЛ [23]. Установка представляла собой стеклянный цилиндр диаметром 20 см при высоте 45 см. Цилиндр заполняли водой на 2/3 так, чтобы помещённое в него животное могло плавать, не доставая лапами и хвостом до дна цилиндра, и при этом не имело возможности из него выбраться. Длительность тестирования составляла 6 минут. Регистрировались следующие параметры: длительность иммобилизации и количество актов иммобилизации (неподвижности). Наступление состояния иммобилизации расценивалось по полной неподвижности животного, не считая небольших движений одной лапой для поддержания равновесия, чтобы удерживать голову над поверхностью воды. Дополнительно оценивался латентный период первой иммобилизации уже с первой минуты тестирования. Иммобилизация должна была длиться не менее 1 секунды. Каждый поведенческий тест проводили в течение одного дня на всех животных с 13:00 до 18:00 часов. Исследуемое поведение в обоих опытах фиксировалось на видеокамеру SONY DCR-NC17E PAL (Japan) и вебкамеру Logitech Webcam (Switzerland).

Статистический анализ. В связи с тем, что распределения исследуемых величин имеют ряд особенностей, исключающих их нормальность (выраженная асимметрия распределения, близость средних значений к границе области определения), для статистического анализа использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок. В качестве критического значения уровня значимости принималось $\alpha = 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Оценка уровня тревожности в тесте ПКЛ не выявила статистически значимых различий в поведении между мышами TAAR1-KO и WT. Тревожность анализировалась по следующим показателям: времени пребывания в открытых рукавах, пройденной дистанции и числу заходов в открытые рукава, количеству свешиваний (таблица, раздел А). В ходе изучения характеристик груминга (таблица, раздел В), двигательной и исследовательской активности (таблица, раздел С) также не было обнаружено статистически достоверных различий между группами животных. В тесте ПКЛ значимые отличия были обнаружены только по показателям, отражающим вегетативные реакции – количество болюсов и уринаций (таблица, раздел D). Мыши в группе TAAR1-KO чаще демонстрировали уринации и значительно превосходили мышей WT по количеству болюсов.

Тест вынужденного плавания (тест Порсолта). Предварительная обработка полученных данных выявила целый ряд особенностей исследуемых величин. Оценка распределений сравниваемых величин показала, что все они демонстрируют следующие признаки: высокую асимметрию, связанную с близостью нижней границы области определения, и наличие несколь-

ких экстремальных значений, величина которых кратно превосходит выборочные оценки математического ожидания. Явная асимметрия экстремальных значений относительно математического ожидания приводит к смещению даже робастных выборочных оценок среднего. Для компенсации асимметрии распределений, связанной с присутствием экстремальных значений при статистическом оценивании различий из сравниваемых выборок, включались по два экстремальных значения.

**Поведенческий профиль TAAR-KO и WT в тесте ПКЛ
[Behavioural profile of TAAR1-KO and WT mice in the EPM test]**

Параметры поведения [Behaviour parameters]	Генотип [Genotype]		p-value
	TAAR1-KO	WT	
А. Показатели уровня тревожности [Characteristics of anxiety]			
Количество заходов в открытые рукава [The number of entries into the open arms]	9,3 ± 0,9	9,8 ± 1,7	p = 0,774
Время, проведённое в открытых рукавах, с [Time spent in open arms, s]	66,6 ± 9,1	69,8 ± 15,0	p = 0,838
Процент времени, проведённого в открытых рукавах [Percent of time spent in open arms, %]	22,2 ± 3,0	23,2 ± 5,2	p = 0,595
Дистанция, пройденная в открытых рукавах, см [Distance covered in open arms, cm]	274,5 ± 39,3	324,8 ± 85,5	p = 0,902
Количество свешиваний [Number of head dipping]	9,5 ± 2,1	11,7 ± 2,4	p = 0,461
В. Характеристики реакции груминга [Characteristics of the grooming]			
Длительность груминга, с [Grooming duration, s]	13,0 ± 2,5	15,0 ± 4,28	p = 0,967
Латентный период груминга, с [Grooming latency, s]	55,2 ± 7,3	77,1 ± 18,0	p = 0,391
Количество актов груминга [Number of grooming acts]	4,7 ± 0,6	5,0 ± 0,7	p = 0,708
Длительность одного акта груминга, с [Duration of one act of grooming, s]	2,9 ± 0,6	3,1 ± 0,9	p = 0,967
С. Показатели двигательной и исследовательской активности [Characteristics of motor and exploratory behaviour]			
Количество стоек [Number of rearing]	15,3 ± 2,4	17,7 ± 2,3	p = 0,486
Количество стоек и свешиваний [Number of rearing and head dipping]	24,8 ± 2,5	29,2 ± 4,2	p = 0,346
Общая пройденная дистанция, см [Total distance traveled, cm]	1466,3 ± 112,7	1644,8 ± 247,5	p = 0,487
D. Показатели вегетативных реакций [Autonomic components of emotional reactions]			
Количество болюсов [The number of fecal boluses]	2,7 ± 0,3	0,8 ± 0,3*	p = 0,002
Количество уринаций [The number of urinations]	0,6 ± 0,2	0,1 ± 0,1*	p = 0,035

Примечания. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего (U-критерий Манна-Уитни). * p < 0,05.

[Note. Data are presented as mean ± standard error of the mean (Mann-Whitney U test), * p < 0.05].

В тесте Порсолта были обнаружены различия по ряду показателей. Анализ длительности и числа актов иммобилизации (периодов неподвижности) проводился за последние 4 минуты теста. Мыши TAAR1-KO показали статистически значимое увеличение длительности иммобилизации по сравнению с группой WT – 64,1 с против 30,5 с ($p = 0,042$) и увеличение количества актов неподвижности – $14,2 \pm 7,7$ против $5,7 \pm 3,8$ ($p = 0,001$). Оценка латентного периода первой иммобилизации (времени до возникновения первого отказа от активных действий) показала, что увеличение этого периода у группы TAAR1-KO по сравнению с мышами дикого типа – $77,8 \pm 25,3$ с против $47,7 \pm 38,3$ с не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,055$).

Результаты дополнительного анализа поминутной динамики (с 1 по 6-ю минуту) длительности и числа периодов неподвижности представлены на рис. 1. На 1-й минуте мыши группы TAAR1-KO достоверно меньше времени были неподвижны по сравнению с мышами WT. Начиная со 2-й минуты, когда мыши TAAR1-KO начинают демонстрировать отказ от активных попыток выбраться из цилиндра и переходят к пассивной иммобилизации, наблюдается систематическое превышение показателя длительности неподвижности над соответствующими показателями группы WT. Статистически достоверные различия по времени иммобилизации обнаруживались на 1-й минуте ($p = 0,021$) и теста Порсолта (рис. 1, а).

Что касается числа периодов неподвижности, то достоверно значимые отличия обнаруживались на 3-й ($p = 0,049$), на 5-й ($p = 0,013$) и 6-й минутах ($p = 0,002$) иммобилизации. Животные TAAR1-KO чаще оказывались в состоянии неподвижности по сравнению с мышами типа WT на последних минутах тестирования (рис. 1, б).

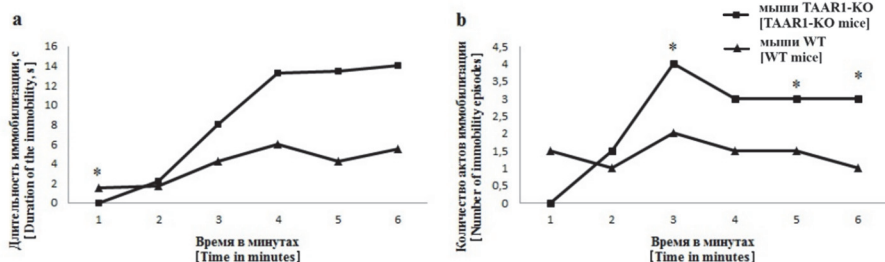


Рис. 1. Поминутная динамика длительности иммобилизации (а) и количества актов иммобилизации (б) в тесте Порсолта: а – достигаемый уровень значимости различий на 1-й минуте ($p = 0,021$); б – достигаемый уровень значимости различий на 3-й минуте ($p = 0,049$), на 5-й минуте ($p = 0,013$), на 6-й минуте ($p = 0,002$)

[Fig. 1. Per-minute duration of immobility (a) and number of immobility episodes (b) in the FST: а - achieved level of statistical significance at the 1st minute ($p = 0,021$); б - achieved level of statistical significance at the 3rd ($p = 0,049$), at the 5th minute ($p = 0,013$), at the 6th minute ($p = 0,002$)]

Проведенный эксперимент не выявил отличий между мышами TAAR1-KO и WT в тесте ПКЛ по всем основным показателям поведения: времени пребывания животного в открытых рукавах, пройденной дистанции, дистанции в открытых рукавах, по количеству заходов в открытые рукава, числу вертикальных стоек и свешиваний с открытых рукавов лабиринта, а также

по характеристике груминга. Однако мыши TAAR1–KO продемонстрировали значимое увеличение числа проявлений вегетативных реакций в тесте ПКЛ. Животные TAAR1–KO чаще демонстрировали уринацию и значительно превосходили мышей WT по количеству болтосов. Исходя из полученных данных, можно заключить, что мыши TAAR1–KO обнаруживают повышенную эмоциональную реактивность в условиях переменной стрессогенности при тестировании в ПКЛ.

Наши данные по двигательному и исследовательскому поведению и уровню тревожности совпадают с результатами работы T. Wolinsky et al., в которой также не было обнаружено различий между мышами TAAR1–KO и WT в тесте ПКЛ [15]. В работе И. Жукова с соавт. [19] при тестировании в ПКЛ молодых животных (возраст 14 недель) не было обнаружено отличий между группами TAAR1–KO и WT по времени, проведенному в открытых и закрытых рукавах, по числу свешиваний и по грумингу. В то же время было отмечено, что при старении у 45-недельных животных TAAR1–KO наблюдается повышение уровня тревожности по сравнению с группой WT [19]. При использовании других поведенческих тестов можно обнаружить различия между группами TAAR1–KO и WT. Так, в работе И. Жукова и соавт. в методике «открытое поле» авторами были обнаружены повышенная локомоторная активность и более частые стойки у мышей-нокаутов TAAR1–KO [17].

Хотя базовый уровень двигательной и исследовательской активности, а также уровень тревожности в условиях переменной стрессогенности был идентичен в обеих обследованных группах мышей, при варьировании условий тестирования или состояния животных (изменения, связанные со старением) начинают обнаруживаться определенные изменения в активности животных и уровне тревожности у мышей TAAR1–KO.

Повышенная эмоциональная реактивность, проявляемая мышами TAAR1–KO в тесте ПКЛ, показана нами впервые. Известно, что TAAR1 имеет широкое представительство в лимбических структурах головного мозга, ассоциированных с тревожностью, эмоциональной реактивностью и развитием стрессорного ответа организма. Помимо этого, целый ряд исследований указывает на то, что функциональная роль TAAR1 может быть связана с модуляцией моноаминергических медиаторных систем. Еще одно свидетельство измененной эмоциональной реактивности у мышей TAAR1–KO описывается в работе И. Жукова с соавт. [17], где было обнаружено значительное усиление агрессивного поведения при нокауте гена TAAR1 в тестах на доминирование в трубе и резидент–интродер. Интересно, что при этом не было отмечено различий по уровню тестостерона между мышами TAAR1–KO и WT.

Среди других отличий между группами TAAR1–KO и WT, которые следует упомянуть, отметим изменение параметров вызванных потенциалов, связанных с событиями. Отмечено, что при нокауте гена TAAR1 нарушается сенсорный гейтинг и стимул-специфическая адаптация [13, 14].

Тест Порсолта широко используется для поиска потенциальных антидепрессантов, поскольку большинство клинически эффективных антидепрес-

сантов уменьшает длительность иммобилизации. Дополнительный полезный параметр – латентный период иммобилизации, который в некоторых случаях позволяет увеличить чувствительность теста [24]. Под действием антидепрессантов время наступления первого эпизода неподвижности тоже увеличивается. Так, показано, что у мышей дезипрамин и флувоксамин в дозах, увеличивающих латентность иммобилизации, не влияют на длительность эпизодов неподвижности [25]. Возможно, что отказ от активной стратегии избегания стрессорной ситуации с переходом к пассивному поведению и депрессивноподобное поведение, связанное с продолжительной неподвижностью, опосредуются различными механизмами. Переход к пассивному поведению может отражать адаптивную стратегию преодоления стресса для сохранения энергии, а не отказ от попыток найти выход из ситуации [26, 27].

В нашей работе у мышей TAAR1-KO первые отказы от попыток выбраться из цилиндра наступают с заметным опозданием по сравнению с мышами WT. Это приводит к тому, что в первую минуту теста мыши WT превосходят по показателю длительности иммобилизации мышей TAAR1-KO. В дальнейшем, когда у мышей TAAR1-KO начинается демонстрация депрессивноподобного пассивного поведения, ситуация изменяется, и они начинают стабильно превышать показатели мышей WT по длительности и числу эпизодов иммобилизации в течение оставшегося времени теста. Несмотря на значительное количество фармакологических исследований, выполненных на материале мышей TAAR1-KO, имеющиеся в литературе поведенческие данные немногочисленны и неоднозначны, что не позволяет сделать окончательный вывод о предполагаемом вкладе TAAR1 в поведение. Настоящее исследование явилось попыткой прояснить некоторые аспекты поведения генетически модифицированных животных и получить первичные данные на модели депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания.

Таким образом, при анализе поведения мышей TAAR1-KO в тесте принудительного плавания Порсолта обнаружены значительные изменения, которые можно трактовать как усиление депрессивноподобного поведения (более выраженное «поведение отчаяния») в сочетании с более поздним наступлением смены стратегии поведения и отказом от активных попыток избавления. Эти результаты указывают на перспективность поиска возможных антидепрессивных средств среди веществ, воздействующих на рецептор TAAR1.

Выводы

1. В тесте ПКЛ не было обнаружено статистически достоверных различий по показателям тревожности, двигательной и исследовательской активности между мышами TAAR1-KO и WT.

2. При тестировании в ПКЛ значимые отличия были обнаружены по показателям, отражающим вегетативные реакции – количеству болюсов и уриаций.

3. В тесте принудительного плавания мыши TAAR1–КО показали статистически значимое увеличение длительности иммобилизации и увеличение количества актов неподвижности по сравнению с группой мышей WT.

Список источников

1. Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Berry M.D. Trace Amines and Their Receptors // *Pharmacological reviews*. 2018. Vol. 70, № 3. PP. 549–620. doi: 10.1124/pr.117.015305
2. Dedic N., Dworak H., Zeni C., Rutigliano G., Howes O.D. Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 24. Art. no. 13185. doi: 10.3390/ijms222413185
3. Correll C.U., Koblan K.S., Hopkins S.C., Li Y., Heather Dworak, Goldman R., Loebel A. Safety and effectiveness of ulotaront (SEP–363856) in schizophrenia: results of a 6–month, open–label extension study // *NPJ Schizophrenia*. 2021. Vol. 7, № 1. P. 63. doi: 10.1038/s41537–021–00190–z
4. Lindemann L., Meyer C.A., Jeanneau K., Bradaia A., Ozmen L., Bluethmann H., Bettler B., Wettstein J.G., Borroni E., Moreau J.L., Hoener M.C. Trace amine–associated receptor 1 modulates dopaminergic activity // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008. Vol. 324. PP. 948–956. doi: 10.1124/jpet.107.132647
5. Berry M.D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Shahid M. Pharmacology of human trace amine–associated receptors: therapeutic opportunities and challenges // *Pharmacology and Therapeutics*. 2017. Vol. 180. PP. 161–180. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.002
6. di Cara B., Maggio R., Aloisi G., Rivet J.M., Lundius E.G., Yoshitake T., Svenningsson P., Brocco M., Gobert A., de Groote L., Cistarelli L., Veiga S., de Montrion C.D., Rodriguez M., Galizzi J.P., Lockhart B.P., Cogé F., Boutin J.A., Vayer P., Verdouw P.M., Groenink L., Millan M.J. Genetic deletion of trace amine 1 receptors reveals their role in auto–inhibiting the actions of ecstasy (MDMA) // *Journal of Neuroscience*. 2011. Vol. 31, № 47. PP. 16928–16940. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2502–11.2011
7. Espinoza S., Lignani G., Caffino L., Maggi S., Sukhanov I., Leo D., Mus L., Emanuele M., Ronzitti G., Harmeier A., Medrihan L., Sotnikova T.D., Chiergatti E., Hoener M.C., Benfenati F., Tucci V., Fumagalli F., Gainetdinov R.R. TAAR1 Modulates Cortical Glutamate NMDA Receptor Function // *Neuropsychopharmacology*. 2015. Vol. 40, № 9. PP. 2217–2227. doi: 10.1038/npp.2015.65
8. Liu J., Wu R., Li J.X. TAAR1 and Psychostimulant Addiction // *Cellular and molecular neurobiology*. 2020. Vol. 40, № 2. PP. 229–238. doi: 10.1007/s10571–020–00792–8
9. Leo D., Targa G., Espinoza S., Villers A., Gainetdinov R.R., Ris L. Trace Amine Associate Receptor 1 (TAAR1) as a New Target for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 14. Art. no. 7811. doi: 10.3390/ijms23147811
10. Mantas I., Millan M.J., Di Cara B., Groenink L., Veiga S., Cistarelli L., Brocco M., Bertrand M., Svenningsson P., Zhang X. Trace Amine–Associated Receptor 1 Contributes to Diverse Functional Actions of O–Phenyl–Iodotyramine in Mice but Not to the Effects of Monoamine–Based Antidepressants // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 16. Art. no. 8907. doi: 10.3390/ijms22168907
11. Aleksandrov A.A., Knyazeva V.M., Volnova A.B., Dmitrieva E.S., Polyakova N.V., Gainetdinov R.R. Trace Amine–Associated Receptor 1 Agonist Modulates Mismatch Negativity–Like Responses in Mice // *Frontiers in pharmacology*. 2019. Vol. 10, № 470. doi: 10.3389/fphar.2019.00470
12. Aleksandrov A.A., Dmitrieva E.S., Volnova A.B., Gainetdinov R.R., Polyakova N.V. Effect of trace amine–associated receptor 1 agonist RO5263397 on sensory gating in mice // *Neuroreport*. 2019. Vol. 30, № 15. PP. 1004–1007. doi: 10.1097/WNR.0000000000001313

13. Александров А.А., Дмитриева Е.С., Князева В.М., Симон Ю.А., Полякова Н.В., Станкевич Л.Н., Александров А.Ю. Сенсорный гейтинг у мышей нокаутных по гену рецептора следовых аминов первого типа (TAAR1) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2022. Вып. 58, № 4. С. 291–297.
14. Князева В.М., Дмитриева Е.С., Полякова Н.В., Симон Ю.А., Станкевич Л.Н., Александров А.Ю. Александров А.А. Нарушение стимул-специфической адаптации у мышей, нокаутных по гену рецептора следовых аминов 1-го типа (TAAR1) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2022. Вып. 58, № 3. С. 232–239.
15. Wolinsky T.D., Swanson C.J., Smith K.E., Zhong H., Borowsky B., Seeman P., Branchek T., Gerald C.P. The Trace Amine 1 receptor knockout mouse: an animal model with relevance to schizophrenia. // *Genes, Brain and Behavior*. 2007. Vol. 6, № 7. PP. 628–639. doi: 10.1111/j.1601–183X.2006.00292.x
16. Schwartz M.D., Black S.W., Fisher S.P., Palmerston J.B., Morairty S.R., Hoener M.C., Kilduff T.S. Trace Amine–Associated Receptor 1 Regulates Wakefulness and EEG Spectral Composition // *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42, № 6. PP. 1305–1314. doi: 10.1038/npp.2016.216
17. Zhukov I.S., Karpova I.V., Krotova N.A., Tissen I.Y., Demin K.A., Shabanov P.D., Budygin E.A., Kalueff A.V., Gainetdinov R.R. Enhanced Aggression, Reduced Self–Grooming Behavior and Altered 5–HT Regulation in the Frontal Cortex in Mice Lacking Trace Amine–Associated Receptor 1 (TAAR1) // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 22. PP. Art. no. 14066. doi: 10.3390/ijms232214066
18. Zhukov I.S., Ptukha M.A., Zolotoverkhaja E.A., Sinitca E.L., Tissen I.Y., Karpova I.V., Volnova A.B., Gainetdinov R.R. Evaluation of Approach to a Conspecific and Blood Biochemical Parameters in TAAR1 Knockout Mice // *Brain Sciences*. 2022. Vol. 12, № 5. Art. no. 614. doi: 10.3390/brainsci12050614
19. Zhukov I.S., Kubarskaya L.G., Tissen I.Y., Kozlova A.A., Dagayev S.G., Kashuro VA, Vlasova O.L., Sinitca E.L., Karpova I.V., Gainetdinov R.R. Minimal Age–Related Alterations in Behavioral and Hematological Parameters in Trace Amine–Associated Receptor 1 (TAAR1) Knockout Mice // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2020. Vol. 40, № 2. PP. 273–282. doi: 10.1007/s10571–019–00721–4
20. Apryatin S.A., Zhukov I.S., Zolotoverkhaja E.A., Kuvarzin S.R., Khunagov T.A., Ushmugina S.V., Klimenko V.M. Protein Metabolism Changes and Alterations in Behavior of Trace Amine–Associated Receptor 1 Knockout Mice Fed a High–Fructose Diet // *Neurology International*. 2023. Vol. 15, № 1. PP. 339–351. doi: 10.3390/neurolint15010022
21. Charan J., Kantharia N.D. How to calculate sample size in animal studies? // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013. Vol. 4, № 4. PP. 303–306. doi: 10.4103/0976–500X.11972
22. Shoji H., Miyakawa T. Age–related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program // *Neuropsychopharmacology reports*. 2019. Vol. 39, № 2. PP. 100–118. doi: 10.1002/npr2.12052
23. Can A., Dao D.T., Arad M., Terrillion C.E., Piantadosi S.C., Gould T.D. The mouse forced swim test // *Journal of Visualized Experiments*. 2012. Vol. 59. Art. no. e3638. doi: 10.3791/3638
24. Castagné V., Porsolt R.D., Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant–like activity in the behavioral despair test in the mouse // *European journal of pharmacology*. 2009. Vol. 616, № 1–3. PP. 128–33. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.018
25. Koek W., Sandoval T.L., Daws L.C. Effects of the antidepressants desipramine and fluvoxamine on latency to immobility and duration of immobility in the forced swim test in adult male C57BL/6J mice // *Behavioural pharmacology*. 2018. Vol. 29, № 5. PP. 453–456. doi: 10.1097/FBP.0000000000000371
26. Commons K.G., Cholanians A.B., Babb J.A., Ehlinger D.G. The Rodent Forced Swim Test Measures Stress–Coping Strategy, Not Depression–like Behavior // *ACS chemical neuroscience*. 2017. Vol. 8. PP. 955–960. doi: 10.1021/acchemneuro.7b00042

27. de Kloet E.R., Molendijk M.L. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism // *Neural Plasticity*. 2016. Vol. 2016, 6503162. doi: 10.1155/2016/6503162

References

1. Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD. Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):549-620. doi: 10.1124/pr.117.015305
2. Dedic N, Dworak H, Zeni C, Rutigliano G, Howes OD. Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13185. doi: 10.3390/ijms222413185
3. Correll CU, Koblak KS, Hopkins SC, Li Y, Heather Dworak, Goldman R, Loebel A. Safety and effectiveness of ulotaront (SEP-363856) in schizophrenia: results of a 6-month, open-label extension study. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):63. doi: 10.1038/s41537-021-00190-z
4. Lindemann L, Meyer CA, Jeanneau K, Bradaia A, Ozmen L, Bluethmann H, Bettler B, Wettstein J.G, Borroni E, Moreau JL, Hoener MC. Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2008;324:948-956. doi: 10.1124/jpet.107.132647
5. Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol. Ther*. 2017;180:161-180. doi: 10.1016/j.pharmthera.07.002
6. di Cara B, Maggio R, Aloisi G, Rivet JM, Lundius EG, Yoshitake T, Svenningsson P, Brocco M, Gobert A, de Groote L, Cistarelli L, Veiga S, de Montron CD, Rodriguez M, Galizzi JP, Lockhart BP, Cogé F, Boutin JA, Vayer P, Verdouw PM, Groenink L, Millan MJ. Genetic deletion of trace amine 1 receptors reveals their role in auto-inhibiting the actions of ecstasy (MDMA). *J. Neurosci*. 2011;31(47):16928-16940. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2502-11.2011
7. Espinoza S, Lignani G, Caffino L, Maggi S, Sukhanov I, Leo D, Mus L, Emanuele M, Ronzitti G, Harmeyer A, Medrihan L, Sotnikova TD, Chieragatti E, Hoener MC, Benfenati F, Tucci V, Fumagalli F, Gainetdinov RR. TAAR1 Modulates Cortical Glutamate NMDA Receptor Function. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(9):2217-2227. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.65>
8. Liu J, Wu R, Li JX TAAR1 and Psychostimulant Addiction. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(2):229-238. doi: 10.1007/s10571-020-00792-8
9. Leo D, Targa G, Espinoza S, Villers A, Gainetdinov RR, Ris L. Trace Amine Associate Receptor 1 (TAAR1) as a New Target for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7811. doi: 10.3390/ijms23147811
10. Mantas I, Millan MJ, Di Cara B, Groenink L, Veiga S, Cistarelli L, Brocco M, Bertrand M, Svenningsson P, Zhang X. Trace Amine-Associated Receptor 1 Contributes to Diverse Functional Actions of O-Phenyl-Iodotyramine in Mice but Not to the Effects of Monoamine-Based Antidepressants. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8907. doi: 10.3390/ijms22168907
11. Aleksandrov AA, Knyazeva VM, Volnova AB, Dmitrieva ES, Polyakova NV, Gainetdinov RR. Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonist Modulates Mismatch Negativity-Like Responses in Mice. *Front Pharmacol*. 2019;10:470. doi: 10.3389/fphar.00470
12. Aleksandrov AA, Dmitrieva ES, Volnova AB, Gainetdinov RR, Polyakova NV. Effect of trace amine-associated receptor 1 agonist RO5263397 on sensory gating in mice. *NeuroReport*. 2019;30(15):1004-1007. doi: 10.1097/WNR.0000000000001313
13. Aleksandrov AA, Dmitrieva ES, Knyazeva VM, Simon YA, Polyakova NV, Stankevich LN, Aleksandrov AY. Sensory Gating in TAAR1 Knockout Mice. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2022;58(4):979-985. In Russian, English summary
14. Knyazeva VM, Dmitrieva ES, Polyakova NV, Simon YA, Stankevich LN, Aleksandrov AY, Aleksandrov AA. Stimulus Specific Adaptation Is Affected in Trace Amine-

- Associated Receptor 1 (TAAR1) Knockout Mice. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2022;58(3):692-699. In Russian, English summary
15. Wolinsky TD, Swanson CJ, Smith KE, Zhong H, Borowsky B, Seeman P, Branchek T, Gerald CP. The Trace Amine 1 receptor knockout mouse: an animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain. Behav.* 2007;6(7):628-639. doi: 10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x
 16. Schwartz MD, Black SW, Fisher SP, Palmerston JB, Morairty SR, Hoener MC, Kilduff TS. Trace Amine-Associated Receptor 1 Regulates Wakefulness and EEG Spectral Composition. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(6):1305-1314. doi: 10.1038/npp.2016.216
 17. Zhukov IS, Karpova IV, Krotova NA, Tissen IY, Demin KA, Shabanov PD, Budygin EA, Kalueff AV, Gainetdinov RR. Enhanced Aggression, Reduced Self-Grooming Behavior and Altered 5-HT Regulation in the Frontal Cortex in Mice Lacking Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1). *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):14066. doi: 10.3390/ijms232214066
 18. Zhukov IS, Ptukha MA, Zolotoverkhaja EA, Sinitca EL, Tissen IY, Karpova IV, Volnova AB, Gainetdinov RR. Evaluation of Approach to a Conspecific and Blood Biochemical Parameters in TAAR1 Knockout Mice. *Brain Sci.* 2022;12(5):614. doi: 10.3390/brainsci12050614
 19. Zhukov IS, Kubarskaya LG, Tissen IY, Kozlova AA, Dagayev SG, Kashuro VA, Vlasova OL, Sinitca EL, Karpova IV, Gainetdinov RR. Minimal Age-Related Alterations in Behavioral and Hematological Parameters in Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) Knockout Mice. *Cell Mol. Neurobiol.* 2020;40(2):273-282. doi: 10.1007/s10571-019-00721-4
 20. Apryatin SA, Zhukov IS, Zolotoverkhaya EA, Kuvarzin SR, Khunagov TA, Ushmugina SV, Klimenko VM. Protein Metabolism Changes and Alterations in Behavior of Trace Amine-Associated Receptor 1 Knockout Mice Fed a High-Fructose Diet. *Neurol. Int.* 2023;15(1):339-351. doi: 10.3390/neurolint15010022
 21. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2013; 4(4):303-306. doi: 10.4103/0976-500X.11972
 22. Shoji H, Miyakawa T. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2019;39(2):100-118. doi: 10.1002/npr2.12052
 23. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced swim test. *J Vis Exp.* 2012;59:e3638. doi: 10.3791/3638
 24. Castagné V, Porsolt RD, Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *Eur J Pharmacol.* 2009;616(1-3):128-33. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.018
 25. Koek W, Sandoval TL, Daws LC. Effects of the antidepressants desipramine and fluvoxamine on latency to immobility and duration of immobility in the forced swim test in adult male C57BL/6J mice. *Behav Pharmacol.* 2018;29(5):453-456. doi: 10.1097/FBP.0000000000000371
 26. Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, Ehlinger DG. The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:955-960. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00042
 27. de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural. Plasticity.* 2016;2016:6503162. doi: 10.1155/2016/6503162

Информация об авторах:

Симон Юлия Александровна, ассистент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0414-4995>

E-mail: y.simon@spbu.ru

Виноградова Екатерина Павловна, канд. биол. наук, доцент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>

E-mail: e.vinogradova@spbu.ru

Козырева Анна Владимировна, студентка кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

E-mail: st096320@student.spbu.ru

Александров Антон Юрьевич, канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5398-5526>

E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru

Князева Вероника Михайловна, канд. биол. наук, н.с. кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8587-0712>

E-mail: v.m.knyazeva@spbu.ru

Станкевич Людмила Николаевна, канд. биол. наук, с.н.с., доцент, доцент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6197-3266>

E-mail: l.stankevich@spbu.ru

Маркина Алиса Александровна, инженер-исследователь лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1844-5766>

E-mail: st064838@student.spbu.ru

Иоффе Вероника Станиславовна, директор вивария Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

E-mail: v.ioffe@spbu.ru

Александров Александр Алексеевич, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0129-9038>

E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Yulia A. Simon, assistant, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0414-4995>

E-mail: y.simon@spbu.ru

Ekaterina P. Vinogradova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof. Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>

E-mail: e.vinogradova@spbu.ru

Anna V. Kozyreva, Student, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

E-mail: st096320@student.spbu.ru

Anton Y. Aleksandrov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5398-5526>

E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru

Veronika M. Knyazeva, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8587-0712>

E-mail: v.m.knyazeva@spbu.ru

Ludmila N. Stankevich, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Docent, Assoc. Prof., Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6197-3266>

E-mail: l.stankevich@spbu.ru

Alice A. Markina, Research engineer, Institute of Translational Biomedicine and Saint Petersburg University Hospital, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1844-5766>

E-mail: st064838@student.spbu.ru

Veronika S. Ioffe, Director of the Vivarium of the Institute of Translational Biomedicine and Saint Petersburg University Hospital, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

E-mail: v.ioffe@spbu.ru

Aleksander A. Aleksandrov, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University (St Petersburg, Russian Federation).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0129-9038>

E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru

The Authors declare no conflict of interest.

*Статья поступила в редакцию 22.09.2023;
одобрена после рецензирования 16.04.2024; принята к публикации 28.12.2024.*

*The article was submitted 22.09.2023;
approved after reviewing 16.04.2024; accepted for publication 28.12.2024.*