

Статья принята в печать в журнал «Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии» 20 ноября 2021 года, главным редактором, профессором, д.м.н. П.Д. Шабановым.

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

**2021 г. Г.О. Маслов^{3,5}, Т.О. Колесникова³,
К.Н. Забегалов³, А.В. Калуев^{1,3,4,5,6,7,8}***

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

³Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия

*⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия*

⁵Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

⁶Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

⁷Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

⁸Московский физико-технический институт, Москва, Россия

** avkalueff@gmail.com*

Поступила в редакцию xx.xx.2021 г.

После доработки xx.xx.2021 г.

Принята к публикации xx.xx.2021 г.

Аннотация

Делирий представляет собой психиатрический синдром, характеризующийся острым нарушением внимания, восприятия и ориентации в пространстве. Однако механизмы и факторы его возникновения остаются малоизучены. Для их понимания важную роль играют модели этого синдрома на лабораторных животных, в частности, на грызунах. В то же время, определенные перспективы в данной области имеет и новый модельный организм - зебраданио. Существующие протоколы поведенческих тестов для зебраданио

позволяют оценивать изменения в их поведении и когнитивных функциях под действием делириогенных препаратов и других экспериментальных факторов.

Abstract

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

Ключевые слова: Зебраданио, делирий, экспериментальные модели.

Keywords: Zebrafish, delirium, experimental models.

Введение

Делирий (delirium) представляет собой острое психическое расстройство, характеризующееся ухудшением внимания и ориентации в пространстве на фоне резкой декомпенсации мозговой функции (1) (Табл. 1). Делирий является важной медицинской проблемой общества, и на его лечение уходит около 200 миллионов долларов в год в ведущих странах Европы (2). Ранее описываемый как «помрачение сознания», делирий характеризуется изменением сознания как на уровне контекста (время, место), так и по силе возбуждения (гипер-, гипо-активность) центральной нервной системы (ЦНС) (3). По одним классификациям психиатрических болезней, например DSM-5, основными признаками делирия являются быстро развивающиеся нарушения внимания, сопровождающиеся нарушением когнитивных функций – памяти, ориентации, языка и восприятия образов и пространства (4). По другим классификациям, например МКБ-11, делирий объединен в группу нейрокогнитивных расстройств (вместе с умеренными когнитивными расстройствами, амнезией и деменцией), а его признаками являются нарушения внимания, ориентации в пространстве и сознания (1). Среди дополнительных

клинических признаков делирия отмечаются также моторное возбуждение, расстройство мышления и нарушение режима сон-бодрствование (Табл. 1).

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

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

Зебраданио как модельный организм в нейробиологии делирия

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

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

Антипсихотик флуфеназин уменьшает скорость плавания личинок зебраданио при концентрациях 0.98 и 1.57 нМ. (14). Таким образом, нейролептики способны вызывать поведенческие паттерны, похожие на делирий, или же симулировать отдельные признаки делирия, такие как нарушение внимания, памяти или двигательной активности.

Рыбы, которым предъявляют морфин, показывают уменьшенный фризинг, а также ослабленную реакцию и ответ на фактор страха. Это можно трактовать как гипоактивную фазу делирия (15). Делириантный галлюциноген атропин в дозе 90 мг/л усиливает локомоторную активность (пройденную дистанцию и скорость), а скополамин (м-холинолитик) в концентрации 120 мг/л вызывает уменьшение скорости плавания, числа заходов в верхнюю часть аквариума и скорости плавания, что свидетельствует о гиполокомоции (16). Лоразепам (анксиолитик) увеличивает у личинок зебраданио количество входов в темную часть аквариума и время, проведенное в темной части аквариума в тесте черно-белой камеры. При этом лоразепам не влияет на общую локомоторную активность (17).

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

При отмене предъявления морфина у зебраданио наблюдается анксиогенный эффект: увеличивается время фризинга, уменьшается время, проведенное в верхней части

аквариума, а также увеличивается латентность входа в верхнюю часть (20). Отмена диазепама также вызывает анксиогенный ответ: увеличивается количество эрратических движений, уменьшается количество проведенного времени и количество заходов в верхнюю часть аквариума (21), напоминая тревожность – частый сопутствующий клинический синдром делирия (Табл. 1).

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

Заключение

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

В то же время, ни один модельный организм не способен в полной мере воспроизвести человеческий организм, что накладывает ряд серьезных ограничений на использование животных для моделирования заболеваний ЦНС, в т.ч. делирия. Несмотря на это, зебраданио обладает большим потенциалом для изучения патогенеза клинического делирия и доклинических исследований новых препаратов для лечения данного состояния. Чувствительность к большинству классов фармакологических препаратов, присутствие основных нейромедиаторных систем, легко интерпретируемые поведенческие фенотипы и наличие большого количества мутантных линий делают

данный модельный организм незаменимым в нейробиологических и трансляционных исследованиях. Поскольку клинический делирий является очень гетерогенным состоянием, фармакологические модели данного заболевания с использованием зебраданио представляют собой перспективное направление для изучения патогенеза ЦНС. Схожесть тревожных фенотипов, когнитивных нарушений, а также нарушений памяти и ориентации в пространстве в экспериментальных моделях на зебраданио с человеком позволяет изучать данные патологии в контексте делирий-подобных состояний, а также подбирать и транслировать в клиническую практику эффективные методы лечения данных патологий.

Таблица 1. Основные клинические симптомы делирия

Table 1. Major clinical symptoms of human delirium

Симптомы	Детали	Литература
Основные		
Нарушение внимания	Трудности в фокусировке, удержании/переносе внимания	(25)
Когнитивные нарушения	Нарушения памяти, помрачение сознания, дезориентация в пространстве* и нарушение восприятия образов, в том числе - галлюцинации визуального, слухового и тактильного характера**	(25) (1, 4, 25)
Нарушение восприятия	Образы, в том числе - галлюцинации визуального, слухового и тактильного характера**	
Нарушение языка	Проблемы с речью	(26)
Дополнительные		
Необычное поведение	Нехарактерные для ситуации действия и поступки (см. дополнительные симптомы ниже)	(1, 4)
Нарушение локомоции	Гипер- или гипоактивность	(1, 4)
Нарушение цикла сон-бодрствование	Ухудшение сна, в том числе - в продромальном периоде (за 2-3 дня)***	(1, 4)
Сопутствующие		(1, 4)
Агрессия	Повышенная агрессия и аутодеструктивное поведение	(27, 28)
Тревога	Страхи, тревожность и/или паранойя	(28)
Депрессия и апатия	Апатия и бездействие****	(28)
Резкая и частая смена настроения	Например, агрессия и гиперактивность часто сменяются радостью или грустью	
Ажитация	Двигательное и эмоциональное возбуждение*****, а также раздражительность и эйфория	(28)

*Нарушения развиваются в течение часов, реже – дней

**Сила, частота и тематика галлюцинаций сильно варьируют

*** Делирий ослабевает днем, а ночью происходит гиперактивность и возобновление симптомов

****Симптомы встречаются существенно реже при делирии

*****Часто сопровождается чувством страха и беспокойства

Таблица 2. Отдельные нейроактивные вещества, способные вызвать фармакогенный делирий (5, 9, 29, 30)

Table 2. Selected neuroactive drugs able to cause pharmacogenic delirium (5, 9, 29, 30)

Классы	Препараты
Антипсихотики	клозапил, галоперидол, флуфеназин, тиоридазин
Опиаты	фентанил, меперидин, морфин, преднизон
Антиаритмики	лидокаин, амиодарон
Противосудорожные	фенитоин, ламотриджин, прегабалин
Антидепрессанты	дезипрамин, флуоксетин, бупропион, кломипрамин
Агонисты дофаминовых рецепторов	амантадин, бромокриптин
Бензодиазепины	лоразепам, диазепам
Нестероидные противовоспалительные препараты	диклофенак, ибупрофен, кетопрофен
Блокаторы кальциевых каналов	нифедипин, верапамил
Бета-адреноблокаторы	атенолол, метопролол
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	циметидин, ранитидин
Антихолинергические препараты	атропин, скополамин

Таблица 3. Основные факторы, вызывающие делирий у человека (31)

Table 3. Major factors evoking clinical delirium (31)

Факторы	Особенности
Нейродегенерация	Нарушение когнитивных функций вследствие старения
Когнитивные расстройства	Аномалии мозговых функций вследствие болезни*
Прием препаратов	Особенно влияющих на дофамин- и холинергическую системы
Недосыпание	Общий усугубляющий фактор
Гипоксия и аноксия	Факторы декомпенсации когнитивных функций
Нарушения метаболизма ЦНС	Частичная декомпенсация мозговых функций
Наркотики и алкоголь	Декомпенсация мозговых функций

*например, Паркинсона и Альцгеймера, а также эпилепсии

Благодарности: Работа поддержана Госзаданием (проект 73026081) Санкт-Петербургскому Государственному Университету. Работа Г.О.М., К.Н.З. и Т.О.К. поддержана УРФУ и НТУ “Сириус”.

Литература

1. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):634-42.

2. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-22.
3. van den Boogaard M, Slooter AJC. Delirium in critically ill patients: current knowledge and future perspectives. *BJA Educ*. 2019;19(12):398-404.
4. European Delirium A, American Delirium S. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*. 2014;12:141.
5. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
6. Pereverzev AP, Ostroumova OD, Isaev RI, Tkacheva ON, Kotovskaya YV. [Drug-induced delirium in elderly and senile patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(7):120-7.
7. Setters B, Solberg LM. Delirium. *Prim Care*. 2017;44(3):541-59.
8. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry*. 2007;18(72 Pt 4):459-69.
9. Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics*. 1992;33(4):404-15.
10. Velagapudi R, Subramaniyan S, Xiong C, Porkka F, Rodriguiz RM, Wetsel WC, et al. Orthopedic Surgery Triggers Attention Deficits in a Delirium-Like Mouse Model. *Front Immunol*. 2019;10:2675.
11. Viana J, Wildman N, Hannon E, Farbos A, Neill PO, Moore K, et al. Clozapine-induced transcriptional changes in the zebrafish brain. *NPJ Schizophr*. 2020;6(1):3.
12. Wang G, Zhang G, Li Z, Fawcett CH, Coble M, Sosa MX, et al. Abnormal Behavior of Zebrafish Mutant in Dopamine Transporter Is Rescued by Clozapine. *iScience*. 2019;17:325-33.
13. Bruni G, Rennekamp AJ, Velenich A, McCarroll M, Gendele L, Fertsch E, et al. Zebrafish behavioral profiling identifies multitarget antipsychotic-like compounds. *Nat Chem Biol*. 2016;12(7):559-66.
14. Giacomini NJ, Rose B, Kobayashi K, Guo S. Antipsychotics produce locomotor impairment in larval zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2006;28(2):245-50.
15. Sivalingam M, Ogawa S, Parhar IS. Habenula kisspeptin retrieves morphine impaired fear memory in zebrafish. *Sci Rep*. 2020;10(1):19569.
16. Volgin AD, Yakovlev OA, Demin KA, Alekseeva PA, Kalueff AV. Acute behavioral effects of deliriant hallucinogens atropine and scopolamine in adult zebrafish. *Behav Brain Res*. 2019;359:274-80.
17. Chen F, Chen S, Liu S, Zhang C, Peng G. Effects of lorazepam and WAY-200070 in larval zebrafish light/dark choice test. *Neuropharmacology*. 2015;95:226-33.
18. da Silva Chaves SN, Felicio GR, Costa BPD, de Oliveira WEA, Lima-Maximino MG, Siqueira Silva DH, et al. Behavioral and biochemical effects of ethanol withdrawal in zebrafish. *Pharmacol Biochem Behav*. 2018;169:48-58.
19. Krook JT, Duperreault E, Newton D, Ross MS, Hamilton TJ. Repeated ethanol exposure increases anxiety-like behaviour in zebrafish during withdrawal. *PeerJ*. 2019;7:e6551.

20. Khor BS, Jamil MF, Adenan MI, Shu-Chien AC. Mitragynine attenuates withdrawal syndrome in morphine-withdrawn zebrafish. *PLoS One*. 2011;6(12):e28340.
21. Cachat J, Canavello P, Elegante M, Bartels B, Hart P, Bergner C, et al. Modeling withdrawal syndrome in zebrafish. *Behav Brain Res*. 2010;208(2):371-6.
22. Kim YH, Lee Y, Kim D, Jung MW, Lee CJ. Scopolamine-induced learning impairment reversed by physostigmine in zebrafish. *Neurosci Res*. 2010;67(2):156-61.
23. Franscescon F, Muller TE, Bertoncello KT, Rosemberg DB. Neuroprotective role of taurine on MK-801-induced memory impairment and hyperlocomotion in zebrafish. *Neurochem Int*. 2020;135:104710.
24. Zakhary SM, Ayubcha D, Ansari F, Kamran K, Karim M, Leheste JR, et al. A behavioral and molecular analysis of ketamine in zebrafish. *Synapse*. 2011;65(2):160-7.
25. Flaherty JH, Yue J, Rudolph JL. Dissecting Delirium: Phenotypes, Consequences, Screening, Diagnosis, Prevention, Treatment, and Program Implementation. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):393-413.
26. uk EDAddua, Society AD. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC medicine*. 2014;12:1-4.
27. Gaertner J, Eychmueller S, Leyhe T, Bueche D, Savaskan E, Schlogl M. Benzodiazepines and/or neuroleptics for the treatment of delirium in palliative care?-a critical appraisal of recent randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2019;8(4):504-15.
28. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157-65.
29. van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(3):138-45; discussion 57-8.
30. Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics*. 1994;35(4):374-91.
31. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24(4):657-722, vii.