

Всероссийская конференция «Достижения и перспективы фундаментальной физиологии: к столетию кафедры физиологии человека и животных МГУ»: сборник материалов / [Под редакцией Д.В. Абрамочкина, О.П. Пустовит]. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2024 г., стр. 39.

Москва, 29-30 ноября 2024 г.

БАТАРЕЯ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ПОИСКА И ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРОКОГНИТИВНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Н.А. Бондаренко

ООО «НПК Открытая наука», Москва

Одним из основных симптомов шизофрении является нарушение когнитивных функций. Отсутствие клинически эффективных прокогнитивных нейролептиков делает невозможным поиск новых соединений по принципу «я такой же». Поэтому для разработки новых молекул актуальным является использование тестов для выявления и изучения механизма действия прокогнитивных нейролептиков в доклинических исследованиях.

Один из таких тестов был разработан нами ранее [2]. В нем для индукции модельной психотоподобной патологии у крыс использовали коммерческий препарат л-ДОФА МАДОПАР-125 (МАДО), увеличивающий пресинаптические уровни дофамина. Когнитивный дефицит у крыс, получивших МАДО, обнаруживали в поведенческом тесте «экстраполяционное извлечение» (ТЭИ). МАДО нарушал способность к подныриванию у наивных крыс при первой экспозиции к ТЭИ (ТЭИ1) [4], а также и у минимально обученных животных при втором помещении в ТЭИ (ТЭИ2). Нейролептики, лишённые прокогнитивных свойств (галоперидол, трифлуоперазин), предупреждали нарушение подныривания и в ТЭИ2, и в ТЭИ1 [2], [4]. Сульпирид, тиаприд, и дилепт, положительно влияющие на когнитивные функции больных шизофренией, предупреждали развитие данной патологии только в ТЭИ2 [2], [5]. Настоящая работа посвящена изучению причин выявленных различий эффектов нейролептиков с разным типом действия. В ней мы опирались на современную влиятельную гипотезу, предполагающую, что обучение сопровождается субъективным «упрощением» среды. Как следствие, обученный субъект игнорирует признаки среды, не предсказывающие получение подкрепления [1].

В соответствие с данной гипотезой можно предположить, что обучение крыс подныриванию в ТЭИ будет способствовать снижению их внимания к стимулам-индукторам конкурирующего с подныриванием прыжкового поведения. Дофамин зависимые механизмы подныривания у таких животных будут сходными с механизмами подныривания у крыс в среде, конструктивно лишённой стимула-индуктора прыжкового поведения.

Проведенные эксперименты показали следующее.

Прыжковое поведение в ТЭИ1 определяется высотой цилиндра. Если животные могут дотянуться и ощупать вибриссами верхний край цилиндра, 100% крыс отказываются от подныривания и вспрыгивают на этот край.

Обучение крыс подныриванию в ТЭИ сопровождается достоверным ослаблением прыжкового поведения. Это можно расценивать как симптом снижения внимания животных к высоте цилиндра вследствие «субъективного» упрощения среды.

В «конструктивно» простой среде цилиндр заменен на перевернутый вверх дном «стакан» (тест ТЭИ1-Ст). Крысы, накрытые «стаканом», обнаруживают вибриссами доньшко стакана у себя над головой и сразу совершают подныривание без попыток выпрыгивания. Такое поведения сходно с поведением обученных крыс в ТЭИ [3].

Избирательный D2-блокатор сульпирид (16 мг/кг, в.б.) предупреждает нарушение подныривания у крыс, получивших МАДО, только в «субъективно» и «конструктивно» простых средах. Он не влияет на поведение животных в «сложной» среде. Эффект избирательного D2 блокатора галоперидола (0.1 мг/кг, в.б) проявляется во всех типах сред.

Т.о., когнитивные факторы («субъективное» и «конструктивное» упрощение среды) модулировали только эффект сульпирида, но не галоперидола. Это согласуется с данными о различии нейрональных и структурных мишеней изученных нейрорептиков. Полученные результаты демонстрируют возможность использования батареи тестов (ТЭИ1, ТЭИ2, ТЭИ1-Ст) в доклинических исследованиях для поиска веществ, предположительно способных улучшать когнитивные функции больных шизофренией, а также изучения механизмов их действия.

[1] Niv Y. Learning task-state representations. *Nat Neurosci.* 2019. 22(10):1544-1553. doi: 10.1038/s41593-019-0470-8.

[2] Бондаренко Н.А. Избирательное влияние нейрорептиков на дофаминзависимое нарушение поведения крыс в тесте экстраполяционного избавления // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1990. № 11:506–509.

[3] Бондаренко Н.А. Изучение возможности формирования целенаправленного поведения у крыс с «одной пробы» в тесте «Экстраполяционное избавление». *Эволюционная и сравнительная психология в России: традиции и перспективы.* Под ред. А.Н. Харитоновой. М.: Институт психологии РАН, 2013; 122–30.

[4] Бондаренко Н.А. Нарушение поведения крыс, вызванное мадопаром и его фармакологическая коррекция // *Фармакология и токсикология*, 1985, 4:31-34.

[5] Бондаренко Н.А., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Дурнев А.Д. Новая трансляционная модель когнитивного дефицита при шизофрении. *Молекулярная медицина*, 2017; 15 (5): 58-64.