

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ У МЫШЕЙ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *DISC1*

© 2019 г. Н. Д. Чижова^{1*}, Т. В. Липина², Т. Г. Амстиславская^{1,2}

*E-mail: chnadezhda1995@gmail.com

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия;

²ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 28.03.2019

Шизофрения является многофакторным заболеванием, патогенез которого на фоне иммунной дисфункции складывается из сложного взаимодействия генетических особенностей организма и факторов среды. Для большего соответствия имеющейся экспериментальной модели шизофрении (мышь *DISC1-L100P*) тому генетическому разнообразию психопатологии, что наблюдается у людей, нами получены и исследованы животные, сочетающие в себе различающиеся мутантные аллели гена *DISC1* (*Disrupted-in-Schizophrenia-1*). Целью настоящей работы было изучение фенотипических особенностей проявления эмоционального, социального и когнитивного поведения у мышей, несущих сразу две мутации в гене *DISC1-L100P/Q31L* и их сопоставление со спектром про- и противовоспалительных цитокинов в структурах мозга мышей *DISC1-L100P*. Самцы *DISC1-L100P/Q31L*, в отличие от самок, демонстрировали более выраженный дефицит претимпульного торможения реакции вздрагивания в ответ на сигнал 72 дБ. Все исследуемые группы показали отсутствие депрессивноподобного эндотипа в тесте на «подвешивания за хвост». Поскольку для мышей *DISC1-L100P* показан измененный цитокиновый профиль в структурах мозга, вовлеченных в патогенетические механизмы шизофрении, то экспериментальная модель мышей *DISC1-L100P/Q31L* представляется перспективной в изучении вклада эпигенетических воздействий, в частности материнской иммунной активации, в патогенез шизофрении.

Ключевые слова: шизофреноподобное поведение, депрессивноподобное поведение, генетические модели, цитокины, иммунная активация, мыши

DOI: 10.31857/S102872210007001-6

Адрес: 630117. Новосибирск, ул. Тимакова, 4, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», лаборатория трансляционной биопсихиатрии. Амстиславская Тамара Геннадьевна. Тел./факс: +7(383) 335-97-54, +7913 771 27 85 (моб.).

E-mail: amstislavskayatg@physiol.ru

Авторы:

Чижова Н. Д., магистрант второго года обучения ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия;

Липина Т. В., д. б. н., заведующая лабораторией экспериментальных моделей патологии когниции и эмоций, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия;

Амстиславская Т. Г., д. б. н., заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией трансляционной биопсихиатрии, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие шизофрении и депрессии зависит от многих факторов, включающих в себя генетический компонент со сложным взаимодействием разных генов и их аллелей и воздействие окружающей среды. Слабым звеном многих генетических моделей психопатологий является то, что они основаны на одной генетической мутации, а это не может отражать наблюдаемой картины генетического разнообразия психических расстройств у человека, и, следовательно, может являться препятствием для переноса полученных данных на человека. В связи с этим представляется перспективным изучение влияния взаимодействия нескольких аллелей гена, связанного с развитием этих заболеваний, на поведение

животного. На базе УНУ (уникальной научной установки «Биологическая коллекция – генетические биомодели нейropsychических заболеваний» (№ 493387) НИИФФМ) осуществить это стало возможным используя мышей, несущих две точечные мутации во втором экзоне гена *DISC1*. Мыши линии *DISC1-L100P* проявляют шизофреноподобное, а линии *DISC1-Q31L* – депрессивноподобное поведение [1]. Для мышей *DISC1-L100P* показаны изменения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре [2], а также установлено взаимодействие этого генотипа с таким фактором среды как материнская иммунная активация, приводящее к усугублению проявлений шизофреноподобного эндофенотипа у потомков [3], что согласуется с известными данными о факторах риска развития шизофрении у людей [4]. Учитывая существенную роль иммунных нарушений в патогенезе шизофрении, а также связь иммунной активации с поведенческими паттернами [5], целью данной работы было изучение фенотипических особенностей проявления эмоционального, социального и когнитивного поведения у мышей, несущих две мутации в гене *DISC1-L100P/Q31L*.

МЕТОДЫ

В экспериментах использовали мышей в возрасте 2–3 месяцев: самцы ($n=10$) и самки ($n=8$) линий *DISC1-L100P^{+/-}*, *DISC1-Q31L^{+/-}* ($n=10$ и $n=11$, соответственно) и *DISC1-L100P/Q31L* ($n=8$ и $n=8$). Поведение оценивали в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «Т-образный лабиринт», «подвешивание за хвост», тесте на социальную мотивацию с использованием компьютеризованного оборудования фирмы Noldus International Technology, а также в тесте «престимульное торможение реакции вздрагивания» в звукоизоляционной камере SR-Lab Startle Response System и в тесте на память страха в экспериментальных установках Gemini Avoidance System.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены гендерные различия в престижимном торможении реакции вздрагивания у мышей *DISC1-L100P/Q31L* по сравнению с *DISC1-L100P^{+/-}*. Самцы с двумя мутациями демонстрировали более выраженный и достоверно значимый дефицит в ответ на сигнал 72 дБ ($23,31 \pm 5,69$ и $41,28 \pm 4,53$, соответственно; $p \leq 0,05$), тогда

как у самок результат имел противоположную направленность ($25,2 \pm 6,6$ и $3,53 \pm 11,36$; $p \leq 0,05$). Мыши линии *DISC1-Q31L^{+/-}* не проявляли шизофреноподобный эндофенотип. В тесте «подвешивания за хвост» все исследуемые группы показали отсутствие депрессивноподобного эндофенотипа. Сравнительное изучение поведения мышей в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «Т-образный лабиринт», тесте на социальную мотивацию и на память страха не выявило достоверных межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты показывают перспективность использования мышей *DISC1-L100P/Q31L* в качестве экспериментальной генетической модели с высокой степенью предрасположенности к проявлению шизофреноподобного эндофенотипа. В связи с этим особый интерес представляет оценка у мышей с двумя мутациями в гене *DISC1* иммунной реактивности и цитокинового профиля в мозге (баланс про- и противовоспалительных цитокинов). Данная генетическая модель может быть предложена и для изучения вклада эпигенетических воздействий, в частности материнской иммунной активации, в патогенез шизофрении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lipina T. V., Roder J. C. Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1) interactome and mental disorders: Impact of mouse models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014, 45, 271–294.
2. Геворгян М. М., Жанаева С. Я., Альперина Е. Л., Идова Г. В., Липина Т. В. Спектр цитокинов в структурах головного мозга мышей *Disc-1-L100P* с шизофреноподобным поведением. *Нейроиммунология.* 2017, 14 (1–2), 23–24 [Gevorgyan M. M., Zhanaeva S. Y., Alperina E. L., Idova G. V., Lipina T. V. The spectrum of cytokines in the brain structures of *DISC1-L100P* mice with schizophrenia-like behavior. *Neuroimmunology.* 2017, 14 (1–2), 23–24].
3. Lipina T. V., Zai C., Hlousek D., Roder J. C., Wong A. H. Maternal Immune Activation during Gestation Interacts with *Disc1* Point Mutation to Exacerbate Schizophrenia-Related Behaviors in Mice. *The Journal of Neuroscience.* 2013, 33 (18), 7654–7666.
4. Patterson P. H. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology, and animal models. *Behav. Brain Res.* 2009, 204, 313–321.
5. Markova E. V., Obukhova L. A., Kolosova N. G. Parameters of cell immune response in Wistar and OXYS rats and their behavior in the open field test. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2003, 136(6), 588–590.

INDICATORS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS IN MICE WITH MUTATIONS IN THE *DISC1* GENE

© 2019 N D. Chizhova^{1*}, T. V. Lipina², T. G. Amstislavskaya^{1,2}

*E-mail: chnadezhda1995@gmail.com

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State University», Novosibirsk, Russia;

²Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine», Novosibirsk, Russia

Received: 15.03.2019. Accepted: 28.03.2019

Schizophrenia is a multifactorial disease, the pathogenesis of which against the background of immune dysfunction consists of a complex interaction of the genetic characteristics of the organism and environmental factors. To better match the available experimental model of schizophrenia (mouse *DISC1*-L100P) to the genetic diversity of psychopathology that is observed in humans, we have obtained and studied animals that combine two different mutant alleles of the *DISC1* gene (Disrupted-in-Schizophrenia-1). The purpose of this work was to study emotional, social and cognitive behavior in mice carrying two mutations in the *DISC1* gene – L100P and Q31L and their comparison to the spectrum of pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain structures of *DISC1*-L100P mice. Males *DISC1*-L100P/Q31L mice, in contrast to females, showed a more pronounced deficit of prepulse inhibition to the 72 dB signal. All studied groups showed the absence of a depressive-like behavior in the tail suspension test. Since *DISC1*-L100P mice are characterized by changes in the cytokine profile in the brain structures involved in the pathogenetic mechanisms of schizophrenia, the experimental model of *DISC1*-L100P/Q31L mice seems promising in studying the contribution of epigenetic effects, including maternal immune activation, to schizophrenia pathogenesis.

Key words: schizophrenia-like behavior, depressive-like behavior, genetic models, cytokines, immune activation, mice

Authors:

Chizhova N. D., ✉ Undergraduate of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State University», Novosibirsk, Russia. **E-mail:** amstislavskayatg@physiol.ru;

Lipina T. V., Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of experimental models of the pathology of cognition and emotions, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia;

Amstislavskaya T. G., Doctor of Biological Sciences, Head of the Translational Biopsychiatry Laboratory, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia.