



© CC BY Коллектив авторов, 2022
УДК [612.815-008.313 : 616.89-008.447]-092.9
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-31-39

И. М. Суханов*, О. А. Драволина, И. В. Белозерцева, И. А. Сухотина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ NMDA-ПОДТИПА В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НА ПОВЕДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ САМЦОВ КРЫС

Поступила в редакцию 01.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Когнитивные нарушения — важная составляющая клинической картины многих neuropsychiatric disorders, к коррекции которых отсутствуют доказанно-эффективные фармакотерапевтические подходы.

Цель работы — апробация модели отсроченных когнитивных нарушений вследствие введения антагонистов глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период жизни крыс (7-й, 9-й и 11-й дни жизни).

Методы и материалы. Самцам крыс Wistar неонатально вводили фенциклидин, 10 мг/кг (*эксперимент 1*), или (+) МК-801, 1 мг/кг (*эксперимент 2*). Оценивали поведение взрослых крыс в «двухпедальном тесте оценки внимания» и «тесте оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления» соответственно.

Результаты. *Эксперимент 1:* крысы экспериментальной группы аккуратнее выполняли задачу и совершали меньше пропусков попыток по сравнению с контролем. *Эксперимент 2:* изменение режима подкрепления приводило к увеличению паузы после подкрепления в обеих группах; в экспериментальной группе длительность паузы после подкрепления была меньше.

Заключение. Неонатальная блокада глутаматных рецепторов NMDA-подтипа приводит к развитию отсроченных нарушений ингибиторного контроля и внимания к сенсорному стимулу, что проявляется, соответственно, как повышение импульсивности и гиперфокусировка в условиях ограниченного выбора.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов, неонатальное воздействие, внимание, когнитивная гибкость, крысы Wistar

Для цитирования: Суханов И. М., Драволина О. А., Белозерцева И. В., Сухотина И. А. Влияние блокады глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период на поведение взрослых самцов крыс. *Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(3):31–39. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-31-39.

* **Автор для связи:** Илья Михайлович Суханов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

Ilya M. Sukhanov*, Olga A. Dravolina, Irina V. Belozertseva, Irina A. Sukhotina

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

EFFECTS OF NEONATAL NMDA-SUBTYPE GLUTAMATE RECEPTOR BLOCKADE ON BEHAVIOR OF ADULT MALE RATS

Received 01.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Cognitive impairments are important components of the clinical picture of many neuropsychiatric disorders, and are in dire need of evidence-based pharmacotherapeutic approaches.

The objective was to test a model of delayed cognitive impairments due to neonatal administration of NMDA receptor antagonists (7th, 9th, and 11th days of life).

Methods and materials. Male Wistar rats were administered with phencyclidine, 10 mg/kg (Experiment 1), or (+)MK-801, 1 mg/kg (Experiment 2); then «2-choice serial reaction time task», or «reinforcement learning task based on response patterning under interval schedules of reinforcement» in the same adult rats were performed.

Results. Experiment 1: rats after neonatal NMDA-blockade performed operant tasks more accurately and made fewer missed attempts as compared to control. Experiment 2: switching to another schedule of reinforcement increased the pause after reinforced responses in both groups; in the experimental group, the duration of the post-reinforcement pause was shorter.

Conclusion. Neonatal NMDA receptor blockade affects inhibitory control and attention to sensory stimuli, which manifests, respectively, as increased impulsivity and hyperfocusing in limited-choice conditions.

Keywords: NMDA receptor antagonists, neonatal exposure, attention, cognitive flexibility, Wistar rats

For citation: Sukhanov I. M., Dravolina O. A., Belozertseva I. V., Sukhotina I. A. Effects of neonatal NMDA-subtype glutamate receptor blockade on behavior of adult male rats. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):31–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-31-39.

* **Corresponding author:** Ilya M. Sukhanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения составляют важную часть клинической картины многих нейропсихических расстройств, в том числе таких, как болезнь Альцгеймера, шизофрения и маниакально-депрессивный психоз [1, 2]. Среди подходов к созданию доклинических моделей когнитивных нарушений (в первую очередь, ассоциированных с шизофренией) весьма распространенным является использование высокоаффинных антагонистов глутаматных рецепторов NMDA-подтипа: (+)МК-801, кетамина, фенциклидина. Оказалось, что к введению этих веществ чувствительны такие когнитивные домены, как внимание, рабочая память, когнитивная гибкость — способность адаптировать поведение для достижения целей в изменяющихся условиях среды. Так, введение (+)МК-801 крысам в дозе 0,1 мг/кг нарушает способность к «переучиванию» (*reversal learning*) в тесте, основанном на изменении в разных фазах эксперимента положения педали, нажатие на которую приводит к получению подкрепления [3]. (+)МК-801 в дозе 0,06 мг/кг у крыс ухудшает переход (*shifting*) между двумя вариантами задачи отсроченного выбора (*delayed matching/non-matching-to-sample task*) [4]. Аналогичные изменения когнитивной гибкости у экспериментальных животных обнаружены после введения кетамина и фенциклидина при выполнении «задачи на переключение внимания» (*attention set shifting*) [5–7]. В наших работах также были продемонстрированы когнитивные нарушения после однократного введения (+)МК-801 [8, 9].

Существенной сложностью, которая может ограничивать использование однократного введения антагонистов NMDA-рецепторов для моделирования когнитивных нарушений, является проявление неспецифических фармакодинамических эффектов данных веществ, включающих в себя повышение двигательной активности и выраженные нарушения оперантного поведения [10–12]. Одним из способов решения данной проблемы может быть использование повторного введения антагонистов NMDA-рецепторов во время неонатального периода с отсроченным тестированием

животных во взрослом возрасте, позволяющее исключить непосредственные эффекты веществ на оперантное поведение и двигательную активность. В предшествующих работах [13, 14] показано, что такая схема введения может вызывать когнитивные нарушения у взрослых особей. Так, например, установлено, что кетамин в дозе 30 мг/кг, вводимый самцам мышей на 7-й, 9-й и 11-й дни жизни, вызывает нарушения памяти в тесте «распознавание нового объекта». Аналогичные изменения наблюдали у мышей и после воздействия (+)МК-801 в дозе 0,1 мг/кг на 7–14-й дни после рождения [15]. Существует ряд исследований, в которых выявлены отсроченные когнитивные нарушения у крыс после введения антагонистов NMDA-рецепторов в неонатальный период жизни [16–19]. Однако в них использовали различные протоколы введения фармакологических агентов, которые трудно сопоставить; кроме того, изучение когнитивных функций было в основном сосредоточено на исследовании рабочей памяти.

Целью работы была апробация модели отсроченных когнитивных нарушений, таких как нарушение внимания и когнитивной гибкости, вследствие введения NMDA-антагонистов в неонатальный период жизни крыс.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лабораторные животные. В работе были использованы крысы стока Wistar (N=21 в эксперименте 1 и N=28 в эксперименте 2). Животных содержали в стандартных условиях: световой режим — 12 ч свет (с 8 ч утра)/12 ч темнота; температура — (21±2) °C; влажность — (50±20) %. Для содержания крыс в группах использовали клетки TIV (*Tecniplast*, Италия) с беспылевым подстилочным материалом (*JRS GMBH+Co*, Германия). До начала тренировок в оперантных камерах животные имели неограниченный доступ к фильтрованной воде и полнорационному комбикорму.

На 7-й, 9-й и 11-й дни неонатального периода самцы экспериментальных групп получали инъекции антагонистов NMDA-рецепторов, а спустя 10 дней отлучались от матери и содержались в

группах сиблингов по 2–3 особи до достижения возраста в 10 недель. Крысам из одного помета вводили одинаковые вещества. Контрольные животные получали либо растворитель — 0,9 %-й изотонический раствор NaCl в объеме 10 мл/кг (эксперимент 1), либо оставались интактными (эксперимент 2).

За 7 дней до начала экспериментов крыс расселяли в индивидуальные клетки ТПН (*Tecniplast*, Италия) со свободным доступом к воде и ограниченным — к корму, выдаваемое количество которого (12–14 г/сутки) обеспечивало поддержание сниженной на 10–15 % исходной массы тела. Все экспериментальные процедуры выполняли в светлую фазу светового цикла и в соответствии с рекомендациями «Руководства по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» [20].

Вещества. Фенциклидин (фенилциклогексилпиперидин, *Sigma-Aldrich Co.*, США) и (+)МК-801 (дизоцилпин; (+)-5-метил-10,11-дигидро-5Н-добензо-[а,d]-циклогептен -5,10-имина малеат, *Sigma-Aldrich Co.*, США) растворяли в стерильном 0,9 %-м изотоническом растворе NaCl и вводили один раз в сутки, соответственно, в дозах 10 мг/кг подкожно и 1 мг/кг внутрибрюшинно. Объем введения — 10 мл/кг.

Экспериментальная установка. В ходе экспериментов использовали оперантные камеры (30,5×24,1×29,2 см; ENV-007, MED Associates Inc., East Fairfield, VT, США), помещенные в индивидуальную звукоизолирующую оболочку, оснащенную вентилятором для обеспечения циркуляции воздуха и «белого шума». На центральной панели боковой стенки камеры на высоте 2 см от пола был помещен лоток (ENV-200R2M) для пищевых гранул, снабженный парой инфракрасных датчиков (ENV254-CB) для фиксации заглядываний в него животных и сигнальной лампой (ENV-215M, 2,5 Вт). Лоток был соединен с автоматически управляемым устройством (ENV-203-45), поставляющим 45-мг пищевые гранулы (P. J. Noyes Inc., Lancaster, NH, США). Над лотком находились источник звука (ENV-223AM) и лампа внутреннего (общего) освещения камеры (2,5 Вт, 4 В). Справа и слева от лотка располагались выдвижные педали (ENV-112CM), над которыми имелись панели с цветными сигнальными лампами (желтая, красная, зеленая; ENV-222M). Для сбора и записи данных использовали компьютер IBM, оборудованный интерфейсом MED-PC (MED Associates, США).

Эксперимент 1: двухпедальный тест оценки внимания. Эксперимент состоял из трех фаз:

1) фаза «обучение навыку нажатия на педаль». Крыс помещали в камеру с выдвинутыми педалями, любое нажатие на которые приводило к выпадению гранулы корма. Критерий перехода к следующей фазе — 50 нажатий на правую педаль и 50 нажатий на левую педаль в течение 60 мин;

2) фаза «обучение выбору педали, отмеченной предъявлением зрительного стимула». Начало сессии — выдвижение педалей и включение света над одной из них до момента нажатия крысой на педаль, над которой горела сигнальная (желтая) лампочка. Педаль, над которой зажигалась сигнальная лампочка, выбирали псевдослучайным образом, а нажатие на нее расценивали как «правильный» выбор и подкрепляли гранулой корма. После подкрепления наступала 5-секундная пауза, во время которой общий свет камеры оставался включенным. В случае «неправильного» выбора педали оперантную реакцию регистрировали, но не подкрепляли. Затем, после 5-секундной паузы, животному снова предоставляли возможность выбрать «правильную» педаль и получить подкрепление. Длительность сессии составляла 30 мин. Критерий для завершения обучения и перехода к финальной фазе — получение 100 подкреплений за 30 мин;

3) фаза «оценка внимания в задаче выбора одной из педалей, отмеченной предъявлением зрительного стимула изменяющейся продолжительности». Сессию начинали с 2-минутного периода, во время которого был включен общий свет камеры. Педали находились в выдвинутом положении на протяжении всей экспериментальной сессии. Каждая попытка начиналась с включения сигнальной лампочки над одной из педалей, при этом продолжительность предъявления данного стимула изменяли (описание диапазона приведено ниже). Выбор педали считали «правильным», если нажатие на соответствующую педаль было совершено в течение 2 с после выключения сигнальной лампочки. Такое нажатие подкрепляли, после чего начиналась 10-секундная пауза, во время которой оставался включен общий свет. Выбор «неправильной» педали, нажатие на которую регистрировали и не подкрепляли, или несовершение выбора педали в течение 2 с после выключения сигнальной лампочки расценивали как пропуск попытки. Каждый пропуск попытки сокращал число получаемых за сессию подкреплений, так как после него следовала 5-секундная «дополнительная» пауза, которую характеризовало отсутствие освещения в камере. Следующую за ней стандартную 10-секундную паузу с включенным общим светом, разделяющую попытки, начинали отсчитывать заново, если во время этой паузы крыса нажимала на какую-либо из педалей. Продолжительность сессии была ограничена 30 мин или выполнением 100 попыток — тем, что наступало ранее. Продолжительность предъявления стимула в течение первых пяти сессий составляла 1 с, потом она была увеличена до 16 с, а затем ее постепенно снижали (8, 4, 2, 1 и 0,5 с).

Оценивали следующие показатели:

- 1) число «правильных» нажатий — $N_{\text{прав}}$;
- 2) число «неправильных» нажатий — $N_{\text{неправ}}$;
- 3) аккуратность выполнения задачи:

$$A = N_{\text{прав}} \cdot 100 \% / (N_{\text{прав}} + N_{\text{неправ}});$$

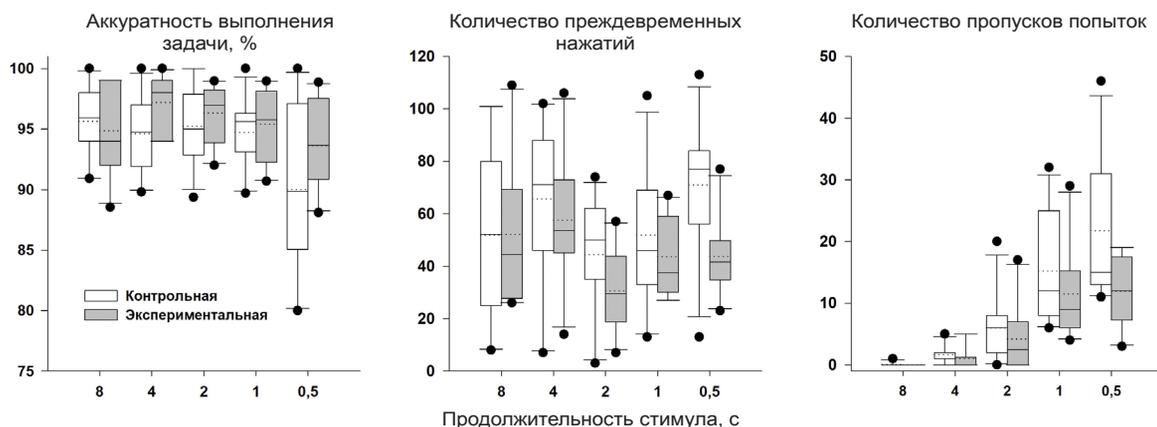


Рис. 1. Влияние трехкратного неонатального введения фенциклидина (10 мг/кг, подкожно, 1 раз в сутки) на выбор педали, отмеченной предъявлением зрительного стимула изменяющейся продолжительности, в двухпедальном тесте оценки внимания у крыс (эксперимент 1). Данные представлены в виде блочных диаграмм — «ящики с усами», отражающих в центре ящиков среднее значение (пунктирная линия) и медиану (сплошная линия); 25 %-й/75 %-й квантили (нижняя и верхняя границы ящика), 10-й и 90-й процентиля (нижняя и верхняя засечки усов), точки — выбросы; $n = 10 - 11$ для каждой группы

Fig. 1. Effects of neonatal treatment with phencyclidine (3 injections QD, 10 mg/kg, s. c.) on adult rats' performance in 2-choice serial reaction time task. The duration of visual stimulus was gradually reduced from 8 to 0.5 s (Experiment 1). The data are represented as box-and-whisker plots: medians (solid lines), means (dotted lines) and 25th, 75th percentiles in a box-whisker plot with whiskers indicating 10th and 90th percentiles. The outliers are indicated by dots; $n = 10 - 11$ for each group

4) число преждевременных (выполненных во время стандартной паузы) нажатий;

5) число пропусков попыток.

Эксперимент 2: тест оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления. Данный эксперимент также состоял из трех фаз:

1) фаза «обучение навыку нажатия на педаль» полностью соответствовала первой фазе эксперимента 1;

2) фаза «режим пищевого подкрепления „переменный интервал 10 с“ (ПИ-10)». При ПИ-10 подкрепляли только нажатия на педаль, сделанные по завершении интервала от 5 до 15 с (в среднем 10 с). Нажатия на педаль, сделанные ранее (до окончания каждого интервала), не подкрепляли. Сессия состояла из 84 попыток. Критерий для завершения обучения и перехода к финальной фазе — выполнение всех попыток за 1 ч;

3) фаза «режим пищевого подкрепления „переменный интервал 30 с“ (ПИ-30) и еженедельная оценка адаптации поведения при смене режима подкрепления». На данном этапе эксперимента был изменен диапазон интервалов режима подкрепления — от 5 до 70 с (5, 10, 20, 30, 45 и 70 с; в среднем 30 с). Один раз в неделю переменный интервал заменяли на фиксированный, равный 30 с — режим пищевого подкрепления «фиксированный интервал 30 с» (ФИ-30).

Оценивали следующие показатели (по данным за 4 недели):

1) длительность интервала между нажатиями на педаль;

2) длительность паузы после подкрепляемого нажатия на педаль до следующего нажатия;

3) число нажатий на педаль за сессию.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ «SPSS» (версия 21.0; США). Статистическую значимость оценивали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (градуальный учет), адаптированного для ситуаций с повторными измерениями и разным размером групп. Межгрупповые сравнения (тест Бонферрони) проводили только при условии выявления дисперсионным анализом значимого влияния факторов или их взаимодействия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент 1: двухпедальный тест оценки внимания. Уменьшение продолжительности зрительного стимула от 8 до 0,5 с (фактор «продолжительность стимула») приводило к снижению аккуратности выполнения задачи (рис. 1, а; $F(4,38) = 2,47$; $P = 0,06$) и увеличению числа пропусков попыток (рис. 1, в; $F(4,19) = 37,49$; $P < 0,001$). Число нажатий, выполненных во время стандартной паузы, снижалось по мере тренировки животных, пока продолжительность стимула все еще была достаточно велика (до 2 с) и распознавание стимула не требовало усилий; при усложнении задачи (дальнейшем снижении продолжительности стимула до 0,5 с) число преждевременных нажатий увеличивалось (рис. 1, б; $F(4,31) = 3,67$; $P < 0,05$).

При сравнении поведения животных экспериментальной и контрольной групп (фактор «группа») было обнаружено, что крысы, получавшие фенциклидин в неонатальный период, аккуратнее выполняли задачу ($F(1,66) = 4,10$; $P < 0,05$), а также совершали меньше пропусков попыток ($F(1,52) = 7,17$; $P < 0,05$) и преждевременных

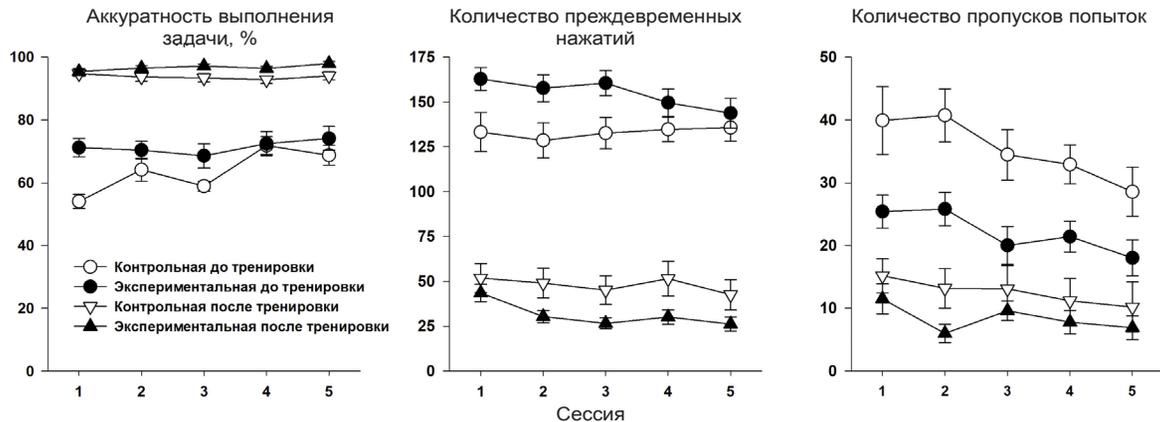


Рис. 2. Влияние степени тренированности на выполнение экспериментальной задачи в двухпедальном тесте оценки внимания крысами, которым в неонатальный период жизни был трижды введен фенциклидин (10 мг/кг, подкожно, 1 раз в сутки) (эксперимент 1). Длительность зрительного стимула – 1 с. Данные получены в течение пяти последовательных сессий по окончании обучения и после тренировки в период третьей фазы эксперимента и представлены как среднее значение показателей выполнения экспериментальной задачи ($M \pm m$); $n = 10 - 11$ для каждой группы

Fig. 2. Performance of adult rats neonatally treated with phencyclidine (3 injections QD, 10 mg/kg s.c.) in 2-choice serial reaction time task: impact of training (Experiment 1). Duration of visual stimulus – 1 s. The data were obtained for 5 sequential sessions at the end of training and after training during the 3rd phase of the experiment. The data are represented as the average value of the experimental task performance indicators ($M \pm m$); $n = 10 - 11$ for each group

нажатий ($F(1,83) = 5,45$; $P < 0,05$). Влияние взаимодействия факторов «продолжительность стимула» и «группа» ни на один из показателей, характеризующих выполнение задания, выявлено не было.

Аккуратность выполнения задачи при продолжительности стимула 1 с тестировали дважды: непосредственно после обучения выбору педали, отмеченной предъявлением зрительного стимула, и в третьей фазе эксперимента, когда продолжительность стимула последовательно снижали. Таким образом, были оценены различия в выполнении задачи у животных экспериментальной и контрольной групп в зависимости от опыта решения экспериментальной задачи (степени тренированности). После тренировки (фактор «степень тренированности») крысы аккуратнее выполняли задачу (рис. 2, а: $F(1,14) = 1231,89$; $P < 0,001$) и совершали меньшее число преждевременных нажатий (рис. 2, б: $F(1,39) = 2338,67$; $P < 0,001$) и пропусков попыток (рис. 2, в: $F(1,57) = 390,48$; $P < 0,001$). Статистически значимым было также влияние фактора «очередность сессии»: в каждом оцениваемом периоде, состоящем из пяти последовательных сессий, наблюдали уменьшение числа пропусков попыток ($F(4,57) = 4,38$; $P < 0,01$) и преждевременных нажатий ($F(4,39) = 3,81$; $P < 0,05$), а также увеличение аккуратности выполнения задачи ($F(4,14) = 8,28$; $P < 0,01$). Крысы экспериментальной группы совершали меньшее число пропусков попыток (фактор «группа»: $F(1,57) = 75,02$; $P < 0,001$), вместе с тем различия с контрольной группой были более выражены в первых тренировочных сессиях (взаимодействие факторов «группа» \times «степень тренированности»: $F(1,57) = 30,85$; $P < 0,001$). Большая аккуратность выполнения задачи также характеризовала животных

экспериментальной группы (фактор «группа»: $F(1,14) = 43,49$; $P < 0,001$), при этом различия между группами исчезали по мере тренировки навыка (взаимодействие факторов «группа» \times «степень тренированности» \times «очередность сессии»: $F(4,14) = 6,09$; $P < 0,01$). Крысы экспериментальной группы сразу после обучения совершали больше, а после тренировки – меньше преждевременных нажатий, чем животные контрольной группы (взаимодействие факторов «группа» \times «степень тренированности»: $F(1,39) = 103,12$; $P < 0,001$).

Таким образом, в двухпедальном тесте оценки внимания животные, получившие на 7-й, 9-й и 11-й дни жизни фенциклидин (10 мг/кг), отличались большей аккуратностью выполнения задачи и совершали меньшее число пропусков попыток ответа. Что касается преждевременных нажатий на педаль, то непосредственно после обучения экспериментальные животные совершали их значительно больше, чем крысы из группы контроля, однако по мере тренировки точность поведенческого ответа повышалась (число преждевременных нажатий оказалось ниже, чем в контрольной группе), свидетельствуя о гиперфокусировке внимания во время решения данной оперантной задачи.

На первый взгляд, подобные результаты противоречат предположению о том, что блокаду глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период жизни можно использовать для экспериментального моделирования когнитивных нарушений. Однако следует учитывать, что причины когнитивных нарушений могут быть связаны с дефектами механизмов, регулирующих восприятие и обработку внешних раздражителей [21]. Было показано, что при некоторых нейро-

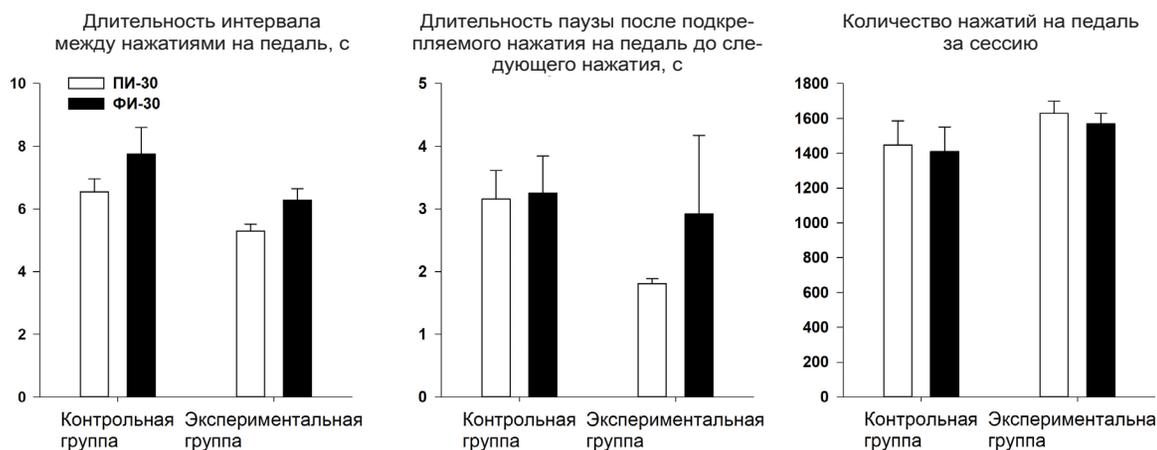


Рис. 3. Влияние троекратного введения (+)МК-801 (1 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки) в неонатальный период жизни на поведение крыс в тесте оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления (эксперимент 2): ПИ-30 – режим пищевого подкрепления «переменный интервал 30 с»; ФИ-30 – режим пищевого подкрепления «фиксированный интервал 30 с». Данные представлены как среднее значение ($M \pm m$)

Fig. 3. Effects of neonatal treatment with (+)MK-801 (3 injections QD, 1 mg.kg, i.p.) on adult rats' performance under the reinforcement learning task based on the response patterning under interval schedules of reinforcement (Experiment 2): VI-30 – schedule of food reinforcement «variable interval 30 s»; FI-30 – schedule of food reinforcement «fixed interval 30 s». Data are represented as ($M \pm m$)

психических заболеваниях, в первую очередь, при шизофрении, пациенты могут фокусировать внимание на релевантных источниках информации и отсеивать отвлекающие факторы в условиях, которые не перегружают нисходящие механизмы контроля, в результате чего в определенных ситуациях могут решать задачи в тестах оценки когнитивных функций даже эффективнее здоровых людей [22]. Однако, если условия заданий требуют рассредоточения внимания, развивается сенсорная «перегрузка» центральной нервной системы (ЦНС), приводящая к снижению эффективности выполнения задачи [23].

Гиперфокусировка внимания часто наблюдается в пространственных контекстах: например, пациенты могут быть склонны фокусироваться на узкой пространственной области, даже когда задача побуждает их обрабатывать широкую область. В то же время избыточная концентрация внимания может возникать и в контексте непространственной информации, такой как представление цвета и формы [22]. Более того, гиперфокусировка влияет не только на внимание, но и на объем рабочей памяти: если ресурсы когнитивной обработки задействуются более интенсивно, но на меньшем количестве репрезентаций, это может объяснить пространственный факт снижения объема рабочей памяти [24 – 26]. Косвенным подтверждением этой теории служат результаты нескольких исследований, в которых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) установлена чрезмерная, неадекватная ситуации активность гиппокампа, таламуса и префронтальной коры у пациентов с шизофренией [27]. Гиперфокусировка, которую демонстрировали животные из группы, получав-

шей фенциклидин, в условиях экспериментальной задачи настоящего исследования может представлять собой один из видов нарушения внимания, происходящий в результате блокады глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период жизни.

Эксперимент 2: тест оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления. Переход от режима ПИ-30 к ФИ-30 приводил к увеличению паузы после подкрепляемого нажатия до следующего нажатия (рис. 3, б; фактор «режим подкрепления»: $F(1,165) = 5,61$; $P < 0,05$), в то время как длительность интервала между нажатиями на педаль (рис. 3, а; фактор «режим подкрепления»: $F(1,122) = 0,52$; $P = 0,47$) и число нажатий на педаль за сессию (рис. 3, в; фактор «режим подкрепления»: $F(1,220) = 0,24$; $P = 0,62$) значительно не изменялись.

При этом поведение животных экспериментальной группы характеризовалось более короткими паузами перед нажатием на педаль после получения подкрепления (фактор «группа»: $F(1,165) = 8,74$; $P < 0,05$) при отсутствии значимых изменений двух других показателей, характеризующих адаптацию поведения к режиму подкрепления (фактор «группа»: длительность интервала между нажатиями на педаль — $F(1,122) = 1,01$; $P = 0,32$; число нажатий на педаль за сессию — $F(1,220) = 3,09$; $P = 0,08$). Влияния взаимодействия факторов «режим подкрепления» × «группа» ни на один из показателей, характеризующих выполнение задания, выявлено не было.

В данном эксперименте мы сосредоточили внимание на изменении одного из многих компонентов исполнительской функции — способности подерживать и адекватно обновлять поведенческий

ответ в условиях меняющегося текущего набора стимулов, что составляет основу когнитивной гибкости. Успешное обновление обязательно включает торможение предыдущего паттерна ответа, т. е. ингибиторный контроль. Режим подкрепления «переменный интервал» характеризуется медленным и устойчивым темпом реакции. Отличительная особенность режима подкрепления «фиксированный интервал» — более высокая частота реакции в конце интервала и медленное реагирование, также приводящее к появлению некоторой паузы (животные не совершают нажатий на педаль) сразу после получения подкрепления. Так, при переходе от переменного режима подкрепления (ПИ-30) к фиксированному (ФИ-30) происходило значимое увеличение паузы после подкрепления, изменение длительности которой определяло приспособляемость к новым условиям подкрепления животных обеих групп. Изменение паттерна оперантной реакции животных обеих групп носило одинаковый характер.

В целом крысы контрольной группы отличались от животных, получивших (+)МК-801 в неонатальный период жизни, большей длительностью паузы после подкрепления, что позволяет также сделать вывод о большей импульсивности животных экспериментальной группы. Большую импульсивность, свидетельствующую о нарушении ингибиторного контроля и оцениваемую по числу преждевременно совершаемых нажатий, отмечали сразу после обучения и у крыс, получивших в неонатальный период жизни фенциклидин (эксперимент 1). Эта особенность по мере тренировки становилась незаметной в выбранной экспериментальной задаче (двухпедальный тест оценки внимания), не требующей обрабатывать широкую пространственную область, за счет сверхинтенсивной фокусировки внимания, свойственной животным экспериментальной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробация модели отсроченных когнитивных нарушений вследствие введения блокаторов NMDA-рецепторов в неонатальный период жизни крыс (7-й, 9-й и 11-й дни жизни) показала, что ранняя блокада глутаматных рецепторов NMDA-подтипа приводит к развитию у животных отсроченных нарушений ингибиторного контроля и внимания к сенсорному стимулу, что проявляется, соответственно, как повышение импульсивности в условиях задач на внимание и изменение режима подкрепления и как гиперфокусировка в задачах ограниченного выбора.

Благодарности

Авторы благодарны сотрудникам отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана А. М. Гавриловой, С. В. Иванову и М. Г. Семиной за техническую помощь и уход за животными.

Acknowledgement

The authors are grateful to the staff of the Department of Psychopharmacology of the Valdman Institute of Pharmacology A. M. GavriloVA, S. V. Ivanov, M. G. Semina for technical assistance and animal care.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stuchlik A., Sumiyoshi T. Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: Convergence of preclinical and clinical evidence // *Front Behav. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 444. Doi: 10.3389/fnbeh.2014.00444.
2. Xu N., Huggon B., Saunders K. E. A. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: Impact of pharmacological treatment // *CNS Drugs.* – 2020. – Vol. 34. – P. 29–46. Doi: 10.1007/s40263-019-00688-2.
3. van der Meulen J. A., Bilbija L., Joosten R. N. et al. The NMDA-receptor antagonist MK-801 selectively disrupts reversal learning in rats // *Neuroreport.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2225–2228. Doi: 10.1097/00001756-200312020-00018.
4. LaCrosse A. L., Burrows B. T., Angulo R. M. et al. mGluR5 positive allosteric modulation and its effects on MK-801 induced set-shifting impairments in a rat operant delayed matching/non-matching-to-sample task // *Psychopharmacology (Berl).* – 2015. – Vol. 232. – P. 251–258. Doi: 10.1007/s00213-014-3653-8.
5. Egerton A., Reid L., McKerchar C. E. et al. Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl).* – 2005. – Vol. 179. – P. 77–84. Doi: 10.1007/s00213-004-2109-y.
6. Egerton A., Reid L., McGregor S. et al. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats // *Psychopharmacology (Berl).* – 2008. – Vol. 198. – P. 37–49. Doi: 10.1007/s00213-008-1071-5.
7. The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice / T. Kos, A. Nikiforuk, D. Rafa, P. Popik // *Psychopharmacology (Berl).* – 2011. – Vol. 214. – P. 911–921. Doi: 10.1007/s00213-010-2102-6.
8. Novel reinforcement learning paradigm based on response patterning under interval schedules of reinforcement / C. Schifani, I. Sukhanov, M. Dorofeikova, A. Bepalov // *Behav Brain Res.* – 2017. – Vol. 331. – P. 276–281. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.043.
9. Динамика эффектов неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов МК-801 в тесте распознавания

- зрительного стимула / И. М. Суханов, О. А. Драволина, Э. Э. Звартау, А. Ю. Беспалов // Эксперимента. и клин. фармакология. – 2021. – Т. 84. – С. 71–75. Doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-71-75.
10. Glutamate antagonists have different effects on spontaneous locomotor activity in rats / W. Danysz, U. Essmann, I. Bresink, R. Wilke // *Pharmacol Biochem Behav.* – 1994. – Vol. 48. – P. 111–118. Doi: 10.1016/0091-3057(94)90506-1.
11. Ford L. M., Norman A. B., Sanberg P. R. The topography of MK-801-induced locomotor patterns in rats // *Physiol Behav.* – 1989. – Vol. 46. – P. 755–758. Doi: 10.1016/0031-9384(89)90363-6.
12. Gleason S. D., Shannon H. E. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1997. – Vol. 129. – P. 79–84. Doi: 10.1007/s002130050165.
13. Jeevakumar V., Driskill C., Paine A. et al. Ketamine administration during the second postnatal week induces enduring schizophrenia-like behavioral symptoms and reduces parvalbumin expression in the medial prefrontal cortex of adult mice // *Behav Brain Res.* – 2015. – Vol. 282. – P. 165–175. Doi: 10.1016/j.bbr.2015.01.010.
14. Downregulation of Npas4 in parvalbumin interneurons and cognitive deficits after neonatal NMDA receptor blockade: relevance for schizophrenia / R. Shepard, K. Heslin, P. Hagerdorn, L. Coutellier // *Transl Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9. – A. 99. Doi: 10.1038/s41398-019-0436-3.
15. Plataki M. E., Diskos K., Sougklakos C. et al. Effect of neonatal treatment with the NMDA receptor antagonist, MK-801, during different temporal windows of postnatal period in adult prefrontal cortical and hippocampal function // *Front Behav Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – A. 689193. Doi: 10.3389/fnbeh.2021.689193.
16. Wangen K., Myhrer T., Moldstad J. N. et al. Modulatory treatment of NMDA receptors in neonatal rats affects cognitive behavior in adult age // *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 1997. – Vol. 99. – P. 126–130. Doi: 10.1016/s0165-3806(96)00204-0.
17. Sircar R., Rudy J. W. Repeated neonatal phencyclidine treatment impairs performance of a spatial task in juvenile rats // *Ann N Y Acad Sci.* – 1998. – Vol. 844. – P. 303–309. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08244.x.
18. Ghotbi Ravandi S., Shabani M., Bashiri H., Saeedi Goraghani M., Khodamoradi M., Nozari M. Ameliorating effects of berberine on MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia // *Neurosci Lett.* – 2019. – Vol. 706. – P. 151–157. Doi: 10.1016/j.neulet.2019.05.029.
19. Moghadam A. A., Vose L. R., Miry O. et al. Pairing of neonatal phencyclidine exposure and acute adolescent stress in male rats as a novel developmental model of schizophrenia // *Behav Brain Res.* – 2021. – Vol. 409. – A. 113308. Doi: 10.1016/j.bbr.2021.113308.
20. Белозерцева И. В., Беспалов А. Ю., Большаков О. П. и др. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. И. П. Павлова / под ред. Э. Э. Звартау. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 57 с.
21. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 13–23. Doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13.
22. The hyperfocusing hypothesis: A new account of cognitive dysfunction in schizophrenia / S. J. Luck, B. Hahn, C. J. Leonard, J. M. Gold // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45. – P. 991–1000. Doi: 10.1093/schbul/sbz063.
23. Quednow B. B., Frommann I., Berning J. et al. Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64. – P. 766–773. Doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.019.
24. Barch D. M., Moore H., Nee D. E. et al. CNTRICS imaging biomarkers selection: working memory // *Schizophr Bull.* – 2012. – Vol. 38. – P. 43–52. Doi: 10.1093/schbul/sbr160.
25. Johnson M. K., McMahon R. P., Robinson B. M. et al. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia // *Neuropsychology.* – 2013. – Vol. 27. – P. 220–229. Doi: 10.1037/a0032060.
26. Lee J., Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis // *J. Abnorm. Psychol.* – 2005. – Vol. 114. – P. 599–611. Doi: 10.1037/0021-843X.114.4.599.
27. Tregellas J. R., Ellis J., Shatti S. et al. Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166. – P. 354–360. Doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030411.

REFERENCES

1. Stuchlik A., Sumiyoshi T. Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: Convergence of preclinical and clinical evidence // *Front Behav Neurosci.* 2014;8:444. Doi: 10.3389/fnbeh.2014.00444.
2. Xu N., Huggon B., Saunders K. E. A. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: Impact of pharmacological treatment // *CNS Drugs.* 2020;34:29–46. Doi: 10.1007/s40263-019-00688-2.
3. van der Meulen J. A., Bilbija L., Joosten R. N., de Bruin J. P., Feenstra M. G. The NMDA-receptor antagonist MK-801 selectively disrupts reversal learning in rats // *Neuroreport.* 2003;14:2225–2228. Doi: 10.1097/00001756-200312020-00018.
4. LaCrosse A. L., Burrows B. T., Angulo R. M., Conrad P. R., Himes S. M., Mathews N., Wegner S. A., Taylor S. B., Olive M. F. mGluR5 positive allosteric modulation and its effects on MK-801 induced set-shifting impairments in a rat operant delayed matching/non-matching-to-sample task // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2015;(232):251–258. Doi: 10.1007/s00213-014-3653-8.
5. Egerton A., Reid L., McKechar C. E., Morris B. J., Pratt J. A. Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005;(179):77–84. Doi: 10.1007/s00213-004-2109-y.
6. Egerton A., Reid L., McGregor S., Cochran S. M., Morris B. J., Pratt J. A. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008;(198):37–49. Doi: 10.1007/s00213-008-1071-5.
7. Kos T., Nikiforuk A., Rafa D., Popik P. The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011;214:911–921. Doi: 10.1007/s00213-010-2102-6.
8. Schifani C., Sukhanov I., Dorofeikova M., Беспалов А. Novel reinforcement learning paradigm based on response patterning under interval schedules of reinforcement // *Behav Brain Res.* 2017;331:276–281. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.043.
9. Sukhanov I. M., Драволина О. А., Звартау Е. Е., Беспалов А. Ю. Dynamics of non-competitive NMDA blocker MK-801 effects in visual signal detection test // *Экспериментальная и Клиническая Фармакология.* – 2021. – Vol. 84. – P. 71–75. Doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-71-75.
10. Danysz W., Essmann U., Bresink I., Wilke R. Glutamate antagonists have different effects on spontaneous

- locomotor activity in rats // *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;48:111–118. Doi: 10.1016/0091-3057(94)90506-1.
11. Ford L. M., Norman A. B., Sanberg P. R. The topography of MK-801-induced locomotor patterns in rats // *Physiol Behav.* 1989;46:755–58. Doi: 10.1016/0031-9384(89)90363-6.
12. Gleason S. D., Shannon H. E. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice // *Psychopharmacology (Berl).* 1997;129:79–84. Doi: 10.1007/s002130050165.
13. Jeevakumar V., Driskill C., Paine A., Sobhanian M., Vakil H., Morris B., Ramos J., Kroener S. Ketamine administration during the second postnatal week induces enduring schizophrenia-like behavioral symptoms and reduces parvalbumin expression in the medial prefrontal cortex of adult mice // *Behav Brain Res.* 2015;282:165–175. Doi: 10.1016/j.bbr.2015.01.010.
14. Shepard R., Heslin K., Hagerdorn P., Coutellier L. Downregulation of Npas4 in parvalbumin interneurons and cognitive deficits after neonatal NMDA receptor blockade: relevance for schizophrenia // *Transl Psychiatry.* 2019;9:99. Doi: 10.1038/s41398-019-0436-3.
15. Plataki M. E., Diskos K., Sougklakos C., Velissariou M., Georgilis A., Stavroulaki V., Sidiropoulou K. Effect of neonatal treatment with the NMDA receptor antagonist, MK-801, during different temporal windows of postnatal period in adult prefrontal cortical and hippocampal function // *Front Behav Neurosci.* 2021;15:689193. Doi: 10.3389/fnbeh.2021.689193.
16. Wangen K., Myhrer T., Moldstad J. N., Iversen E. G., Fonnum F. Modulatory treatment of NMDA receptors in neonatal rats affects cognitive behavior in adult age // *Brain Res Dev Brain Res.* 1997;99:126–130. Doi: 10.1016/s0165-8506(96)00204-0.
17. Sircar R., Rudy J. W. Repeated neonatal phencyclidine treatment impairs performance of a spatial task in juvenile rats // *Ann N Y Acad Sci.* 1998;844:303–309. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08244.x.
18. Ghotbi Ravandi S., Shabani M., Bashiri H., Saeedi Goraghani M., Khodamoradi M., Nozari M. Ameliorating effects of berberine on MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia // *Neurosci Lett.* 2019;706:151–157. Doi: 10.1016/j.neulet.2019.05.029.
19. Moghadam A. A., Vose L. R., Miry O., Zhang X. L., Stanton P. K. Pairing of neonatal phencyclidine exposure and acute adolescent stress in male rats as a novel developmental model of schizophrenia // *Behav Brain Res.* 2021;409:113308. Doi: 10.1016/j.bbr.2021.113308.
20. Belozertseva I. V., Bepalov A. Yu., Bol'shakov O. P. [et al.] Guidelines for the Use of Laboratory Animals for Scientific and Educational Purposes in the Saint Petersburg State Medical University / ed.: E.E. Zvartau. – SPb: SPbGMU publishing house, 2003. – 57 p.
21. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *Am J Psychiatry.* 2003;160:13–23. Doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13.
22. Luck S. J., Hahn B., Leonard C. J., Gold J. M. The hyperfocusing hypothesis: A new account of cognitive dysfunction in schizophrenia // *Schizophr Bull.* 2019;45:991–1000. Doi: 10.1093/schbul/sbz063.
23. Quednow B. B., Frommann I., Berning J., Kühn K. U., Maier W., Wagner M. Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia // *Biol Psychiatry.* 2008;64:766–773. Doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.019.
24. Barch D. M., Moore H., Nee D. E., Manoach D. S., Luck S. J. CNTRICS imaging biomarkers selection: working memory // *Schizophr Bull.* 2012;38:43–52. Doi: 10.1093/schbul/sbr160.
25. Johnson M. K., McMahon R. P., Robinson B. M., Harvey A. N., Hahn B., Leonard C. J., Luck S. J., Gold J. M. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia // *Neuropsychology.* 2013;27:220–229. Doi: 10.1037/a0032060.
26. Lee J., Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis // *J Abnorm Psychol.* 2005;114:599–611. Doi: 10.1037/0021-843X.114.4.599.
27. Tregellas J.R., Ellis J., Shatti S., Du Y. P., Rojas D. C. Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia // *Am J Psychiatry.* 2009;166:354–360. Doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030411.

Информация об авторах

Суханов Илья Михайлович, доктор медицинских наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Драволina Ольга Андреевна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Белозерцева Ирина Владимировна**, кандидат биологических наук, зав. отделом психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8572-3600; **Сухотина Ирина Александровна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7056-0925.

Information about authors

Sukhanov Ilya M., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Behavioral Pharmacology of the Department of Psychopharmacology of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Dravolina Olga A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Belozertseva Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Psychopharmacology of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8572-3600; **Sukhotina Irina A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7056-0925.