

Савченко Артем Алексеевич

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АПАТОПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ
У КРЫС**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Суханов Илья Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Колик Лариса Геннадьевна, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
доцент

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Апатия — один из трансдиагностических феноменов, сопровождающих многие нейropsychические расстройства. Частота встречаемости апатии может превышать 50% среди пациентов с такими социально значимыми заболеваниями как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона (БП) (Husain M., Roiser J. P., 2018). Кроме того, по данным инфекционного госпиталя ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России апатия наряду с астенией является наиболее частым (более 80%) из внелегочных проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Абрамов В. Г. и др., 2020), что подчеркивает её распространенность среди пациентов не только неврологического и психиатрического, но и других профилей. Апатия является одной из основных причин снижения качества и продолжительности жизни, ухудшения повседневного функционирования и физического самочувствия, повышения частоты повторных госпитализаций, а также увеличения нагрузки на социальных работников и родственников, осуществляющих уход за больными (Diesfeldt H. F. A. et al., 1986; Fritz N. E. et al. 2018). При этом эффективность препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике для коррекции апатии, остается низкой (Ruthirakuhan M. T. et al., 2018; Аведисова А. С. и др., 2018).

Несмотря на имеющиеся разногласия в определении апатии в последние годы в научном сообществе сложилось представление о том, что ключевой характеристикой феномена апатии является снижение целенаправленной активности (Husain M. et al., 2018; Robert P. et al., 2018). Следовательно, именно нарушения целенаправленного поведения можно рассматривать как основные поведенческие корреляты апатии, которые пригодны для объективного изучения и экспериментального воспроизведения на лабораторных животных. На нейромедиаторном уровне основную роль в регуляции целенаправленной активности приписывают дофамину, а нарушения дофаминергической нейротрансмиссии считают ключевыми для развития апатии (Hepon S. Le et al., 2019). Предполагают, однако, что и другие нейромедиаторы-моноамины, в первую очередь серотонин и норадреналин, также могут быть вовлечены в процессы регуляции целенаправленного поведения, и, соответственно, нарушения их баланса также могут сопровождаться развитием апатии (Husain M. et al., 2018; Maillet A. et al., 2016; Loued-Khenissi L., Preuschoff K., 2015).

Учитывая, что развитие апатии сопровождается комплексными нейромедиаторными сдвигами, их воспроизведение на животных моделях может быть целесообразным для изучения нарушений целенаправленного поведения, а также являться оптимальным с точки зрения конструктивной валидности. Одной из перспективных моделей могут служить поведенческие изменения у крыс, находящихся под действием тетрабеназина (ТБЗ) – ингибитора

везикулярного транспортера моноаминов 2 типа (англ. vesicular monoamine transporter 2, VMAT2). Действие ТБЗ сопровождается снижением уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС (Lane J. D. et al., 1976; Yang J. H. et al., 2020). Хорошо известно, что под влиянием ТБЗ животные предпочитают менее трудозатратные поведенческие опции, ассоциированные с меньшим количеством или качеством награды (Randall P. A. et al., 2014; Yang J. H. et al., 2020). Этот факт позволяет предположить, что животные под действием ТБЗ могут демонстрировать нарушения целенаправленной активности и в режиме подкрепления ВС.

Теоретически для фармакотерапии апатии могут представлять интерес несколько групп фармакологически активных веществ. Одной из них являются психостимуляторы, большая часть которых по механизму действия относится к ингибиторам обратного захвата моноаминов. Относительно недавно были синтезированы новые модафинил-подобные ингибиторы дофаминового транспортера (DAT), обладающие высокой селективностью и, как полагают, меньшим аддиктивным потенциалом вследствие атипичного профиля взаимодействия с DAT (Kalaba P. et al., 2020). Показано, что одно из таких соединений, CE-123, способно устранять ТБЗ-индуцированные поведенческие нарушения в задаче выбора между опциями с высокими и низкими трудозатратами (Rotolo R. A. et al., 2019). Стоит, однако, отметить, что в случае таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Паркинсона воздействие на обратный захват дофамина может быть малоэффективным вследствие выраженного дефицита данного нейромедиатора. В связи с этим особый интерес представляют стимуляторы, основной мишенью которых не является дофаминергическая система. В частности, к таким веществам относятся антагонисты глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, обладающие терапевтическим потенциалом при различных нейропсихических расстройствах (Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 2000). Имеются отдельные свидетельства в пользу эффективности мемантина в отношении проявлений апатии при болезни Альцгеймера (БА) (Azhar L. et al., 2022), а доказанный антидепрессантный эффект других препаратов данной группы, эскетамина и декстрометорфана (Turner E. H., 2019; Majeed, A. et al., 2021), позволяет предположить, что такие вещества могут сочетать антидепрессантную и «антиапатическую» активность, что является несомненным преимуществом в случае проблемы терапии апатии при депрессии, учитывая способность некоторых антидепрессантов, в частности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), провоцировать развитие апатии. Таким образом, антагонисты глутаматных рецепторов NMDA-подтипа по механизму действия и спектру фармакологических эффектов обладают комплексом свойств, позволяющих рассматривать их в качестве потенциальных средств для фармакотерапии апатии.

Цель исследования: экспериментально изучить влияние веществ с установленной фармакологической активностью (ингибиторов транспортеров моноаминов и

немоноаминергических психостимуляторов) на целенаправленное поведение крыс в норме и в условиях экспериментальной гиподофаминергии для выявления соединений с «антиапатическим» действием.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние ингибиторов дофамина, серотонина и норадреналина на целенаправленное поведение у крыс;

2. Подтвердить изменения целенаправленного поведения, вызванные фармакологическим ингибированием дофамина у крыс, на генетически модифицированных животных без данного переносчика;

3. Оценить действие моноаминергических веществ с психостимулирующими свойствами, никотина, кофеина, МК-801 и кетамина, на целенаправленное поведение у крыс;

4. Разработать новую тест-систему на основе действия ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2 типа тетрабеназина на целенаправленную активность у крыс для выявления фармакологических соединений с «антиапатическим» действием;

5. Изучить эффекты атипичного высокоселективного ингибитора дофамина транспортера CE-123 и антагониста глутаматных рецепторов NMDA подтипа МК-801 на разработанной тест-системе.

Методология и методы исследования. Оценка целенаправленной активности проводилась в режиме подкрепления «возрастающее соотношение 3», в котором животные совершают нажатия на педаль за получение пищевого подкрепления, при этом число необходимых нажатий увеличивается на 3 после каждого полученного подкрепления (начиная с 3: 3, 6, 9 и т.д.). Изучение влияния нарушений моноаминергической нейротрансмиссии на целенаправленное поведение проводили с использованием генетически модифицированных животных — крыс-нокауты по гену DAT (DAT-KO) и крыс-нокауты по гену триптофангидроксилазы 2 подтипа (TRH2-KO), а также психоактивных соединений, влияющих на моноаминергическую нейротрансмиссию (флуоксетин, атомоксетин, GBR-12909, амфетамин, ТБЗ). Кроме того, оценивали эффекты веществ с психостимулирующими свойствами, которые могут представлять интерес в контексте фармакокоррекции апатии (никотин, кофеин, МК-801, кетамин). Для моделирования апатоподобного состояния и разработки тест-системы использовали ТБЗ, валидация которой осуществлялась с помощью ингибитора DAT CE-123. С целью фармакокоррекции апатоподобного состояния изучали эффективность антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 на разработанной тест-системе. Эксперименты проводили в соответствии с рекомендациями «Руководства по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» (Белозерцева И.В., Драволина О.А., Тур М.А., 2014).

Научная новизна. Предложена и валидирована новая тест-система на основе действия ТБЗ для поиска фармакологических агентов с «антиапатическим» эффектом, обладающая более высокой по сравнению с описанными в литературе конструктивной валидностью. В работе впервые установлена эффективность антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 на полученной тест-системе.

В работе впервые показано, что:

1. Генетическое выключение DAT, а также действие высоких доз амфетамина и никотина сопровождаются подавлением целенаправленной активности в условиях низких затрат усилий, а также ее повышением в условиях высоких затрат усилий;

2. Дефицит серотонина в ЦНС не приводит к снижению целенаправленной активности, а нарушение обратного захвата серотонина сопровождается снижением целенаправленной активности за счет уменьшения поощрительной ценности подкрепления;

3. Ингибитор DAT GBR-12909 и кофеин способны повышать целенаправленную активность за счет увеличения ценности подкрепления;

4. Действие кетамина сопровождается снижением целенаправленной активности;

5. Антагонист глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 повышает целенаправленную активность за счет увеличения толерантности к количеству требуемых усилий;

6. Действие ТБЗ сопровождается снижением целенаправленной активности за счет снижения толерантности к количеству требуемых усилий;

7. Атипичный высокоселективный ингибитор DAT CE-123 способен устранять ТБЗ-индуцированные нарушения целенаправленной активности в режиме подкрепления ВСЗ.

Научно-практическая значимость.

В рамках настоящего исследования подтверждена ключевая роль нарушений дофаминергической нейротрансмиссии в развитии апатоподобного состояния. Получены экспериментальные данные, подтверждающие, что один из ключевых белков-регуляторов передачи сигнала в дофаминергических синапсах – DAT – является перспективной фармакологической мишенью для разработки средств фармакотерапии апатии. Кроме того, установлено, что глутаматные рецепторы NMDA-подтипа вовлечены в механизмы регуляции целенаправленной активности и также являются перспективной мишенью для разработки «антиапатических» средств.

Разработана новая тест-система для поиска потенциальных средств фармакокоррекции апатии. По сравнению с аналогами в литературе, предложенная система обладает большей валидностью, в частности, внешней валидностью (воспроизведение основной характеристики апатии – нарушения толерантности к количеству необходимых усилий), конструктивной

валидностью (воспроизведение патогенетической основы апатии – нарушения моноаминергической нейротрансмиссии) и предиктивной валидностью (показанный стимулирующий эффект ингибитора DAT и антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Нарушение функции дофаминового транспортера приводит к изменению целенаправленной активности в зависимости от требований к затратам усилий. Данный белок-регулятор моноаминергической нейротрансмиссии может являться ключевой мишенью для фармакокоррекции апатии.

2. Параметры поведения крыс под действием тетрабеназина в дозе 0,3 мг/кг в оперантном режиме пищевого подкрепления «Возрастающее соотношение 3» могут использоваться в качестве новой усовершенствованной тест-системы для поиска веществ с «антиапатическим» действием.

3. Неконкурентная блокада глутаматных рецепторов NMDA-подтипа приводит к увеличению целенаправленной активности у крыс в условиях повышенных требований к затратам усилий. Канальные блокаторы NMDA-рецепторов могут рассматриваться в качестве потенциальных «антиапатических» средств.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточным размером выборки животных (n=437), применением стандартизованных и оригинальных методов исследований, использованием фармакологических агентов с установленным механизмом действия и методов статистической обработки результатов в соответствии с поставленными задачами работы.

Основные положения диссертационной работы представлены на заседании проблемной комиссии №4 «Фармакология, психиатрия и зависимости» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Материалы диссертации были представлены на 8м Международном молодежном медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), 26-й и 27-й Междисциплинарной международной конференции по нейробиологии и биологической психиатрии «Стресс и поведение» (Санкт-Петербург, 2019 г.), конгрессе Европейской Коллегии Нейропсихофармакологии (Лиссабон, 2021 г.), LXXIX, LXXX и LXXXIII Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2022 г.).

Реализация результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику учебной работы кафедры фармакологии и научной работы Института фармакологии им. А.В. Вальдмана в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, из них 10 в

ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна исследования, проведении экспериментов, систематизации и обработке результатов, сборе и анализе литературных данных. При активном участии автора сформулированы положения, выносимые на защиту и выводы, подготовлены публикации по результатам диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах, содержит 6 таблиц, иллюстрирована 60 рисунками. Список литературы включает 229 источников, из них 8 – отечественные и 221 – иностранные.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Эксперименты выполнены на самцах крыс (возраст: 2–4 месяца; масса: не менее 200 г в начале экспериментов) из локальных колоний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Таблица 1). В случае генетически-модифицированных животных использовали крыс различного генетического статуса (WT — крысы «дикого типа», не имеющие мутации, НТ — крысы, гетерозиготные носители мутации, КО — «нокаутные крысы», гомозиготные носители мутации).

Молекулярно-генетическое исследование DAT-КО и TRH2-КО крыс выполняли в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (зав. отделом — д.б.н. С.Н. Пчелина). Выявление нокаутов гена DAT и TRH2 осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом.

Таблица 1 – Животные, использованные в работе

Вид	Линия / сток	Генетическая модификация	Число животных
Крысы	Wistar	Нет	291
	Wistar Han	Выключен ген DAT	93
	Dark Agouti	Выключен ген TRH2	53

Вещества. В фармакологических тестах использовали следующие соединения: флуоксетин (Sequoia Research Products Ltd, Pangbourne, Великобритания), ТБЗ (Biosynth Carbosynth, Великобритания), CE-123 (Lubec laboratory, University of Vienna, Австрия), МК-801 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США), амфетамин* (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США), никотин (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США), мемантин (Merz, Frankfurt am Main, Германия), кетамин (Merz, Frankfurt am Main, Германия), атомоксетин (СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия), кофеин (ОАО «Дальхимфарм», Хабаровск, Россия), GBR-12909 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США). Флуоксетин и кетамин растворяли в дистиллированной воде и вводили внутривенно (в/в) за 10 минут до начала тестов. ТБЗ растворяли в подкисленном (pH=3) изотоническом растворе NaCl и вводили в/б за 30 минут до начала тестов. CE-123 растворяли в

изотоническом растворе NaCl, содержащем диметилсульфоксид (10%) и Tween 80 (15%), и вводили в/б за 30 минут до начала тестов. Остальные вещества растворяли в изотоническом растворе NaCl и вводили подкожно (п/к, никотин) или в/б (другие вещества). МК-801 и мексаметанол вводили за 15 мин до начала тестов, амфетамин, атомoksetин и GBR-12909 — за 30 мин, кофеин — за 20 мин, никотин — за 5 мин до начала тестов. Флуоксетин и ТБЗ вводили в объеме 2 мл/кг, СЕ-123 — в объеме 4 мл/кг, остальные вещества — в объеме 1 мл/кг.

* - эксперименты с использованием амфетамина проводились за пределами территории РФ.

Методы исследования. Оценка целенаправленной активности проводилась в оперантных камерах в режиме подкрепления ВСЗ, в котором животные совершают нажатия на педаль за получение пищевого подкрепления, при этом число необходимых нажатий увеличивается на 3 после каждого полученного подкрепления (начиная с 3: 3, 6, 9 и т.д.). Длительность сессии составляла 120 минут.

Для оценки поведения в режиме ВСЗ анализировали локальную частоту оперантной реакции (ЛЧОР) в каждом интервале между получением подкреплений, рассчитываемую по формуле: число требуемых оперантных реакций / время, затраченное на получение подкрепления. Дальнейший анализ ЛЧОР проводился по блокам из 5 подкреплений (1-й блок включал соотношения 3, 6, 9, 12 и 15, 2-й блок — соотношения 18, 21, 24, 27 и 30 и т.д.). Для каждой крысы были рассчитаны средние значения ЛЧОР в пределах каждого блока, которые подлежали дальнейшей статистической обработке.

Также для оценки общего паттерна изменений ЛЧОР в течение сессии анализировали параметры математической модели, описывающей зависимость ЛЧОР от числа требуемых оперантных реакций. Как правило, в режиме ВС наблюдается увеличение ЛЧОР на протяжении первых нескольких соотношений, которая затем, достигая пика, начинает снижаться до конца экспериментальной сессии. Считается, что параметры модели, которая отражает такую динамику, могут нести информацию о нейробиологических процессах, лежащих в основе наблюдаемого поведения (Bradshaw C. M., Killeen P. R., 2012). В частности, данный подход позволяет определить, чем вызваны те или иные изменения в поведении в режиме ВС — изменением мотивации (параметр α , «специфическая активация») или иными причинами, например, двигательными нарушениями (параметр δ , «минимальное время реакции»).

Анализ и визуализацию полученных данных производили с использованием языка программирования R (версия 4.2.1). Статистическую значимость влияния исследуемых факторов на поведенческие показатели оценивали с помощью тестов Краскела-Уоллиса и Фридмана (пакет «PMCMRplus») или смешанной модели дисперсионного анализа (mixed ANOVA, пакеты «lmerTest» (Kuznetsova A. et al., 2017), «emmeans») на ранжированных данных. Парные сравнения (mixed ANOVA: тесты Даннетта и Тьюки; тест Краскела-Уоллиса: тест

Данна; тест Фридмана: точный тест Eisinga и соавт. (Eisinga R. et al., 2017) – EMC тест, проводили только при условии, что статистически значимые различия были выявлены процедурой дисперсионного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния нарушения функций белков-регуляторов моноаминергической нейротрансмиссии на целенаправленное поведение.

Основным нейромедиатором, ответственным за регуляцию мотивационных процессов является дофамин. Различные нарушения дофаминергической нейротрансмиссии связывают с возникновением нарушений мотивационной сферы, в частности апатии. Одним из ключевых элементов регуляции гомеостаза дофамина является DAT. DAT-KO крысы созданы на основе аутбредных крыс стока Wistar Han и характеризуются выраженным повышением синаптической концентрации дофамина наряду со снижением его внутриклеточного содержания и стимулированного выброса (Leo D., Sukhanov I., Gainetdinov R. R., 2018).

В настоящем исследовании выявлено, что в режиме подкрепления ВС3 DAT-KO крысы не отличались от DAT-WT и DAT-NT крыс по количеству полученных подкреплений. Последующий анализ ЛЧОР, однако, позволил обнаружить кардинальные отличия в поведении DAT-KO крыс, ЛЧОР которых была статистически значимо ниже по сравнению с DAT-WT крысами в блоках 1–3 (соотношения 3–45) и по сравнению с гетерозиготными крысами в блоке 4 (соотношения 48–60). При этом в блоках с более высокими соотношениями (93–138) поведение DAT-KO крыс характеризовалось большей ЛЧОР по сравнению с DAT-WT (блоки 7–10) и DAT-NT (блок 9) крысами (Рисунок 1). Между экспериментальными группами также были выявлены статистически значимые различия по параметрам математической модели ЛЧОР: установлено, что по сравнению с DAT-WT и DAT-NT крысами параметры α и δ были выше у нокаутных животных, что свидетельствует о повышении поощрительной ценности подкрепления, а также о наличии двигательных нарушений у нокаутных крыс.

Полученные результаты свидетельствуют об изменении зависимости между количеством требуемых усилий и интенсивностью целенаправленной активности. Подобные изменения ЛЧОР были описаны ранее при изучении эффектов кокаина в режиме ВС (Sizemore G. M. et al., 2003). Результаты анализа математической модели позволяют также сделать вывод о том, что наблюдаемые изменения связаны как с мотивационными, так и с локомоторными сдвигами. Хорошо известно, что гипердофаминергия у животных без функционального DAT или у животных под действием дофаминергических психостимуляторов сопровождается двигательными нарушениями, которые могут затруднять оперантное поведение и вызывать подобные изменения ЛЧОР.

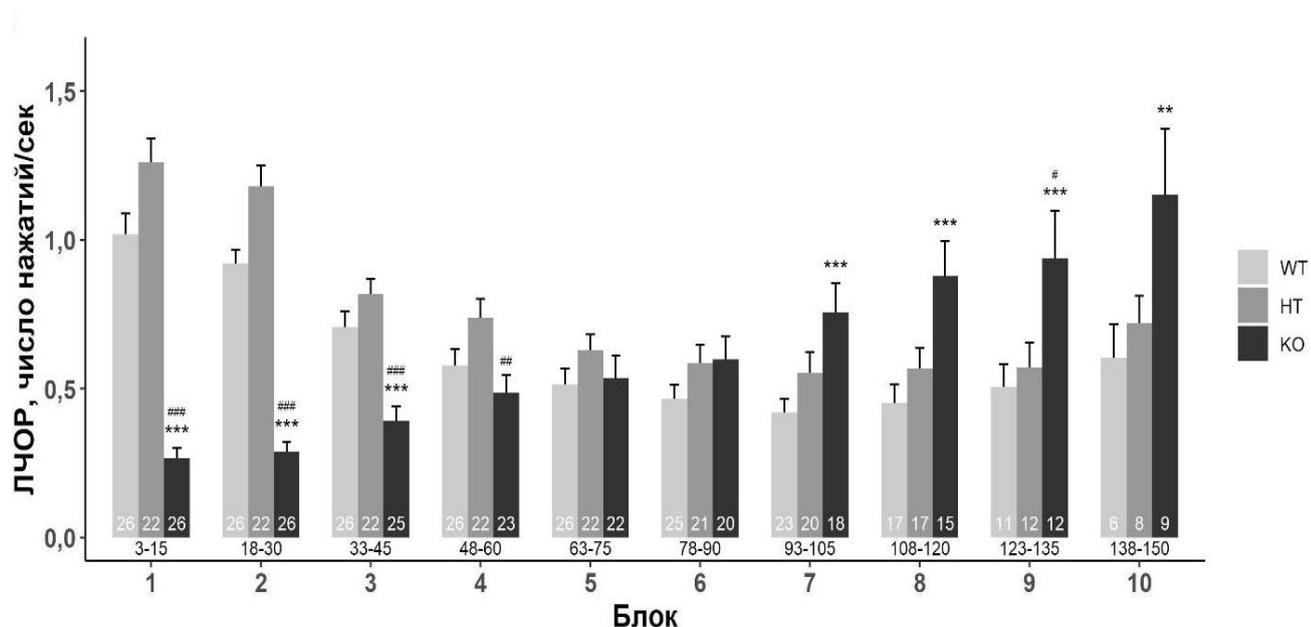


Рисунок 1 — Влияние нокаута гена *DAT* на ЛЧОР в режиме ВС3. Данные представлены как среднее значение + ошибка среднего значения. Число наблюдений указано белым шрифтом внутри столбчатых диаграмм. Диапазон значений числа требуемых нажатий, входящих в каждый блок, указан под диаграммами. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, тест Тьюки (*DAT-KO* vs *DAT-WT*); # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$, тест Тьюки (*DAT-KO* vs *DAT-HT*).

Результаты изучения поведения *DAT-KO* крыс в режиме ВС воспроизведены с помощью введения высоких доз амфетамина (3 мг/кг). При этом его введение в меньших дозах, а также действие ингибитора *DAT* GBR-12909 сопровождалось только повышением ЛЧОР преимущественно при высоких значениях числа требуемых нажатий, а также повышением «специфической активации» (параметр α) без влияния на параметр δ , что может указывать на повышение мотивации и отсутствие неспецифического действия на моторные функции. Таким образом, выраженное нарушение функции *DAT* приводит к увеличению мотивации и двигательным нарушениям, в то время как умеренное увеличение синаптического уровня дофамина сопровождается повышением мотивации без двигательных нарушений и может являться эффективным подходом к терапии апатии.

Снижение серотонинергической нейротрансмиссии также рассматривается как элемент патогенеза апатии (Husain M. et al., 2018; Mailliet A. et al., 2016). *TRH2-KO* крысы являются животной моделью гипосеротонинергии в ЦНС, так как выключение данного фермента к нарушению синтеза данного медиатора в нейронах. Проведенный анализ поведения *TRH2-KO* крыс в режиме подкрепления ВС3 не выявил различий между животными различного генетического статуса как по количеству полученных подкреплений, так и по значениям ЛЧОР и параметрам математической модели ЛЧОР.

Считается, что повышение серотонинергической нейротрансмиссии также может быть связано с риском развития апатии. Подтверждением данной гипотезы является феномен апатии, ассоциированной с приемом СИОЗС. Однако причины данного явления в настоящее время остаются слабоизученными (Петрова Н. Н., Маркин А. В., 2020). В настоящем исследовании показано, что действие СИОЗС флуоксетина сопровождается снижением числа подкреплений и ЛЧОР в режиме ВСЗ. При этом эффект вещества не зависит от количества требуемых оперантных реакций. При анализе параметров модели ЛЧОР под действием флуоксетина выявлено снижение «специфической активации» (параметр α). Следовательно, можно заключить, что повышение синаптического содержания серотонина приводит к нарушению целенаправленной активности за счет снижения ценности получаемого результата (награды), но не увеличения чувствительности к повышению затрат усилий.

Наряду с дофамином и серотонином, еще одним ключевым нейромедиатором-моноамином является норадреналин. Для анализа влияния изменения норадренергической нейротрансмиссии на поведение в режиме ВСЗ использовали атомоксетин — ингибитор обратного захвата данного нейромедиатора. При этом не было обнаружено статистически значимого влияния данного вещества на целенаправленное поведение крыс.

Таблица 2 – Влияние нарушения функций белков-регуляторов моноаминергической нейротрансмиссии на целенаправленное поведение крыс в режиме подкрепления ВСЗ

	ЧП	ЛЧОР	Параметры математической модели ЛЧОР			
			α	δ	T_0	K
DAT-KO	-	↓ при низких соотношениях, ↑ при высоких соотношениях	↑	↓” (НТ) ↑” (КО)	↑	↓
GBR-12909	↑	↑	↑	-	-	-
Атомоксетин	↓	-	-	-	-	-
Флуоксетин	↓	↓	↓	-	-	-
Амфетамин	↑ (1 мг/кг)	↓ при низких соотношениях (3 мг/кг), ↑ при высоких соотношениях	↑	↓” (0,3 мг/кг) ↑” (3 мг/кг)	↑	↓
TRH2-KO	-	-	-	-	↓” (TRH2-KO)	↑” (TRH2-НТ)

«↑» - увеличение показателя; «↓» - снижение показателя; «-» - отсутствие эффекта; «”»- эффект на уровне тенденции к статистически значимым различиям ($p < 0,1$).

Изучение действия немоноаминергических веществ с психостимулирующими свойствами на целенаправленное поведение.

Психостимуляторы являются группой веществ потенциально эффективных в качестве средств фармакокоррекции апатии. Наряду с «типичными» дофамин- и норадренергическими стимуляторами, такими как амфетамин, кокаин, метилфенидат и др. существует ряд психоактивных веществ, обладающих стимулирующими свойствами, но имеющих преимущественно немоноаминергический механизм действия. В настоящем исследовании изучалось действие некоторых из таких веществ на целенаправленное поведение в режиме ВСЗ.

Показано, что действие высокой дозы никотина (0,4 мг/кг), подобно влиянию генетического нарушения функции DAT и действию амфетамина в дозе 3 мг/кг, приводит к снижению ЛЧОР в начале сессии и ее повышению при высоких соотношениях. Действие меньшей дозы вещества (0,2 мг/кг) сопровождалось только увеличением активности в условиях повышения числа требуемых нажатий. Выявленное повышение параметра α под действием никотина позволяет предположить, что изменения поведения связаны с повышением ценности награды. При этом действие вещества также характеризовалось повышением параметра δ , что свидетельствует о снижении физической способности животного к совершению оперантных реакций.

Действие другого психостимулятора кофеина также сопровождалось повышением числа полученных подкреплений, однако в случае тестирования дозы 0,4 мг/кг такого эффекта не выявлено, что соответствует предыдущим результатам изучения действия кофеина на поведение в режиме ВС (Poncelet, M. et al., 1983; Brianna Sheppard, A. et al., 2012). Этот феномен согласуется также с исследованиями зависимости стимулирующих эффектов кофеина от дозы, показавших, что высокие дозы вещества по сравнению с низкими менее выражено стимулируют ЦНС и вызывают больше нежелательных эффектов (Kaplan, G. V. et al., 1997). Действие кофеина на ЛЧОР характеризовалось повышением активности вне зависимости от числа требуемых нажатий, при этом под действием всех доз вещества происходило повышение параметра α . Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение целенаправленной активности под действием кофеина происходит за счет повышения ценности награды.

Кетамин, несмотря на то что является общим анестетиком, в дозах, не вызывающих анестезию, способен оказывать стимулирующее действие на локомоторную активность (McDougall, S. A. et al., 2019; Usun, Y. et al., 2013). Однако, в отличие от никотина и кофеина, введение кетамина не приводило к повышению числа подкреплений и «специфической активации», а также снижало ЛЧОР в начале сессии, что может быть связано с выявленным увеличением ППП (параметр T_0). Полученные результаты не позволяют рассматривать кетамин

как потенциальное средство фармакокоррекции нарушений целенаправленной активности.

Действие высокоаффинного антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801, в отличие от кетамина, сопровождалось увеличением числа полученных подкреплений и ЛЧОР. При этом увеличение ЛЧОР наблюдалось только при повышении числа требуемых нажатий, а параметры математической модели оставались неизменными. Описанный эффект МК-801 согласуется с результатами работы, продемонстрировавшей увеличение ТП в режиме ВС, подкрепляемом введением кокаина, у крыс под действием данного вещества (Ranaldi, R., French, E., Roberts, D. C. S., 1996). В целом, результаты позволяют предположить, что увеличение целенаправленной активности под действием МК-801 происходит за счет увеличения толерантности к повышению количества требуемых усилий, а использование МК-801 может быть эффективным подходом для фармакокоррекции апатии.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что данная группа веществ может иметь терапевтический потенциал в контексте фармакокоррекции апатии. При этом наиболее вероятно клиническая эффективность высокоаффинных антагонистов глутаматных рецепторов NMDA подтипа, в то время как никотин и кофеин в высоких дозах могут не оказывать желаемого стимулирующего эффекта, а наоборот вызывать тормозные и другие нежелательные явления, а действие кетамина приводит к снижению целенаправленной активности.

Таблица 3 – Влияние недофаминергических веществ с психостимулирующими свойствами на поведение в режиме подкрепления ВСЗ

	ЧП	ЛЧОР	Параметры математической модели ЛЧОР			
			α	δ	T_0	k
Никотин	↑	↓ при низких соотношениях (0,4 мг/кг), ↑ при высоких соотношениях	↑	↑ (0,4 мг/кг)	↓”(0,2 мг/кг)	-
Кофеин	↑	↑	↑	-	-	-
Кетамин	-	↓ при низких соотношениях	-	-	↑	-
МК-801	↑	↑ при высоких соотношениях	-	-	-	-

«↑» - увеличение показателя; «↓» - снижение показателя; «-» - отсутствие эффекта; «”» - эффект на уровне тенденции к статистически значимым различиям ($p < 0,1$).

Моделирование апатоподобного состояния.

Несмотря на значительную роль отдельных нейромедиаторных нарушений в развитии апатоподобных нарушений, имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что апатия сопровождается комплексными изменениями нейромедиаторного баланса. В связи с этим для моделирования апатии как синдрома нейropsychических расстройств более рациональным представляется воспроизведение подобных комбинированных нарушений. С этой целью в настоящей работе использовали ТБЗ, действие которого сопровождается снижением моноаминергической нейротрансмиссии.

Известно, что ТБЗ оказывает угнетающий эффект на двигательную активность животных (Taniguchi A. J. et al., 1995). Это свойство может заметно усложнять интерпретацию результатов при анализе эффектов данного вещества в оперантных методах, в связи с чем производилась оценка влияния ТБЗ на двигательную активность крыс стока Wistar в дозировках 0,3; 1 и 3 мг/кг. Введение ТБЗ сопровождалось дозозависимым уменьшением общего числа горизонтальных перемещений крыс (Рисунок 2А). При анализе динамики двигательной активности животных в течение 60 минутной экспериментальной сессии выявлено, что введение ТБЗ в дозе 1 мг/кг сопровождалось статистически значимым снижением числа горизонтальных перемещений в интервале 5–10 мин и интервале 35–40 мин, а в дозе 3 мг/кг — в интервале 0–20 мин и в интервале 30–40 мин, в то время как действие ТБЗ в дозе 0,3 мг/кг не сопровождалось снижением двигательной активности ни в одном из 5-минутных отрезков (Рисунок 2Б–Г).

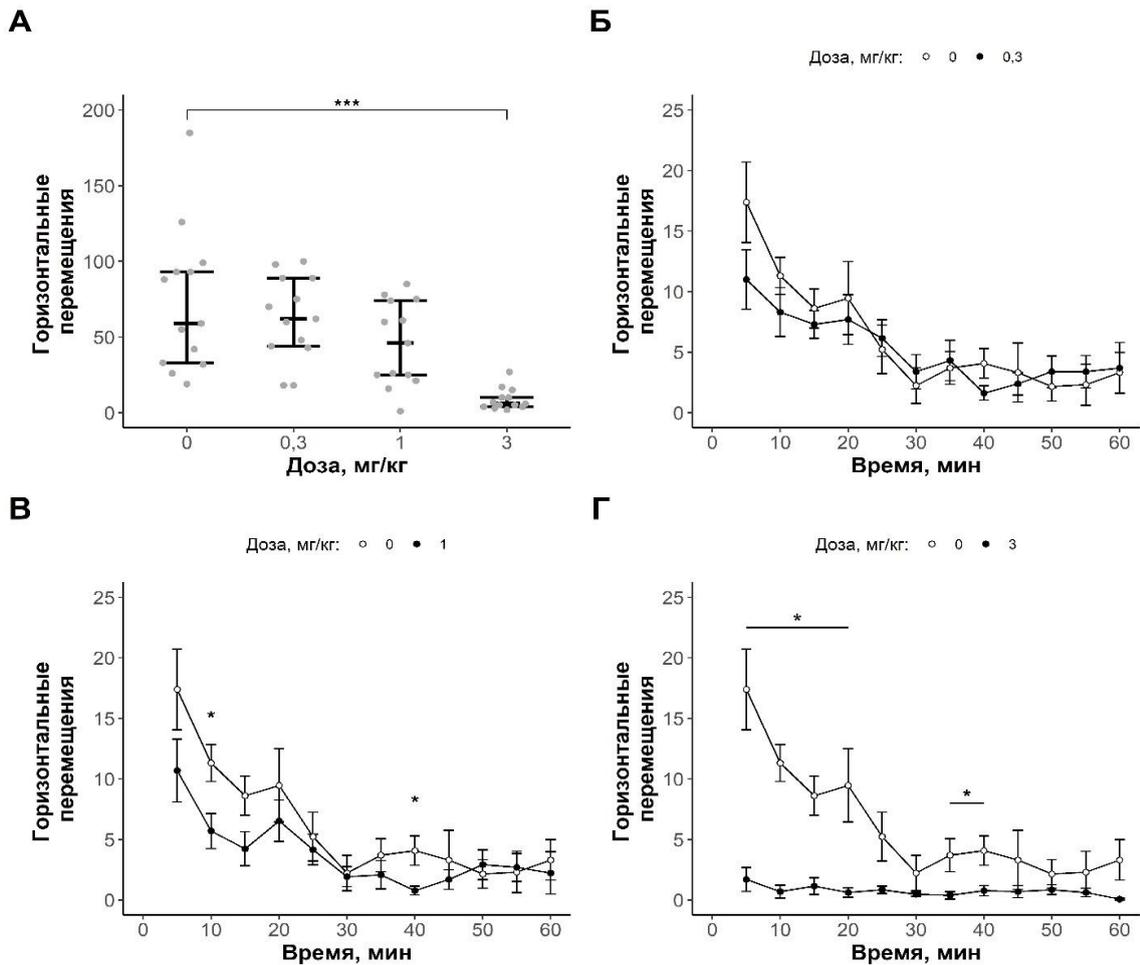


Рисунок 2 — Влияние ТБЗ на двигательную активность крыс. **А** — общее число горизонтальных перемещений крыс под действием различных доз ТБЗ и растворителя; **Б** — динамика локомоторной активности крыс в течение сессии под действием ТБЗ в дозе 0,3 мг/кг и растворителя; **В** — динамика локомоторной активности крыс в течение сессии под действием ТБЗ в дозе 1 мг/кг и растворителя; **Г** — динамика локомоторной активности крыс в течение 60-минутной сессии под действием ТБЗ в дозе 3 мг/кг и растворителя. Данные представлены как медиана, 1-й и 3-й квартили и индивидуальные значения (**А**), и среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения (**Б-Г**), $n=13$. * — $p<0,05$, тест Даннетта.

Поскольку введение ТБЗ в дозе 3 мг/кг приводило к выраженному подавлению двигательной активности животных, в дальнейших экспериментах использовали дозы не более 1 мг/кг. Анализ двигательной активности также выявил угнетающий эффект ТБЗ в дозе 1 мг/кг в двух 5-минутных интервалах, в связи с чем перед тестированием в режиме ВСЗ было изучено действие ТБЗ в режиме подкрепления ФСЗ+ФИ240. Обнаружено, что введение ТБЗ в дозе 1 мг/кг приводило к снижению числа полученных подкреплений в данном режиме, что свидетельствует об угнетающем действии ТБЗ в данной дозе на оперантное поведение.

В режиме подкрепления ВСЗ изучали эффекты ТБЗ в дозах 0,1 и 0,3 мг/кг. Введение вещества в дозе 0,3 мг/кг сопровождалось снижением числа полученных подкреплений. Анализ

ЛЧОР показал, что действие вещества зависит от количества требуемых оперантных реакций: при введении вещества в дозе 0,3 мг/кг ЛЧОР снижалась только в блоках 2 и 3 (Рисунок 3). Примечательно, что ТБЗ не оказывал влияния на параметры математической модели ЛЧОР. Данные результаты свидетельствуют о том, что нарушение моноаминергической нейротрансмиссии под действием ТБЗ в дозе 0,3 мг/кг приводит к снижению целенаправленной активности за счет увеличения чувствительности животного к затрачиваемым усилиям. Исследования природы апатии при лобно-височной деменции, по некоторым данным характеризующейся наибольшей частотой развития подобных нарушений (Husain M. et al., 2018), показали, что именно избегание затрат усилий является основой снижения целенаправленного поведения (Bouc R. Le et al., 2022; Martínez-Horta S. et al., 2014), что может определять трансляционную ценность ТБЗ модели апатоподобного состояния.

Фармакокоррекция тетрабенезин-индуцированного апатоподобного состояния.

Исследование возможности фармакокоррекции смоделированного апатоподобного состояния проводили на независимых группах животных, которым предварительно вводили ТБЗ в дозе 0,3 мг/кг, а также антагонист глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 или ингибитор DAT СЕ-123 в одной из исследуемых доз. На фоне действия ТБЗ введение МК-801 сопровождалось дозозависимым увеличением числа полученных подкреплений, а также ЛЧОР при повышении числа требуемых нажатий (33 и выше, Рисунок 4). Анализ математической модели ЛЧОР показал, что такой эффект сопровождается увеличением значения параметра α .

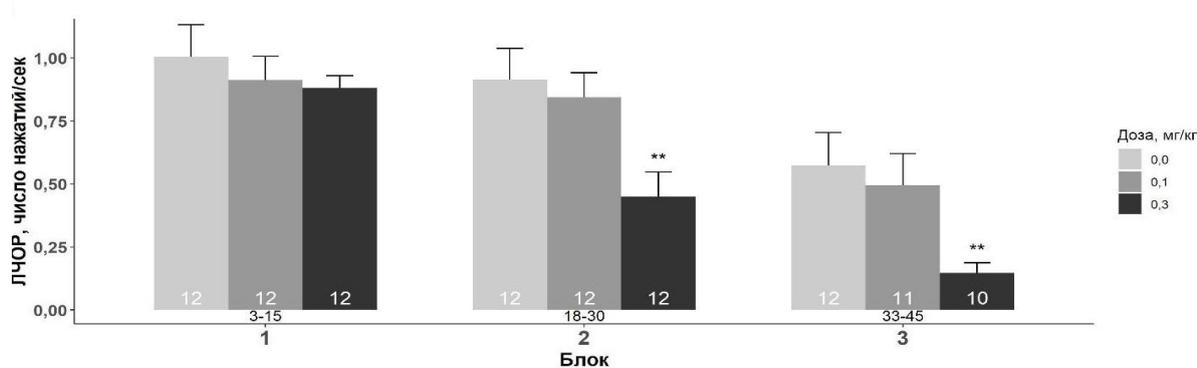


Рисунок 3 — Влияние ТБЗ на ЛЧОР в режиме ВСЗ. Данные представлены как среднее значение + ошибка среднего значения. Число наблюдений указано белым шрифтом внутри столбчатых диаграмм. Диапазон значений числа требуемых нажатий, входящих в каждый блок, указан под диаграммами. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, тест Даннетта (ТБЗ vs растворитель).

На фоне действия ТБЗ (0,3 мг/кг) наблюдалась тенденция к повышению числа подкреплений у крыс под действием СЕ-123 в дозе 24 мг/кг ($p < 0,1$, тест Данна). Кроме того, выявлено повышение ЛЧОР под действием вещества в этой же дозе. Результаты статистического анализа показали, что действие вещества на ЛЧОР зависит от числа требуемых

оперантных реакций, хотя повышение ЛЧОР было выявлено во всех блоках. При этом эффект СЕ-123 не сопровождался статистически значимым влиянием на параметры модели ЛЧОР. Также выявлено, что СЕ-123 не влияет на поведение интактных животных. Все эти данные указывают на то, что ингибитор DAT СЕ-123 способен восстанавливать целенаправленную активность в ТБЗ модели апатоподобного состояния за счет увеличения толерантности к затратам усилий. Отсутствие влияния на ценность награды и поведение интактных животных может свидетельствовать о низком аддиктивном потенциале и высокой безопасности вещества.

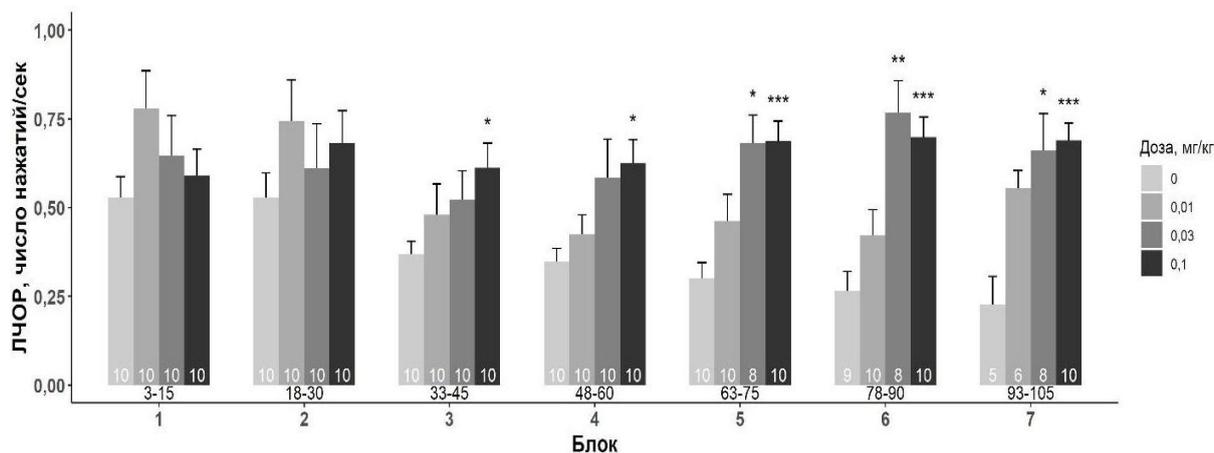


Рисунок 4 — Влияние МК-801 на ЛЧОР крыс, находящихся под действием ТБЗ. Данные представлены как среднее значение + ошибка среднего значения. Число наблюдений указано белым шрифтом внутри столбчатых диаграмм. Диапазон значений числа требуемых нажатий, входящих в каждый блок, указан под диаграммами. * — $p < 0,05$; тест Даннетта.

При анализе эффектов мемантина в ТБЗ модели не было выявлено стимулирующего действия, а действие наиболее высокой дозы вещества (15 мг/кг) сопровождалось еще большим угнетением целенаправленной активности.

Таблица 4 – Влияние СЕ-123, МК-801 и мемантина на поведение крыс под действием ТБЗ в режиме подкрепления ВСЗ.

	ЧП	ЛЧОР	Параметры математической модели ЛЧОР			
			α	δ	T_0	K
СЕ-123	↑ [»] (24 мг/кг)	↑	-	-	-	-
МК-801	↑	↑ при высоких соотношениях	↑	-	-	-
Мемантин	↓	↓	↑	↑	↑	-

«↑» - увеличение показателя; «↓» - снижение показателя; «-» - отсутствие эффекта; «[»]» - эффект на уровне тенденции к статистически значимым различиям ($p < 0,1$).

ВЫВОДЫ

1. Выключение функции дофаминового транспортёра (DAT) у крыс приводит к увеличению целенаправленной активности за счет увеличения поощрительной ценности подкрепления, о чем свидетельствует статистически значимое двукратное увеличение частоты инструментальной пищедобывательной реакции при повышении числа необходимых реакций до 63 и более, а также повышение параметра α математической модели, основанной на анализе ЛЧОР.

2. Ингибирование серотонинового транспортера сопровождается снижением целенаправленной активности вследствие уменьшения поощрительной ценности подкрепления, что доказывается снижением частоты оперантной реакции в 1,3–3 раза независимо от числа требуемых оперантных реакций, а также параметра α математической модели под действием флуоксетина в дозе 10 мг/кг ($p < 0,05$). Нарушение функции транспортера норадреналина у крыс приводит к неспецифическому снижению оперантной активности, на что указывает снижение числа полученных подкреплений в 1,2 раза и отсутствие влияния на частоту оперантной реакции при действии атомоксетина в дозе 1 мг/кг.

3. Действие кетамина (10 и 20 мг/кг) и никотина (0,4 мг/кг) приводит к снижению целенаправленной активности в условиях низких требований к затратам усилий (<30 оперантных реакций, снижение ЛЧОР в 2–3 раза, $p < 0,01$), за счет двигательных нарушений (повышение параметра δ математической модели).

4. Действие кофеина в дозах 5 и 10 мг/кг и ингибитора DAT GBR-12909 в дозе 10 мг/кг сопровождается увеличением целенаправленной активности (увеличение ЛЧОР в 1,2–2 раза) за счет увеличения поощрительной ценности подкрепления вне зависимости от требований к затрачиваемым усилиям.

5. Антагонист глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 в дозах 0,03 и 0,1 мг/кг способен повышать целенаправленную активность крыс за счет снижения чувствительности к количеству требуемых затрат усилий.

6. Тетрабеназин (ТБЗ) в дозе 0,3 мг/кг обладает способностью индуцировать апатоподобное состояние у крыс, что подтверждается снижением целенаправленной активности животных в 2–5 раз при увеличении числа требуемых оперантных реакций до 18 и выше ($p < 0,001$), а также отсутствием влияния на двигательную активность и оперантное поведение в контрольном режиме подкрепления. Тест-система для поиска «антиапатических» средств на основе действия ТБЗ обладает конструктивной валидностью.

7. Ингибитор DAT CE-123 в дозе 24 мг/кг восстанавливает ТБЗ-индуцированное нарушение целенаправленной активности, о чем свидетельствует 5-кратное повышение частоты оперантной реакции в условиях высоких требований к затратам усилий (78–90 оперантных

реакций). Тест-система для поиска «антиапатических» средств на основе действия ТБЗ обладает предиктивной валидностью.

8. Антагонист глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 в дозах 0,03 и 0,1 мг/кг способен повышать целенаправленную активность при повышении требований к затратам усилий независимо от моноаминергической нейротрансмиссии, что доказывалось повышением частоты оперантной реакции более чем в 2 раза ($p < 0,05$) при увеличении требований к затратам усилий (>33 оперантных реакций) как у интактных животных, так и у крыс под действием ТБЗ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследования подтверждают ключевую роль дофамина в регуляции целенаправленной активности. Целесообразным является дальнейшее изучение дофаминергических механизмов апатоподобных поведенческих нарушений. Использование ТБЗ в дозе 0,3 мг/кг позволит воспроизводить апатоподобные нарушения целенаправленного поведения. Тест-система на основе крыс под действием ТБЗ может применяться для поиска новых потенциальных средств фармакокоррекции апатии. Выявленная способность МК-801 и СЕ-123 компенсировать возникающие поведенческие нарушения в разработанной тест-системе определяет актуальность дальнейшего изучения потенциала веществ данных фармакологических групп при лечении апатии.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ
ЖУРНАЛАХ, ВХОДЯЩИХ В SCOPUS, WoS, RSCI**

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Hyperdopaminergia in rats is associated with reverse effort-cost dependent performance / **Savchenko, A.**, Belozertseva, I., Leo, D., Sukhanov, I. // **Journal of Psychopharmacology**. – 2023. – № 37 (12). – P. 1238-1248.
2. Reversal of the motivational effects of tetrabenazine by NMDA receptor blockade / **Savchenko A.**, Tarchokov S., Dravolina O., Lubec J., Lubec G., Sukhanov I. // **Neuropharmacology**. – 2025. – № 266. – A. 110277.
3. The Lack of Dopamine Transporter Is Associated With Conditional Associative Learning Impairments and Striatal Proteomic Changes / **Savchenko A.**, Müller C., Lubec J., Leo D., Korz V., Afjehi-Sadat L., Malikovic J., Sialana F.J., Lubec G., Sukhanov I. // **Frontiers in Psychiatry**. – 2022. – № 1 (13). – A. 799433.
4. Cognitive performance in aged rats is associated with differences in distinctive neuronal populations in the ventral tegmental area and altered synaptic plasticity in the hippocampus / Sagheddu C., Stojanovic T., Kouhnavardi S., **Savchenko A.**, Hussein A.M., Pistis M., Monje F.J., Plasenzotti R., Aufy M., Studenik C.R., Lubec J., Lubec G. // **Frontiers in Aging Neuroscience**. – 2024. – № 16. – A.1357347.
5. Линии животных со сниженной экспрессией дофаминового транспортера: перспективы и ограничения использования в экспериментальной нейропсихофармакологии / **Савченко А.А.**, Суханов И.М., Звартау Э.Э. // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2020. – № 4 (83). – С. 37–42.
6. Inhibition of PDE10A in a New Rat Model of Severe Dopamine Depletion Suggests New Approach to Non-Dopamine Parkinson’s Disease Therapy / Sukhanov I., Dorotenko A., Fesenko Z., **Savchenko A.**, Efimova E.V., Mor M.S., Belozertseva I.V., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R. // **Biomolecules**. – 2023. – № 1 (13). – A. 9.
7. Dopamine Transporter Deficient Rodents: Perspectives and Limitations for Neuroscience / **Savchenko, A.**, Targa, G., Fesenko, Z., Leo, D., Gainetdinov, R.R., Sukhanov, I. // **Biomolecules**. – 2023. – № 13 (5). – A. 806.
8. Rats Lacking the Dopamine Transporter Display Inflexibility in Innate and Learned Behavior / Belskaya, A., Kurzina, N., **Savchenko, A.**, Sukhanov, I., Gromova, A., Gainetdinov, R.R., Volnova, A. // **Biomedicines**. – 2024. – № 12. – A. 1270.
9. Крысы, нокаутные по гену дофаминового транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гиподофаминергических состояний / Суханов И.М., Лео Д., Тур М.А.,

Белозерцева И.В., **Савченко А.А.**, Гайнетдинов Р. Р. // **Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.** – 2019. – № 4–1 (0). – С. 84–85.

10. Нарушения ассоциативного обучения у крыс без дофаминового транспортера / **Савченко А.А.**, Суханов И.М., Улитина А.С., Драволина О.А., Белозерцева И.В., Емельянов А.К., Звартау Э.Э. // **Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.** – 2022. – № 1 (29). – С. 18–27.

Тезисы:

1. Neurochemical changes induced by schedule-induced polydipsia in rats / **Savchenko A.** // Proceedings of the ECNP Seminar in Neuropsychopharmacology in St. Petersburg. – 2018. – P. 41.

2. Эффекты ингибиторов фосфодиэстеразы 10А в модели импульсивного выбора у крыс / Доротенко А.Р., **Савченко А.А.** // Сборник тезисов LXXX Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины 2019». – 2019. – С. 285.

3. The role of adjunctive behavior in the operant schedule of reinforcement «Fixed interval» / **Savchenko A.**, Arefeva A., Sukhanov I. // Proceedings of the 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference «Stress and behavior». – 2019. – P. 27.

4. Behavioral phenotyping of SHR and WKY in the 2-choice serial reaction time task / Arefeva A., **Savchenko A.**, Sukhanov I. // Proceedings of the 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference «Stress and behavior». – 2019. – P. 35.

5. Effects of phosphodiesterase 10A inhibitor in animal model of impulsive choice / Dorotenko A., **Savchenko A.**, Bespalov A., Sukhanov I. // Proceedings of the 26th Multidisciplinary International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior». – 2019. – P. 34.

6. Analysis of cognitive control in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats / Tur M., **Savchenko A.**, Bortnikova N., Arefjeva A., Belozertseva I., Sukhanov I. // **European Neuropsychopharmacology.** – 2019. – № 1 (29). – P. S304-S305.

7. Стимулирующее действие ингибиторов фосфодиэстеразы 10А на двигательную активность в моделях гиподофаминергии у крыс / **Савченко А.А.**, Доротенко А.Р. // Сборник тезисов VIII Международного Молодежного Медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2019». – 2019. – С. 465.

8. Locomotor effects of PDE10A inhibitors in dopamine-depleted rats: acute and repeated administration / Dorotenko A., **Savchenko A.**, Kuvarzin S., Gainetdinov R.R., Bespalov A., Sukhanov I. // Proceedings of the 27th Multidisciplinary International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior». – 2020. – P. 17.

9. Reverse behavioral pattern of DAT-KO rats under progressive ratio schedule of reinforcement / **Savchenko A.**, Gainetdinov R.R., Sukhanov I. // Proceedings of the 27th Multidisciplinary International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior». – 2020. – P. 22.

10. P.204 Hyperdopaminergia in rats is associated with reverse effort-cost dependent performance / **Savchenko A.**, Sukhanov I. // **European Neuropsychopharmacology**. – 2021. – № 1 (44). P. S18–S19.

11. P.0249 Dopaminergic modulation of effort-cost dependent performance in rats / **Savchenko A.**, Tarchokov S., Sukhanov I. // **European Neuropsychopharmacology**. – 2021. – №1 (53). – P. S180–S181.

12. Стимулирующее действие антагониста NMDA-рецепторов МК-801 в модели апатоподобного состояния у крыс / **Савченко А.А.**, Тарчоков С.Х., Исмаилова Д.Р., Мельникова М.А. // Сборник тезисов LXXXIII Научно-практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины 2022”. – 2022. – С. 287.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BC — возрастающее соотношение

ЛЧОР — локальная частота оперантной реакции

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

DAT — дофаминовый транспортер

НТ — гетерозиготные крысы

WT — крысы «дикого типа»

ЧП — число подкреплений

ТБЗ — тетрабеназин

ТРН — триптофангидроксилаза

КО — нокаутные крысы

САВЧЕНКО АРТЕМ АЛЕКСЕЕВИЧ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АПАТОПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ
У КРЫС

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук