

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 575:591.513.5

**МЕЖЛИНЕЙНЫЕ РАЗЛИЧИЯ
В КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЯХ ЛАБОРАТОРНОЙ МЫШИ
(ЭЛЕМЕНТАРНАЯ ЛОГИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА, ВНИМАНИЕ, ПАМЯТЬ)**

© 2024 г. О. В. Перепелкина, И. И. Полетаева*

Кафедра высшей нервной деятельности, Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**e-mail: ingapoletaeva@mail.ru*

Поступила в редакцию 07.05.2024 г.

После доработки 07.07.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

У мышей двух линий, селектированных на успешное решение (линия «плюс») и на «не решение» (линия «минус») теста на поиск входа в укрытие (puzzle-box), адресованного выявлению способности к пониманию правила «неисчезаемости» (по Пиаже), оценивали уровень внимания к движущимся предметам, неофагию и проявление краткосрочной памяти. В наиболее трудном варианте теста на «неисчезаемость», когда лаз, через который можно было спрятаться в темноту из ярко освещенной камеры, был закрыт «пробкой», мыши линии «плюс» обнаруживали (уже в нескольких поколениях) достоверное отличие по этому признаку от мышей линии «минус». В настоящей статье приводятся данные, показывающие превосходство мышей линии «плюс» в проявлении внимания к новым движущимся предметам в специальном тесте, а также в их «позитивной» реакции, по сравнению с мышами «минус», на новую пищу в новой обстановке (неофагия). Мыши линии «плюс» также достоверно отличались от мышей линии «минус» по проявлению краткосрочной рабочей памяти. Время решения второго предъявления теста с «пробкой» по сравнению с латентностью его первого предъявления, было короче у большей доли животных линии «плюс» по сравнению с таковой линии «минус». Предполагается, что межлинейные различия, обнаруженные в исследовании, следует отнести к различиям в экспрессии «исполнительных функций» у этих животных.

Ключевые слова: когнитивные способности, правило исчезаемости, краткосрочная память, внимание, неофагия, селекция, мыши.

DOI: 10.31857/S0044467724040093

Термин «когнитивные способности» используют и как определение всех проявлений пластичности ЦНС, но и как способность к решению элементарной логической задачи, т.е. «пониманию» правил, связывающих предметы и явления окружающего мира (Крушинский, 2014). Тест на способность к экстраполяции, введенный Л.В. Крушинским в 1950 г., позволяет количественно оценивать решение животным такой задачи по поиску стимула (пищи), который начал движение (вправо или влево), но исчез из поля зрения. Для решения этого теста (отыскания пищи в ее новом положении) животное должно оперировать законами движения и правилом «неисчезаемости» (по Ж. Пиаже, Zussa et al., 2005). Собаки, волки, кошки, дельфины, врановые птицы обнаружили такую способность, тогда как большинство лабораторных крыс и мышей выполняли тест на случайном уровне. Однако было

показано, что мыши и крысы некоторых генотипов решают тест на экстраполяцию на уровне, достоверно отличающимся от случайного. Сравнение успешности решения теста на экстраполяцию животными разных генетических групп было проведено на лисицах (с преимуществом в решении теста у диких лисиц) и на крысах — дикие крысы и их гибриды F1 с лабораторными решали задачу на экстраполяцию в достоверном большинстве случаев (Перепелкина и др., 2013). На мышах разных генотипов также было показано, что носители Робертсоновской транслокации (слияния) хромосом 8 и 17 решали данную задачу более успешно, чем большое число других генетических групп (Полетаева, Романова, 2013). Попытка селекции крыс на высокие показатели этого теста на основе популяции гибридов диких крыс с лабораторными не увенчалась успехом. Уже в 4-м поколении эти

животные обнаруживали очень высокий уровень тревожности в экспериментальной камере, не позволявший проводить тестирование (несмотря на интенсивный предварительный «хендлинг»). Позднее, когда встал вопрос о проведении селекции мышей на способность к экстраполяции, в качестве критериев для отбора были не только высокие показатели решения теста, но и отсутствие проявлений тревожности в ходе тестирования. В начальных поколениях селекции мыши линии ЭКС решали тест в достоверном большинстве случаев (т.е. выше 50% случайного уровня). Однако начиная с F9–F10 показатели решения теста стали нестабильными и практически не отличались от таковых мышей неселектированной генетически гетерогенной популяции (КоЭКС) (Перепелкина и др., 2018). Таким образом, четкого ответа на отбор по данному когнитивному признаку выявлено не было. Было отмечено возможное динамическое взаимодействие уровня экспрессии способности к решению когнитивного теста и уровня тревожности у мышей в ходе искусственного отбора (Перепелкина и др., 2018).

Оказалось, однако, что мыши линии ЭКС успешнее, чем контрольные животные, решали другой когнитивный тест (на поиск входа в укрытие, далее ПВУ, в англоязычной литературе – puzzle-box). Решение наиболее трудных этапов теста на ПВУ (см. Методику) была достоверно выше у ЭКС, чем у КоЭКС. Они обнаружили четко выраженную исследовательскую реакцию на «новизну», тогда как контрольным мышам была свойственна неофобия. Тест ПВУ основан на наличии у животного «понимания» правила «неисчезаемости» (по Ж. Пиаже, Зусса et al., 2005), в соответствии с которым «предмет, который был виден и доступен, но более не виден, продолжает существовать, и его можно найти». Это послужило основанием для начала селекции мышей на высокие и низкие показатели решения теста на ПВУ с использованием мышей F19 линии ЭКС, как исходной популяции (далее – линии «плюс» и «минус»). Этот селекционный эксперимент показал превосходство мышей линии «плюс» в решении теста ПВУ. В то же время в поведении мышей линии «минус» было отмечено значительное число попыток (неудачных в своем большинстве) «манипулировать» пробкой, закрывающей вход в укрытие. Иными словами, они, как и мыши «плюс», обнаруживали *понимание* правила

«неисчезаемости», пытаясь проникнуть в темноту, однако реализация таких попыток у них была низкой. На основе психологической концепции об «исполнительных функциях», все чаще используемой для интерпретации данных по поведению животных (Holmes, Wellman, 2009; Ben Abdallah et al., 2011; Sable et al., 2021; Talpos, Shoaib, 2015; Jian-Min et al., 2024), можно предположить, что полученные в ходе селекции межлинейные различия, по крайней мере, частично, определяются различиями в «исполнительных функциях» у мышей линий «плюс» vs «минус». Представление об «исполнительных функциях» включает в себя также важность таких показателей когнитивного поведения, как реакция на новое и внимание. С целью оценки возможных различий в этих показателях поведения у мышей данных линий было проведено сравнение показателей рабочей памяти в тесте ПВУ, реакции на новизну, а также оценка проявления внимания в новом тесте с движущимися новыми предметами, материалы которого вместе с данными по успешности решения теста на ПВУ в поколениях селекции, представлены в данном сообщении.

МЕТОДИКА

Экспериментальные животные. Как упоминалось выше, поскольку у мышей линии ЭКС в ходе селекции не произошло устойчивого роста доли правильных решений теста на экстраполяцию, то начиная с F19 на основе популяции мышей линии ЭКС был начат новый селекционный эксперимент на высокие и низкие показатели решения теста на ПВУ (поиск входа в укрытие). В ходе селекции тест ПВУ проводили со всеми мышами данного поколения, см. табл. 1. Это было важно в целях выбора производителей для следующего поколения. Число животных, протестированных на неофагию и внимание, указано в тексте. В работе представлены данные по поведению (решению когнитивного теста, оценке внимания и реакции на новую пищу) в мышей 6–9 поколений селекции на решение теста на поиск входа в укрытие (ПВУ).

Мыши содержались в пластиковых клетках (разм. 35 × 56 × 20 см), с кормом (фирма Лабораторкорм) и водой *ad lib*, за исключением теста на неофагию, когда животных лишали пищи (но не воды) за 16 ч до теста.

Таблица 1. Число животных, с которыми был проведен тест ПВУ
Table 1. Numbers of animals, tested in puzzle-box test

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Линия «плюс» (Strain “plus”)	60	58	83	72	66	87	78	93	60
Линия «минус» (Strain “minus”)	39	49	39	44	91	80	83	74	69

Тест на поиск входа в укрытие (ПВУ)

Тест (рис. 1 (а)) построен на оборонительной мотивации, когда животное, помещенное в ярко освещенную часть экспериментальной камеры, стремится уйти в темную, комфортную ее часть (через лаз, углубленный в пол). В первой (самой «простой») пробе этот лаз открыт, в дальнейшем его маскируют либо стружкой (насыпанной вровень с полом) (вторая проба), либо легкой картонной «пробкой» (ее животное может отодвинуть или вытащить из лаза, пробы 3 и 4). Тест ПВУ, когда лаз был закрыт пробкой, давали каждой мыши дважды. На решение первых двух проб животному давали по 180 с, а на решение этапов с «пробкой» – по 240 с. Оценивали латентные периоды (ЛП) решения каждого из этапов теста, а также долю животных группы, решивших тесты с «пробкой».

В наших экспериментах мы использовали упрощенную модификацию данного теста, предложенного

М. Голуорси (Galsworthy et al., 2005) – давали животному 4 предъявления теста (см. выше) вместо 12, что позволяло проводить тест в течение одного экспериментального дня (вместо трех).

Критерии селекции. Для выведения линии «плюс» в качестве производителей брали животных, которые быстро (до 90 с) решали этапы теста с пробкой, а для линии «минус» – мышей, которые не могли решить тест в течение 240 с, либо (в начальных поколениях) решали его с очень большим ЛП.

Тест на внимание проводили в круглой камере из черного пластика (диам. 36 см и высотой 22 см (рис. 1 (в)).

По внутренней стенке камеры по ее периметру перемещали подвешенный и закрепленный по краю камеры один из 5 предметов), который находился на уровне головы животного (рис. 1 (г)). Все 5 предметов были последовательно показаны мыши один за другим (в случайном порядке).

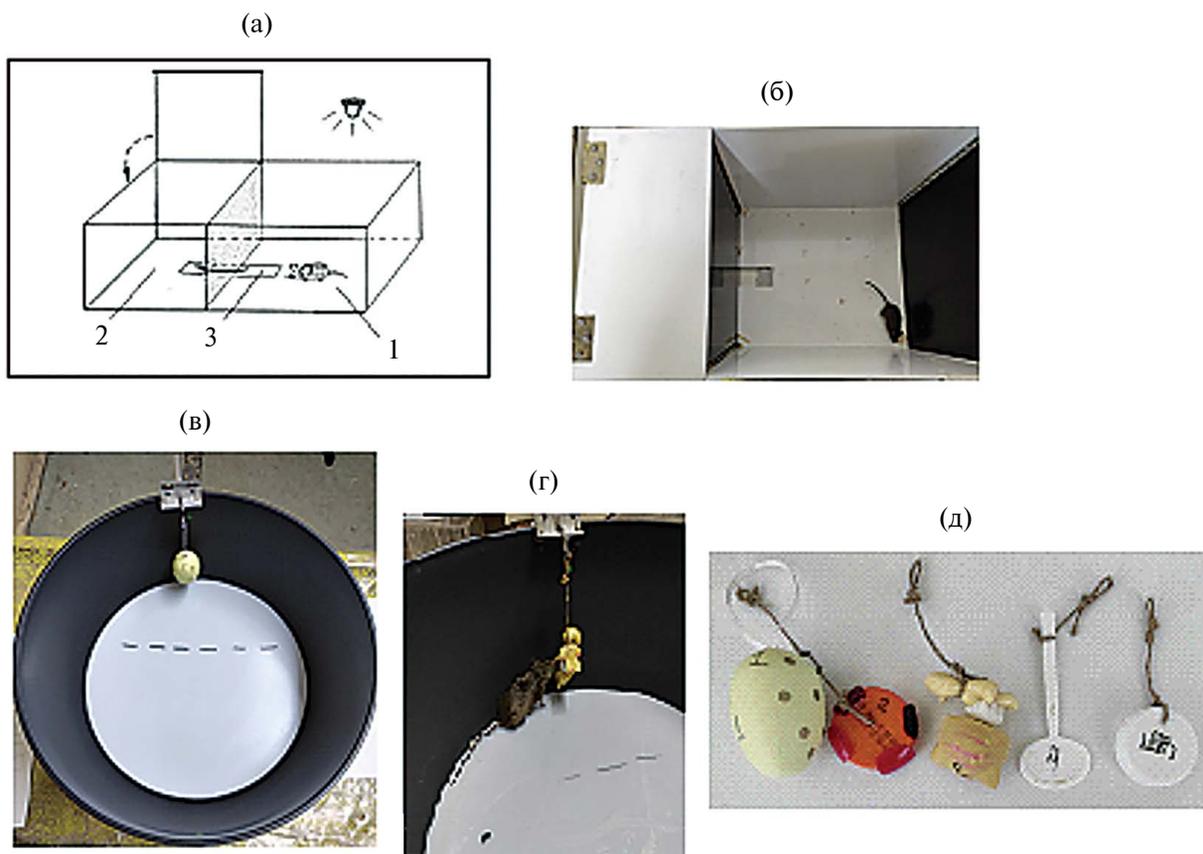


Рис. 1. (а) – схема установки для теста на поиск входа в укрытие: 1 – ее светлая часть, 2 – темная часть, 3 – лаз, их соединяющий, который может быть замаскирован стружкой вровень с полом или закрыт легкой «пробкой». (б) – фото экспериментальной камеры для теста ПВУ с мышью, (в) – фото экспериментальной камеры для теста на внимание, (г) – мышь около предмета, (д) – набор предметов, использованных в тесте.

Fig. 1. (а) – the schematic view of the experimental device for puzzle-box test. 1 – the brightly lit box compartment. 2 – the dark compartment, 3 – the underpass, leading to dark compartment. (б) – the photograph of the experimental box for puzzle-box test with mouse inside, (в) – the photograph of the experimental box for attention test, (г) – mouse near the object, (д) – the set of objects presented to animals in this test.

Перемещение предмета начинали в момент, когда голова мыши была обращена к нему (в среднем через 10–25 сек после помещения животного в установку). Каждый предмет демонстрировали в течение 40 сек, т.е. одного «круга». Вручную регистрировали время (ЛП) первого контакта с предметом, число контактов с ним, а также число стоек, эпизодов груминга, замирания и число болюсов дефекации. Регистрировались также (достаточно редкие) случаи манипулирования с предметом, когда животное, поднимаясь на задние лапы, кусало предмет или трогало его передними лапами. «Предметами» для контактов были (рис. 1 (д)): светлоокрашенный муляж куриного яйца, темно-окрашенный диск (3 см), пластиковая игрушка неправильной формы (2 × 2.5 см), белая пластиковая лопатка (1.7 см) и белый пластиковый диск (2.5 см). Порядок предъявления предметов разным животным был случайным, а при обработке выделяли реакции животных каждой группы на предмет, показанный первым, и предмет, показанный последним. Отмечали также «манипулирования» предметом. Последовательное предъявление пяти разных предметов в этом тесте было принято необходимым для исключения (точнее, сглаживания) возможных индивидуальных предпочтений каждого конкретного стимула.

Тест на неофагию. Животное, предварительно лишенное пищи (но не воды), помещали в пластиковую

цилиндрическую камеру (диам. 40 см, высота стенок 35 см), в ее центре ставили мелкую пластиковую чашечку с новой пищей (твердый сыр в виде «кубиков» 1 × 1 × 1 мм). В течение 5 мин теста вручную отмечали время, которое мышь проводила за едой, число подходов к пище, а по окончании теста оценивали массу съеденного сыра.

Статистическая оценка различий между группами мышей проводилась с использованием метода ϕ для оценки разности альтернативных долей (метод ϕ по Фишеру). Межгрупповые различия показателей теста на гипонеофагию (число подходов к пище и вес съеденной новой пищи), показатели теста на внимание и различия в ЛП в тесте ПВУ оценивали по данным однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (STATISTICA 8) с проверкой на нормальность распределения и с *post hoc* тестом LSD (по Фишеру).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На рис. 2 представлены данные по решению теста на ПВУ мышами линий «плюс», «минус» в 9 поколениях селекции и (для некоторых поколений) мышами контрольной неселектированной популяции в предъявлениях теста, когда вход в темное, комфортное отделение экспериментальной камеры был закрыт «пробкой». Очевидное

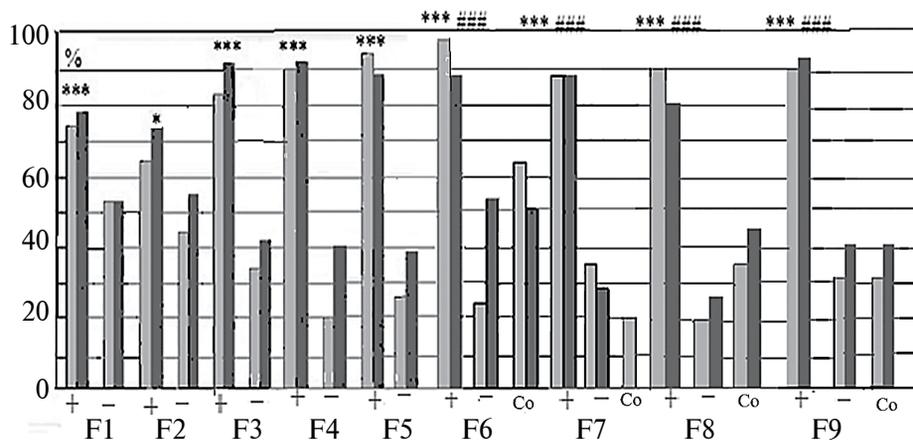


Рис. 2. Доли животных (% , ось ординат), успешно решивших тест на ПВУ в предъявлениях теста с «пробкой» по ходу селекции (F1–F9). «+» – показатели линии «плюс», «-» – показатели линии «минус», Co – показатели мышей контрольной неселектированной популяции. Первое предъявление теста с лазом, закрытым пробкой – светло-серые столбики, второе предъявление «пробки» – темно-серые столбики. *, *** – статистически значимые отличия от линии «минус», ### – отличие от контрольной линии при $p < 0.05$ (тест ϕ Фишера для оценки разницы альтернативных долей).

Fig. 2. The proportions of animals (% , ordinate) in the course of selection (F1-F9), which solved successfully the stages of puzzle-box test, when the underpass was blocked by a plug. The sign “+” – the scores for “plus” strain, “-” – for “minus” strain. Co – the scores of mice from control non-selected population. The first test presentation with a “plug” – light grey columns, the second “plug” presentation – dark grey columns. *, *** – the statistically significant differences from scores of “minus” strain, ### – differences from control population scores, $p < 0.05$ (Fisher ϕ test for alternative proportions differences).

превалирование доли успешных решений теста у мышей линии «плюс» над двумя другими группами свидетельствует о нейрофизиологических различиях мышей этих линий, проявляющихся в данных условиях, что обнаруживается устойчиво в поколениях селекции.

Как упоминалось выше, наблюдения за поведением мышей этих линий в процессе предъявления им теста с пробкой показали, что мыши обеих линий активно манипулировали пробкой, закрывающей ход в темную часть камеры. Они все (и «плюс», и «минус») пытались ее вытащить, совершая достаточно одинаковые движения, но у мышей «минус» эти действия редко бывали успешными, тогда как такое же поведение мышей линии «плюс» помогало им вытащить «пробку». Это наблюдение (подробнее см. Perepelkina, Poletaeva, 2022) заставило предположить, что различие между этими линиями заключается не в способности к пониманию правила «неисчезаемости» — все они активно пытались убрать препятствие, а в результативности этих действий.

Как упоминалось выше, можно предположить, что выявленные различия в поведении можно отнести за счет различий в «исполнительных функциях» у мышей линий «плюс» vs «минус», что могло определить полученные в ходе селекции межлинейные различия. Успешность выполнения данного теста, т.е. реализация предполагаемых «исполнительных функций» у мышей разного генотипа была показана в одной из первых работ с использованием данного теста (Ben-Abdallah et al., 2011). Реализация различий в исполнительных функциях между мышами линии «плюс», линии «минус» и контрольной популяции проявилась также в показателях краткосрочной памяти. На рис. 3 представлены данные по долям мышей трех генетических групп, у которых при втором предъявлении варианта с пробкой ЛП решения теста на ПВУ был короче, чем при первом его предъявлении. Интервал между этими предъявлениями был 20–30 сек, что находится в пределах действия следа краткосрочной памяти (Casella, Al Khalili, 2023). У мышей линии «плюс» эта доля в поколениях от F5 до F9 была достоверно выше, чем у двух других групп.

При выполнении теста ПВУ в пробах с открытым лазом и с лазом, замаскированным стружкой, различия в проявлении исполнительных функций обнаруживались не только в успешности решения этих этапов, но и в скорости реализации перехода в темноту — мыши линии «плюс» переходили в темноту быстрее (Perepelkina, Poletaeva, 2022). С целью оценки возможных межлинейных различий в экспрессии признаков поведения, «участвующих» в проявлении именно «исполнительных функций» мышам F6,

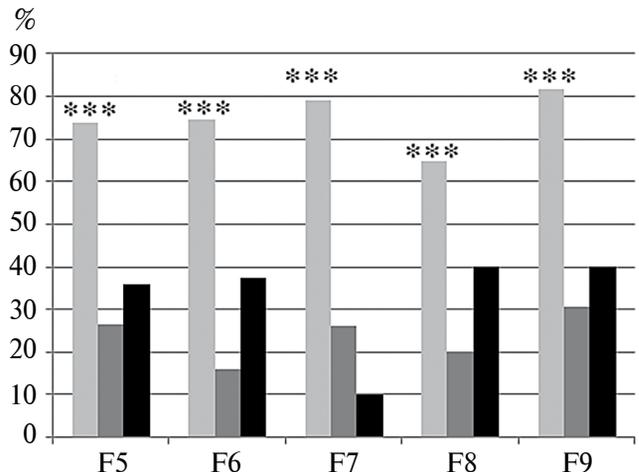


Рис. 3. Доли мышей (% , ось ординат), у которых ЛП решения теста ПВУ с пробкой при его втором предъявлении был короче, чем при первом. Светло-серые столбики — линия «плюс» (F6, n = 14, F7, n = 16, F9, n = 10), темно-серые — линия «минус», черные — неселектированная генетически гетерогенная контрольная популяция. *** — статистически значимые отличия от показателей линии «минус» и контрольной популяции (тест ϕ Фишера для оценки разницы альтернативных долей).

Fig. 3. The proportions of mice (% , ordinate), which performed the second “plug” stage with shorter latencies than those at first “plug” presentation. Light grey columns — “plus” strain, dark grey columns — “minus” strain, black columns — non-selected genetically heterogenous control population. *** — statistically significant differences from scores of “minus” strain and of control population (Fisher ϕ test for alternative proportions differences).

F7 и F9 был предъявлен тест на внимание, т.е. на прослеживание движения предмета (не исчезающего из поля зрения), поскольку внимание — важный аспект этого комплекса когнитивных способностей.

Основными показателями поведения мыши в данном тесте были ЛП первого контакта с предметами, а также число таких контактов. На рис. 4 представлены данные по ЛП первого контакта мыши с предметом, который был показан первым, и с предметом, показанным последним, т.е. с пятым. В F6 и в F9 ЛП первого контакта с предметом у мышей линии «плюс» был короче, т.е. они быстрее подходили к предмету. У мышей F9 и F6 для первого подхода к пятому предмету различия были статистически значимы, тогда как в F7 направление различий было таким же, но разброс данных (проявление гетерогенности этих групп) был большим, и различия были статистически недостоверными.

На рис. 5 представлены данные по числу контактов с предметом при его круговом движении у тех же групп мышей. Практически во всех случаях

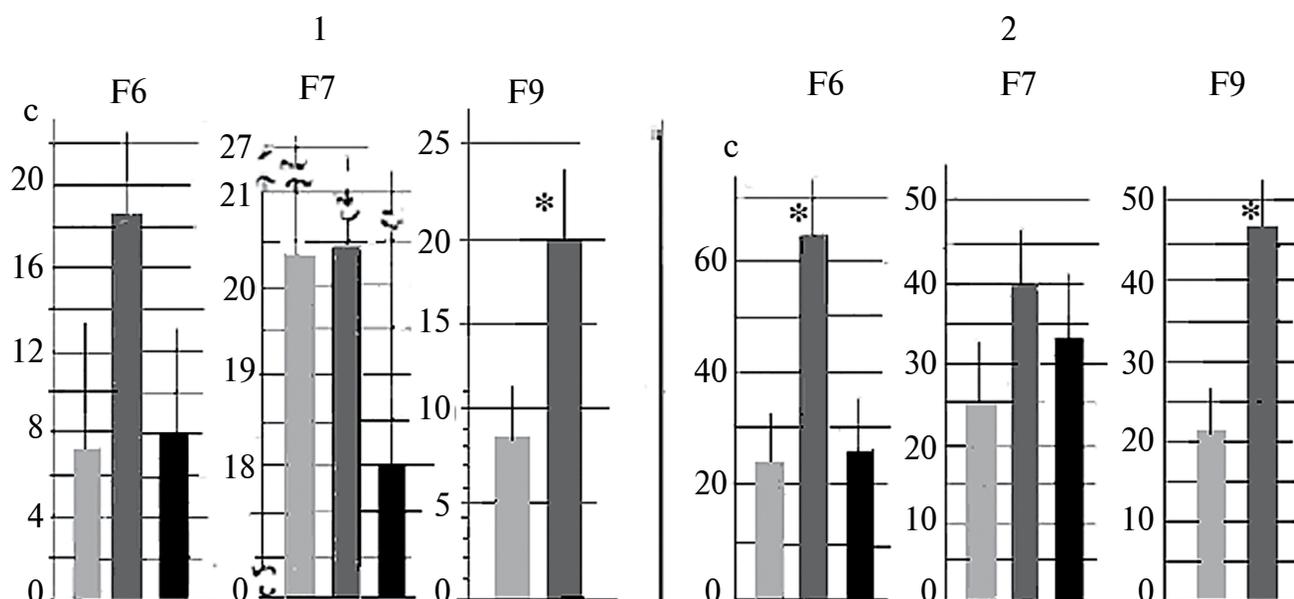


Рис. 4. Латентные периоды, ЛП (с, ось ординат, ср ± ош. средн.) реакции мышей-самцов F6, F7 и F9 при предъявлении им движущихся новых предметов (тест на внимание): 1 – ЛП 1-го подхода к предмету, показанному первым; 2 – ЛП 1-го подхода к предмету, показанному пятым. Обозначения, как на рис. 3. Число животных: линия «плюс» – F6, n = 14, F7, n = 16, F9, n = 10, линия «минус» – F6, n = 18, F7, n = 13, F9, n = 7, контрольная популяция – F6, n = 10, F7, n = 12, в F9 не тестировалась. * – достоверно при $p < 0.05$ (однофакторный анализ ANOVA, фактор «генотип», *post hoc* LSD-тест по Фишеру).

Fig. 4. The latencies, L (s, ordinate, mean ± st.err.) of the reactions of F6, F7 and F9 male mice to moving new objects (attention test). 1 – L of the first approach to the object, shown as the first, 2 – L of the first approach to object, shown as the fifth. Designations as in fig. 3. Number of animals: “plus” strain – F6, n = 14, F7, n = 16, F9, n = 10, strain “minus” – F6, n = 18, F7, n = 13, F9, n = 7, control population – F6, n = 10, F7, n = 12, not tested in F9. * – significant difference, $p < 0.05$ (one-factor ANOVA, factor “genotype”, Fisher *post hoc* LSD test).

(за исключением реакции на пятый предмет в F7) мыши линии «плюс» чаще контактировали с предметом. Если различия в ЛП первого подхода могут быть проявлением различий не только внимания животного к предмету, но и общего уровня его исследовательской активности, то число контактов, т.е. поведение мыши, «преследующей» движущийся предмет, более четко показывает внимание животного к объекту.

Тест на неофагию. Мыши линии «плюс», успешно решавшие тест на поиск входа в укрытие, обнаружили также «позитивное» отношение к «новизне», т.е. к возможности съесть новую пищу в новой обстановке (неофагия см. Dulawa, Hep, 2005). Ранее было показано (Голибродо и др., 2014), что у мышей линии ЭКС (в сравнении с контрольной популяцией) поведение в этом тесте отличалось от поведения мышей Ко-ЭКС, в частности по проявлению меньшей боязни новизны. У мышей ЭКС было больше подходов к кормушке с новой пищей, и они съедали больше этой новой пищи за время теста. Сходное соотношение показателей теста на гипонеофагию также было обнаружено: мыши сублинии «плюс» более «позитивно» относились к новой

пище (сыр) в новой обстановке (однофакторный ANOVA) по сравнению с мышами сублинии «минус». Так в F6 (по 9 мышей в группах) это было 127.0 ± 14.8 мг vs 42.5 ± 16.6 мг, $p < 0.01$, в F8 (25 и 32 мыши, соответственно) – это было 132.2 ± 34.9 мг vs 53.8 ± 30.5 , тенденция, $p = 0.09$, а в F9 мыши обеих линий (по 9 мышей в группах) по какой-то (внешней) причине ничего не съели, но число подходов к новой пище было достоверно больше у «плюсов» – 12.8 ± 1.8 vs 5.8 ± 2.0 , $p < 0.05$. Очевидно, что мыши двух новых линий не обнаружили различий в тревожности при тестировании ПВУ, ни в тестах на неофагию и в ПКЛ (данные по которому в работе не представлены). Поведение мышей при решении теста на экстраполяцию направления движения (Перепелкина и др., 2018) определяется большим числом “переменных”, т.е. оказывается очень сложным – успешность решения этой задачи зависит от того, насколько краткосрочная память зафиксировала направление движения стимула, насколько животное может затормозить «стремление» к спонтанному чередованию направления движения, а также от стремления мыши пойти в том же направлении, что и в предыдущей пробе

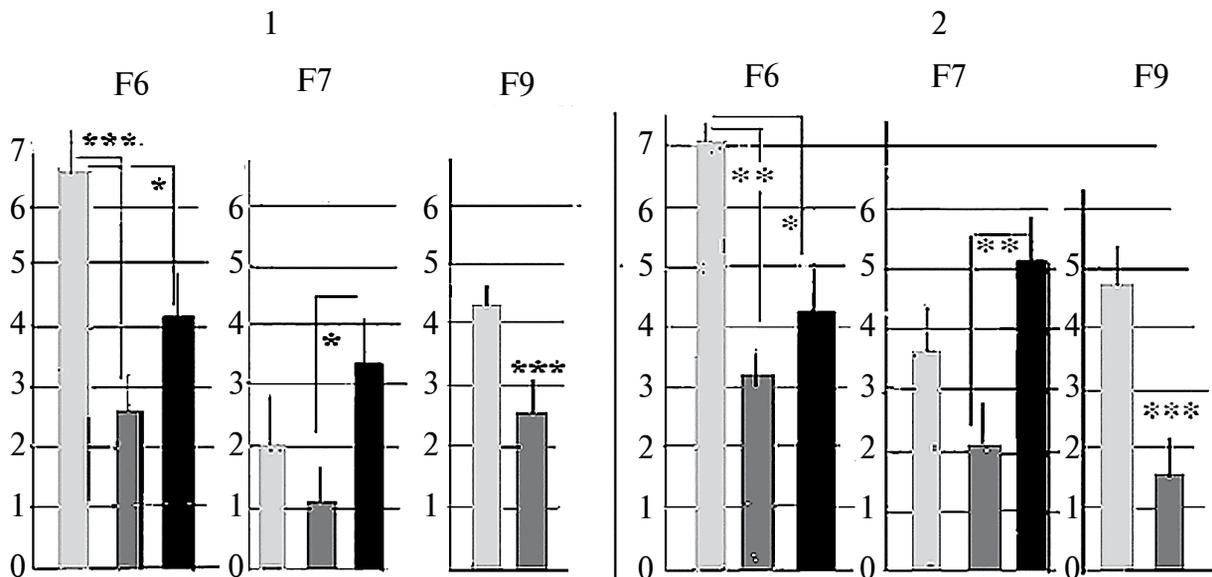


Рис. 5. Числа (ось ординат, ср ± ош. средн.) контактов с предметом у мышей F6, F7 и F9 за 40 с его движения по периметру камеры. 1 – предмет, показанный первым, 2 – предмет, показанный пятым. Обозначения как на рис. 3.

Fig. 5. The mean scores contact numbers (ordinate, mean ± st.err.) with the object in mice of F6, F7 and F9 during 40 sec of its movement along the box perimeter. 1 – the object, shown as the first, 2 – the object, shown as the fifth. Designations as in fig. 3.

теста (чередование движения корма вправо или влево проводили в квазислучайном порядке). Как упоминалось, четкого ответа на отбор по данному когнитивному признаку выявлено не было, однако мыши ЭКС успешнее, чем контрольные, решали другой когнитивный тест (на ПВУ). Таким образом, было высказано предположение, что более простой по своей логической структуре тест на ПВУ будет перспективным в аспекте анализа возможной роли генотипа в его реализации.

Это предположение подтверждается успешной селекцией на высокие показатели решения теста на ПВУ. Однако, как упоминалось выше, мыши обеих новых линий проявляли «понимание» правила «неисчезаемости», поскольку даже мыши линии «минус» пытались проникнуть в лаз, манипулируя пробкой. Таким образом, данный селекционный эксперимент выявил различия и в способности решить конкретную задачу – проникнуть в темную часть камеры, т.е. в проявлении «исполнительных функций» (Jian-Min et al., 2024; Zhong et al., 2022). Представление об исполнительных функциях в приложении к данным экспериментов на животных, анализируются преимущественно по успешности решения более или менее сложных задач на обучение в комбинации с реакцией на новизну и ряд других показателей (Giménez-Llort et al., 2007; Cooper, 2010; Yegla et al., 2019 и др.). В нашем эксперименте эти данные впервые подкрепляются результатами успешной селекции на когнитивный признак в ассоциации с другими, важными для проявления «исполнительных функций» реакциями.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По всей видимости, селекция и крыс, и мышей на высокую способность к экстраполяции с невысокой тревожностью не была успешной из-за сложности этого признака. Мы предполагаем, что отбор на этот когнитивный признак мог сопровождаться изменениями в функции ряда нейротрансмиттерных систем мозга, в частности, норадренергической (что подтверждается данными по влиянию атомoksetина, Perepelkina, Poletaeva, 2023) и глутаматергической системы. Конкретные данные по ней на сегодня неизвестны, но наличие различий в структурах с глутаматергическими нейронами вполне можно предположить – роль этой системы в обеспечении пластических изменений поведения была показана в большом числе исследований (Reimer et al., 2012; Brigman et al., 2012; Nilsson et al., 2015 и др.). Можно предположить, что при отборе на высокие показатели решения теста на экстраполяцию изменения в глутаматергической системе могли проявиться не только в структурах переднего мозга (Hamilton, Brigman, 2015), важных для проявления когнитивных способностей, но и в структурах ствола мозга. Существуют данные об участии в реализации реакций страха и тревоги глутаматных рецепторов нейронов дорсальной части центрального серого вещества (напр., Talpos, Shoaib, 2015; Rozeske et al., 2018; Zhong et al., 2022).

Эксперименты с селекцией на разную экспрессию когнитивных признаков практически не проводятся, хотя «батареи» тестов как экспериментальный

подход используется уже достаточно давно (напр., Ene et al., 2016). Несмотря на большой прогресс в выявлении важных для когнитивного поведения структур мозга, многих сигнальных путей и групп специфических нейронов, этот сегмент нейробиологии привлекает недостаточно внимания. Поведение лабораторных грызунов, точнее, его аспектов, сходных с темой настоящего исследования, часто оказывается под влиянием большого числа слабо контролируемых факторов, которые могут влиять не только на результаты, и даже на «знак» межгрупповых различий. К ним относятся, например, важность соблюдения единой последовательности тестов, а также влияние «признаков» конкретного экспериментатора и др. (см. Georgiou et al., 2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая полученные данные в совокупности, можно прийти к заключению, что линии мышей «плюс» и «минус» в ходе селекции «разошлись» не только по способности решить тест на «неисчезаемость», но обнаружили различия еще и по ряду признаков, ассоциированных с проявлением когнитивных способностей: по уровню внимания, по реакции на новое и по проявлению краткосрочной памяти. Это позволяет сделать осторожное предположение, что межлинейные различия, появившиеся как результат искусственного отбора, затронули у этих животных экспрессию исполнительных функций.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

О.В. Перепелкина и И.И. Полетаева внесли равный вклад в поддержание новых линий, в проведение тестирования мышей и в написание статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансовая поддержка – грант РФФ 23-25-00042.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты проведены в соответствии с Директивой ЕС от 2010 г. (ЕС Directive 63-2010 63-2010) в рамках проекта “ Физиологические

и генетические основы когнитивных способностей лабораторной мыши”. Одобрено Комиссией по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова 12.03.2014.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные доступны при контактах с авторами: ingapoletaeva@mail.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Крушинский Л.В.* Элементарная рассудочная деятельность. Изд-во URSS, 2014.
- Перепелкина О.В., Маркина Н.В., Голибродо В.А., Лильн И.Г., Полетаева И.И.* Селекция мышей на высокий уровень способности к экстраполяции при низком уровне тревожности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2011. 61 (6): 13–23.
- Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Голибродо В.А., Лильн И.Г., Полетаева И.И.* Поведение мышей, селектированных на высокие значения когнитивного признака. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2018. 68 (4): 434–447.
- Перепелкина О.В., Лильн И.Г., Маркина Н.В., Голибродо В.А., Полетаева И.И.* Первый опыт селекции лабораторных мышей на высокую способность к экстраполяции. В сб. Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л.В. Крушинского. Под ред. И.И. Полетаевой, З.А. Зориной. М.: Языки славянских культур, 2013. 162–188.
- Полетаева И.И., Романова Л.Г.* Хромосомные мутации и способность лабораторных мышей к экстраполяции направления движения стимула. В сб. Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л.В. Крушинского. Под ред. И.И. Полетаевой, З.А. Зориной. М.: Языки славянских культур, 2013. 133–150.
- Ben Abdallah N.M.-B. T., Fuss J., M., Galsworthy M.J., Bobbin K., Colacicco G., Deacon R.M.J., Riva M.A., Kellendonk C., Sprengel R., Lipp H-P, Gass P.* The puzzle box as a simple and efficient behavioral test for exploring impairments of general cognition and executive functions in mouse models of schizophrenia. *Exp Neurol.* 2011. 227 (1): 42–52.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.09.008>
- Brigman J.L., Powell E.M., Mittleman G., Young J W.* Examining the genetic and neural components of cognitive flexibility using mice. *Physiol. Behav.* 2012. 107 (5): 666–669.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.024> (5)
- Carli M., Invernizzi R.W.* Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive

- and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task. *Front Neural Circuits*. 2014; 8: 58. eCollection 2014 <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00058>
- Cascella M., Al Khalili Y. Short-term memory impairment. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31424720
- Cooper R.P. Cognitive Control: Componential or Emergent? *Top Cogn Sci*. 2010.;2 (4): 598–613. <https://doi.org/10.1111/j.1756-8765.2010.01110.x>
- Ene H.M., Kara N.Z., Barak N., Ben-Mordechai T.R., Einat H. Effects of repeated asenapine in a battery of tests for anxiety-like behaviours in mice. *Acta Neuropsychiatr* 2016 Apr. 28 (2): 85–91. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.53>
- Galsworthy M.J., Paya-Cano J.L., Monleon S., Plomin R. Evidence for general cognitive ability (g) in heterogeneous stock mice and an analysis of potential confounds. *Genes Brain Behav*. 2002. 1 (2): 88–95. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2002.10204.x>
- Georgiou P., Panos Zanos P., Mou T-Ch.M., An X., Gerhard D.M., Dilyan I., Dryanovski D.J., Potter L.E., Highland J.N., Jenne C.E., Stewart B.W., Pultorak K.J., Yuan P., Powels C.F., Lovett J., Pereira E.F.R., Clark S.M., Tonelli L.H., Moaddel R., Zarate C.A.Jr., Duman R.S., Thompson S.M., Gould T.D. Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor. *Nat Neurosci* 2022 Sep; 25 (9): 1191–1200 <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01146-x>
- Giménez-Llort L., Schiffmann S.N., Shmidt T., Canela L., Camón L., Wassholm M., Canals M., Terasmaa A., Fernández-Teruel A., Tobeña A., Popova E, Ferré S., Agnati L., Ciruela F, Martínez E., Scheel-Kruger J. L.C., Franco R., Fuxe K., Bader M. Working memory deficits in transgenic rats overexpressing human adenosine A2A receptors in the brain. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007. 87 (1): 42–56. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.05.004>
- Hamilton D.A., Brigman J.L. Behavioral flexibility in rats and mice: contributions of distinct frontocortical regions. *Genes Brain Behav* .2015. 14 (1): 4–21. doi: 10.1111/gbb.12191
- Hen R., Dulawa S.C. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005. 29 (4-5): 771–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.017>
- Holmes A., Wellman C L. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009. 33 (6): 773–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.11.005>
- Jian-Min C., Zhi-Yuan W., Ke .L, Cheng Z., Shi-Xuan W., Yi-Wei C., Guan-Yi L., Rui S., Xiao-Mei Z., Jin L., Ning W. Assessment of lisdexamfetamine on executive function in rats: A translational cognitive research. *Exp Neurol*. 2024. 374:114718. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38336285 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114718>
- Nilsson S.R.O., Alsiöa J., Somerville E.M., Clifton P.G. The rat's not for turning: Dissociating the psychological components of cognitive inflexibility *Neurosci. Biobehav. Rev*, 2015. V. 56. P 1–14.
- Perepelkina O.V., Poletaeva I.I. Selection of Mice for Object Permanence Cognitive Task Solution. *Neurol Int*. 2022. 14(3): 696–706. PMID: 36135993 <https://doi.org/10.3390/neurolint14030058>
- Perepelkina O.V., Poletaeva I.I. Cognitive Test Solution in Mice with Different Brain Weights after Atomoxetine *Neurol Int* . 2023 May 15; 15 (2): 649–660. <https://doi.org/10.3390/neurolint15020041>
- Reimer A. E., de Oliveira A.R, Brandão M. L. Glutamatergic mechanisms of the dorsal periaqueductal gray matter modulate the expression of conditioned freezing and fear-potentiated startle. *Neurosci*. 2012. 219: 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.005>
- Rozeske R.R, Jercog D., Karalis N., Chaudun F., Khoder S., Delphine G., Winke N., Herry C. Prefrontal-periaqueductal gray-projecting neurons mediate context fear discrimination. *Neuron*, 2018. 97 (4): 898–910. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.044
- Sable H.J.K., Lester D.B., Potter J.L., Nolen H.G., Cruthird D.M., Estes L.M., Johnson A.D., Regan S.L., Williams M.T., Vorhees C.V. An assessment of executive function in two different rat models of attention-deficit hyperactivity disorder: Spontaneously hypertensive versus Lphn3 knockout rats. *Genes Brain Behav*. 2021. 20(8): e12767. Epub 2021 Sep 8. P MID: 34427038 <https://doi.org/10.1111/gbb.12767>
- Talpos J., Shoaib M. Executive function. *Handb Exp Pharmacol*. 2015. 228: 191–213. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_6
- Yegla B., Foster T.C., Kumar A. Behavior model for assessing decline in executive function during aging and neurodegenerative disease. *Methods Mol. Biol*. 2011. 2019: 441–449. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7>
- Zhong P., Cao Q., Yan Z. Selective impairment of circuits between prefrontal cortex glutamatergic neurons and basal forebrain cholinergic neurons in a tauopathy mouse model. *Cereb Cortex*. 2022. 32 (24): 5569–5579. doi: 10.1093/cercor/bhac036.PMID: 35235649.
- Zucca P., Milos N., Vallortigara G. Piagetian object permanence and its development in Eurasian jays (*Garrulus glandarius*). *Anim. Cogn*. 2007. 10 (2): 243–258. <https://doi.org/10.1007/s10071-006-0063-2>

THE INTERSTRAIN DIFFERENCES IN LABORATORY MOUSE COGNITIVE ABILITIES (ELEMENTARY LOGIC TASK, ATTENTION, MEMORY)

O. V. Perepelkina, I. I. Poletaeva[#]

Chair of Higher Nervous Activity, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[#]*e-mail: ingapoletaeva@mail.ru*

Mice of two strains, selected, respectively, for successful solution of puzzle-box test (addressed to “object permanence” rule operation) and for non-solution of this test, were tested for short term memory, attention to moving object and neophagia. The data obtained demonstrated, that mice, selected for successful “object permanence” test solution demonstrated higher scores in recent memory and attention indices. It was suggested, that interstrain differences discovered should be addressed to differences in the “executive functions” expression.

Keywords: cognitive abilities, object permanence rule, short term memory, attention, neophagia, selection, mice.