

**У САМОК МЫШЕЙ НОКАУТОВ ПО ГЕНУ TAAR1  
ОТСУТСТВУЕТ РАННИЙ ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ОТВЕТ  
НА ОСТРЫЙ ИММОБИЛИЗАЦИОННЫЙ СТРЕСС**

© 2023 г. Е. П. Виноградова<sup>1</sup>, Ю. А. Симон<sup>1</sup>, А. Ю. Александров<sup>1</sup>, В. М. Князева<sup>1, \*</sup>,  
Л. Н. Станкевич<sup>1</sup>, А. В. Козырева<sup>1</sup>, А. А. Александров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: v.m.knyazeva@spbu.ru

Поступила в редакцию 12.09.2023 г.

После доработки 06.10.2023 г.

Принята к публикации 06.10.2023 г.

Целью данной работы было изучение роли TAAR1, представителя семейства рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (trace amine-associated receptors, TAARs) в формировании поведенческого компонента стрессорного ответа. Исследовалось поведение самок мышей нокаутных по гену, кодирующему TAAR1 (TAAR1-KO) и мышей дикого типа (WT) в тестах приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) и приподнятый О-образный лабиринт (ПОЛ) и тесте принудительного плавания в норме и после неконтролируемого стрессорного воздействия (стресс иммобилизации – 30 мин). В тесте ПКЛ исходные показатели поведения у мышей TAAR1-KO и WT не различались. В тесте ПОЛ исходные показатели уровня тревожности у самок TAAR1-KO по сравнению с самками WT были выше, а двигательной активности ниже. При тестировании мышей в ПОЛ через 30 мин после окончания стрессорного воздействия было обнаружено, что у самок WT увеличился уровень тревожности, снизились показатели двигательной и исследовательской активности. Показатели поведения в тесте ПОЛ у мышей TAAR1-KO до и после стресса оказались идентичными. Спустя 4 ч после стресса – при тестировании в ПКЛ поведенческий компонент стрессорного ответа наблюдался как у мышей TAAR1-KO, так у WT. Различий между мышами TAAR1-KO и WT при тестировании в ПКЛ через 4 ч после стресса не было обнаружено. Через три недели после стресса поведенческий компонент стрессорного ответа сохранялся у обеих групп. В тесте принудительного плавания латентный период до первой неподвижности изначально был больше у мышей TAAR1-KO по сравнению с мышами WT, через 24 ч после стресса этот показатель снизился. В результате мыши TAAR1-KO и WT не различались по всем поведенческим показателям. Через три недели после стресса в группах TAAR1-KO и WT наблюдалось значительное увеличение продолжительности неподвижности и снижение латентного периода до первой неподвижности, различий между группами животных обнаружено не было. Таким образом, мы обнаружили полное отсутствие изменений в поведении сразу после воздействия стрессора у TAAR1-KO по сравнению с мышами WT.

**Ключевые слова:** рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, TAAR1, тест принудительного плавания, тревожность, приподнятый крестообразный лабиринт, приподнятый круговой лабиринт, кортикотропин-рилизинг-гормон, стресс иммобилизации, вызванные стрессом быстрые изменения поведения

DOI: 10.31857/S0869813923110122, EDN: YBSPJG

## ВВЕДЕНИЕ

Следовые амины, относящиеся к группе эндогенных аминов, структурно и метаболически близки к классическим моноаминам [1]. Однако по сравнению с классическими моноaminaми они присутствуют в следовых концентрациях и гетерогенно распределены по всему мозгу [2, 3]. Рецепторы следовых аминов (trace amine-associated receptors, TAARs) – это большое семейство белков, принадлежащих к типу рецепторов, сопряженных с G-белком. Наиболее изученным на сегодняшний день является рецептор первого типа – TAAR1 [4], который широко экспрессируется в различных областях головного мозга, включая префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус, миндалину, ядро ложа конечной полоски и мезолимбические структуры (вентральная тегментальная область, дорзальное ядро шва) [3].

Изменение концентрации следовых аминов и/или нарушение функции их рецепторов могут быть связаны с такими психическими расстройствами, как болезнь Альцгеймера, синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона и шизофрения, а также могут участвовать в формировании депрессивных расстройств [1, 5–9]. Было показано, что агонисты TAAR1 демонстрируют антидепрессивные и анксиолитические свойства [10–12]. Следовые амины и их рецепторы рассматриваются как многообещающая терапевтическая мишень для разработки лекарственных препаратов при лечении многих психоневрологических заболеваний, включая депрессивные расстройства [4, 6].

Изучение механизмов формирования депрессии представляется особенно актуальным, поскольку депрессия является одной из ведущих причин инвалидности во всем мире [13, 14]. Одним из важнейших факторов риска возникновения депрессивных расстройств является стресс [15, 16]. В регуляцию ответа организма на стрессорное воздействие вовлечены отделы лимбической и мезолимбической систем, такие как ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалевидного тела, голубое пятно ствола головного мозга, кора головного мозга, гиппокамп, т.е. как раз те отделы центральной нервной системы (ЦНС), в которых представлены рецепторы TAAR1. Предполагают, что активация TAAR1 может способствовать стабилизации и восстановлению после дезадаптивных нарушений настроения и усиливать эффекты антидепрессантов и/или анксиолитиков [6].

До сих пор роль системы следовых аминов в формировании поведенческого компонента стрессорного ответа не изучена, и поэтому представляется целесообразным исследовать роль рецепторов TAAR1 в реакциях организма на стрессорное воздействие. Использование моделей на животных играет важную роль в изучении механизмов формирования депрессии [17].

В данном исследовании изучались поведенческие характеристики мышей с нокаутом гена, кодирующего TAAR1, и мышей дикого типа до и после воздействия острого иммобилизационного стресса в тестах приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), приподнятый О-лабиринт (ПОЛ) и тесте принудительного плавания, применяющихся для оценки тревожного и депрессивноподобного поведения. Работа выполнена на самках, поскольку подавляющее большинство исследований по изучению роли рецепторов следовых аминов в регуляции поведения, так же, как и исследования по поиску механизмов формирования постстрессорных расстройств проводятся в основном на самках [18, 19]. В то же время риск возникновения депрессии у женщин существенно выше, чем у мужчин [20]. Также показано, что половые стероиды оказывают существенное влияние на поведенческие, эндокринные и вегетативные показатели стрессорного ответа, в частности участвуют в регуляции как базального, так и ситуативного уровня тревожности и вносят вклад в патогенез депрессивных расстройств [21]. В связи с этим необходимо исследовать поведение и реакции на стресс именно у самок.

Задачей данного исследования стало изучение влияния неконтролируемого острого иммобилизационного стресса у самок мышей нокаутов по TAAR1 по сравнению с животными WT на формирование раннего и позднего поведенческого компонента стрессорного ответа: двигательную активность, уровень тревожности, исследовательское поведение, депрессивноподобное поведение и эмоциональность.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

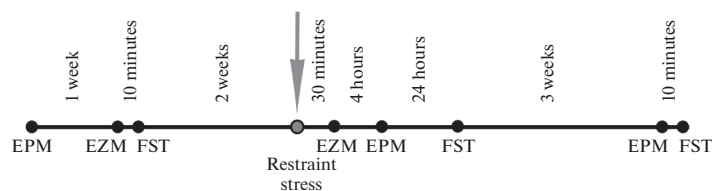
*Объект исследования.* Исследование проводили на самках мышей нокаутов по гену рецептора TAAR1 ( $n = 9$ ), в качестве контроля использовались самки дикого типа WT ( $n = 9$ ). Мыши дикого типа (WT) и TAAR1-KO были получены путем скрещивания (более 20 поколений) гетерозиготных животных TAAR1 C57BL6/129SvJ. Животные в возрасте 10 месяцев были получены из Ресурсного центра вивария научного парка СПбГУ. Средняя масса животных составила  $28 \pm 3.8$  г. Все животные содержались в стандартных условиях при доступе к пище и воде *ad libitum*, в помещении поддерживался 12-часовой цикл свет–темнота. Животные размещались в одиночных боксах ( $30 \times 15 \times 17$  см). До начала проведения работ животные находились в лаборатории 7–10 дней и подвергались процедуре хендлинга, чтобы предотвратить возникновение стрессорной реакции на взятие в руки во время проведения эксперимента.

*Аппаратура и методы.* Для изучения локомоторного, ориентировочно-исследовательского поведения и уровня тревожности животных использовались тесты ПКЛ и ПОЛ. Оба теста широко применяются для оценки анксиолитической активности фармакологических агентов в условиях переменной стрессогенности [23–25].

В ПКЛ и ПОЛ регистрировались следующие параметры: время пребывания животного в открытых рукавах, время, проведенное в открытых рукавах по отношению ко времени, проведенному во всех рукавах (открытые/открытые + закрытые  $\times 100$ ), полная пройденная дистанция за время теста и дистанция в открытых рукавах, количество заходов в открытые рукава, число вертикальных стоек и свешиваний с открытых рукавов лабиринта, длительность груминга, а также количество фекальных болюсов. Длительность эксперимента для каждого животного составляла 5 мин. В случае ПКЛ животное помещали в центр лабиринта носом к открытому рукаву; в тесте ПОЛ мышь высаживали в один из закрытых рукавов на границе с открытым, головой к открытому рукаву. После каждого тестирования поверхность установки протирали спиртом для уничтожения запаховых меток. Регистрация поведения осуществлялась с помощью системы видеомониторинга.

В качестве модели депрессивноподобного поведения использовался тест принудительного плавания в соответствии с существующими протоколами [26, 27]. Установка представляла собой стеклянный цилиндр диаметром 20 см при высоте 45 см. Цилиндр заполняли водой (температура 23–25°C) на высоту 20 см так, чтобы помещенное в него животное плавало и при этом не имело возможности выбраться из цилиндра. Время тестирования составляло 6 мин. Регистрировалась общая длительность неподвижности животного в течение последних 4 мин теста и латентный период первой иммобилизации, длительность которой должна была составлять не менее 1 с.

*Модель неконтролируемого иммобилизационного стресса.* Через 2 нед. после оценки исходных характеристик поведения исследуемые животные были подвергнуты острому неконтролируемому иммобилизационному стрессу [28]. Для создания иммобилизационного стресса мышей на 30 мин помещали в перфорированные пластиковые пеналы диаметром 3 см, ограничивающие подвижность животных. Длина иммобилизационного пенала варьировала в соответствии с размером животного и в среднем составляла 7 см. Через 30 мин после окончания действия острого не-



**Рис. 1.** Схема эксперимента. На оси времени показаны интервалы и реализованные тесты: приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ, EPM), приподнятый О-лабиринт (ПОЛ, EZM), тест принудительного плавания (ПП, FST); стрелкой отмечен период проведения острого стресса иммобилизации.

контролируемого стресса проводилось тестирование животных в тесте ПОЛ, а через 4 ч в тесте ПКЛ. По истечению 24 ч с момента окончания стрессорного воздействия проводился тест принудительного плавания. Схема проведения эксперимента представлена на рис. 1.

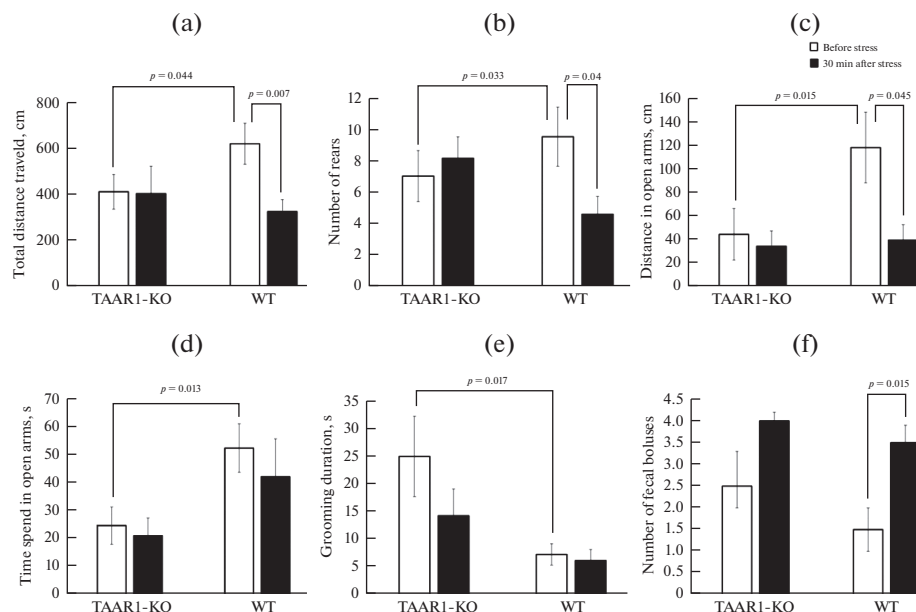
*Взятие влагалищных мазков.* Известно, что поведение самок грызунов может существенно отличаться в разные стадии эстрального цикла (проэструс, эструс, метэструс и диэструс), поскольку половые гормоны могут значительно изменять уровень тревожности, двигательную и исследовательскую активность [29–31]. В связи с этим в эксперимент включались самки только в нерепродуктивной стадии цикла (метэструс и диэструс). Взятие и анализ влагалищных мазков проводился методом вагинального смыва согласно методике, предложенной в работе Сога и соавт. [32]. Окрашивание мазков проводили сразу же после получения с помощью красителя эозина метиленового синего по Май-Грюнвальду. Влажный окрашенный препарат помещали под покровное стекло, минуя стадию высушивания. Непосредственная оценка влагалищного мазка проводилась с помощью световой микроскопии с увеличением от  $\times 200$  до  $\times 400$ . Стадию эстрального цикла определяли по наличию или отсутствию лейкоцитов, ороговевших, эпителиальных и ядерных клеток [33]. Мазки брались ежедневно в течение всего периода эксперимента, начиная со дня получения животных из вивария.

Исследуемое поведение во всех опытах фиксировалось на видеокамеру SONY DCR-NC17E PAL (Япония) и вебкамеру Logitech HD Pro Webcam. Уровень освещенности в экспериментальных комнатах составлял 70 люкс.

*Статистическая обработка результатов.* Адекватные размеры выборки были определены с использованием уравнения ресурсов. Статистический анализ полученных данных и оценку достоверности различий осуществляли ранговыми непараметрическими критериями. При межгрупповых сравнениях нокаутных животных и животных дикого типа использовался  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для оценки эффективности применяемого стрессорного воздействия применялся парный  $T$ -критерий Вилкоксона для связанных выборок. В качестве критического уровня значимости принималось  $\alpha = 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Результаты теста ПОЛ до стрессорного воздействия.* Анализ поведения в тесте ПОЛ выявил, что у TAAR1-КО мышей двигательная активность (общая пройденная дистанция) была статистически значимо ниже ( $412.5 \pm 75$  см) по сравнению с мышами WT ( $621.0 \pm 88.6$  см) ( $p = 0.044$ ). Исследовательская активность (количество стоек) также значимо была ниже у TAAR1-КО ( $7.0 \pm 1.6$ ) по сравнению с WT ( $9.5 \pm 1.8$ ) ( $p = 0.033$ ) (рис. 2а).



**Рис. 2.** Поведенческий профиль мышей TAAR1-KO и WT в тесте ПОЛ до и через 30 мин после стрессорного воздействия. (a) – пройденная дистанция (см), (b) – количество стоек, (c) – дистанция, пройденная в открытых рукавах (см), (d) – время, проведенное в открытых рукавах, с, (e) – длительность груминга, с, (f) – количество болюсов. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  SEM.

Уровень тревожности у мышей TAAR1-KO по сравнению с мышами WT был выше по ряду параметров: пройденная дистанция в открытых рукавах ( $44.5 \pm 21.8$  и  $118.1 \pm 50.5$  см,  $p = 0.015$ ), длительность пребывания в открытых рукавах ( $24.4 \pm 6.6$  и  $52.3 \pm 8.6$  с,  $p = 0.013$ ), процент времени нахождения в открытых рукавах относительно общего времени нахождения в рукавах составил ( $8.1 \pm 2.2$  и  $17.4 \pm 2.8$ ,  $p = 0.01$ ), количество заходов в открытые рукава ( $6.2 \pm 1.3$  и  $10.1 \pm 1.3$ ,  $p = 0.032$ ), количество свешиваний ( $6.0 \pm 1.4$  и  $11.2 \pm 2.3$ ,  $p = 0.048$ ). Кроме того, длительность актов груминга также была выше у мышей TAAR1-KO ( $25.8 \pm 7.2$  с) по сравнению с мышами WT ( $7.2 \pm 1.9$  с) ( $p = 0.03$ ) (рис. 2). Исследование вегетативных показателей эмоционального состояния животных – количества фекальных болюсов, не выявило статистически значимых различий между группами животных (TAAR1-KO:  $3.0 \pm 0.8$ ; WT:  $1.5 \pm 0.4$ ) (рис. 2f).

*Результаты теста ПОЛ через 30 мин после стрессорного воздействия.* Через 30 мин после окончания действия острого неконтролируемого иммобилизационного стресса в группе мышей TAAR1-KO все поведенческие показатели статистически значимо не отличались от зарегистрированных до стрессорного воздействия (рис. 2). В отличие от TAAR1-KO, в группе мышей WT наблюдалось статистически значимое изменение целого ряда показателей: снижение общей пройденной дистанции (с  $621.0 \pm 88.6$  до  $326.3 \pm 52.1$  см,  $p = 0.007$ ) и количества стоек (с  $9.5 \pm 1.8$  до  $4.5 \pm 1.1$ ,  $p = 0.04$ ), снижение дистанции, пройденной в открытых рукавах (с  $118.1 \pm 50.5$  до  $39.5 \pm 13.1$  см,  $p = 0.045$ ) и увеличение количества фекальных болюсов (с  $1.5 \pm 0.5$  до  $3.5 \pm 0.4$ ,  $p = 0.015$ ). Анализ межгрупповых различий не выявил статистически значимых результатов между группами животных после стресса.

**Таблица 1.** Поведенческий профиль мышей TAAR1-KO и WT в тесте ПКЛ

Поведенческие показатели	Генотип	
	TAAR1-KO	WT
Количество заходов в открытые рукава	9.5 ± 1.9	10.4 ± 1.3
Время, проведенное в открытых рукавах (с)	50.1 ± 9.2	53.8 ± 12.7
Дистанция, пройденная в открытых рукавах (см)	146.6 ± 38.9	204.6 ± 77.2
Количество свешиваний	10.3 ± 2.5	9.4 ± 1.7
Длительность груминга (с)	7.5 ± 2.1	11.7 ± 6.3
Количество стоек	21.1 ± 1.7	14.2 ± 2.2*
Общая пройденная дистанция (см)	1158.3 ± 149.4	1231.0 ± 245.1
Количество фекальных болюсов	1.5 ± 0.8	1.8 ± 0.6
Время, проведенное в открытых рукавах по отношению ко времени, проведенному во всех рукавах (открытые/открытые + закрытые × 100) (%)	17.5 ± 3.3	18.8 ± 4.5

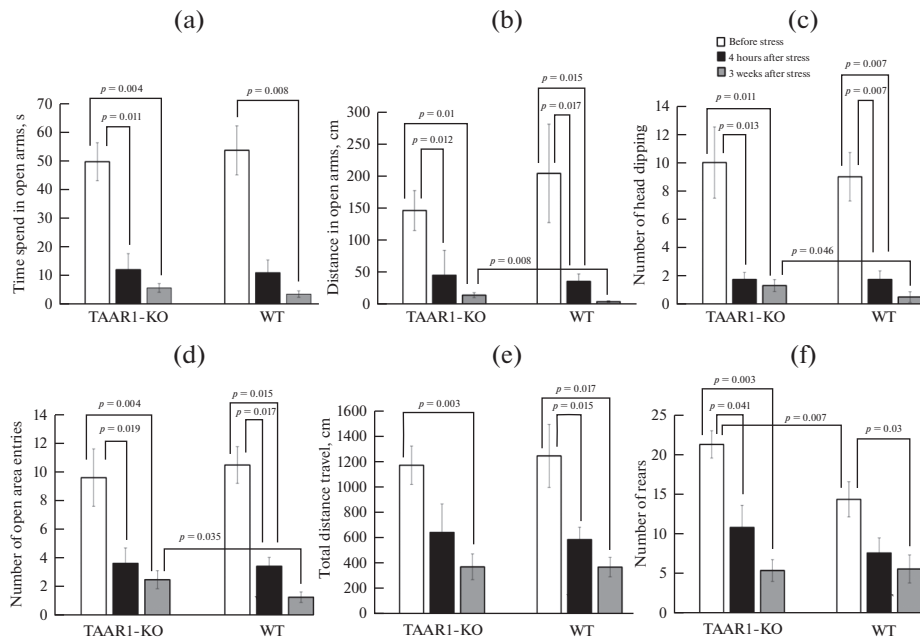
Данные представлены в виде среднего ± SEM, \* –  $p < 0.05$ .

*Результаты теста ПКЛ до стрессорного воздействия.* По показателям двигательной и исследовательской активности, уровню тревожности, длительности груминга и вегетативным компонентам эмоционального состояния статистически значимые отличия между TAAR1-KO и WT зарегистрированы не были (табл. 1). При исследовании поведенческих характеристик в тесте ПКЛ были получены статистически значимые различия между группами животных только по количеству вертикальных стоек, которых было больше зарегистрировано у мышей TAAR1-KO (TAAR1-KO:  $21.1 \pm 1.7$ ; WT:  $14.2 \pm 2.2$ ,  $p = 0.007$ ).

*Результаты теста ПКЛ через четыре часа после стрессорного воздействия.* Через четыре часа после окончания действия острого неконтролируемого иммобилизационного стресса у мышей TAAR1-KO статистически значимо снижалось количество заходов в открытые рукава (с  $9.5 \pm 1.9$  до  $3.6 \pm 1.1$ ,  $p = 0.019$ ), длительность пребывания в открытых рукавах (с  $50.0 \pm 6.6$  до  $12.25 \pm 5.6$  с,  $p = 0.011$ ), дистанция, пройденная в открытых рукавах (с  $204.6 \pm 77.2$  до  $45.4 \pm 38.9$  см,  $p = 0.012$ ), время, проведенное в открытых рукавах по отношению ко времени, проведенному во всех рукавах в % (с  $17.5 \pm 3.3$  до  $4.2 \pm 1.9$ ,  $p = 0.017$ ), а также количество свешиваний (с  $10.0 \pm 2.5$  до  $1.8 \pm 0.5$ ,  $p = 0.013$ ) и стоек (с  $21.1 \pm 1.7$  до  $10.8 \pm 2.7$ ,  $p = 0.041$ ).

В группе мышей дикого типа было зарегистрировано статистически значимое снижение заходов в открытые рукава (с  $10.4 \pm 1.3$  до  $3.4 \pm 0.6$ ,  $p = 0.017$ ), сократилась как общая дистанция (с  $1231.0 \pm 245.0$  до  $580.2 \pm 96.4$  см,  $p = 0.015$ ), так и дистанция, пройденная в открытых рукавах (с  $204.6 \pm 77.2$  до  $35.8 \pm 11.7$  см,  $p = 0.017$ ), количество свешиваний также претерпело изменения в сторону их сокращения (с  $9.4 \pm 1.7$  до  $1.8 \pm 0.6$ ,  $p = 0.007$ ) (рис. 3). Достоверных различий между группами TAAR1-KO и WT спустя 4 ч после окончания действия стрессора выявлено не было.

*Результаты теста ПКЛ через три недели после стрессорного воздействия.* Через три недели после окончания действия острого неконтролируемого иммобилизационного стресса двигательная (общая пройденная дистанция) и исследовательская активность (количество стоек) у мышей обеих групп осталась на уровне, регистрируемом через 4 ч после стрессорного воздействия (рис. 3). Как нокаутные животные, так и животные дикого типа демонстрировали статистически значимое снижение времени пребывания в открытых рукавах (TAAR1-KO:  $50.0 \pm 6.63$  и  $5.8 \pm 1.5$  с,  $p = 0.004$ ; WT:  $54.0 \pm 8.6$  и  $3.7 \pm 1.1$  с,  $p = 0.008$ ), снижение пройденной дистанции в открытых ру-



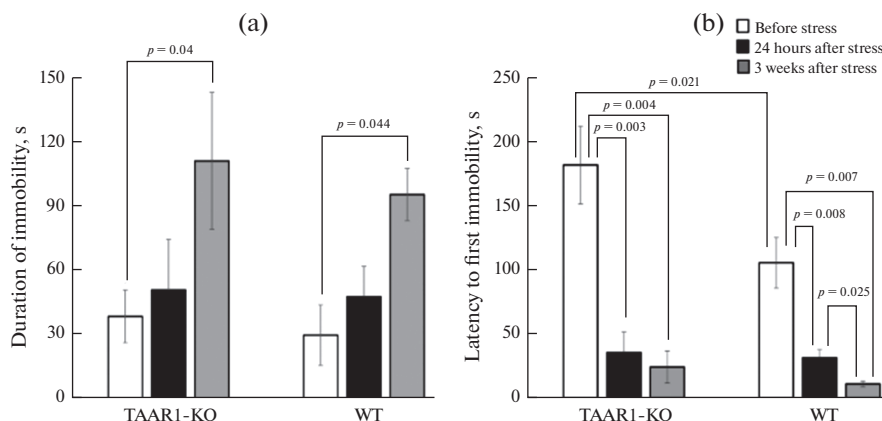
**Рис. 3.** Поведенческий профиль мышей TAAR1-KO и WT в тесте ПКЛ до и после стрессового воздействия. (a) – время, проведенное в открытых рукавах, с; (b) – дистанция, пройденная в открытых рукавах, см; (c) – количество свешиваний; (d) – количество заходов в открытые рукава; (e) – пройденная дистанция (см), (f) – количество стоек. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  SEM.

кавах (TAAR1-KO:  $146.6 \pm 31.2$  и  $14.4 \pm 3.8$  см,  $p = 0.01$ ; WT:  $204.6 \pm 77.2$  и  $4.3 \pm 1.3$  см,  $p = 0.015$ ), сокращение количества заходов в открытые рукава (TAAR1-KO:  $9.5 \pm 1.9$  и  $2.5 \pm 0.6$ ,  $p = 0.004$ ; WT:  $10.4 \pm 1.3$  и  $1.3 \pm 0.35$ ,  $p = 0.015$ ), снижение процента времени, проведенного в открытых рукавах по отношению ко времени, проведенному во всех рукавах (TAAR1-KO:  $17.5 \pm 3.3$  и  $2.0 \pm 0.5$ ,  $p = 0.004$ ; WT:  $18.8 \pm 4.5$  и  $1.3 \pm 0.4$ ,  $p = 0.006$ ).

Анализ поведения через 3 недели после стрессорного воздействия выявил статистически значимые различия между группами мышей. Уровень тревожности TAAR1-KO животных был ниже уровня, регистрируемого в группе WT. Дистанция, пройденная в открытых рукавах, составляла  $14.4 \pm 3.8$  для TAAR1-KO и  $4.3 \pm 1.4$  см для WT ( $p = 0.008$ ) (рис. 2b), количество свешиваний было статистически значимо меньше у мышей WT ( $0.57 \pm 0.36$ ) по сравнению с мышами TAAR1-KO ( $1.4 \pm 0.4$ ) ( $p = 0.046$ ), количество заходов в открытые рукава также было достоверно меньше у мышей WT ( $1.3 \pm 0.4$ ) по сравнению с TAAR1-KO ( $2.5 \pm 0.6$ ) ( $p = 0.035$ ) (рис. 3).

*Результаты теста принудительного плавания до стрессорного воздействия.* Латентный период первой иммобилизации был достоверно выше у TAAR1-KO по сравнению с WT ( $180.5 \pm 29.9$  и  $104.8 \pm 19.6$  с соответственно,  $p = 0.021$ ). Длительность иммобилизации, анализируемая по последним 4 мин теста, статистически не отличалась между группами животных (рис. 4).

*Результаты теста принудительного плавания через 24 ч после стрессорного воздействия.* Спустя сутки после окончания действия острого неконтролируемого иммобилизационного стресса было зарегистрировано статистически значимое уменьшение времени до возникновения первой иммобилизации как у TAAR1-KO



**Рис. 4.** Поведение мышей TAAR1-KO и WT в тесте вынужденного плавания до и после стрессового воздействия. (a) – длительность иммобилизаций, с; (b) – латентный период первой иммобилизации, с. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  SEM.

(с  $180.5 \pm 29.9$  до  $35.2 \pm 16.0$  с,  $p = 0.003$ ), так и у группы WT (с  $104.8 \pm 19.6$  до  $31.1 \pm 6.5$  с,  $p = 0.008$ ). Длительность пассивного плавания (иммобилизации) не претерпела достоверных изменений в обеих группах животных (рис. 4b).

*Результаты теста принудительного плавания через три недели после стрессорного воздействия.* Через три недели после окончания действия стрессорного воздействия было показано статистически значимое увеличение длительности иммобилизации по сравнению с первоначальным уровнем как у TAAR1-KO ( $38.8 \pm 12.3$  и  $111.5 \pm 32.1$  с,  $p = 0.04$ ), так и у WT ( $30.0 \pm 14.2$  и  $95.7 \pm 12.2$  с,  $p = 0.044$ ). Анализ латентного периода первой иммобилизации до и через три недели после действия стресса обнаружил уменьшение латентного периода первого акта иммобилизации и для TAAR1-KO ( $180.5 \pm 29.9$  и  $24.1 \pm 12.5$  с,  $p = 0.004$ ), и для WT ( $104.8 \pm 19.6$  и  $11.0 \pm 2.2$  с,  $p = 0.007$ ). Кроме того, сравнение латентного периода первой иммобилизации через сутки и спустя три недели после стресса выявило значимое уменьшение латентного периода у мышей WT ( $31.1 \pm 6.5$  и  $11.0 \pm 2.2$  с,  $p = 0.025$ ), но не у животных TAAR1-KO.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При сравнении поведения самок мышей TAAR1-KO и WT в тесте ПКЛ показатели поведения между группами практически не отличались. Достоверные отличия были обнаружены только по количеству вертикальных стоек (повышенное исследовательское поведение), которых было больше в группе TAAR-KO. По данным Wolinsky и соавт. [34], полученных на самцах, в тесте ПКЛ также не было обнаружено различий в поведении мышей TAAR1-KO и WT. Что касается вертикальных стоек, похожий результат получен в работе Жукова и соавт. [35], изучавших поведение мышей TAAR1-KO и WT в тесте открытое поле. В этой работе было показано, что самцы мышей TAAR1-KO чаще демонстрируют вертикальные стойки, чем животные дикого типа.

В отличие от этих результатов, при тестировании в ПОЛ были показаны статистически значимые различия между животными двух групп. В тесте ПОЛ у самок мышей TAAR1-KO был выявлен более высокий уровень тревожности по всем реги-



стрируемым показателям по сравнению с мышами WT, двигательная и исследовательская активность также была ниже у мышей TAAR1-KO.

Тест ПОЛ применяется наряду с тестом ПКЛ для оценки уровня тревожности. На мышах было показано, что тест ПОЛ является более чувствительным к оценке действия бензодиазепинов, чем ПКЛ [36, 37]. В нашей работе была выявлена большая чувствительность теста ПОЛ в оценке влияния нокаута гена *taar1* на поведение мышей. Данные по самкам по TAAR1-KO были получены впервые.

При тестировании в тесте вынужденного плавания длительность общей иммобилизации не различалась у мышей TAAR1-KO и WT, латентный период первой иммобилизации был достоверно выше у мышей TAAR1-KO.

*Влияние стресса.* При тестировании мышей в ПОЛ через 30 мин после окончания стрессорного воздействия было обнаружено, что самки WT демонстрировали выраженный поведенческий ответ на стресс. У них резко увеличился уровень тревожности и существенно снизились показатели двигательной активности и исследовательского поведения. У мышей TAAR1-KO напротив, не наблюдалось никаких достоверных изменений в поведении. Показатели поведения в тесте ПОЛ у мышей TAAR1-KO до и после стресса оказались идентичными. Таким образом, у мышей TAAR1-KO обнаружено отсутствие раннего поведенческого ответа на стрессорное воздействие (неконтролируемый острый стресс иммобилизации).

Спустя 4 ч после окончания стрессорного воздействия при тестировании в ПКЛ выраженный поведенческий компонент стрессорного ответа наблюдался как у мышей TAAR1-KO, так у WT. В обеих группах мышей отмечалось значимое увеличение уровня тревожности и снижение ряда показателей двигательной и исследовательской активности. Различия между животными TAAR1-KO и WT при тестировании в ПКЛ через 4 ч после стресса не были выявлены.

Повторное тестирование в ПКЛ через 3 недели после стресса показало, что у мышей TAAR1-KO и у мышей WT продолжалось дальнейшее снижение двигательной и исследовательской активности и повышение уровня тревожности, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. И хотя внутригрупповых достоверных различий показателей поведения в ПКЛ через 4 ч и через 3 недели после стресса обнаружено не было, появились межгрупповые различия. При тестировании через 3 недели у мышей WT по сравнению с мышами TAAR1-KO было зарегистрировано уменьшение дистанции, пройденной в открытых рукавах, уменьшение количества заходов в открытые рукава и количества свешиваний. Таким образом, поведенческий ответ через 3 недели после стрессорного воздействия у мышей TAAR1-KO оказался слабее по ряду параметров, характеризующих уровень тревожности.

Анализ поведения мышей в тесте принудительного плавания не выявил различий между мышами TAAR1-KO и мышами WT по длительности иммобилизации, но латентный период первой иммобилизации был больше у нокаутных животных.

При повторном тестировании через 24 ч после стрессорного воздействия у животных обеих групп не было выявлено достоверных изменений длительности иммобилизаций, однако в группе TAAR1-KO произошло достоверное снижение времени до первой иммобилизации. В результате группы мышей TAAR1-KO и WT перестали отличаться по всем показателям поведения в тесте принудительного плавания.

При тестировании животных через три недели после острого иммобилизационного стресса в обеих группах TAAR1-KO и WT отмечено достоверное увеличение длительности иммобилизации и снижение латентного периода до первой иммобилизации. Различий между группами TAAR1-KO и WT обнаружено не было.

В многочисленных исследованиях на грызунах показано, что после самых разнообразных стрессорных воздействий у животных наблюдается увеличение длительности иммобилизации и укорочение латентного периода первой иммобилиза-

ции [38–42]. В качестве одного из вариантов трактовки этих изменений предполагается развитие депрессивно-подобного состояния с отказом от борьбы, так называемое “поведение отчаяния” [43, 44]. Однако переход к пассивному поведению может отражать адаптивную стратегию преодоления стресса для сохранения энергии, а не отказ от попыток найти выход из ситуации [45, 46]. Наши данные свидетельствуют в пользу второго предположения, поскольку через сутки после стресса не было отмечено никаких изменений в поведении в тесте принудительного плавания, а при повторении ситуации (тестирование в третий раз через три недели) животные демонстрировали заметные изменения в поведении. Они практически сразу с заметным сокращением латентного периода до первой иммобилизации переходили к пассивному поведению, что приводило к существенному увеличению длительности иммобилизации.

*Ранний поведенческий ответ на стрессорное воздействие.* Считается, что кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) играет важную роль в регуляции поведенческого ответа на стресс [47–50]. Известно, что уже через 5–10 мин после оптогенетической стимуляции КРГ-нейронов центрального ядра амигдалы инициируется тревожноподобное поведение [51]. КРГ обладает выраженным анксиогенным эффектом, хемогенетическая активация КРГ-нейронов центрального ядра амигдалы усиливала тревожно-подобное поведение через 30–40 мин после инъекции в тесте ПОЛ [52]. В свою очередь антагонисты КРГ-рецепторов весьма эффективно снижают изменения поведения, вызываемые стрессом [47, 53]. Подавление экспрессии КРГ оказывает анксиолитическое действие на стресс-индуцированную тревожность [54]. Система КРГ в тесном функциональном взаимодействии с моноаминергическими системами вовлекает в стрессорный ответ различные области мозга [50]. Предполагается, что система КРГ особенно важна в ситуациях, когда необходимо вовлечь в ответ на воздействие стрессора не только гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [55], но и ЦНС [47].

В нашей работе было обнаружено, что у мышей TAAR1-KO при тестировании в ПОЛ спустя 30 мин после окончания действия стресса отсутствуют какие-либо изменения поведения по сравнению с тестированием до стресса. Отсутствие раннего поведенческого ответа на стрессорное воздействие у мышей TAAR1-KO указывает на то, что TAAR1 необходимы для работы систем КРГ при реализации раннего поведенческого ответа на стресс.

Еще один аспект действия КРГ – его воздействие на память. Показано, что во время краткосрочного стресса КРГ усиливает синаптическую пластичность [56], улучшает запоминание в задачах, требующих участия гиппокампа [57] и усиливает долговременную потенциацию в гиппокампе [58]. В нашей работе было показано, что при тестировании в ПКЛ через три недели после стресса у мышей TAAR1-KO обнаруживается ослабленный поведенческий ответ на стресс, по сравнению с мышами WT. Это может быть связано со снижением эмоциональной памяти, возникающим при предполагаемых нарушениях в работе системы КРГ из-за нокаутирования TAAR1.

Таким образом, сравнение поведения самок мышей TAAR1-KO и WT в норме и после действия стресса иммобилизации показало, что основным отличием мышей TAAR1-KO является отсутствие раннего компонента стрессорного поведенческого ответа.

Важно отметить, что несмотря на то, что действие стрессора было относительно коротким (30 мин), существенные изменения в поведении самок мышей сохранялись и даже усиливались через три недели после окончания стрессорного воздействия. Возможно, что столь длительные изменения связаны с особенностями формирования стрессорного ответа у женских особей и более высокой вероятностью развития разного типа стрессорных расстройств, включая депрессию [20, 21].

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все проводимые процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации, международным нормам по проведению медикобиологических исследований с использованием животных [22] и рекомендациям этического комитета биологического факультета СПбГУ (протокол № 131-03-2 от 17 февраля 2022 г.).

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, номер проекта 22-25-00006.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарим виварий Ресурсного центра Научного парка СПбГУ за предоставление нокаутных животных.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и разработка дизайна исследования (Е.П.В., А.А.А.), сбор данных (Е.П.В., Ю.А.С., В.М.К., А.В.К., Л.Н.С.), анализ и интерпретация данных (Е.П.В., Ю.А.С., А.Ю.А.), статистическая обработка комплекса данных (А.Ю.А.), написание и редактирование манускрипта (Е.П.В., В.М.К., Ю.А.С., А.А.А., Л.Н.С.).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lindemann L, Hoener MC* (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol Sci* 26: 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.03.007>
2. *Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M* (2017) Pharmacology of human trace amine-associated receptors: therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol Ther* 180: 161–180. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.002>
3. *Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R* (2018) The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. *Front Pharmacol* 8: 987. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00987>
4. *Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD* (2003) Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol Rev* (2018) 70(3): 549–620. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>
5. *Brancheck TA, Blackburn TP* Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr Opin Pharmacol* 3(1): 90–97. [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(02\)00028-0](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(02)00028-0)
6. *Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ* (2016) Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: pharmacology, neurochemistry, and clinical implications. *Front Neurosci* 10: 148. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00148>
7. *Berry MD* (2007) The potential of trace amines and their receptors for treating neurological and psychiatric diseases. *Rev Recent Clin Trials* 2(1): 3–19. <https://doi.org/10.2174/157488707779318107>
8. *Sotnikova TD, Caron MG, Gainetdinov RR* (2009) Trace Amine-Associated Receptors as Emerging Therapeutic Targets. *Mol Pharmacol* 76(2): 229–235. <https://doi.org/10.1124/mol.109.055970>
9. *Rutigliano G, Zucchi R* (2020) Molecular Variants in Human Trace Amine-Associated Receptors and Their Implications in Mental and Metabolic Disorders. *Cell Mol Neurobiol* 40(2): 239–255. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00743-y>
10. *Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, Bradaia A, Sotnikova TD, Mory R, Durkin S, Zbinden KG, Norcross R, Meyer CA, Metzler V, Chaboz S, Ozmen L, TrubeG, Pouzet B, Bettler B, Caron MG,*

- Wettstein JG, Hoener MC* (2011) TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(20): 8485–8490.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1103029108>
11. *Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, Ferragud A, Velázquez-Sánchez C, Sotnikova TD, Morairty SR, Harmeier A, Zbinden GK, Norcross RD, Bradaia A, Kilduff TS, Biemans B, Pouzet B, Caron MG, Canales JJ, Wallace TL, Wettstein JG, Hoener MC* (2012) Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol Psychiatry* 72: 934–942.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.014>
  12. *Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, Mory R, Bradaia A, Buchy D, Metzler V, Chaboz S, Groebke Zbinden K, Galley G, Norcross RD, Tuerck D, Bruns A, Morairty SR, Kilduff TS, Wallace TL, Risterucci C, Wettstein JG, Hoener MC* (2013) A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveals antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol Psychiatry* 18: 543–556.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>
  13. *Lopez AD, Murray CC* (1998) The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 4: 1241–1243.  
<https://doi.org/10.1038/3218>
  14. *Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS* (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 289: 3095–3105.  
<https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
  15. *Krishnan V, Nestler EJ* (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455: 894–902.  
<https://doi.org/10.1038/nature07455>
  16. *Pizzagalli DA* (2014) Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Ann Rev Clin Psychol* 10: 393–423.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
  17. *Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y* (2019) Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *Int J Mol Sci* 20: 4827.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20194827>
  18. *Cryan JF, Mombereau C* (2004) In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry* 9: 326–357.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457>
  19. *Krishnan V, Nestler EJ* (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455: 89–902.  
<https://doi.org/10.1038/nature07455>
  20. *Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB* (1993) Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29: 85–96.  
[https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90026-g](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90026-g)
  21. *McEwen BS, Milner TA* (2017) Understanding the Broad Influence of Sex Hormones and Sex Differences in the Brain. *J Neurosci Res* 95: 24–39.  
<https://doi.org/10.1002/jnr.23809>
  22. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes. 1986.
  23. *Walf AA, Frye CA* (2007) The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc* 2: 322–328.  
<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
  24. *Pellow S, File SE* (1986) Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 24(3): 525–529.  
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90552-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90552-6)
  25. *Braun AA, Skelton MR, Vorhees CV, Williams MT* (2011) Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague-Dawley rats: Effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacol Biochem Behav* 97(3): 406–415.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.09.013>
  26. *Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD* (2012) The Mouse Forced Swim Test. *J Vis Exp* 59: e3638.  
<https://doi.org/10.3791/3638>
  27. *Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R* (2015) The Forced Swim Test as a Model of Depressive-like Behavior. *J Vis Exp* 97: e52587.  
<https://doi.org/10.3791/52587>
  28. *Birmann PT, Domingues M, Casaril AM, Smaniotta TA, Hartwig D, Jacob RG, Savegnago L* (2021) A pyrazole-containing selenium compound modulates neuroendocrine, oxidative stress, and behavioral responses to acute restraint stress in mice. *Behav Brain Res* 396: 112874.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112874>

29. Galeeva A, Tuohimaa P (2001) Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroid. *Behav Brain Res* 119(1): 41–47.  
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(00\)00341-7](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00341-7)
30. Виноградова ЕП, Зайченко ИН, Жуков ДА (1996) Влияние стресса на уровень тревожности у самок белых крыс в различные стадии эстрального цикла. *Журн высш нервн деятелн им ИП Павлова* 46(4): 769–775. [Vinogradova EP, Zaichenko IN, Zhukov DA (1996) The effect of stress on the anxiety level in female white rats at different stages of the estrous cycle. *Zh Vyssh Nerv Deiat im IP Pavlova* 46(4): 769–775. (In Russ)].
31. Scholl JL, Afzal A, Fox LC, Watt MJ, Forster GL (2019) Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol Behav* 211: 112670.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112670>
32. Cora MC, Kooistra L, Travlos G (2015) Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicol Pathol* 43: 776–793.  
<https://doi.org/10.1177/0192623315570339>
33. Felicio LS, Nelson JF, Finch CE (1984) Longitudinal studies of estrous cyclicity in aging C57BL/6J mice: II. Cessation of cyclicity and the duration of persistent vaginal cornification. *Biol Reprod* 31: 446–453.  
<https://doi.org/10.1095/biolreprod31.3.446>
34. Wolinsky TD, Swanson CJ, Smith KE, Zhong H, Borowsky B, Seeman P, Branchek T, Gerald CP (2007) The Trace Amine 1 receptor knockout mouse: an animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav* 6(7): 628–639.  
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x>
35. Zhukov IS, Karpova IV, Krotova NA, Tissen IY, Demin KA, Shabanov PD, Budygin EA, Kalueff AV, Gainetdinov RR (2022) Enhanced Aggression, Reduced Self-Grooming Behavior and Altered 5-HT Regulation in the Frontal Cortex in Mice Lacking Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1). *Int J Mol Sci* 23(22): 14066.  
<https://doi.org/10.3390/ijms232214066>
36. Kulkarni SK, Singh K, Bishnoi M (2007) Elevated zero maze: a paradigm to evaluate antianxiety effects of drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 29: 343–348.  
<https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.5.1117557>
37. Tucker LB, McCabe JT (2017) Behavior of Male and Female C57BL/6J Mice Is More Consistent with Repeated Trials in the Elevated Zero Maze than in the Elevated Plus Maze. *Front Behav Neurosci* 11: 13.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00013>
38. Liu J, Hester K, Pope C (2021) Dose- and time-related effects of acute diisopropylfluorophosphate intoxication on forced swim behavior and sucrose preference in rats. *Neurotoxicology* 82: 82–88.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.11.007>
39. Armario A, Gavalda A, Marti J (1995) Comparison of the behavioural and endocrine to forced swimming stress in five inbred strains of rats. *Psychoneuroendocrinology* 20: 879–890.  
[https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00018-6](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00018-6)
40. Swiergiel AH, Leskov IL, Dunn AJ (2008) Effects of chronic and acute stressors and CRF on depression-like behavior in mice. *Behav Brain Res* 186(1): 32–40.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.07.018>
41. Tang J, Yu W, Chen S, Gao Z, Xiao B (2018) Microglia Polarization and Endoplasmic Reticulum Stress in Chronic Social Defeat Stress Induced Depression, Mouse. *Neurochem Res* 43: 985–994.  
<https://doi.org/10.1007/s11064-018-2504-0>
42. Leschik J, Gentile A, Cicek C, P'eron S, Tevosian M, Beer A, Radyushkin K, Bludau A, Ebner K, Neumann I, Singewald N, Berninger B, Lessmann V, Lutz B (2022) Brain-derived neurotrophic factor expression in serotonergic neurons improves stress resilience and promotes adult hippocampal neurogenesis. *Progr Neurobiol* 217: 102333.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102333>
43. Rygula R, Abumaria N, Flugge G, Fuchs E, Ruther E, Havemann-Reinecke U (2005) Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behav Brain Res* 162: 127–134.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.009>
44. Overstreet DH, Friedman E, Mathé AA, Yadid G (2005) The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 739–759.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.015>
45. Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, Ehlinger DG (2017) The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. *ACS Chem Neurosci* 8: 955–960.  
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00042>
46. de Kloet ER, Molendijk ML (2016) Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity* 2016: 6503162.  
<https://doi.org/10.1155/2016/6503162>

47. *Koob GF* (1999) Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 46: 1167–1180.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00164-x)
48. *Stanton LM, Price AJ, Manning EE* (2023) Hypothalamic corticotrophin releasing hormone neurons in stress-induced psychopathology: Reevaluation of synaptic contributions. *J Neuroendocrinol* 35: e13268.  
<https://doi.org/10.1111/jne.13268>
49. *Valentino RJ, Rudoy C, Saunders A, Liu XB, Van Bockstaele EJ* (2001) Corticotropin-releasing factor is preferentially colocalized with excitatory rather than inhibitory amino acids in axon terminals in the peri-locus coeruleus region. *Neuroscience* 106: 375–384.  
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00279-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00279-2)
50. *Gallagher JP, Orozco-Cabal LF, Liu J, Shinnick-Gallagher P* (2008) Synaptic physiology of central CRH system. *Eur J Pharmacol* 583: 215–225.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.075>
51. *Mazzitelli M, Yakhnitsa V, Neugebauer B, Neugebauer V* (2022) Optogenetic manipulations of CeA-CRH neurons modulate pain- and anxiety-like behaviors in neuropathic pain and control rats. *Neuropharmacology* 210: 109031.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109031>
52. *Paretkara T, Dimitrova E* (2018) The central amygdala corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons modulation of anxiety-like behavior and hippocampus-dependent memory in mice. *Neuroscience* 390: 187–197.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.019>
53. *Holsboer F, Ising M* (2008) Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1. *Eur J Pharmacol* 583: 350–357.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.032>
54. *Henckens MJ, Deussing JM, Chen A* (2016) Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nat Rev Neurosci* 17: 636–651.  
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.94>
55. *Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B* (2016) Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol* 6: 603–621.  
<https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
56. *Blank T, Nijholt I, Grammatopoulos DK, Randeva HS, Hillhouse E, Spiess J* (2003) Corticotropin-Releasing Factor Receptors Couple to Multiple G-Proteins to Activate Diverse Intracellular Signaling Pathways in Mouse Hippocampus: Role in Neuronal Excitability and Associative Learning. *J Neurosci* 23: 700–707.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-02-00700.2003>
57. *Blank T, Nijholt I, Eckart K, Spiess J* (2002) Priming of Long-Term Potentiation in Mouse Hippocampus by Corticotropin-Releasing Factor and Acute Stress: Implications for Hippocampus-Dependent Learning. *J Neurosci* 22: 3788–3794.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03788.2002>
58. *Pollandt S, Liu J, Orozco-Cabal L, Grigoriadis DE, Vale WW, Gallagher JP, Shinnick-Gallagher P* (2006) Cocaine withdrawal enhances long-term potentiation induced by corticotropin-releasing factor at central amygdala glutamatergic synapses via CRF1, NMDA receptors and PKA. *Eur J Neurosci* 24: 1733–1743.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05049.x>

### Mice Lacking TAAR1 Show No Early Behavioral Response to Acute Restraint Stress

E. P. Vinogradova<sup>a</sup>, Yu. A. Simon<sup>a</sup>, A. Yu. Aleksandrov<sup>a</sup>, V. M. Knyazeva<sup>a, \*</sup>,  
L. N. Stankevich<sup>a</sup>, A. V. Kozyreva<sup>a</sup>, and A. A. Aleksandrov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia

\*e-mail: v.m.knyazeva@spbu.ru

The role of the TAAR1 receptor, one of the trace amine-associated receptors (TAARs) family, in the formation of the behavioral component of the stress response was studied. The behavior of female TAAR1 knockout mice and wild-type (WT) mice was investigated in tests of elevated plus maze and elevated zero maze (EPM and EZM) and forced swimming test (FST) under normal conditions and after uncontrolled restraint stress exposure for 30 min. In the EPM test, the initial level of locomotor and exploratory activity, as well as the anxiety, was identical in both groups of mice. In the EZM test, the initial indicators of anxiety in female TAAR1 KO mice compared to female WT mice were

higher, and locomotor activity was lower. When testing mice in the EZM 30 minutes after the end of stress exposure, it was found that the anxiety in female WT mice sharply increased, and the indicators of locomotor activity and exploratory behavior significantly decreased. The behavioral indicators in the EZM test in TAAR1 KO mice before and after stress were identical. A pronounced behavioral component of the stress response was observed in both TAAR1 KO and WT mice during testing in EPM. There were no significant differences between TAAR1 KO and WT mice during testing in EPM four hours after stress exposure. In the FST test the latency to the first immobility was initially longer in TAAR1 KO mice compared to the WT mice, but 24 h after the stress this indicator has significantly decreased. As a result, TAAR1 KO and WT mice no longer differed in all behavioral indicators in the FST. Three weeks after acute restraint stress, both TAAR1 KO and WT groups showed a significant increase in immobility duration and a decrease in latency to the first immobility, however no difference between the both groups of animals were found. Thereby, we found the complete absence of behavioral change immediately after stressor exposure in TAAR1 KO compared to the WT mice.

*Keywords:* trace amine-associated receptors, TAAR1, forced swimming test, anxiety, elevated plus maze, elevated zero maze, corticotropin releasing hormone (CRH), restraint stress, stress-induced rapid changes of behavior