
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ НОКАУТА РЕЦЕПТОРА TAAR1 НА ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПОВЕДЕНИЯ МЫШЕЙ В ТЕСТАХ, ОЦЕНИВАЮЩИХ УРОВЕНЬ
ТРЕВОЖНОСТИ И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ**

© 2025 г. Е. П. Виноградова¹, Д. В. Беляков¹, А. В. Козырева¹,
Д. Н. Орлова¹, А. А. Александров¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
* E-mail: e.vinogradova@spbu.ru

Поступила в редакцию 20.11.2024 г.

После доработки 12.01.2025 г.

Принята к публикации 30.01.2025 г.

Целью данного исследования было изучение функциональной роли рецептора TAAR1, одного из представителей рецепторов следовых аминов (trace amine-associated receptors, TAARs). Изучалось поведение мышей нокауты TAAR1-KO и мышей дикого типа WT в тестах, отражающих уровень тревожности и депрессивно-подобные состояния. В тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке (Novelty-Suppressed Feeding Test) было показано, что у мышей TAAR1-KO среднее время подхода к приманке существенно короче, чем у мышей WT. По всем остальным параметрам пищевого поведения (латентный период до начала еды, длительность потребления пищи, количество подходов к приманке, количество приемов пищи) не было выявлено статистически значимых различий. В тесте подвешивания за хвост (Tail suspension test) и тесте принудительного плавания Порсолта латентный период первой иммобилизации был достоверно выше у мышей TAAR1-KO. У мышей TAAR1-KO в тесте Порсолта была обнаружена меньшая длительность иммобилизации по сравнению с мышами WT.

Ключевые слова: нокауты TAAR1-KO, тест подавления пищевого поведения в новой обстановке, тест подвешивания за хвост, тест принудительного плавания Порсолта

DOI: 10.31857/S0869813925040042, **EDN:** UFEPQR

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание уделяется выяснению роли системы следовых аминов в центральной нервной системе позвоночных [1, 2]. Рецепторы следовых аминов (trace amine-associated receptors, TAARs) относятся к классу G-белковых рецепторов, идентифицированных как у человека, так и у других позвоночных и беспозвоночных. Из семейства рецепторов TAARs наиболее изученным является рецептор TAAR1.

В мозге млекопитающих рецептор TAAR1 экспрессируется в области кортикальных и стриарных проекций дофаминергических нейронов и в местах кортиколимбических проекций 5-HT нейронов; рецептор TAAR1 обнаружен во многих лимбических и мезолимбических структурах: гиппокампе, гипоталамусе, амигдале, ядре ложа конечной

полоски, вентральной тегментальной области, дорзальном ядре шва и медиальной префронтальной коре [3]. Известно, что TAAR1 играет важную роль в регуляции дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической передачи и, таким образом, широко вовлечен во многие функции мозга [1, 4]. Следовые амины структурно близки с классическими моноаминами, и нарушения в этой системе связаны с широким спектром патологий, такими как депрессия, шизофрения, нейродегенеративные заболевания, синдром дефицита внимания и гиперактивности [2, 3, 5].

Накопившиеся к настоящему моменту данные указывают, что рецептор TAAR1 является перспективной мишенью для фармакологических воздействий с целью лечения ряда заболеваний. Это вызвало значительный интерес к функциональной роли рецептора TAAR1 и стимулировало поиск селективных агонистов к рецептору TAAR1 для терапии психических расстройств [6, 7, 8].

Ряд препаратов, действующих через систему TAAR1, находятся в фазе клинических испытаний для лечения расстройств шизофренического спектра и негативной симптоматики при шизофрении [9, 10]. Показано, что агонист TAAR1 RO 5263397 снимает дискинезию, вызываемую ингибитором холинацетилтрансферазы α -NETA [11]. Считается, что недостаток или ослабление функции TAAR1 может усиливать дофамин-зависимые поведение и функции, тогда как агонисты TAAR1 будут их ослаблять [12]. Системное введение агонистов TAAR1 рецептора приводит к снижению длительности иммобилизации крыс в тесте вынужденного плавания, оказывает анксиолитическое действие на моделях стресс-вызванной гипертермии у мышей [7, 13, 14].

Данные по влиянию нокаутирования рецептора TAAR1 на поведение животных неоднозначны и иногда противоречивы. Исследования последних лет все чаще обнаруживают сходные поведенческие признаки животных-нокаутов TAAR1-KO с некоторыми проявлениями депрессивных и тревожных состояний: повышение локомоторной активности, снижение груминга и повышенную агрессивность на фоне отсутствия изменений в уровне тестостерона, выраженное доминантное поведение в тесте “чужак-резидент” у самцов [15, 16]. У самок TAAR1-KO показано отсутствие раннего компонента поведенческого ответа на острый иммобилизационный стресс, в отличие от животных дикого типа [17]. Исследования уровня тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта не выявили значимых отличий в двигательном и исследовательском поведении и в уровне тревожности у самцов TAAR1-KO и WT [15, 18]. В тесте приподнятого кругового лабиринта уровень тревожности у самок TAAR1-KO по сравнению с самками WT был выше, а уровень двигательной активности ниже [17]. Изменение уровня тревожности также было обнаружено у мышей TAAR1-KO при старении [19]. Кроме того, у мышей TAAR1-KO показано снижение реакции в тесте преимпульсного ингибирования [15] и снижение сенсорного гейтинга [20], что может указывать на нарушения в механизмах сенсомоторной фильтрации, характерные для пациентов с шизофренией и рядом других заболеваний мозга.

Поскольку данные по особенностям поведения мышей TAAR1-KO довольно малочисленны и неоднозначны, было принято решение изучить поведение у самцов TAAR1-KO и WT в тестах, в которых они ранее не обследовались: тест подавления пищевого поведения в новой обстановке (Novelty-Suppressed Feeding Test) и тест подвешивания за хвост (Tail suspension test). В качестве теста сравнения по проявлению депрессивно-подобного поведения применялся также тест Порсолта.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Исследование проводили на самцах мышей TAAR1-KO ($n = 20$), в качестве контроля использовались самцы дикого типа WT ($n = 15$). Исходными для линий WT и TAAR1-KO являлись мыши линий 129S1/Sv и C57BL/6. Животные были получены из Ресурсного центра вивария Научного парка Санкт-Петербургского

государственного университета в возрасте 3.5 месяца. Средняя масса животных составляла 26.7 ± 0.3 г для TAAR1-KO и 27.2 ± 0.5 г для мышей WT. 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 прозрачных пластиковых боксах с перфорированными стенками ($30 \times 15 \times 17$ см). До начала проведения работ животные находились в лаборатории 14 дней и подвергались процедуре хендлинга, чтобы предотвратить возникновение стрессорной реакции на взятие в руки во время проведения эксперимента.

Аппаратура и методы. Тест на подавление пищевого поведения в новой обстановке (ППН) (вызванная новизной гипофагия или гипонеофагия). Данный тест оценивает подавление потребления пищи под воздействием потенциально тревожной новой обстановки (Novelty-Suppressed Feeding Test) [21]. Известно, что анксиолитики и антидепрессанты (при их хроническом применении) снижают гипонеофагию в данном тесте [22, 23], поэтому принято считать, что результаты теста ППН отражают уровень тревожности. Существуют два варианта проведения данного теста. Перед тестом животных либо лишают пищи на 8–16 ч [24], либо предварительно знакомят с новой вкусной пищей [25], которую затем предлагают во время тестирования в незнакомой обстановке. Вариант с вкусной пищей предотвращает возможную стрессорную реакцию у мышей перед экспериментом вследствие депривации пищи, поэтому в настоящей работе был выбран именно он. За три дня до начала теста животным предъявляли сушеных личинок мучного червя (*Tenebrio molitor*) в домашней клетке в течение двух дней подряд для знакомства с новой пищей. Время поедания личинок в домашней клетке на второй день составляло менее 60 с для всех мышей, без статистически значимых различий между группами мышей TAAR1-KO и WT. В день эксперимента мышей TAAR1-KO и WT по отдельности помещали на 5 мин в незнакомую установку ($30 \times 20 \times 5$ см), в центре которой находилась сушеная личинка мучного червя на пластиковой тарелке. Животные были знакомы как с тарелкой, так и с личинками, но не были знакомы с установкой для тестирования ППН. За латентный период (ЛП) подхода к приманке принимался подход к личинке с реакцией приноживания, эта реакция оценивается как важный компонент пищевого поведения. Два независимых наблюдателя анализировали по видеозаписи следующие компоненты поведения: ЛП подхода к личинке и количество раз, когда мышь нюхала приманку, ЛП начала приема пищи, длительность приема пищи. Если мышь не подходила и не ела приманку в течение 300 с, тест прекращали и засчитывали ЛП за 300 с.

Тест подвешивания за хвост (Tail suspension test) проводили в установке, стенки которой были выполнены из красного органического стекла, размер установки составлял $20 \times 40 \times 60$ см. Мышь находилась на расстоянии 150 мм от стенок камеры. Каждую мышь подвешивали за хвост на высоте 60 см над полом камеры с помощью клейкой ленты, расположенной на расстоянии менее 1 см от кончика хвоста. Длительность теста составляла 5 мин. На хвост надевали пластиковый цилиндр длиной 2.5 см для предотвращения попыток вылезти по собственному хвосту. Поведение мышей было проанализировано двумя независимыми наблюдателями по видеозаписи для определения следующих параметров: количество эпизодов неподвижности, общая продолжительность неподвижности, ЛП первой иммобилизации.

Тест Порсолта. В качестве модели депрессивно-подобного 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. Длительность тестирования составляла 6 мин. Регистрировали общую длительность неподвижности животного, количество актов иммобилизации и ЛП первой иммобилизации. Каждый поведенческий тест проводили в течение одного дня на всех животных с 13:00 до 17:00 ч. Исследуемое поведение во всех опытах фик-

сировалось на видеокамеру. Все тесты проводились последовательно на одних и тех же животных с интервалом в один день. После окончания процедуры хэндлирования проводили тестирование поведения в такой последовательности: тест на подавление пищевого поведения в новой обстановке, тест подвешивания за хвост, тест Порсолта.

Для статистического анализа и оценки достоверности различий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Выбор критерия обусловлен малым размером сравниваемых групп и невозможностью оценить характер распределения. В качестве критического уровня значимости принималось значение $p < 0.05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровня тревожности у мышей TAAR1-KO в тесте на подавление пищевого поведения в новой обстановке показала статистически значимые различия в длительности ЛП первого подхода к пище. У мышей TAAR1-KO среднее время подхода к приманке составляло 21.0 ± 6.6 с, что существенно отличалось от длительности ЛП у мышей WT, который составлял 56.7 ± 15.8 с ($p = 0.035$) (рис. 1а).

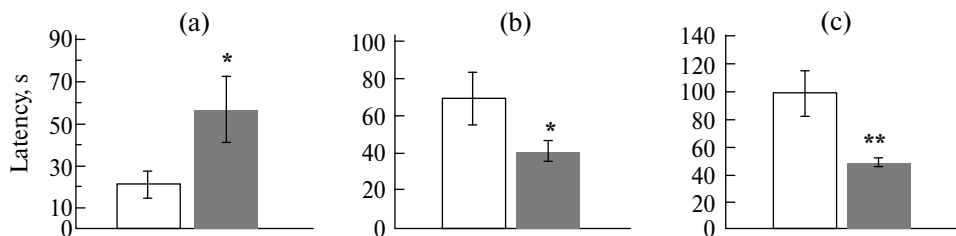


Рис. 1. Латентные периоды. (а) – ЛП подхода к пище в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке. (б) – ЛП первой иммобилизации в тесте подвешивания за хвост. (с) – ЛП первой иммобилизации в тесте Порсолта. По горизонтали – группы животных, по вертикали – ЛП в секундах (с). Белый столбик – мыши TAAR1-KO, темный – WT. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Несмотря на то, что мыши TAAR1-KO сравнительно быстро подходили к приманке, они далеко не сразу приступали к еде, а продолжали активно перемещаться в новой обстановке. По всем остальным параметрам пищевого поведения (ЛП до начала еды, длительность потребления пищи, количество подходов с принюхиванием к приманке, количество приемов пищи) не было выявлено статистически значимых различий (табл. 1) между животными двух групп.

В тесте “Подвешивание за хвост” были показаны статистически значимые различия по латентному периоду первой иммобилизации. У мышей TAAR1-KO первая реакция иммобилизации наблюдалась достоверно позднее (68.8 ± 13.7 с) по сравнению с мышами WT (40.8 ± 5.3 с) (рис. 1б). Общая длительность иммобилизаций имела тенденцию к увеличению у мышей WT по сравнению с животными группы TAAR1-KO, но не достигала уровня статистической значимости. Количество иммобилизаций за весь период тестирования у животных обеих групп не различалось.

Тест Порсолта. У мышей TAAR1-KO латентный период первой реакции иммобилизации был существенно длиннее (99.0 ± 17.0 с) по сравнению с мышами WT (39.0 ± 4.5 с) (рис. 1с). Кроме того, у мышей TAAR1-KO была зарегистрирована меньшая длительность иммобилизаций за весь период тестирования (85.5 ± 10.7 с) по сравнению с мышами группы WT (123.0 ± 11.9 с) (табл. 3). Количество иммобилизаций у животных обеих групп было одинаковым.

Таблица 1. Поведенческий профиль мышей нокаутов по гену TAAR1 рецептора и мышей WT в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке

Параметр	TAAR1-KO (<i>n</i> = 20)	WT (<i>n</i> = 15)
ЛП первого подхода (с)	21.0 ± 6.6	56.7 ± 15.8*, <i>p</i> = 0.035
ЛП до начала еды (с)	189.0 ± 19.3	208.0 ± 22.5
Количество подходов (с приноживанием)	5.6 ± 0.8	4.0 ± 0.9
Длительность потребления пищи (с)	13.0 ± 3.5	17.8 ± 8.7
Количество приемов пищи	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.3

Примечание. * – данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка (U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 2. Поведенческий профиль мышей нокаутов по гену TAAR1 рецептора и мышей WT в тесте “Подвешивание за хвост”

Параметр	TAAR1-KO (<i>n</i> = 20)	WT (<i>n</i> = 15)
Латентный период первой иммобилизации (с)	68.8 ± 13.7	40.8 ± 5.3*, <i>p</i> = 0.049
Длительность иммобилизаций за весь период тестирования (с)	124.7 ± 11.2	137.6 ± 12.6
Количество зависаний за весь период тестирования	15.0 ± 1.2	15.4 ± 1.5
Количество фекальных болюсов	0.7 ± 0.2	1.2 ± 0.4

Примечание. * – данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка (U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 3. Поведенческий профиль мышей TAAR1-KO и мышей WT в тесте Порсолта

Параметр	TAAR1-KO (<i>n</i> = 20)	WT (<i>n</i> = 14)
ЛП первой иммобилизации (с)	99.0 ± 17.0	39.0 ± 4.5*, <i>p</i> = 0.001
Длительность иммобилизаций за весь период тестирования (с)	85.5 ± 10.7	123.0 ± 11.9*, <i>p</i> < 0.05
Количество иммобилизаций	19.1 ± 1.5	18.0 ± 2.2
Количество фекальных болюсов	2.4 ± 0.3	2.6 ± 0.4

Примечание. * – данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка (U-критерий Манна–Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При исследовании поведения в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке было обнаружено, что у мышей TAAR1-KO среднее время подхода к приманке было существенно меньше, чем у мышей WT. Все остальные компоненты пищевого поведения, в том числе ЛП начала приема пищи, у них не отличались от животных дикого типа. Более короткий ЛП начала приема пищи в этом тесте принято интерпретировать как свидетельство более низкого уровня тревожности [22, 28]. Латентный период до начала приема пищи достоверно не отличался между группами. Это свидетельствует об одинаковом подавлении пищевого поведения в новой обстановке, и этот факт можно трактовать как отсутствие различий в уровне тревожности между мышами TAAR1-KO и WT. С другой стороны, мыши из группы нокауты гораздо раньше начинают обследовать новую обстановку, быстрее подходят к месту нахождения пищи, но не сразу приступают к еде, а некоторое время продолжают перемещаться и изучать обстановку. Таким образом, замеченные отличия в поведении нокауты могут быть связаны с изменением ориентировочно-исследовательского поведения и/или повышением общего уровня двигательной активности. Более высокая ориентировочно-исследовательская активность уже отмечалась у самок мышей TAAR1-KO по сравнению с мышами дикого типа в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) (по показателям количества вертикальных стоек) [17].

При изучении нейробиологических основ тревожности и скрининге анксиолитиков в настоящее время используются также тесты ПКЛ и приподнятый круговой лабиринт (ПОЛ). Ранее было показано, что при исследовании уровня тревожности в тесте ПКЛ самцов мышей TAAR1-KO и WT не было обнаружено достоверных отличий в поведении [15, 18], такие же результаты были получены при сравнении самок TAAR1-KO и WT [17]. В то же время в тесте ПОЛ, который широко используется наряду с ПКЛ, уровень тревожности у самок мышей TAAR1-KO по сравнению с мышами WT был выше по целому ряду параметров (пройденная дистанция в открытых рукавах, длительность пребывания в открытых рукавах, количество заходов в открытые рукава, количество свешиваний) [17]. Можно предположить, что, помимо отражения гендерных отличий, это может быть связано с различной чувствительностью тестов. В частности, на мышах было показано, что тест ПОЛ является более чувствительным к оценке действия бензодиазепинов, чем ПКЛ [29, 30].

В целом, наши данные об отсутствии различий в уровне тревожности, впервые полученные при сравнении поведения мышей TAAR1-KO и WT в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке, согласуются с большинством результатов тестирования уровня тревожности у TAAR1-KO с помощью других тестов.

Тест подвешивания за хвост и тест Порсолта широко используются в качестве моделей на животных для тестирования потенциальных антидепрессантов. Состояние неподвижности (иммобилизация), возникающее в ходе выполнения этих тестов, рассматривается как развитие депрессивно-подобного состояния с отказом от борьбы, так называемое “поведение отчаяния” [31, 32]. Использование антидепрессантов у мышей приводит к укорочению длительности и увеличению ЛП иммобилизации [33–35], а после стрессорных воздействий у грызунов наблюдается укорочение ЛП первой иммобилизации и увеличение длительности иммобилизации [36–40].

В данной работе впервые показано, что в тесте подвешивания за хвост у мышей TAAR1-KO ЛП первой реакции иммобилизации был достоверно длиннее по сравнению с мышами WT, остальные показатели (общая длительность и количество иммобилизаций) у мышей обеих групп не отличались.

Данные, полученные в этих тестах, во многом схожи с данными теста с оценкой пищевого поведения. Основной показатель для оценки депрессивно-подобного поведения – длительность иммобилизации – не отличался, в то время как ЛП первой реакции

иммобилизации у нокаутов были значительно длиннее, что также может быть объяснено повышением общего уровня двигательной активности, а не большей склонностью к развитию депрессивного состояния.

В тесте Порсолта у самцов мышей TAAR1-KO наблюдался не только более длительный ЛП первой иммобилизации, но и меньшая длительность общей иммобилизации за весь период тестирования. Ранее было показано, что самки TAAR1-KO также демонстрируют более длительный ЛП первой иммобилизации по сравнению с самками WT, при этом длительность общей иммобилизации у них достоверно не различалась [17].

Существует два варианта объяснения различий в проявлениях иммобилизации в тесте Порсолта. В качестве одного из вариантов трактовки этих изменений предполагается развитие депрессивно-подобного состояния с отказом от борьбы – “поведение отчаяния” [31, 32]. Однако переход к пассивному поведению может отражать адаптивную стратегию преодоления стресса для сохранения энергии, а не отказ от попыток найти выход из ситуации [41, 42].

Таким образом, сравнение поведения самцов мышей TAAR1-KO и WT в тестах, оценивающих уровень тревожности и депрессивно-подобное поведение, показывает, что базовые показатели уровня тревожности и развития депрессивно-подобного состояния после нокаутирования рецептора TAAR1 остаются неизменными. Основные различия у мышей TAAR1-KO и WT наблюдаются на начальных этапах тестов и проявляются в повышенной двигательной активности у мышей TAAR1-KO при попадании в стрессорную ситуацию. Наблюдаемые изменения двигательной активности у нокаутов могут быть объяснены тесным взаимодействием рецепторов TAAR1 с дофаминергической системой мозга [3, 43], которая играет большую роль в регуляции двигательной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что во всех трех проведенных тестах основные параметры, отражающие уровень тревожности и депрессивно-подобное поведение, у мышей TAAR1-KO не отличаются от мышей дикого типа. В то же время впервые обнаружены хорошо выраженные особенности поведения мышей TAAR1-KO, связанные с усилением двигательной активности животных при попадании в стрессорную ситуацию. В тестах Порсолта и тесте подвешивания за хвост выраженное усиление двигательной активности на начальном этапе приводит к значительному увеличению ЛП первой иммобилизации. В тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке повышенная двигательная активность проявляется в укорочении ЛП подхода к приманке, мыши TAAR1-KO быстрее начинают изучать обстановку, проявляя своеобразное двигательное беспокойство, все время активно перемещаясь по камере, но при этом воздерживаются от приема пищи.

Впервые получены сравнительные данные по поведению мышей TAAR1-KO и WT в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке (Novelty-Suppressed Feeding Test) и тесте подвешивания за хвост.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Благодарим виварий Ресурсного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за предоставление генномодифицированных животных.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и разработка дизайна исследования (Е. П. В., А. А. А.), сбор данных (Е. П. В., А. В. К., Д. В. Б., Д. Н. О.), анализ и интерпретация данных (Е. П. В., А. А. А.), статистическая обработка комплекса данных (А. В. К.), написание и редактирование манускрипта (Е. П. В., А. А. А.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, номер проекта 24-25-00057.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все проводимые процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации, международным нормам по проведению медико-биологических исследований с использованием животных [44] и рекомендациям Этического комитета биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 131-03-2 от 13.03.2024 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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>
2. *Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD* Trace Amines and Their Receptors (2018) *Pharmacol Rev* 70(3): 549–620. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>
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. *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>
5. *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>
6. *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>
7. *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, Risturrucci C, Wettstein JG, Hoener MC* (2013) A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control bodyweight. *Mol Psychiatry* 18: 543–556. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>
8. *Leo D, Targa G, Espinoza S, Villers A, Gainetdinov RR, Ris L* (2022) Trace Amine Associate Receptor 1 (TAAR1) as a New Target for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 23(14): 7811. <https://doi.org/10.3390/ijms23147811>
9. *Correll CU, Koblansky KS, Hopkins SC, Li Y, Heather Dworak, Goldman R., Loebel A* (2021) Safety and effectiveness of ulotaront (SEP-363856) in schizophrenia: Results of a 6-month, open-label extension study. *NPJ Schizophr* 7(1): 63. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00190-z>
10. *Koblansky KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R, Loebel A* (2020) A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med* 382(16): 1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>
11. *Полякова НВ, Александров АЮ, Князева ВМ, Виноградова ЕП, Дмитриева ЕС, Станкевич ЛН, Александров АА* (2023) Действие агониста TAAR1 RO 5263397 на дискинезию, вызываемую инъекцией α -NETA. *Интеграция физиол* 3: 346–355. [*Polyakova NV, Aleksandrov AY, Knyazeva VM, Vinogradova EP, Dmitrieva ES, Stankevich LN, Aleksandrov AA* (2023) TAAR1 agonist reduces α -NETA induced dyskinesia. *Integrat Physiol* 3: 346–355. (In Russ)]. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-3-346-355>

12. *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>
13. *Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, Ferragud A, Velázquez-Sánchez C, Sotnikova TD, Mairairty 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>
14. *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, Trube G, 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>
15. *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>
16. *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>
17. *Vinogradova EP, Simon YA, Aleksandrov AY, Knyazeva VM, Stankevich LN, Kozyreva AV, Aleksandrov AA* (2023) Mice lacking TAAR1 show no early behavioral response to acute restraint stress. *J Evol Biochem Physiol* 59(6): 2141–2152.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023060194>
18. *Симон ЮА, Виноградова ЕП, Козырева АВ, Александров АЮ, Князева ВМ, Станкевич ЛН, Маркина АА, Иоффе ВС, Александров АА* (2024) Влияние нокаута гена TAAR1 на характеристики поведения мышей в тесте Порсолта и в приподнятом крестообразном лабиринте. *Вестн Томск гос универ Биология* 68. [*Simon YA, Vinogradova EP, Kozyreva AV, Aleksandrov AY, Knyazeva VM, Stankevich LN, Markina AA, Ioffe VS, Aleksandrov AA* (2024) Effect of TAAR1 knockout on behavioural characteristics of mice in the forced swim test and in the elevated plus maze test. *Tomsk State Univer J Biol* 68. (In Russ)].
19. *Zhukov IS, Kubarskaya LG, Tissen IY, Kozlova AA, Dagayev SG, Kashuro VA, Vlasova OL, Sinitsina E, Karpova IV, Gainetdinov RR* (2020) Minimal Age-Related Alterations in Behavioral and Hematological Parameters in Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) Knockout Mice. *Cell Mol Neurobiol* 40(2): 273–282.
<https://doi.org/10.1007/s10571-019-00721-4>
20. *Aleksandrov AA, Dmitrieva ES, Knyazeva VM, Simon YA, Polyakova NV, Stankevich LN, Aleksandrov AY* (2022) Sensory Gating in TAAR1 Knockout Mice. *J Evol Biochem Physiol* 58: 979–985.
<https://doi.org/10.1134/S0022093022040044>
21. *Cryan JF, Sweeney FF* (2011) The age of anxiety: Role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *Br J Pharmacol* 164: 1129–1161.
22. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01362.x
23. *Bodnoff SR, Suranyi-Cadotte B, Aitken DH, Quirion R, Meaney MJ* (1988) The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 95(3): 298–302.
<https://doi.org/10.1007/BF00181937>
24. *Bessa JM, Mesquita AR, Oliveira M, Migue J, Pêgo JM, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OFX, Sousa N* (2009) A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Front Behav Neurosci* 3: 1.
<https://doi.org/10.3389/neuro.08.001.2009>
25. *Francois M, Delgado IC, Shargorodsky N, Leu CS, Zeltser L* (2022) Assessing the effects of stress on feeding behaviors in laboratory mice. *Neuroscience* 11: e70271.
<https://doi.org/10.7554/eLife.70271>
26. *Dulawa SC, Hen R* (2005) Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: The novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav Rev* 29(4–5): 771–783.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.017>
27. *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>

28. 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>
29. Bodnoff SR, Suranyi-Cadotte B, Quirion R, Meaney MJ (1989) A comparison of the effects of diazepam versus several typical and atypical anti-depressant drugs in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 97(2): 277–279.
<https://doi.org/10.1007/BF00442264>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. Koek W, Sandoval TL, Dawls LC (2018) Effects of the antidepressants desipramine and fluvoxamine on latency to immobility and duration of immobility in the forced swim test in adult male C57BL/6J mice. *Behav Pharmacol* 29(5): 453–456.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000371>
35. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A (2005) The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 571–625.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>
36. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) The tail suspension test: A new method for screening antidepressant drugs. *Psychopharmacology* 85: 367–370.
<https://doi.org/10.1007/BF00428203>
37. 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>
38. Armario A, Gavalda A, Martí 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)
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. Муртазина РЗ, Гайнетдинов РР (2019) Трансгенные животные в экспериментальной фармакологии: фокус на рецепторах следовых аминов. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 105(11): 1373–1380. [Murtazina RZ, Gainetdinov RR (2019) Transgenic Animal Models in Experimental Pharmacology: Focus on Trace Amine-Associated Receptors. *Russ J Physiol* 105(11): 1373–1380. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0869813919110098>
45. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes (1986).

Effect of TAAR1 Knockout on Behavior Characteristics of Mice in Tests Assessing Anxiety Levels and Depressive-like Behavior

**E. P. Vinogradova^a, D. V. Belyakov^a, A. V. Kozyreva^a, D. N. Orlova^a,
and A. A. Aleksandrov^a**

^a Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia

**e-mail: e.vinogradova@spbu.ru*

The aim of this study was to investigate the functional role of the TAAR1 receptor, one of the representatives of trace amine-associated receptors (TAARs). The behavior of TAAR1-KO knockout mice and wild-type WT mice were studied in tests reflecting the anxiety and depressive-like conditions. In the Novelty-Suppressed Feeding Test, it was shown that in TAAR1-KO mice the average time to approach the bait was significantly shorter than in WT mice. No statistically significant differences were found for all other parameters of feeding behavior (latency before the start of eating, duration of food consumption, number of approaches with sniffing the bait, number of meals). In the tail suspension test and the Porsolt forced swimming test, the LP of the first immobilization was significantly higher in TAAR1-KO mice. In the Porsolt test, TAAR1-KO mice showed a lower duration of immobilization compared to WT mice.

Keywords: TAAR1-KO knockouts, Tail suspension test, Novelty-Suppressed Feeding Test, Porsolt test