

ПАССИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ У ВЗРОСЛЫХ И СТАРЕЮЩИХ САМЦОВ МЫШЕЙ C57BL/6 ПОСЛЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ α -СИНУКЛЕИНА

О.А. Соловьева*, Н.П. Михайлова, М.А. Грудень, В.В. Шерстнев, З.И. Сторожева

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

Сравнивали влияние растворов конформаций α -синуклеина (мономеров, олигомеров, фибрилл) при моно- и комбинированном интраназальном введении на протяжении 14 дней на условную реакцию пассивного избегания у взрослых (3–7 мес.) и стареющих (10–13 мес.) самцов мышей линии C57BL/6. Обнаружено, что у стареющих мышей, которым вводили раствор фибрилл и олигомеров α -синуклеина, по сравнению с контролем было снижено латентное время перехода в темный отсек при обучении ($p < 0,05$). Ни у одной из экспериментальных групп не было выявлено нарушений долговременной памяти спустя 24 ч после обучения. Полученные данные могут быть использованы при моделировании нейродегенеративных заболеваний человека на животных.

Ключевые слова: синуклеинопатии, альфа-синуклеин, условная реакция пассивного избегания, моделирование, мыши

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соловьева О.А., Михайлова Н.П., Грудень М.А., Шерстнев В.В., Сторожева З.И. Пассивное избегание у взрослых и стареющих самцов мышей C57BL/6 после интраназального введения α -синуклеина. *Биомедицина*. 2025;21(4):143–147. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-143-147>

Поступила 11.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

PASSIVE AVOIDANCE IN ADULT AND MIDDLE-AGED MALE C57BL/6 MICE AFTER INTRANASAL α -SYNUCLEIN ADMINISTRATION

Olga A. Solovieva*, Nataliya P. Mikhaylova, Marina A. Gruden,
Vladimir V. Sherstnev, Zinaida I. Storozheva

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

A comparative study of the effects of α -synuclein species (monomers, oligomers or fibrils alone or in combination) administered intranasally for 14 days on passive avoidance in adult (3–7 months) and middle-aged (10–13 months) male C57BL/6 mice was conducted. Middle-aged mice treated with a solution of α -synuclein fibrils and oligomers were found to have a reduced latency to entry in the dark compartment during acquisition phase compared to controls ($p < 0.05$). None of the experimental groups showed any impairment in long-term memory 24 h after training. The data obtained can be used in modeling human neurodegenerative diseases in animals.

Keywords: synucleopathies, alpha-synuclein, conditioned passive avoidance, modeling, mice

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Solovieva O.A., Mikhaylova N.P., Gruden M.A., Sherstnev V.V., Storozheva Z.I. Passive Avoidance in Adult and Middle-Aged Male C57BL/6 Mice after Intranasal α -Synuclein Administration. *Journal Biomed.* 2025;21(4):143–147. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-143-147>

Submitted 11.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Одним из условий создания модели болезни человека является использование агента, связь которого с заболеванием убедительно показана. Нарушение экспрессии и фолдинга α -синуклеина (АС) с накоплением целого спектра его измененных конформаций является одним из звеньев молекулярного патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменции с тельцами Леви) [3, 5], различающихся клиническими, морфологическими и генетическими особенностями. Вместе с тем о действии отдельных форм АС на поведение индивидов известно недостаточно, в т.ч. не оценены эффекты совместного введения.

Цель работы — сравнить влияние растворов конформаций АС при моно- и комбинированном введении на условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) у взрослых и стареющих самцов мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы

Исследование проведено на взрослых (3–7 мес., массой 19–31 г) и стареющих (10–13 мес., массой 24–33 г) самцах конвенциональных мышей линии C57BL/6 (n=241, питомник «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл.). Все манипуляции с животными проводили с соблюдением требований биоэтики (Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EU от 22.09.2010, протокол биоэтической

комиссии ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина»). Случайно распределенным по 11 группам животным интраназально вводили либо физ. р-р (0,9% NaCl, 8 мкл), либо р-ры мономеров (АСм), олигомеров (АСо) и фибрилл АС (АСф) в течение 14 дней в дозировке 15 мкг в 8 мкл физ. р-ра попеременно в каждую ноздрю при моноведении, в дозировке 7,5 мкг в 4 мкл одновременно в каждую ноздрю при комбинированном введении (АСоф, АСмо) [1, 4]. УРПИ формировали в установке PACS-30 Shuttle Box v.3.13 (“Columbus Instruments”, США), нанося электрокожное раздражение (0,6 мА, 3 с) лап и хвоста (не более двух попыток). Тест проводили через 24 ч после обучения (раздражение не наносили). Максимальная длительность попыток составила 180 с (обучение) и 300 с (тест). Регистрировали латентное время перехода в темный отсек при обучении (ЛВ-О) и в тесте (ЛВ-Т) [1]. Для анализа данных использовали пакет SPSS Statistics 22.0 (“SPSS Inc.”, США). Оценивали соответствие распределений выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка, проверку на однородность дисперсий проводили с помощью критерия Левена. Используя метод к-средних, каждую из совокупностей взрослых и стареющих мышей делили на две части по ЛВ-О. Доли мышей с высокими и низкими значениями ЛВ-О в разных группах мышей сравнивали с помощью χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Поскольку не были выполнены условия для применения параметрических

тестов, для сравнения количественных показателей в несвязанных выборках использовали критерии Крускала — Уоллиса (H) и Манна — Уитни (U), применяя поправку на множественные сравнения Бенджамини — Хохберга (указано скорректированное значение p). Данные в таблице представлены как доли животных с высокими («1») и низкими («2») значениями ЛВ-О, а также медианы (нижний; верхний квартили) ЛВ-О и ЛВ-Т. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

ЛВ-О было связано с фактором вещества у стареющих мышей ($H=12,880$ (5); $p=0,025$), но не у взрослых ($H=3,889$ (4); $p=0,421$). Так, мыши, которым вводили комбинацию фибрилл и олигомеров АС, быстрее контрольных животных переходили в темный отсек (U, $Z=-2,949$; p скорр.=0,045). Между остальными группами различия были статистически не значимыми. Среди взрослых и стареющих мышей были идентифицированы подгруппы животных с относительно высокими и низкими значениями ЛВ-О. Доли животных с высокими значениями различались между группами стареющих (χ^2 (5)=15,913; $p=0,007$), но не взрослых мышей (χ^2 (4)=1,971; $p=0,741$). Среди мышей в возрасте 10–13 мес. с моно- и комби-

нированным введением фибрилл АС ($n=53$) была снижена доля животных с высокими значениями ЛВ-О по сравнению с остальными мышами того же возраста (точный критерий Фишера, $p=0,001$). ЛВ-Т не различалось ни между взрослыми ($H=4,969$ (4); $p=0,29$), ни между стареющими мышами ($H=5,232$ (5); $p=0,388$) (табл.).

Обнаруженное нами снижение ЛВ-О у стареющих мышей после введения комбинаций, содержащих фибриллы АС, может быть связано с их способностью вызывать повышение двигательной активности, которую рассматривают как проявление компенсаторных механизмов [2]. Вместе с тем, оно может быть связано с тревогой, разные формы которой диагностируют у 22–67% пациентов с синуклеинопатиями. В этом случае возможный механизм может быть опосредован накоплением фибриллярных включений АС в амигдале [6].

Заключение

У стареющих, но не взрослых, мышей хроническое введение фибрилл АС или фибрилл в комбинации с олигомерами АС (в отличие от других комбинаций) приводит к сокращению числа животных с относительно высоким латентным временем перехода в темный отсек при формировании УРПИ, не вызывая нарушения долго-

Таблица. Доли животных с низким и высоким латентным временем перехода в темный отсек при обучении, а также латентное время перехода мышей в темный отсек при обучении и в тесте

Table. Proportions of animals with low and high latency to enter the dark compartment during training, as well as the latency to enter the dark compartment in mice during training and testing

Группа	Взрослые				Стареющие			
	1(n)	2(n)	ЛВ-О, с	ЛВ-Т, с	1(n)	2(n)	ЛВ-О, с	ЛВ-Т, с
АСм	2	4	41 (32; 87)	300 (65; 300)	7	16	43 (19; 103)	300 (90; 300)
АСо	3	21	27 (15; 40)	262 (36; 300)	5	19	25 (12; 76)	238(102; 300)
АСф	2	7	19 (6; 65)	53 (34; 300)	1	36	27 (15; 45)	180 (58; 300)
АСоф	1	8	23 (13; 41)	300 (300; 300)	0	17	14 (7; 38)	180 (64; 300)
АСмо	0	0	-	-	5	11	30 (21; 106)	274 (186; 300)
NaCl	5	19	30 (11; 58)	294 (129; 300)	7	45	35 (21; 76)	300 (124; 300)
n	13	59	72	72	25	144	169	169

временной памяти о болевом раздражении. Полученные данные могут быть использованы при воспроизведении симптомов и изучении механизмов (в т.ч., компенса-

торных) развития нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением экспрессии или фолдинга АС, на животных моделях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Соловьева О.А., Грудень М.А., Калинин И.А., Ратмиров А.М., Шерстнев В.В. Влияние композиционной смеси нативной и олигомерной форм белка α -синуклеина при интраназальном введении на поведение стареющих мышей. *Патогенез*. 2018;16(4):51–57. [Solovieva O.A., Gruden M.A., Kalinin I.A., Ratmirov A.M., Sherstnev V.V. Vliyanie kompozitsionnoy smesi nativnoy i oligomernoy form belka α -sinukleina pri intranazal'nom vvedenii na povedenie stareyushchih myshej [Effect of a composite mixture of native and oligomeric forms of the α -synuclein protein upon intranasal administration on aging mouse behavior]. *Pathogenesis*. 2018;16(4):51–57. (In Russian)]. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.51-57.
2. Alwani A., Maziarz K., Burda G., Jankowska-Kiełtyka M., Roman A., Łyszczarz G., Er S., Barut J., Barczyk-Woźnicka O., Pyza E., Kreiner G., Nalepa I., Chmielarsz P. Investigating the potential effects of α -synuclein aggregation on susceptibility to chronic stress in a mouse Parkinson's disease model. *Pharmacological Reports*. 2023;75(6):1474–1487. DOI: 10.1007/s43440-023-00530-z.
3. Carta A.R., Boi L., Pisanu A., Palmas M.F., Carboni E., De Simone A. Advances in modelling alpha-synuclein-induced Parkinson's diseases in rodents: Virus-based models versus inoculation of exogenous preformed toxic species. *J. of Neuroscience Methods*. 2020;338:108685. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108685.
4. Gruden M.A., Davidova T.V., Yanamandra K., Kucheryanu V.G., Morozova-Roche L.A., Sherstnev V.V., Sewell R.D. Nasal inoculation with α -synuclein aggregates evokes rigidity, locomotor deficits and immunity to such misfolded species as well as dopamine. *Behavioural Brain Research*. 2013;15(243):205–212. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.011.
5. Hasegawa M., Nonaka T., Masuda-Suzukake M. α -Synuclein: experimental pathology. Cold Spring Harbor *Perspectives in Medicine*. 2016;6(9):a024273. DOI: 10.1101/cshperspect.a024273.
6. Lai T.T., Gericke B., Feja M., Conoscenti M., Zelikowsky M., Richter F. Anxiety in synucleinopathies: neuronal circuitry, underlying pathomechanisms and current therapeutic strategies. *NPJ Parkinsons Disease*. 2023;22;9(1):97. DOI: 10.1038/s41531-023-00547-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Соловьева Ольга Александровна*, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Михайлова Наталия Павловна, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: mikhajlova_np@academpharm.ru

Грудень Марина Алексеевна, к.х.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Olga A. Solovieva*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Nataliya P. Mikhaylova, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: mikhajlova_np@academpharm.ru

Marina A. Gruden, Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Шерстнев Владимир Вячеславович, д.м.н., проф., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: sherstnev_vv@academpharm.ru

Vladimir V. Sherstnev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: sherstnev_vv@academpharm.ru

Сторожева Зинаида Ивановна, д.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

Zinaida I. Storozheva, Dr. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author