

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-345

ЧАСТИЧНОЕ СТРУКТУРОСПЕЦИФИЧНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ  
5-НТ4-РЕЦЕПТОРА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ КОРРЕКЦИИ  
ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ\*

PARTIAL STRUCTURE-SPECIFIC SUPPRESSION OF THE 5-HT4 RECEPTOR  
AS A POTENTIAL MECHANISM FOR CORRECTING BEHAVIORAL PATHOLOGIES

Н. С. Радченко<sup>1,2</sup>, Т. В. Ильчибаева<sup>1</sup>, В. С. Науменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет

N. S. Radchenko<sup>1,2</sup>, T. V. Ilchibaeva<sup>1</sup>, V. S. Naumenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cytology and Genetic SB RAS, Novosibirsk

<sup>2</sup>Novosibirsk State University

✉ radchenko-nikita2001@yandex.ru

#### Аннотация

Большинство исследований *in vivo*, посвященных изучению функции 5-НТ4-рецепторов, основывались на системных фармакологических подходах или конститутивной делеции. Поэтому изучение роли 5-НТ4-рецепторов в конкретной структуре мозга будет способствовать лучшему пониманию их функции. При помощи РНК интерференции мы провели нокдаун гена *Htr4* и изучили паттерны поведения, регулируемые 5-НТ4-рецепторами.

#### Abstract

Most *in vivo* studies on the function of 5-HT4 receptors have been based on system pharmacological approaches or constitutive deletion. Therefore, studying the role of 5-HT4 receptors in a specific brain structure will contribute to a better understanding of their function. Using RNA interference, we performed a knockdown of the *Htr4* gene and studied patterns of behavior regulated by 5-HT4 receptors.

Серотониновый рецептор 4 подтипа (5-НТ4) высоко экспрессируется во многих областях мозга, связанных с настроением и тревогой. Активация данного типа рецепторов имеет антиамнестический эффект. Большинство исследований *in vivo*, посвященных изучению функции 5-НТ4-рецепторов, основывались на системных фармакологических подходах или конститутивной делеции. Поэтому изучение локальной роли 5-НТ4-подтипа в конкретной структуре мозга будет способствовать лучшему пониманию их функции.

Цель работы — оценка эффектов нокдауна 5-НТ4-рецепторов в гиппокампе и во фронтальной коре на поведение взрослых мышей линии C57Bl/6. Мы разработали аденоассоциированный вирусный конструктор rAAV-Syn(0.5)-EGFP-H1-2-shRNA-HTR4, который кодирует shRNA, способную снизить экспрессию гена целевого рецептора (*Htr4*). Вирусные частицы были предварительно наработаны в клетках линии НЕК293-FT.

Было проведено 2 последовательных эксперимента. В первом эксперименте самцам мышей вводили вирусный вектор в гиппокамп. Второй эксперимент проводили аналогично первому, но инъекция проводилась в ткань префронтальной коры головного мозга. Через 3 недели после операции провели тестирование поведения животных. Поведение изучали в тестах «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Подвешивание за хвост» (ПЗХ), «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ), «Распознавание нового объекта» (РНО). Подавление экспрессии гена определяли при помощи ПЦР в реальном времени.

Подавление экспрессии при помощи shRNA привело к значимому снижению уровня мРНК 5-НТ4 в гиппокампе ( $p = 0,009$ ). В тесте ОП нокдаун гена *Htr4* привел к увеличению исследовательской и двигательной активности: увеличены исследованная площадь арены ( $p = 0,001$ ) и пройденный путь ( $p = 0,0004$ ). У опытной группы снижено латентное ( $p = 0,038$ ) и суммарное время груминга ( $p = 0,028$ ), что указывает на уменьшение тревожности. Также тенденция к уменьшению уровня тревожности выявлена в тесте ПКЛ: опытные животные проводили больше времени в открытых рукавах лабиринта ( $p = 0,059$ ). В тесте ПЗХ опытные и контрольные животные демонстрировали схожие показатели поведенческой беспомощности ( $p = 0,947$ ). В тесте ВЛМ веро-

\* Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 22-15-00011).

© Н. С. Радченко, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко, 2024

ятность нахождения опытных животных в целевом секторе не отличалась от случайной ( $p = 0,176$ ), что говорит о худшем формировании пространственной памяти у опытных животных.

При подавлении экспрессии во фронтальной коре при помощи shRNA показано значимое снижение уровня мРНК 5-HT<sub>4</sub> ( $p = 0,041$ ). В тесте ОП нокдаун гена *Htr4* не привел к изменениям в поведении. Обнаружено изменение уровня тревожности в тесте ПКЛ: опытные животные проводили больше времени в закрытых рукавах лабиринта ( $p = 0,003$ ), меньше времени проводили в открытых рукавах ( $p = 0,001$ ), кроме того, снижена доля исследованной площади ( $p = 0,00$ ). В тесте ПЗХ опытные и контрольные животные демонстрировали схожие показатели поведенческой беспомощности ( $p = 0,193$ ). В тесте РНО не обнаружено различия в индексах дискриминации ( $p = 0,286$ ) и предпочтения ( $p = 0,287$ ), что говорит об отсутствии влияния нокдауна *Htr4* на формирование долговременной памяти у опытных животных.

В нашей работе впервые было показано, что нокдаун гена *Htr4* приводит к различным эффектам поведения в зависимости от структуры мозга, в которой он экспрессируется. Так, нокдаун *Htr4* в гиппокампе приводит к снижению тревожности и функции памяти, а при нокдауне в префронтальной коре наблюдается усиление тревожно-подобного поведения без влияния на поведенческую беспомощность или функцию памяти.