



© CC Коллектив авторов, 2022
УДК [371.3 : 577.174.5] : 59.085
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-18-27

А. А. Савченко, И. М. Суханов*, А. С. Улитина, О. А. Драволина, И. В. Белозерцева,
А. К. Емельянов, Э. Э. Звартау

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

НАРУШЕНИЯ АССОЦИАТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ У КРЫС БЕЗ ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА

Поступила в редакцию 04.03.2022 г.; принята к печати 27.04.2022 г.

Резюме

Введение. Изменения в экспрессии дофамина транспортера (DAT) выявлены у пациентов с рядом невропсихических заболеваний, однако их значимость для патогенеза остается невыясненной. Нокаутные по гену *DAT* крысы — перспективная модель одного из вариантов дисфункций фронтостриарной системы, вовлеченной в адаптацию обучения к текущим потребностям, мотивации и опыту.

Цель — оценить влияние выключения гена *DAT* на взаимодействие процессов выработки классических и инструментальных рефлексов (ассоциативное обучение).

Методы и материалы. Использованы крысы из локальной колонии: нокауты ($n = 31$), гетерозиготы ($n = 32$) и «дикий тип» ($n = 24$). Нокаут гена *DAT* (*Slc6a3*) выявляли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Крыс содержали индивидуально с ограниченным доступом к пище и неограниченным — к воде. В оперантных камерах, оборудованных интерфейсом MED-PC (*MED Associates*, США), выполнили три эксперимента: 1) классическое обусловливание; 2) автоформирование оперантной реакции; 3) обучение на основе вторичного подкрепления. Статистический анализ выполняли с помощью «SigmaPlot 12.5» (*Systat Software Inc.*, США) и «SPSS Statistics 21» (*IBM*, США).

Результаты. Выявлено, что выключение гена *DAT* у крыс не влияет на формирование условно-рефлекторных связей при классическом обусловливании (1), однако сопровождается нарушениями автоформирования оперантной реакции (2) и обучения на основе вторичного подкрепления (3).

Заключение. Обнаруженные нарушения ассоциативного обучения могут быть связаны со снижением побудительной значимости стимулов в условиях гипердофаминергии.

Ключевые слова: дофамин, дофаминавый транспортер (DAT), ассоциативное обучение, крысы, нокаутные по гену *DAT*

Для цитирования: Савченко А. А., Суханов И. М., Улитина А. С., Драволина О. А., Белозерцева И. В., Емельянов А. К., Звартау Э. Э. Нарушения ассоциативного обучения у крыс без дофаминавого транспортера. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(1):18–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-18-27.

* **Автор для связи:** Илья Михайлович Суханов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

Artem A. Savchenko, Ilya M. Sukhanov*, Anna S. Ulitina, Olga A. Dravolina,
Irina V. Belozertseva, Anton K. Emelianov, Edwin E. Zvartau

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ASSOCIATIVE LEARNING IMPAIRMENTS IN RATS LACKING DOPAMINE TRANSPORTER

Received 04.03.2022; accepted 27.04.2022

Summary

Introduction. Changes in the expression of the dopamine transporter (DAT) have been identified in patients with a number of neuropsychiatric disorders, but their significance for pathogenesis remains unclear. *DAT* knockout rats are a promising

model of frontostriatal dysfunctions involved in adapting learning processes to current organism's needs, motivation, and experience.

The objective was to evaluate the effect of *DAT* disruption on the interaction of classical and instrumental conditioning processes (associative learning).

Methods and materials. Rats from a local colony were used: knockouts ($n = 31$), heterozygotes ($n = 32$), and wild type rats ($n = 24$). *DAT* knockout (*Slc6a3*) was detected by PCR followed by restriction analysis. The rats were kept individually with limited access to food and unlimited access to water. In the operant chambers equipped with a MED-PC interface (MED Associates, USA), 3 experiments were performed: 1) classical conditioning; 2) autoshaping of operant responding; 3) reward learning based on secondary reinforcement. Statistical analysis was performed using SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc., USA) and SPSS Statistics 21 (IBM, USA).

Results. We revealed that *DAT* disruption in rats did not affect the formation of conditioned reflex connections in classical conditioning (1) but was accompanied by impairments in the autoshaping of the operant response (2) and learning based on secondary reinforcement (3).

Conclusion. The observed impairments of associative learning might be associated with a decreased incentive value of stimuli in hyperdopaminergic state.

Keywords: dopamine, *DAT*, associative learning, *DAT-KO* rats

For citation: Savchenko A. A., Sukhanov I. M., Ulitina A. S., Dravolina O. A., Belozertseva I. V., Emelianov A. K., Zvartau E. E. Associative learning impairments in rats lacking dopamine transporter. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(1):18–27. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-18-27.

* **Corresponding author:** Ilya M. Sukhanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Количество дофаминовых нейронов в мозге относительно невелико (у человека — около 400 000 — 600 000) [1–3], но они играют важнейшую роль в регулировании различных процессов в центральной нервной системе, связанных с контролем произвольных движений, сна, эмоций, подкрепления и познавательной деятельности [4, 5]. Черная субстанция и вентральная область покрышки среднего мозга модулируют активность полосатого тела и префронтальной коры, функционально связанных в единую фронтостриарную систему, которая критически вовлечена в различные виды обучения [6–13]. Такая модуляция обеспечивает адаптацию обучения к текущим потребностям, мотивации и опыту [14].

Дофаминовый транспортер (*dopamine transporter*, *DAT*), представитель семейства зависимых от Na^+/Cl^- белков-переносчиков, избирательно экспрессируется в дофаминергических нейронах и является одним из ключевых элементов регуляции, опосредованной дофамином, осуществляя обратный захват этого медиатора в пресинаптические окончания аксонов [15]. Изменения в экспрессии *DAT* выявлены у пациентов с рядом нервно-психических заболеваний, сопровождающихся когнитивным дефицитом, включая шизофрению, синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона [16–18]. Однако до сих пор остается не ясным, значимы ли эти изменения для патогенеза когнитивных нарушений данных нозологических единиц.

Белок-переносчик *DAT* кодируется геном *Slc6a3* (*solute carrier family 6 member 3*). В 2018 г. с помощью метода редактирования генома с использованием нуклеаз с «цинковыми пальцами» (*zinc fingers*) были созданы крысы, нокаутные по гену *Slc6a3* — *DAT*-knockout- (*DAT-KO*) крысы, которые отличаются высокой внеклеточной концентрацией

дофамина в полосатом теле [19, 20] и характерным фенотипом. Как и созданные ранее *DAT-KO*-мыши [21], *DAT-KO*-крысы имеют меньшую массу тела по сравнению с гетерозиготами (*heterozygote type*, *HT*) и особями «дикого типа» (*wild type*, *WT*), им свойственна выраженная двигательная гиперактивность и различные стереотипии [19, 22]. Установлено также, что мутантные крысы хуже справляются с задачами для оценки рабочей памяти [9] и визуального обучения [23].

В целом *DAT-KO*-крысы признаются перспективной доклинической моделью одного из вариантов дисфункций фронтостриарной системы, оценка влияния которого на ассоциативное обучение как результат взаимодействия процессов выработки классических и инструментальных рефлексов явилась **целью** исследования.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лабораторные животные. Эксперименты выполнены на крысах из колонии Отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Валдымана, которая была заложена в 2019 г. путем скрещивания четырех *DAT-KO*-самцов (СПбГУ, Институт трансляционной биомедицины) и самок стока Wistar (исходно — питомник лабораторных животных «Рапполово»). В экспериментах использовали животных разного генетического статуса: *DAT-KO* ($n = 31$), *HT* ($n = 32$) и *WT* ($n = 24$).

Молекулярно-генетическое исследование крыс было выполнено в Отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Биоматериалом для анализа являлись биоптаты наружного уха, полученные с помощью ушного перфоратора (*FST*, США) у детенышей в возрасте 28 дней (день отъема от матери). Место перфорации уха одновременно являлось индивидуальной меткой особи. Таким образом, отсутствие отдельной инвазивной

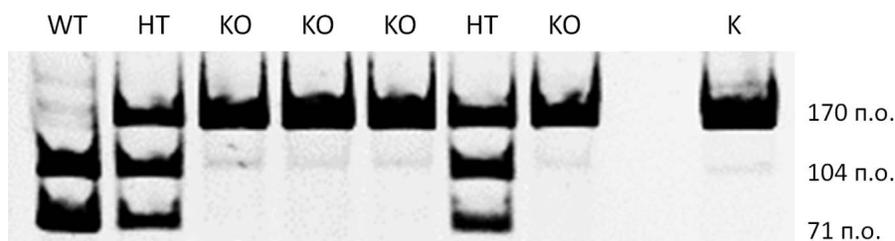


Рис. 1. Выявление нокаута гена дофаминового транспортера (DAT): пример электрофореграммы продуктов рестрикционного анализа: здесь и далее WT – «дикий тип»; HT – гетерозигота; KO – нокаут гена *DAT*; K – контрольный ПЦР-продукт, не подвергавшийся воздействию эндонуклеазы рестрикции *BtsI*MutI; п. о. – пары оснований

Fig. 1. Detection of the dopamine transporter (*DAT*) knockout: an example of an electrophoregram of restriction analysis products: here and further WT – «wild type»; HT – heterozygote; KO – *DAT* knockout; K – control PCR product that was not exposed to *BtsI*-*MutI* restriction endonuclease; p. o. – base pairs

процедуры по забору биоматериала позволило минимизировать стресс у животных. Выявление нокаута гена дофаминового транспортера *Slc6a3* выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом по протоколу, адаптированному из работы D. Leo et al. [19].

Из биоплатов выделяли геномную ДНК стандартным фенол-хлороформным способом. ПЦР проводили в смеси объемом 15 мкл, содержащей 0,15 мкл раствора Taq М полимеразы (арт. 751-50, «Алкор Био»); 1,5 мкл ПЦР-буфера и 2,25 мкл раствора $MgCl_2$ 25 мМ (поставляются в комплекте с полимеразой); 1,5 мкл смеси дезоксирибонуклеозидтрифосфатов по 25 мМ каждого (арт. R1121, *ThermoScientific*); 6,1 мкл деионизированной воды; 1,5 мкл раствора ДНК; по 10 пмоль прямого (5'-TCCTGGTCAAGGAGCAGAAC-3') и обратного (5'-CACAGGTAGGGAACCTCCA-3') праймеров (Синтол). ПЦР проводили в амплификаторе T100 Thermal Cycler (*Bio-Rad*) по протоколу: 95 °С – 15 мин; 35 циклов (95 °С – 30 с, 60 °С – 30 с, 72 °С – 45 с); 72 °С – 5 мин. Получали ПЦР-продукт длиной 170 или 175 пар оснований (п.о.) в случае наличия или отсутствия мутации соответственно, поскольку нокаут гена *Slc6a3* является результатом делеции 5 п. о., приводящей к образованию стоп-кодона. Рестрикционный анализ проводили при 55 °С в течение 20 ч в смеси объемом 20 мкл, содержащей 0,3 мкл эндонуклеазы рестрикции *BtsI*MutI (арт. R0664S, *New England BioLabs*); 2,0 мкл буфера CutSmart (поставляется в комплекте с *BtsI*MutI); 12,7 мкл деионизированной воды; 5,0 мкл ПЦР-продукта. Продукты рестрикционного анализа подвергали электрофоретическому разделению в 6 %-м полиакриламидном геле, окрашивали в водном растворе этидия бромидом и визуализировали в приборе Gel Doc XR Plus (*Bio-Rad*). Вариантам гена *DAT* соответствовали длины фрагментов ДНК: WT – 104 и 71 п.о.; *DAT*-KO – 170 п. о.; HT – 170, 104 и 71 п. о. (рис. 1).

Во время экспериментов крыс содержали индивидуально в ТИИН-клетках (*Tecniplast*, Италия) в

помещении с автоматически регулируемым световым режимом (12 ч свет – с 8 ч утра/12 ч темнота), температурой (21 ± 2) °С и влажностью (50 ± 20) %. В качестве подстилочного материала использовали древесный наполнитель (*Lignocel*, ВК 8-15, *JRS, J. Rettenmaier & Söhne Group*, Германия). Животные имели ограниченный доступ к пище (полнорационный экструдированный комбикорм, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия), так, чтобы поддерживать сниженную на 10 – 15 % от исходной массу тела. Потребление воды было *ad libitum*.

Все экспериментальные процедуры выполняли в светлую фазу светового цикла в соответствии с рекомендациями «Руководства по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» [24]. Распределение животных по когортам и последовательность выполнения экспериментальных процедур приведены на рис. 2.

Экспериментальная установка. Исследование выполнено в шести экспериментальных установках, состоящих из оперантной камеры (30,5×24,1×29,2 см; ENV-007, *MED Associates Inc.*, East Fairfield, VT, США), помещенной в звукоизолирующую оболочку. Оболочка оснащена вентилятором, который обеспечивает циркуляцию воздуха и «белый» шум. На центральной панели боковой стенки камеры на высоте 2 см от пола помещен лоток для пищевых гранул, снабженный парой инфракрасных датчиков (ENV254-СВ) для фиксации заглядываний в него животных и сигнальной лампой. Лоток соединен с автоматически управляемым устройством (ENV-203-45), поставляющим пищевые гранулы 45 мг (*P. J. Noyes Inc.*, Lancaster, NH, США). Над лотком находился источник звука (ENV-223AM) и лампа (ENV-215M, 2,5 Вт) внутреннего (общего) освещения камеры. Справа и слева от лотка находились либо отверстия для выглядываний (*nose rock*), либо выдвигающиеся педали: совершаемые животными действия регистрировали. Для сбора и записи данных использовали компьютер IBM, оборудованный интерфейсом MED-PC (*MED Associates*, США).

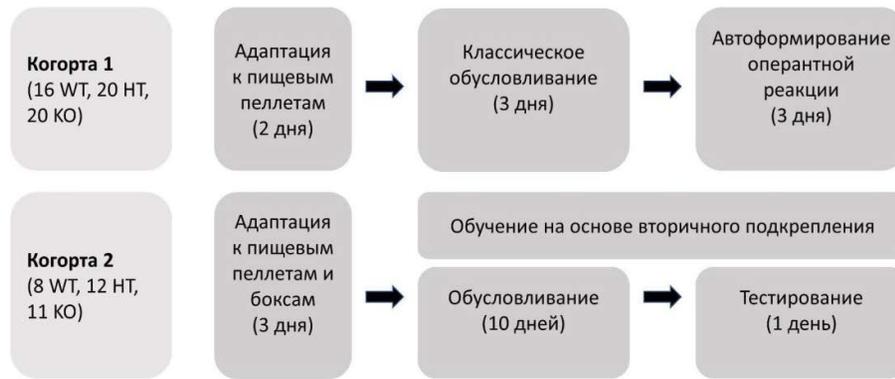


Рис. 2. Распределение крыс по когортам и порядок экспериментальных процедур

Fig. 2. Distribution rats by cohorts and the order of experimental procedures

Эксперимент 1: классическое обусловливание. После адаптации к условиям индивидуального содержания (1 неделя) и снижения массы тела на 10–15 % от исходной частично депривированным от пищи крысам в домашней клетке предоставляли 15 пищевых гранул, используемых в качестве подкрепления в оперантных камерах. Критерием включения в дальнейшие эксперименты было поедание животными гранул в течение суток. Экспериментальная процедура была адаптирована из предыдущих работ [25, 26]. Во время экспериментальных сессий, проводимых ежедневно в одно и то же время в течение 3 дней, крысу помещали в оперантную камеру с включенной лампой общего освещения. За сессию было предусмотрено 28 тестовых попыток: после предоставления звукового стимула (400 мс, 2,8 кГц, 78 дВ) животное получало пищевое подкрепление (1 гранула). Каждая новая попытка была отделена от предыдущей переменным интервалом от 30 до 110 с. Регистрировали следующие показатели: 1) число выглядываний в лоток для пищевых гранул за сессию; 2) «пропуски» — число тестовых попыток, в ходе которых крысы не выглядывали в лоток в течение 10 с после предоставления пищевого подкрепления.

Эксперимент 2: автоформирование оперантной реакции. Та же когорта животных, что и в эксперименте 1, была использована для оценки автоформирования оперантной реакции. Экспериментальная процедура была адаптирована из предыдущей работы [27]. Выполняли три последовательные ежедневные тестовые сессии, каждая включала в себя по 40 предъявлений условного стимула (выдвижение педали), сразу за которым следовало получение 1 пищевой гранулы. Продолжительность предъявления условного стимула (максимально — 8 с) зависела от поведения животных. Как только крыса нажимала на педаль, педаль немедленно задвигалась. Продолжительность интервала между предъявлениями стимулов варьировала от 30 до 90 с, составляя в среднем 60 с. Положение выдвигающейся педали (слева или справа по отношению к лотку, в который предоставляли

подкрепление) было сбалансировано. Учитывали число совершенных нажатий за каждую сессию.

Эксперимент 3: обучение на основе вторичного подкрепления. Экспериментальная процедура была адаптирована из предыдущей работы [28] и состояла из двух фаз.

1. Фаза «обусловливание». В течение каждой из 10 ежедневных экспериментальных сессий (15 мин) животным 30 раз предъявляли комплексный условный стимул длительностью 5 с: выключение «домашнего» света и сигнальной лампы в пищевом лотке, подача звукового сигнала. Сразу после предъявления условного стимула крысы получали пищевое подкрепление (1 гранула). Во время обусловливания доступ к отверстиям для выглядываний животным не предоставлялся.

2. Фаза «тестирование». Во время теста (60 мин) крысы получали доступ к двум отверстиям, число выглядываний в которые регистрировали. Одно из отверстий было «активным» — каждое выглядывание в него сопровождалось предъявлением условного стимула; второе отверстие было «неактивным» (контрольным) — выглядывание в него не имело никаких последствий. Расположение «активного» и «неактивного» отверстия (справа и слева от лотка) было сбалансировано среди животных группы. Во время теста крысы в случае выглядывания в «активное» отверстие получали только комплексный условный стимул (пищевое подкрепление не предоставляли). Оценивали следующие показатели: 1) число выглядываний в отверстия («активное» и «неактивное») и их соотношение; 2) число заглядываний в лоток; 3) латентный период заглядывания в лоток после предъявления условного стимула.

Статистический анализ данных проводили с помощью «SigmaPlot 12.5» (Systat Software Inc., San Jose, CA, США) и (или) «IBM SPSS Statistics 21» (IBM, Armonk, NY, США); использовали непараметрические методы (тест Крускала–Уоллиса и дисперсионный анализ смешанного типа на данных после рангового преобразования). Для апостериорных сравнений выполняли тесты Данна и Бонферрони.

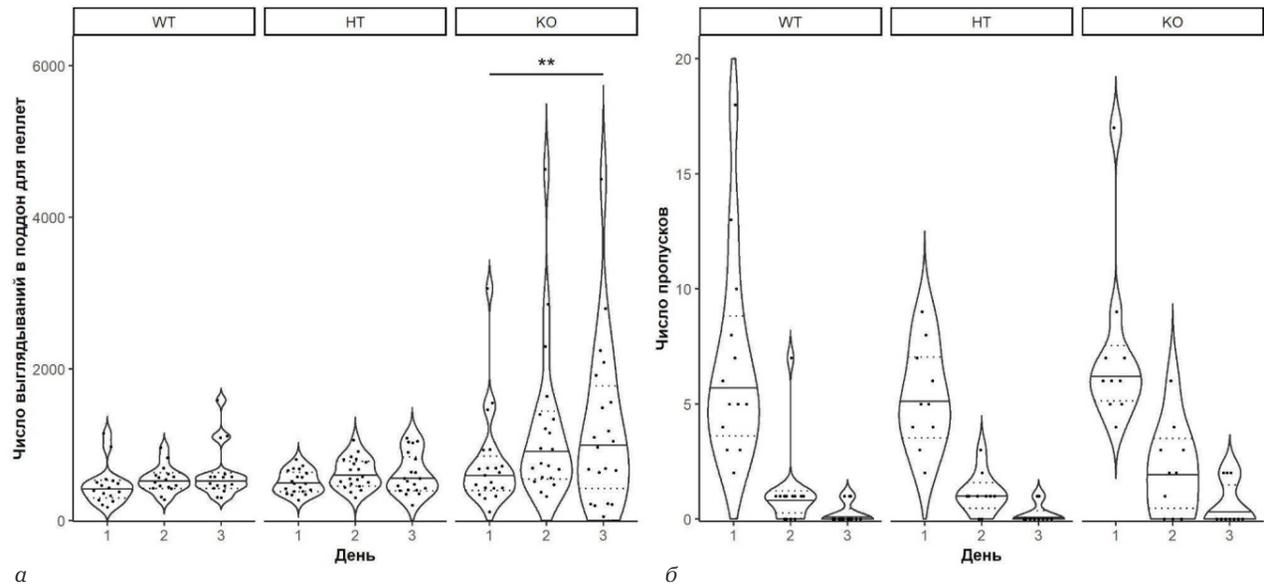


Рис. 3. Поведенческие паттерны крыс при классическом обусловливании: изменения числа заглядываний в лоток для пищевых гранул (а); изменения числа пропусков в виде скрипичных диаграмм. Сплошная линия внутри – медиана; нижняя и верхняя пунктирные линии – 25 %-й и 75 %-й квартили; точки – индивидуальные значения; ** – $P < 0,05$ – по тесту Данна

Fig. 3. Behavioral patterns of rats under classical conditioning: changes in the number of peeks into the food pellet tray (a); changes in the number of passes (b); the data is presented in the form of violin charts. The solid line inside reflects the median; the lower and upper dotted lines – 25% and 75% quartiles; the dots – individual values. ** – $P < 0.05$ by the Dunn's test

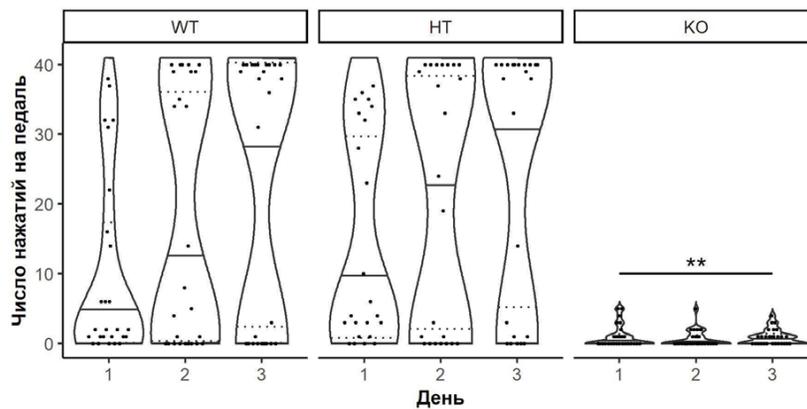


Рис. 4. Поведение крыс в тесте автоформирования оперантной реакции: данные представлены в виде скрипичных диаграмм. Сплошная линия внутри – медиана; нижняя и верхняя пунктирные линии – 25 %-й и 75 %-й квартили; точки – индивидуальные значения; ** – $P < 0,01$ по тесту Данна

Fig. 4. Behavior of rats in the test of autoshaping of operant response: the data is presented in the form of violin charts. The solid line inside reflects the median; the lower and upper dotted lines – 25 and 75% quartiles; the dots – individual values. ** – $P < 0.01$ by the Dunn's test

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент 1: классическое обусловливание. Все крысы выполнили условие включения в эксперименты, т. е. поедали пищевые гранулы.

Во время обусловливания число «пропусков» снижалось от 1-го к 3-му дню вне зависимости от генотипа крыс (рис. 3, а): дисперсионный анализ показал значимое влияние фактора «день» на число пропусков ($F_{(2,50)} = 155,9$; $P < 0,001$; тест Бонферрони: 1-й день vs 2-й день, 1-й день vs 3-й день, 2-й день vs 3-й день, $P < 0,001$), но не фактора «генотип» ($F_{(2,37)} = 1,9$; $P = 0,16$) или взаимодействия

этих факторов ($F_{(4,50)} = 0,14$; $P = 0,97$). На протяжении эксперимента число заглядываний в лоток для гранул увеличивалось (влияние фактора «день»: $F_{(2,64)} = 12,7$; $P < 0,001$; тест Бонферрони: 1-й день vs 2-й день, 1-й день vs 3-й день, $P < 0,01$) (рис. 3, б) в зависимости от генетического статуса животных (влияние фактора «генотип»: $F_{(2,54)} = 3,9$; $P < 0,05$). DAT-KO-крысы совершали значимо больше заглядываний в лоток, чем WT- (тест Бонферрони: $P < 0,05$), однако влияние взаимодействия факторов «день» и «генотип» не было статистически значимым ($F_{(4,64)} = 0,6$; $P = 0,67$).

Эксперимент 2: автоформирование оперантной реакции. Выявлена выраженная разница числа

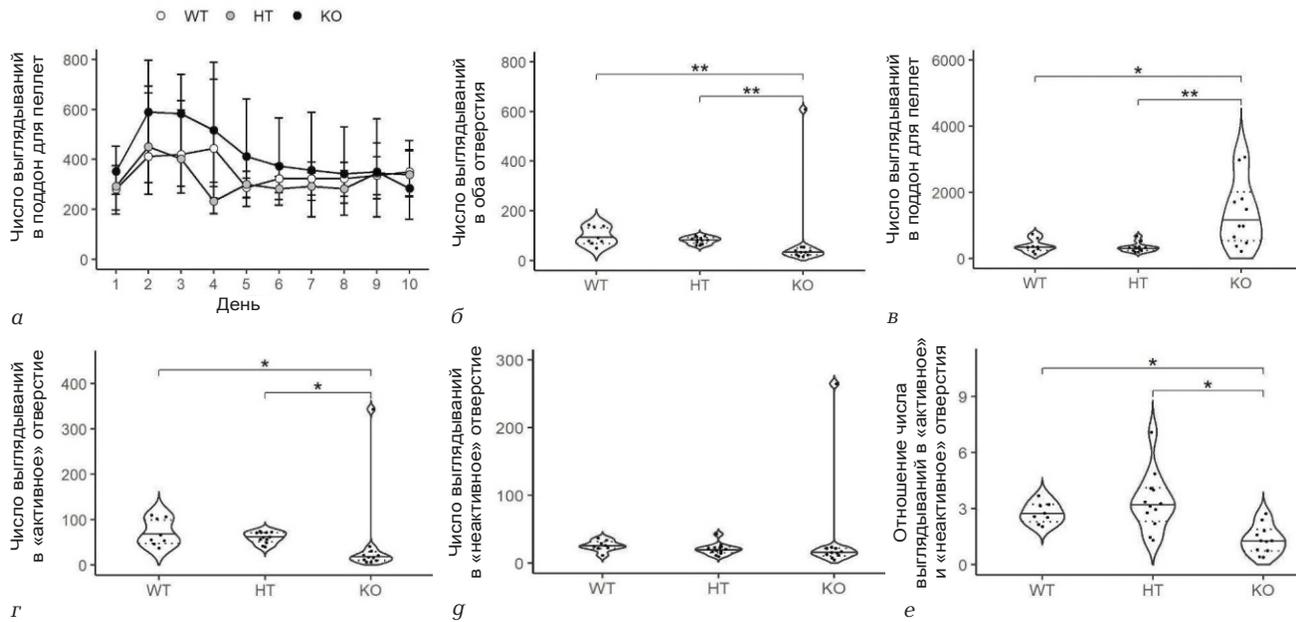


Рис. 5. Поведение крыс при обучении на основе вторичного подкрепления: *a* – изменение числа заглядываний в лоток для пищевых гранул во время фазы обусловливания; *b* – общее число заглядываний в отверстия во время теста; *c* – общее число заглядываний в лоток для пищевых гранул во время теста; *d* – общее число заглядываний в «активное» отверстие во время теста; *e* – соотношение заглядываний в «активное» и «неактивное» отверстия во время теста. Данные представлены в виде средних значений ($\pm 95\%$ доверительный интервал (*a*) и в виде скрипичных диаграмм (*b*–*e*). Сплошная линия внутри – медиана; нижняя и верхняя пунктирные линии – 25 %-й и 75 %-й квартили; точки – индивидуальные значения; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ по тесту Данна

Fig. 5. Behavior of rats during secondary reinforcement training: *a* – change in the number of peeks into the food pellet tray during the conditioning phase; *b* – the total number of peeks out the holes during the test; *c* – the total number of peeks into the food pellet tray during the test; *d* – the total number of peeks out the «active» hole during the test; *e* – the ratio of peeks out the «active» and «inactive» holes during the test. The data are presented in the form of average values $\pm 95\%$ confidence interval (*a*) and in the form of violin charts (*b*–*e*); the solid line inside reflects the median; the lower and upper dotted lines – 25% and 75% quartiles; the dots – individual values; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ according to the Dunn test

нажатий на педаль в зависимости от генотипа животных (рис. 4). В то время как у крыс «дикого типа» и «гетерозигот» этот показатель увеличивался от 1-го к 3-му, число нажатий у DAT-KO-крыс оставалось стабильно низким: ни одна из них не совершила более 5 нажатий за сессию. По данным дисперсионного анализа установлено статистически значимое влияние факторов «день» ($F_{(2,51)} = 9,5$; $P < 0,001$; тест Бонферрони: 1-й день vs 3-й день $P < 0,001$) и «генотип» ($F_{(2,46)} = 11,8$; $P < 0,001$; тест Бонферрони: WT vs DAT-KO $P < 0,01$; HT vs DAT-KO $P < 0,01$). Влияние взаимодействия данных факторов было статистически не значимым ($F_{(4,51)} = 1,9$; $P = 0,13$).

Эксперимент 3: обучение на основе вторичного подкрепления. Во время обусловливания DAT-KO-крысы не отличались от животных других генотипов по числу заглядываний в лоток для корма (дисперсионный анализ: факторы «генотип» $F_{(2,27)} = 1,2$; $P = 0,3$; фактор «день» $F_{(9,39)} = 1,6$; $P = 0,17$; взаимодействие факторов «генотип» и «день» $F_{(18,39)} = 1,2$; $P = 0,3$) (рис. 5, *a*).

DAT-KO характеризовались меньшим числом заглядываний в оба отверстия (тест Крускала – Уоллиса: $H = 13,3$; $df = 2$; $P < 0,01$; тест Данна: DAT-KO vs WT и DAT-KO vs HT $P < 0,01$; рис. 5, *b*). У DAT-KO-крыс наблюдалось статистически значимо меньше заглядываний в «активное» отверстие,

чем у животных двух других генотипов (тест Крускала – Уоллиса: $H = 13,2$; $df = 2$; $P = 0,001$; тест Данна: DAT-KO vs WT и DAT-KO vs HT $P < 0,05$) (рис. 5, *g*). При этом влияние выключения гена *DAT* на число заглядываний в «неактивное» отверстие не достигало уровня статистической значимости (тест Крускала – Уоллиса: $H = 5,6$; $df = 2$; $P = 0,06$) (рис. 5, *g*). Анализ соотношения заглядываний в «активное» и «неактивное» отверстия показал, что крысы «дикого типа» и гетерозиготы, но не животные-нокауты, преимущественно заглядывали в подкрепляемое отверстие (тест Крускала – Уоллиса: $H = 15,6$; $df = 2$; $P < 0,001$; тест Данна: DAT-KO vs WT и DAT-KO vs HT $P < 0,05$) (рис. 5, *e*). Также DAT-KO совершали статистически значимо больше заглядываний в лоток для пищевых гранул, чем животные других исследованных групп (тест Крускала – Уоллиса: $H = 12,3$; $df = 2$; $P < 0,01$; тест Данна: DAT-KO vs WT $P < 0,05$; DAT-KO vs HT $P < 0,01$) (рис. 5, *b*).

В эксперименте 1 оценивали выработку условно-рефлекторных связей как обучение последовательности событий, которые происходят независимо от действий животного (классическое обусловливание). На основании полученных результатов (снижение числа «пропусков» от 1-й к 3-й сессии независимо от генетического статуса животных) можно предположить, что выключение

гена *DAT* не влияет на процессы обучения. Выявленное увеличение числа заглядываний в лоток у *DAT*-КО-крыс согласуется с результатами предыдущих работ [29]. Обнаруженные различия могут быть связаны с гиперактивностью *DAT*-КО-крыс. Однако они могут также быть следствием особенностей выработки условно-рефлекторных реакций при гипердофаминергических состояниях. Так, например, известно, что фармакологическое выключение *DAT* при локальном введении d-амфетамина в прилежащее ядро перегородки приводит к облегчению выработки классических условных рефлексов на основе пищевого подкрепления [30].

Автоформирование оперантной реакции – экспериментальный метод для оценки обучения и долговременной памяти [31]. По результатам исследования, автоформирование реакции было в значительной степени нарушено у крыс с выключенным геном *DAT*. Принимая во внимание неизменную (или даже ускоренную) выработку условно-рефлекторных реакций у таких животных в эксперименте 1, можно предположить, что выключение гена *DAT* ассоциировано со стратегией отслеживания цели/результата (*goal-tracking*), когда животные проводят время главным образом у лотка для пищевых пеллет. Такая стратегия может быть обусловлена гипердофаминергией вследствие выключения *DAT*, которая приводит к нарушениям процессов переноса стимульной значимости (*incentive salience*) от безусловного (пищевого) к условному (предъявление педали) стимулу. Так, ранее показано [32], что стратегия нацеленности на условные стимулы (*sign-tracking*) характерна для интактной дофаминергической нейротрансмиссии. Тем не менее мы не можем исключить и другие объяснения обнаруженных поведенческих различий, как, например, влияние предшествующего опыта, полученного во время эксперимента 1, и (или) нарушение оперантного поведения.

По данным нашего исследования, выключение гена *DAT* также нарушало обучение на основе вторичного подкрепления. Важно отметить, что условные стимулы могут выступать в качестве подкрепления только у животных, для которых характерна поведенческая стратегия отслеживания условных стимулов (*sign-tracking*) [33]. Это косвенно подтверждает наше предположение о том, что для *DAT*-КО-крыс более свойственна стратегия отслеживания цели (*goal-tracking*), несмотря на успешную обучаемость при классическом обусловливании (эксперимент 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом патогенетические механизмы обнаруженных особенностей процессов ассоциативного обучения, предположительно, могут быть связаны с нарушениями в механизмах атрибуции побудительной значимости стимулов в условиях гипердофаминергии и требуют дальнейшего изучения.

Благодарности

Авторы благодарны директору Института трансляционной биомедицины СПбГУ (Санкт-Петербург) Р. Р. Гайнетдинову за любезно предоставленных *DAT*-КО-животных для создания колонии в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, а также сотрудникам отдела психофармакологии Института фармакологии А. М. Гавриловой, А. В. Иванову, С. В. Иванову, М. Г. Семиной, М. А. Тур, Ю. И. Шевчук за техническую помощь и уход за животными.

Acknowledgements

The authors are grateful to R. R. Gainetdinov (the director of the Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University) for the kindly provided *DAT*-KO animals for the start of colony in Pavlov University as well as to the staff of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology: A. M. Gavrilova, A. V. Ivanov, S. V. Ivanov, M. G. Semina, M. A. Tur, Yu. I. Shevchuk for technical assistance and animal care.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие норм этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Hegarty S. V., Sullivan A. M., O'Keeffe G. W. Midbrain dopaminergic neurons: A review of the molecular circuitry that regulates their development // *Dev Biol.* – 2013. – Vol. 379. – P. 123–138. Doi: 10.1016/j.ydbio.2013.04.014.
- German D. C., Schlusberg D. S., Woodward D. J. Three-dimensional computer reconstruction of midbrain dopaminergic neuronal populations: From mouse to man // *J Neural Transm.* – 1983. – Vol. 57. – P. 243–254. Doi: 10.1007/BF01248996.
- Pakkenberg B., Moller A., Gundersen H. J. G. et al. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1991. – № 54. – P. 30–33. Doi: 10.1136/jnnp.54.1.30.
- Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors // *Pharmacol Rev.* – 2011. – Vol. 63. – P. 182–217. Doi: 10.1124/pr.110.002642.
- Klein M. O., Battagello D. S., Cardoso A. R. et al. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 31–59. Doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- Featherstone R. E., McDonald R. J. Dorsal striatum and stimulus-response learning: Lesions of the dorsolateral,

but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a simple discrimination task // *Behav. Brain Res.* – 2004. – Vol. 150. – P. 15–23. Doi: 10.1016/S0166-4328(03)00218-3.

7. *Sariñana J., Tonegawa S.* Differentiation of forebrain and hippocampal dopamine 1-class receptors, D1R and D5R, in spatial learning and memory // *Hippocampus.* – 2016. – Vol. 26. – P. 76–86. Doi: 10.1002/hipo.22492.

8. *Gutierrez A., Regan S. L., Hoover C. S. et al.* Effects of intrastriatal dopamine D1 or D2 antagonists on methamphetamine-induced egocentric and allocentric learning and memory deficits in Sprague – Dawley rats // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – № 236. – P. 2243–2258. Doi: 10.1007/s00213-019-05221-3.

9. Deficit in working memory and abnormal behavioral tactics in dopamine transporter knockout rats during training in the 8-arm maze / N. P. Kurzina, I. Y. Aristova, A. B. Volnova, R. R. Gainetdinov // *Behav. Brain Res.* – 2020. – P. 390. Doi: 10.1016/j.bbr.2020.112642.

10. *Roffman J. L., Tanner A. S., Eryilmaz H. et al.* Dopamine D1 signaling organizes network dynamics underlying working memory // *Sci Adv.* – 2016. – P. 2. Doi: 10.1126/sciadv.1501672.

11. *Stefani M. R., Moghaddam B.* Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum // *J. Neurosci.* 2006;(26):8810–8818. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1656-06.2006.

12. *Bach M. E., Simpson E. H., Kahn L. et al.* Transient and selective overexpression of D2 receptors in the striatum causes persistent deficits in conditional associative learning // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 16027–16032. Doi: 10.1073/pnas.0807746105.

13. Circuit Mechanisms of Sensorimotor Learning / H. Makino, E. J. Hwang, N. G. Hedrick, Komiyama T // *Neuron.* – 2016. – Vol. 92. – P. 705–721. Doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.029.

14. *Schultz W.* Reward functions of the basal ganglia // *J Neural Transm.* – 2016. – Vol. 123. – P. 679–693. Doi: 10.1007/s00702-016-1510-0.

15. *Bu M., Farrer M. J., Khoshbouei H.* Dynamic control of the dopamine transporter in neurotransmission and homeostasis // *Npj Park Dis.* – 2021. – P. 7. Doi: 10.1038/s41531-021-00161-2.

16. *Purves-Tyson T. D., Owens S. J., Rothmond D. A. et al.* Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain // *Transl Psychiatry.* – 2017. – P. 7. Doi: 10.1038/tp.2016.257.

17. *Dresel S., Krause J., Krause K. H. et al.* Attention deficit hyperactivity disorder: Binding of 99mTc.TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – № 27. – P. 1518–1524. Doi: 10.1007/s002590000330.

18. *Palermo G., Ceravolo R.* Molecular Imaging of the Dopamine Transporter // *Cells.* – 2019. – P. 8. Doi: 10.3390/cells8080872.

19. *Leo D., Sukhanov I., Zoratto F. et al.* Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats // *J Neurosci.* – 2018. – Vol. 38. – P. 1959–1972. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.

20. *Jones S. R., Gainetdinov R. R., Jaber M. et al.* Pro-found neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 4029–4034. Doi: 10.1073/pnas.95.7.4029.

21. *Giros B., Jaber M., Jones S. R. et al.* Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lack-

ing the dopamine transporter // *Nature.* – 1996. – № 379. – P. 606–612. Doi: 10.1038/379606a0.

22. Rats lacking dopamine transporter display increased vulnerability and aberrant autonomic response to acute stress / P. Illiano, G. E. Bigford, R. R. Gainetdinov, M. Pardo // *Biomolecules.* – 2020. – P. 10. Doi: 10.3390/biom10060842.

23. A New Paradigm for Training Hyperactive Dopamine Transporter Knockout Rats: Influence of Novel Stimuli on Object Recognition / N. P. Kurzina, A. B. Volnova, I. Y. Aristova, R. R. Gainetdinov // *Front Behav. Neurosci.* – 2021. – P. 15. Doi: 10.3389/fnbeh.2021.654469.

24. *Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Тур М. А.* Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова / под ред. Э. Э. Звартау. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2014. – С. 79.

25. *Choi W. Y., Balsam P. D., Horvitz J. C.* Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expression // *J Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 6729–6733. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1498-05.2005.

26. *Bespalov A. Y., Harich S., Jongen-Rêlo A. L. et al.* AMPA receptor antagonists reverse effects of extended habit training on signaled food approach responding in rats // *Psychopharmacology (Berl).* – 2007. – Vol. 195. – P. 11–18. Doi: 10.1007/s00213-007-0875-z.

27. Effects of nimodipine on learning in normotensive and spontaneously hypertensive rats / A. Meneses, J. A. Terrón, M. Ibarra, E. Hong // *Behav. Brain Res.* – 1997. – Vol. 85. – P. 121–5. Doi: 10.1016/S0166-4328(97)87580-8.

28. *Olausson P., Jentsch J. D., Taylor J. R.* Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement // *Psychopharmacology (Berl).* – 2004. – Vol. 173. – P. 98–104. Doi: 10.1007/s00213-003-1702-9.

29. *Yin H. H., Zhuang X., Balleine B. W.* Instrumental learning in hyperdopaminergic mice // *Neurobiol Learn Mem.* – 2006. – Vol. 85. – P. 283–288. Doi: 10.1016/j.nlm.2005.12.001.

30. *Phillips G. D., Setzu E., Hitchcott P. K.* Facilitation of appetitive pavlovian conditioning by d-amphetamine in the shell, but not the core, of the nucleus accumbens // *Behav. Neurosci.* – 2003. – Vol. 117. – P. 675–684. Doi: 10.1037/0735-7044.117.4.675.

31. *Meneses A.* A pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT 1 to 5-HT7 receptor subtypes function on a Pavlovian/instrumental autoshaped memory // *Learn Mem.* – 2003. – Vol. 10. – P. 363–372. Doi: 10.1101/lm.60503.

32. *Flagel S. B., Clark J. J., Robinson T. E. et al.* A selective role for dopamine in stimulus-reward learning // *Nature.* – 2011. – Vol. 469. – P. 53–59. Doi: 10.1038/nature09588.

33. Examining the role of dopamine D2 and D3 receptors in Pavlovian conditioned approach behaviors / K. M. Fraser, J. L. Haight, E. L. Gardner, S. B. Flagel // *Behav. Brain Res.* – 2016. – Vol. 305. – P. 87–99. Doi: 10.1016/j.bbr.2016.02.022.

REFERENCES

- Hegarty S. V., Sullivan A. M., O’Keeffe G. W. Midbrain dopaminergic neurons: A review of the molecular circuitry that regulates their development // *Dev Biol.* 2013;(379):123–38. Doi: 10.1016/j.ydbio.2013.04.014.
- German D. C., Schlusberg D. S., Woodward D. J. Three-dimensional computer reconstruction of midbrain dopaminergic neuronal populations: From mouse to man // *J Neural Transm.* 1983;(57):243–254. Doi: 10.1007/BF01248996.
- Pakkenberg B., Moller A., Gundersen H. J. G., Dam A. M., Pakkenberg H. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with

- Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;(54):30–33. Doi: 10.1136/jnnp.54.1.30.
4. Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors // *Pharmacol Rev.* 2011;(63):182–217. Doi: 10.1124/pr.110.002642.
5. Klein M. O., Battagello D. S., Cardoso A. R., Hauser D. N., Bittencourt J. C., Correa R. G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases // *Cell Mol Neurobiol.* 2019;(39):31–59. Doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
6. Featherstone R. E., McDonald R. J. Dorsal striatum and stimulus-response learning: Lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a simple discrimination task // *Behav Brain Res* 2004;(150):15–23. Doi: 10.1016/S0166-4328(03)00218-3.
7. Sariñana J., Tonegawa S. Differentiation of forebrain and hippocampal dopamine 1-class receptors, D1R and D5R, in spatial learning and memory // *Hippocampus.* 2016;(26):76–86. Doi: 10.1002/hipo.22492.
8. Gutierrez A., Regan S. L., Hoover C. S., Williams M. T., Vorhees C. V. Effects of intrastratial dopamine D1 or D2 antagonists on methamphetamine-induced egocentric and allocentric learning and memory deficits in Sprague – Dawley rats // *Psychopharmacology (Berl).* 2019;(236):2243–2258. Doi: 10.1007/s00213-019-05221-3.
9. Kurzina N. P., Aristova I. Y., Volnova A. B., Gainetdinov R. R. Deficit in working memory and abnormal behavioral tactics in dopamine transporter knockout rats during training in the 8-arm maze // *Behav Brain Res.* 2020:390. Doi: 10.1016/j.bbr.2020.112642.
10. Roffman J. L., Tanner A. S., Eryilmaz H., Rodriguez-Thompson A., Silverstein N. J., Ho N. F. et al. Dopamine D1 signaling organizes network dynamics underlying working memory // *Sci Adv.* 2016;2. Doi: 10.1126/sciadv.1501672.
11. Stefani M. R., Moghaddam B. Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum // *J Neurosci.* 2006;(26):8810–8818. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1656-06.2006.
12. Bach M. E., Simpson E. H., Kahn L., Marshall J. J., Kandel E. R., Kellendonk C. Transient and selective overexpression of D2 receptors in the striatum causes persistent deficits in conditional associative learning // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;(105):16027–16032. Doi: 10.1073/pnas.0807746105.
13. Makino H., Hwang E. J., Hedrick N. G., Komiyama T. Circuit Mechanisms of Sensorimotor Learning // *Neuron.* 2016;(92):705–721. Doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.029.
14. Schultz W. Reward functions of the basal ganglia // *J Neural Transm* 2016;(123):679–693. Doi: 10.1007/s00702-016-1510-0.
15. Bu M., Farrer M. J., Khoshbouei H. Dynamic control of the dopamine transporter in neurotransmission and homeostasis // *Npj Park Dis.* 2021;(7). Doi: 10.1038/s41531-021-00161-2.
16. Purves-Tyson T. D., Owens S. J., Rothmond D. A., Halliday G. M., Double K. L., Stevens J., et al. Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain // *Transl Psychiatry.* 2017;7. Doi: 10.1038/tp.2016.257.
17. Dresel S., Krause J., Krause K. H., LaFougere C., Brinkbäumer K., Kung H. F. et al. Attention deficit hyperactivity disorder: Binding of 99mTc.TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment // *Eur J Nucl Med* 2000;(27):1518–1524. Doi: 10.1007/s002590000330.
18. Palermo G., Ceravolo R. Molecular Imaging of the Dopamine Transporter // *Cells.* 2019;8. Doi: 10.3390/cells8080872.
19. Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F. et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats // *J Neurosci.* 2018;(38):1959–1972. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.
20. Jones S. R., Gainetdinov R. R., Jaber M., Giros B., Wightman R. M., Caron M. G. Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;(95):4029–4034. Doi: 10.1073/pnas.95.7.4029.
21. Giros B., Jaber M., Jones S. R., Wightman R. M., Caron M. G. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter // *Nature.* 1996;(379):606–612. Doi: 10.1038/379606a0.
22. Illiano P., Bigford G. E., Gainetdinov R. R., Pardo M. Rats lacking dopamine transporter display increased vulnerability and aberrant autonomic response to acute stress // *Biomolecules.* 2020;10. Doi: 10.3390/biom10060842.
23. Kurzina N. P., Volnova A. B., Aristova I. Y., Gainetdinov R. R. A New Paradigm for Training Hyperactive Dopamine Transporter Knockout Rats: Influence of Novel Stimuli on Object Recognition // *Front Behav Neurosci.* 2021;15. Doi: 10.3389/fnbeh.2021.654469.
24. Belozertseva I. V., Dravolina O. A., Tur M. A. Guidelines for the use of laboratory animals for scientific and educational purposes at the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University / ed. E. E. Zvartau. SPB., Publishing House of St. Petersburg State Medical University, 2014:79. (In Russ.).
25. Choi W. Y., Balsam P. D., Horvitz J. C. Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expression // *J Neurosci.* 2005;(25):6729–6733. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1498-05.2005.
26. Bernalov A. Y., Harich S., Jongen-Rêlo A. L., Van Gaalen M. M., Gross G. AMPA receptor antagonists reverse effects of extended habit training on signaled food approach responding in rats // *Psychopharmacology (Berl).* 2007;(195):11–18. Doi: 10.1007/s00213-007-0875-z.
27. Meneses A., Terrón J. A., Ibarra M., Hong E. Effects of nimodipine on learning in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Behav Brain Res.* 1997;(85):121–125. Doi: 10.1016/S0166-4328(97)87580-8.
28. Olausson P., Jentsch J. D., Taylor J. R. Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement // *Psychopharmacology (Berl).* 2004;(173):98–104. Doi: 10.1007/s00213-003-1702-9.
29. Yin H. H., Zhuang X., Balleine B. W. Instrumental learning in hyperdopaminergic mice // *Neurobiol Learn Mem.* 2006;(85):283–288. Doi: 10.1016/j.nlm.2005.12.001.
30. Phillips G. D., Setzu E., Hitchcott P. K. Facilitation of appetitive pavlovian conditioning by d-amphetamine in the shell, but not the core, of the nucleus accumbens // *Behav Neurosci.* 2003;(117):675–684. Doi: 10.1037/0735-7044.117.4.675.
31. Meneses A. A pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT 1 to 5-HT7 receptor subtypes function on a Pavlovian/instrumental autoshaped memory // *Learn Mem.* 2003;(10):363–372. Doi: 10.1101/lm.60503.
32. Fligel S. B., Clark J. J., Robinson T. E., Mayo L., Czuj A., Willuhn I. et al. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning // *Nature.* 2011;(469):53–59. Doi: 10.1038/nature09588.
33. Fraser K. M., Haight J. L., Gardner E. L., Fligel S. B. Examining the role of dopamine D2 and D3 receptors in Pavlovian conditioned approach behaviors // *Behav Brain Res.* 2016;(305):87–99. Doi: 10.1016/j.bbr.2016.02.022.

Информация об авторах

Савченко Артем Александрович, аспирант кафедры фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Суханов Илья Михайлович**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Улитина Анна Сергеевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Драволкина Ольга Андреевна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Белозерцева Ирина Владимировна**, кандидат биологических наук, зав. отделом психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8572-3600; **Емельянов Антон Константинович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Звартау Эдвин Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3597-7482.

Information about authors

Savchenko Artem A., Postgraduate Student of the Department of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Sukhanov Ilya M.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Behavioral Pharmacology of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A. V. Valdman, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Ulitina Anna S.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow at the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Dravolina Olga A.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A. V. Valdman, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Belozertseva Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A. V. Valdman, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8572-3600; **Emelianov Anton K.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Zvartau Edwin E.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Pharmacology named after A. V. Valdman, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3597-7482.