

Экспресс-модификация теста «цилиндр» для оценки поведения молодых и старых самок мышей линии CBRB и BALB/C

А.С. Соловьева¹, старший научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-4687-8129
Д.А. Аронов^{1,2}, младший научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-3917-6508
О.С. Шубернецкая^{1,2}, младший научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-8509-1823
М.А. Калинин², студент, ORCID: 0000-0002-2110-3856
Е.В. Моисеева², научный сотрудник, ORCID: 0000-0001-7025-2586
1ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России,
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
2ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
E-mail: evmoise@gmail.com

Резюме. В нейробиологических исследованиях для выявления особенностей поведения модельных грызунов используется тест «цилиндр», в частности, для оценки моторной асимметрии грызунов с проявлениями паркинсонизма. По-видимому, недостаточная информативность общепринятых модификаций теста ограничивает его применение в геронтологии. Была разработана экспресс-модификация теста «цилиндр», которая существенно расширила спектр измеряемых параметров, включая исследовательскую активность.

Цель исследования – проанализировать спонтанное поведение молодых и старых самок мышей оригинальной линии CBRB с признаками паркинсонизма после 80-недельного возраста и стандартной линии BALB/cJ того же возраста в экспресс-модификации теста. В течение 30 с оценивали 15 различных паттернов спонтанного поведения мыши в горизонтальной (движение влево-вправо, вперед-назад) и вертикальной (стойки с опорой и без, груминг) плоскостях, включая пребывание тела мыши на одном месте (с подъемом головы, движением головы влево-вправо и при полной акинезии), и др. Исследовательская активность учитывалась как частота обследования отверстий в боковой стенке цилиндра. На основании полученных данных были выявлены межлинейные и возрастные изменения спонтанного поведения мышей. У самок обеих линий обнаружено возрастное снижение количества стоек с опорой. Кроме того, у старых самок линии CBRB снижались число стоек без опоры и горизонтальная активность, а количество эпизодов неподвижности, груминга и поворотов головы влево и вправо, напротив, повышалось. Предложенный набор показателей поведения в цилиндре с отверстиями позволил охарактеризовать и качественно отличить друг от друга поведение молодых и старых мышей двух инбредных линий, что продемонстрировало скрытые возможности хорошо известного поведенческого теста и расширило область его применения. Экспресс-модификация теста «цилиндр» позволила не только подтвердить ранее обнаруженные особенности моторики самок оригинальной линии мышей CBRB, но и выявить определенные немоторные составляющие спонтанного поведения, характерные для пациентов с болезнью Паркинсона, что подтверждает использование мышей линии CBRB как адекватной модели паркинсонизма

Ключевые слова: тест «цилиндр», старение, спонтанное поведение, мыши, CBRB.

Для цитирования: Соловьева А.С., Аронов Д.А., Шубернецкая О.С., Калинин М.А., Моисеева Е.В. Экспресс-модификация теста «цилиндр» для оценки поведения молодых и старых самок мышей линии CBRB и BALB/C. Лабораторные животные для научных исследований. 2021; 2: 61–68. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-02-08>

Express-modification of cylinder test for assessing the behavioral parameters of young and old cbrb and BALB/CJ mice

A.S. Solovieva¹, ORCID: 0000-0003-4687-8129
D.A. Aronov^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3917-6508
O.S. Shubernetskaya^{1,2}, младший научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-8509-1823
M.A. Kalinin², студент, ORCID: 0000-0002-2110-3856
E.V. Moiseeva², научный сотрудник, ORCID: 0000-0001-7025-2586
¹"National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow
E-mail: evmoise@gmail.com

Abstract. The standard cylinder test is used to reveal the behavioral patterns in rodent models of neurological diseases; in particular, it is widely used to reveal rodent motor asymmetry associated with manifestations of parkinsonism. Apparently, the lack of informative parameters measured in the standard modifications of this test limits its use in gerontology. We modified the test to shorten the observation time and expand the range of measured parameters, including exploratory activity. The purpose of the study was to analyze spontaneous behavior of young and old females of the original CBRB inbred strain with signs of parkinsonism after 80 weeks of age and females of the standard BALB/cj strain of the same ages using express-test. Within 30 seconds, 15 different patterns of spontaneous behavior of the animal were assessed in the horizontal (left-right and forward-backward body movement) and vertical (rears with or without support, grooming) directions, including immobility of the body with head lifting or left-right moving and with complete akinesia, etc. Exploratory activity was assessed as the frequency of hole examination. Based on the data obtained, strain differences and age-related changes in the spontaneous behavior of female mice of the CBRB and BALB/cj strains were revealed. For females of both strains, an age-related decrease in the number of rears with the support was found. In aged CBRB females, the number of rears without support and the activity of horizontal activities decreased, and the number of episodes of resting, grooming, and left-right head turns increased. The proposed set of activities measured in the express-test demonstrated the hidden capabilities of the well-known behavioral test and expanded the scope of its application to gerontology and pharmacology. The express modification of the cylinder test enabled to confirm not only the previously discovered motor traits of female CBRB mice, but also certain non-motor changes in spontaneous behavior that are similar to characteristics of patients with Parkinson's disease. This confirms the use of CBRB mice as an adequate model of parkinsonism.

Key words: cylinder test, ageing, spontaneous behavior, mice, CBRB.

For citation: Solovieva A.S., Aronov D.A., Shubernetskaya O.S., Kalinin M.A., Moiseeva E.V. Express-modification of cylinder test for assessing the behavioral parameters of young and old cbrb and BALB/CJ mice. *Laboratory Animals for Science*. 2021; 2: 61–68. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-02-08>

Введение

Доля пожилых людей в человеческой популяции увеличивается, что ставит вопрос об активном долголетии и повышении качества жизни в старости. Это делает актуальными геронтологические исследования, в частности поиск адекватных мышинных моделей старения, в том числе с различными возраст-ассоциированными нейродегенеративными заболеваниями. Очевидно, что ни одна отдельно взятая мышинная модель не сможет адекватно воспроизвести все многообразие процесса старения. Поэтому, по мнению авторов, целесообразно использовать подходы сформулированной ранее индивидуализированной ЗС-парадигмы проведения биомедицинских исследований [1]. Логично использовать комплекс мышинных моделей (сет, первая «С» ЗС-парадигмы), описывающих типичные и специфические аспекты старения и различных возраст-ассоциированных заболеваний. Исследование включает несколько этапов, или стадий (стадии, вторая «С»), выполненных как кросс-секционным, так и лонгитюдным методом. В рамках новой парадигмы каждое животное рассматривается как пациент, на основании индивидуальных данных формируют стратифицированные выборки (стратификация, третья «С») вместо общепринятых рандомизированных. Поведенческие тесты не только характеризуют состояние центральной нервной системы, но и в большинстве своем являются неинвазивными, поэтому наиболее перспективным представляется их использование с целью накопления индивидуальных характеристик для реализации ЗС-парадигмы в геронтологическом исследовании.

Тест «цилиндр» хорошо известен и входит во многие батареи поведенческих тестов [2]. Первоначально он был разработан в отделе физиологии Техасского университета в 2000 г. для выявления моторной асимметрии передних конечностей у крыс в индуцированной односторонним введением 6-гидроксидофамина (6-OHDA) модели болезни Паркинсона [3]; модель актуальна по сей день, том числе и на мышах [4]. В этом варианте теста животное помещали в прозрачный цилиндр и фиксировали прикосновения левой и правой передней лапы к стенке цилиндра во время стоек с опорой. Спонтанность поведения позволяла оценить и некоторые другие особенности поведения животного в цилиндре: в известных модификациях теста оценивали подволакивание лап [5], продолжительность груминга и длительность перемещений внутри цилиндра [6].

Показано, что у самок мышей оригинальной инбредной линии CBRB в возрасте 80 нед и старше постепенно спонтанно развивается ряд симптомов паркинсонизма, включая брадикинезию и тремор [7], тогда как мыши стандартной инбредной линии BALB/cj характеризуются относительно высокой активностью, низким уровнем социальной адаптации и высоким – стереотипного поведения, что позволяет их использовать как одну из моделей заболеваний аутистического спектра [8]. Как известно, существует определенная связь между проявлением паркинсонизма и аутизма [9], и для пациентов с болезнью Паркинсона характерна симптоматика, сходная с проявлениями заболеваний аутистического спектра (тревожность, стереотипия и др.) [10].

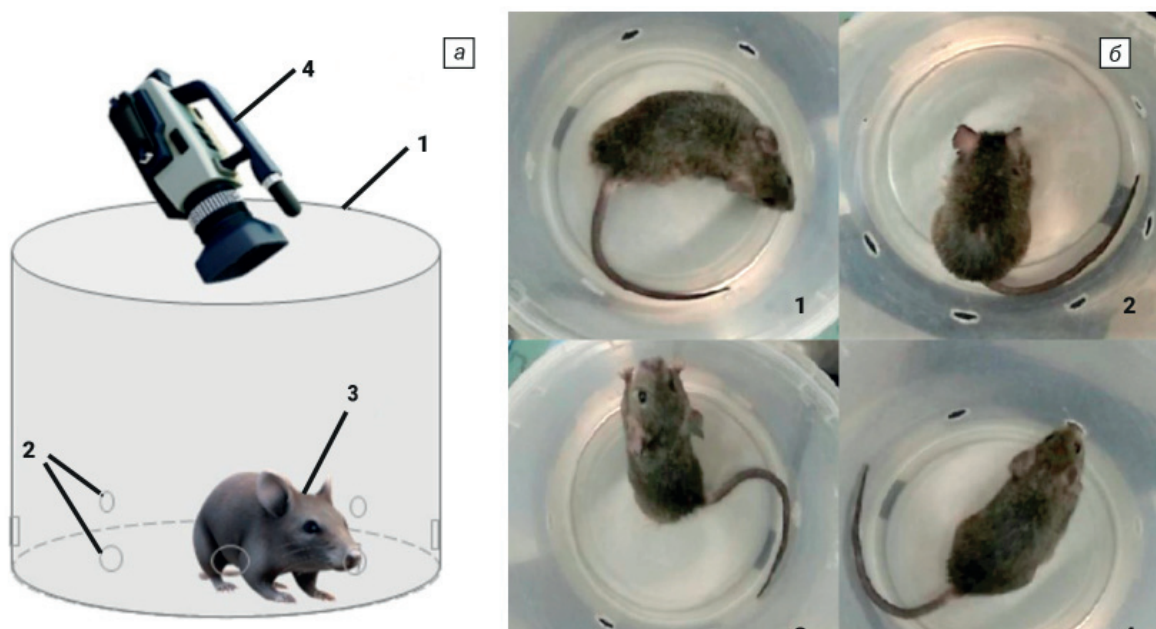


Иллюстрация поведения мыши в модифицированном тесте «цилиндр».

а – схема проведения теста «цилиндр»: прозрачный пластиковый цилиндр (1), отверстия в боковой стенке (2), мышь (3), видеокамера (4); б – примеры активности, регистрируемой в тесте: 1 – поворот направо («п»), 2 – груминг («г»), 3 – стойка с опорой («т»), 4 – исследование одного из отверстий («д»)

Таблица 1. Экспериментальные группы мышей

Группа	Линия CBRB		Линия BALB/c	
	количество	возраст, нед (M±SE)	количество	возраст, нед (M±SE)
Молодые	23	8,4±0,3	12	9,3±0,4
Старые	51	92,4±1,3	31	92,9±1,6

Поэтому представляется интересным сравнить не только уровень моторики, но также проявления тревожности и стереотипии у мышей оригинальной линии CBRB с признаками паркинсонизма в старости и особенности спонтанного поведения животных стандартной линии BALB/c.

Цель работы – использование новой экспресс-модификации теста «цилиндр» (cylinder test) для оценки особенностей спонтанного поведения самок мышей в течение 30 с и выявления возрастных изменений поведения самок мышей линий CBRB и BALB/c.

Материал и методы

Работа выполнена на молодых и старых самках мышей линий CBRB-Rb(8.17)1em (CBRB) с гомозиготной транслокацией робертсоновского типа (центрическое слияние 8-й и 17-й хромосом) на генетической основе мышей линии CBA/CaLac и стандартной линии BALB/cJCitMoise (BALB/c) из коллекции Е.В. Моисеевой в Институте биоорганической химии (ИБХ РАН, Москва). Исследования одобрены

биоэтической комиссией ФГБУН ИБХ РАН (№ 291) и выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS №123), Директивой Европейского парламента и совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

В табл. 1 представлены возрастные группы и количество использованных животных. Старые мыши CBRB демонстрировали признаки паркинсонизма: брадикинезию, разную степень выраженности тремора задних конечностей (дебют – дрожание только стопы одной конечности, конечные стадии – дрожание всех отделов обеих конечностей), постральную неустойчивость [9]. Мышей содержали в групповых клетках в конвенциональных (non-SPF) условиях при режиме 12 ч свет/12 ч темнота, температуре 22–25оС, влажности 40–60%, кормили типовыми полноценными гранулированными кормами («Чара», ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия), в качестве стандартной подкормки использовали зерновые каши с подсолнечным маслом и витаминами А, Е,

Таблица 2. Медианные значения количества (Me) и доли активностей (%) в тесте «цилиндр» для молодых и старых мышей линий CBRB и BALB/c

Показатель		Линия CBRB			Линия BALB/c			Молодые	Старые
		возраст, нед		p_{1-2}	возраст, нед		p_{3-4}		
Активность		8 (1)	92 (2)			9 (3)		93 (4)	
с	Me	13	21	<0,01	28	23	<0,05	<0,01	Нд
	%	21	42	<0,01	31	37	Нд	<0,01	Нд
а	Me	0	0	Нд	0	0	Нд	Нд	Нд
	%	0	3	Нд	0	0	Нд	Нд	Нд
л	Me	3	2	<0,05	3	3	Нд	Нд	Нд
	%	5	5	<0,05	3	5	Нд	Нд	Нд
п	Me	3	2	<0,05	3	3	Нд	Нд	Нд
	%	5	6	<0,05	3	6	Нд	<0,05	Нд
ЛП	Me	1	3	<0,01	3	1	<0,05	<0,01	<0,01
	%	1	6	<0,01	3	2	Нд	<0,05	<0,01
о	Me	12	10	Нд	23	13	<0,01	<0,01	Нд
	%	19	20	Нд	25	23	Нд	<0,05	<0,05
в	Me	3	1	<0,01	2	1	Нд	Нд	<0,05
	%	4	2	<0,01	2	3	Нд	<0,05	<0,05
н	Me	0	0	Нд	0	0	Нд	<0,05	Нд
	%	0	1	Нд	0	0	Нд	<0,05	Нд
г	Me	0	6	<0,05	0	0	Нд	Нд	<0,01
	%	0	14	<0,05	0	0	Нд	Нд	<0,01
з	Me	3	1	<0,01	2	0	<0,01	Нд	<0,05
	%	5	2	<0,01	2	0	Нд	Нд	Нд
т	Me	10	0	<0,01	6	0	<0,01	<0,05	Нд
	%	16	5	<0,01	6	0	<0,01	<0,01	Нд
д	Me	7	6	<0,05	7	3	Нд	Нд	Нд
	%	13	13	Нд	6	6	Нд	<0,05	Нд
х	n	0	0	Нд	1	0	<0,05	Нд	Нд
	%	0	1	Нд	1	0	Нд	Нд	Нд
к	n	0	0	Нд	0	0	Нд	<0,05	Нд
	%	0	0	Нд	0	0	Нд	<0,05	Нд
м	n	0	0	Нд	0	0	Нд	Нд	Нд
	%	0	0	Нд	0	0	Нд	Нд	Нд

Примечание. Нд – различия не достоверны.

D, C; воду предоставляли без ограничений. Исследования проводили в промежутке времени между 18:00 и 22:00 ч. Каждая мышь со времени регистрации в племенном журнале имела индивидуальную метку и рассматривалась как ветеринарный пациент.

Адаптация мышей перед тестированием не проводилась. Для выполнения теста мышь помещали

на дно прозрачного пластикового цилиндра высотой 120 мм и диаметром 110 мм с 8 равномерно распределенными по окружности отверстиями диаметром 8 мм в боковой стенке на высоте 20 мм от дна для выявления исследовательской активности (см. рисунок, а). В течение 30 с проводили видеозапись (Nikon Coolpix A, Япония) пребывания животного в цилиндре, на основании которой фиксиро-

вали вручную 15 видов активного поведения животного:

- 1) *c* – сидит, принохивается, туловище неподвижно;
- 2) *a* – акинезия (замирание, туловище неподвижно);
- 3) *л* – движение налево;
- 4) *п* – движение направо (см. рисунок, б);
- 5) *лп* – движение головы влево и вправо при неподвижном туловище;
- 6) *о* – осматривается, подъем головы при неподвижном туловище;
- 7) *в* – движение тела вперед;
- 8) *н* – движение тела назад;
- 9) *г* – груминг (см. рисунок, б);
- 10) *з* – стойка на задних лапах без опоры на передние лапы;
- 11) *т* – стойка с опорой (см. рисунок, б);
- 12) *д* – исследование одного из отверстий (см. рисунок, б);
- 13) *х* – подъем хвоста;
- 14) *к* – акт дефекации;
- 15) *м* – акт мочеиспускания.

Кроме того, вычисляли долю (%) каждого вида активности в общем наборе зафиксированных активностей (в среднем 60 ± 5 для каждой мыши). Каждое тестируемое животное помещали в новый цилиндр. После тестирования животные были возвращены в стоковую популяцию.

Соответствие параметров нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Распределение всех измеряемых видов активности значимо отличалось от нормального, поэтому для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистический анализ проводили в программе Statistica 12. Изменения считали значимыми, если были выявлены достоверные различия как по общему количеству активностей, так и по доле различных видов активностей в общем наборе параметров.

Результаты и обсуждение

У мышей линии CBRB обнаружены изменения 8 из 15 показателей спонтанной активности в тесте «цилиндр» с возрастом (табл. 2): снижались количество стоек как с опорой на передние лапы, так и без опоры и активность движения вперед ($p < 0,01$). Напротив, количество эпизодов неподвижности, поворотов головы влево-вправо (ЛП) при неподвижном туловище и груминга увеличивалось. Также уменьшалась с возрастом активность движения налево и направо. У мышей BALB/c существенно уменьшались с возрастом только число и доля стоек с опорой, тогда как только количество (но не доля) активно-

стей ЛП достоверно уменьшалось с возрастом (см. табл. 2). Благодаря противоположной направленности возрастных изменений показателя ЛП у мышей CBRB и BALB/c обнаружены существенные отличия по этому виду активности как между молодыми, так и старыми особями этих двух линий (см. табл. 2).

Новая экспресс-модификация теста «цилиндр» значительно расширила количество фиксируемых показателей (15 вместо 1–4), некоторые из них, например норковая (исследовательская) активность, мочеиспускание и дефекация, никогда не фиксировали в стандартном тесте. При фиксации около 50–60 активностей за 30 с для каждого животного высчитывали как количество, так и долю данной активности среди всех учтенных показателей. Регистрация нетипичного спонтанного поведения, медианные показатели которого равны нулю, представлялась существенной для оценки состояния животного. Так, дефекация и движение назад во время 30-секундного теста являются относительно редко наблюдаемыми событиями, медианные значения которых всегда или почти всегда равны нулю, но достоверные различия по этим показателям между группами указывают на появление в одной из групп значимой подгруппы, для которой характерен этот тип поведения. Например, акты дефекации во время теста ни разу не наблюдали у молодых самок CBRB, в то время как подгруппа молодых BALB/c с этим паттерном составила 42%. Ситуация с движением назад обратная: молодые BALB/c ни разу не двигались назад, в то время как подгруппа молодых CBRB с движением назад составила 35%. В обоих случаях особенная подгруппа состоит менее чем из 50%, но это достаточно значимо, чтобы охарактеризовать линию. Важной особенностью предлагаемой экспресс-модификации теста «цилиндр» было существенное сокращение (30 с вместо 3 мин) времени наблюдения. Это связано в первую очередь с необходимостью оценить состояние 10–20 мышей разных групп в одно и то же время в рамках вечернего времени суток, чтобы циркадный ритм не внес искажений в результаты. Ранее мы показали, что различия по времени на несколько часов по мере приближения к ночи существенно влияют на поведение линейных мышей как исходно сумеречных животных (данные не показаны). Помимо этого, принципиальный авторский интерес прикован к регистрации первой реакции животного, неожиданно попавшего в неординарную ситуацию [11]. Основанием для этого служат особенности поведения пациентов с паркинсонизмом, а именно с инициацией движения [12].

Заслуживает внимания тот факт, что, несмотря на существенное сокращение срока наблюдения, по-

лученные показатели спонтанного поведения в цилиндре согласуются с данными литературы. С.А. Kelm-Nelson и соавт. [13], изучая Pink1-/- генномодифицированную модель болезни Паркинсона, показали, что количество стоек с опорой у контрольных 3-месячных мышей составляет 58, а у 6-месячных – 31 при наблюдении в течение 3 мин, что соответствовало бы 10 и 5 стойкам за 30 с. Результаты у молодых животных совпадали с полученными данными для самок CBRB (см. табл. 2, активность «Т»), тенденция к уменьшению количества стоек с возрастом также согласуется с наблюдениями на обеих линиях. E.N. Allen и J.E. Cavanaugh [14], изучая возрастную потерю моторной координации на самцах мышей C57BL/6, показали, что количество шагов задними лапами в 2-месячном возрасте равно 80 за 3 мин, а в 22-месячном – 40, что соответствует 13 и 6 шагам за 30 с соответственно. Для получения количества шагов на основании наших данных необходимо суммировать показатели 4 видов активности: «П», «Л», «В», «Н». Результаты сопоставимы с данными литературы: 9 шагов за 30 с у молодых и 5 шагов у старых самок CBRB. Кроме того, авторы работы [14] отметили увеличение времени груминга у старых животных по сравнению с мышами среднего возраста, что согласуется с полученными нами результатами для самок мышей CBRB (см. табл. 2, активность «Г»). Интересен факт, что у сублинии BALB/c из коллекции Е.В. Моисеевой (ИБХ РАН, Москва) актов груминга не зарегистрировано. Т.Р. O'Leary и соавт. [15] изучали 7 поведенческих показателей в трех разных тестах на 15 инбредных линиях мышей, включая BALB/c. Так, в тесте «открытое поле» авторами было зафиксировано, что количество поз напряженного внимания у молодых самок линии BALB/c за 5 мин вдвое превышает аналогичный показатель у самок мышей линии СЗН, что сопоставимо с соответствующей пропорцией количества подъемов головы у наших двух линий (см. табл. 2, показатель «О»). Количество стоек без опоры у самок BALB/c было в 5 раз меньше, чем у СЗН, у которых оно было равно 3 в пересчете на 30 с [15]. Этот результат тоже сопоставим с нашим (см. табл. 2, активность «З»). Таким образом, экспресс-модификация теста «цилиндр» при регистрации не менее 50 активностей за 30 с для каждой мыши дает сопоставимые со стандартными тестами результатами.

Поведение молодых мышей двух разных линий отличается по многим параметрам. Молодые самки CBRB вдвое реже пребывали в неподвижности и вдвое чаще делают стойки с опорой, чем молодые BALB/c. В то же время молодые BALB/c чаще пребывали в нерешительности (активность ЛП) и в позе напряженного внимания (активность «О»). Таким образом, самки CBRB исходно более подвижные.

Кроме того, наблюдаются отличия в двух редких паттернах, о которых сказано выше. Неудивительно, что животные этих двух достаточно разных линий в молодом возрасте ведут себя по-разному. Представляет интерес исчезновение характерных для линии особенностей поведения с возрастом и появление новых значимых различий.

Картины возрастных изменений спонтанного поведения мышей двух линий существенно отличались. Объединяло их только общее снижение количества стоек с опорой. Ни количество эпизодов неподвижности, ни количество движений в любую из сторон не претерпевает заметных изменений с возрастом у BALB/c. Поведение мышей CBRB, напротив, заметно меняется: уменьшаются горизонтальная активность и количество стоек, в то время как количество эпизодов неподвижности и груминга возрастает. Состояние неуверенности, когда мышь пребывает в нерешительности, в какую сторону начать движение (движение головой влево-вправо, ЛП), становится характерным для старых самок CBRB, в то время как у старых самок BALB/c оно встречается существенно реже, чем у молодых. Тревожность, отраженная в учащении эпизодов груминга («Г»), и невозможность сделать выбор у старых самок с признаками паркинсонизма (увеличение доли активности ЛП) достаточно хорошо моделируют типичное поведение людей, страдающих паркинсонизмом [12]. А. Lieberman [16] обнаружил у 109 пациентов с болезнью Паркинсона связь между тревожностью, которую оценивал по шкале Гамильтона, и степенью выраженности застываний, оцениваемой с помощью специального опросника (FOG-Q). Известно, что застывания (freezing) при ходьбе встречаются преимущественно на развернутых и поздних стадиях болезни Паркинсона [12], что также было характерно именно для старых самок CBRB с симптомами паркинсонизма. В итоге экспресс-модификация теста «цилиндр» позволила подтвердить не только ранее обнаруженные особенности моторики самок авторской линии мышей CBRB [7], но и соответствующие моторные изменения спонтанного поведения, характерные для пациентов с болезнью Паркинсона, что подтверждает использование мышей линии CBRB как адекватной модели паркинсонизма.

Разработанная модификация теста «цилиндр» дала возможность за 30 с получать адекватную и детальную оценку спонтанного поведения мыши и благодаря этому выявить возрастные изменения поведения. Предложенный набор показателей позволил охарактеризовать и качественно отличить друг от друга две линии мышей, что продемонстрировало скрытые возможности хорошо известного

поведенческого теста и расширило область его применения в экспериментальной геронтологии.

Благодарности

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Соловьева А.С. – выполнение поведенческих тестов, проведение статистической обработки полученных результатов, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи.

Аронов Д.А. – разведение мышей и поддержание коллекции, написание текста статьи.

Шубернецкая О.С. – участие в выполнении поведенческих тестов, критические замечания и участие в корректировке текста статьи.

Калинин М.А. – участие в выполнении поведенческих тестов и в поддержании жизнеобеспечения экспериментальных мышей.

Моисеева Е.В. – разработка дизайна экспериментов, анализ и интерпретация результатов, корректировка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Autors' contributions

Solovieva A.S. – performing behavioral tests; conducting statistical processing of the obtained results; collecting, analyzing, and interpreting the results; writing the text of the article (Russian); responsibility for all aspects of the work related to the reliability of the data.

Aronov D.A. – breeding mice and maintaining the collection; participating in the statistical processing of the results; writing the text of the article (English); correction of the text of the article.

Shubernetskaya O.S. – participation in the performance of behavioral tests; critical remarks and participation in the correction of the text of the article.

Kalinin M.A. – participation in the performance of behavioral tests, in the maintenance of the collection, and experimental mice.

Moiseeva E.V. – development of the design of experiments and general conception of the article; analysis and interpretation of the results; correction of the text of the article; approval of the final version of the article for publication; responsibility for all aspects of the work related to the reliability of the data.

Acknowledgements

The study was performed without external funding

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest

Литература

1. Moiseeva E. Towards personalized paradigm of experimental anticancer research with “3S” concept // EPMA J. 2011. Vol. 2. Suppl. 1. P. S114-S115.
2. Brooks S.P., Dunnett S.B. Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide. Nat Rev Neurosci. 2009. Vol. 10. No. 7. P. 519-529. <https://doi.org/10.1038/nrn2652>
3. Schallert T.J., Tillerson J.L. Intervention strategies for degeneration of dopamine neurons in Parkinsonism. Central Nervous System Diseases: Innovative Animal Models from Lab to Clinic. Ed. By Emerich D.F., Dean R.L., Sanberg P.R. 2000. P. 131-151. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-691-1_8
4. Francardo V., Geva M., Bez F., Denis Q., Steiner L., Hayden M.R., Cenci M.A. Pridopidine Induces Functional Neurorestoration Via the Sigma-1. Neurotherapeutics. 2019. Vol. 16. No. 2. P. 465-479. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00699-9>
5. Roome R.B., Bartlett R.F., Jeffers M.S., Xiong J., Corbett D., Vanderluit J.L. A reproducible Endothelin-1 model of forelimb motor cortex stroke in the mouse. J Neurosci Methods. 2014. Vol. 233. No. 8. P. 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.05.014>
6. Fleming S.M., Ekhatov O.R., Ghisays V. Assessment of sensorimotor function in mouse models of Parkinson's disease. J Vis Exp. 2013. Vol. 17. No. 76. P. 50303. <https://dx.doi.org/10.3791/50303>.
7. Моисеева Е.В., Аронов Д.А., Семушина С.Г. Спонтанная мышинная модель паркинсонизма CBRB // сборник тезисов: «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», С.-Пб. 18-19 ноября 2016. С. 67-68 [Moiseeva E.V., Aronov D.A., Semushina S.G. CBRB: Spontaneous mouse model of parkinsonism // collection of abstracts: «Degenerative and vascular diseases of the nervous system», S.-Pb. November 18-19, 2016. С. 67-68. (In Russ.)].
8. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Contrasting grooming phenotypes in three mouse strains markedly different in anxiety and activity (129S1, BALB/c and NMRI). Behav Brain Res. 2005. Vol. 160. No. 1. P. 1-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.010>.
9. Starkstein S., Gellar S., Parlier M., Payne L., Piven J. High rates of parkinsonism in adults with autism. J Neurodev Disord. 2015. Vol. 7. No. 1. P. 29. <https://dx.doi.org/10.1186/s11689-015-9125-6>.
10. Ridley R.M. The psychology of perseverative and stereotyped behavior. Prog Neurobiol. 1994. Vol. 44. No. 2. P. 221-231. [https://dx.doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)90039-6](https://dx.doi.org/10.1016/0301-0082(94)90039-6)

11. Соловьева А.С., Аронов Д.А., Шубернецкая О.С., Соловьева О.А., Семушина С.Г., Моисеева Е.В. Выявление возрастной постуральной неустойчивости у мышей двух линий с помощью теста «Туннель» (footprint test) // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. С. 89. <https://dx.doi.org/10.17513/spno.30105> [Solovieva A.S., Aronov D.A., Shubernetskaya O.S., Solovieva O.A., Semushina S.G., Moiseeva E.V. Detection of age-related postural instability in mice of two strains using the modified «tunnel» test (footprint test) // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2020. № 5. P. 89 <https://dx.doi.org/10.17513/spno.30105> (In Russ.)].

12. Скрипкина Н.А., Левин О.С. Застывания при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – Т. 114. № 6-2. С. 41-48 [Skripkina N.A., Levin O.S. Freezing during walk in patients with Parkinson's disease // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. – 2014. – Vol. 114. № 6-2. P. 41-48. (In Russ.)].

13. Kelm-Nelson C.A., Brauer A.F.L., Barth K.J., Lake J.M., Sinnen M.L.K., Stehula F.J., Muslu C., Marongiu R., Kaplitt M.G., Ciucci M.R. Characterization of early-onset motor deficits in the Pink1 ^{-/-} mouse model of Parkinson disease. *Brain Res.* 2017. Vol. 1680. No. 2. P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.12.002>

14. Allen E.N., Cavanaugh J.E. Loss of motor coordination in an aging mouse model. *Behav Brain Res.* 2014. Vol. 267. No. 3. P. 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.032>

15. O'Leary T.P., Gunn R.K., Brown R.E. What are we measuring when we test strain differences in anxiety in mice? *Behav Genet.* 2013. Vol. 43. No. 1. P. 34-50. <https://doi.org/10.1007/s10519-012-9572-8>

16. Liebermann A. Are freezing of gait (FOG) and panic related? *J Neurol Sci.* 2006. Vol. 248. No. 1-2. P. 219-222. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.023>