

ОСОБЕННОСТИ УГАШЕНИЯ ПАМЯТИ О СТРАХЕ У САМЦОВ
И САМОК МЫШЕЙ *Disc1-Q31L*

© 2023 г. Н. Д. Чиждова^{1, 2, *}, К. В. Смирнова^{1, 3, **}, Н. И. Дубровина¹,
А. В. Калуев^{1, 3, 4, 5, 6}, Т. Г. Амтиславская^{1, 3}

¹Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

⁴Научно-технологический университет “Сириус”, Сочи, Россия

⁵Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

*E-mail: chnadezhda1995@gmail.com

**E-mail: vedelina@mail.ru

Поступила в редакцию 03.07.2023 г.

После доработки 14.10.2023 г.

Принята к публикации 23.10.2023 г.

Депрессивные расстройства являются наиболее распространенными психопатологиями, которые зачастую могут сосуществовать с другими психическими заболеваниями, например, с посттравматическим стрессовым расстройством. Известно и наличие гендерных различий в восприимчивости к этим психопатологиям. Мыши мутантной линии *Disc1-Q31L* характеризуются депрессивноподобным поведением и нарушением молекулярных путей, вовлеченных в связанные с памятью о страхе процессы. В работе исследованы половые и межлинейные различия процессов обучения и угашения условной реакции пассивного избегания у самцов и самок мышей линии *Disc1-Q31L* и контрольных мышей C57BL/6. Показано, что самцы и самки мышей обеих линий одинаково хорошо обучались, но различались по угашению памяти о страхе – способности формировать новый след памяти о безопасности в ранее опасном отсеке установки. Обнаружен дефицит угашения условной реакции пассивного избегания у самок C57BL/6 по сравнению с самцами, а также выявлены межлинейные различия в динамике угашения как у самок, так и у самцов. Самцы *Disc1-Q31L* достигали полного угашения позже, чем самцы C57BL/6, а у самок *Disc1-Q31L* не обнаружено угашения в течение всех 24 дней теста. Таким образом, в данной работе показано не только вовлечение гена *Disc1* в процессы угашения памяти о страхе, но и дифференцированное влияние мутации Q31L в гене *Disc1* на процессы ее угашения в зависимости от пола мыши.

Ключевые слова: угашение, страх, условная реакция пассивного избегания, половые различия, депрессия, мыши линий *Disc1-Q31L* и C57BL/6

DOI: 10.31857/S0869813923120038, EDN: EWSIJJ

ВВЕДЕНИЕ

Большое депрессивное расстройство (БДР) – длительное психическое заболевание, влияющее на мышление, настроение и физическое здоровье, а также являю-

щееся частой причиной инвалидности и суицида [1, 2]. Согласно исследованию “Global Burden of Disease” 2019 г., среди психопатологий лидируют тревожные и депрессивные расстройства [3]. Этиология и патогенез депрессии еще недостаточно изучены, поэтому при исследовании патофизиологических механизмов депрессии и при поиске новых терапевтических подходов широко используют модели на животных [4–7]. С другой стороны, депрессия включает схожие с другими психопатологиями механизмы, например, с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [8].

Среди множества экспериментальных моделей депрессии представляет интерес генетическая модель с точечной мутацией гена *Disc 1* (Disrupted-In-Schizophrenia-1), обладающая разнообразием проявляемых нарушений, подробно описанных в ряде обзоров [9, 10]. Мыши линии *Disc 1-Q31L* несут точечную мутацию во 2-м экзоне гена *Disc 1*, приводящую к замене глицина на лейцин в положении 31-й аминокислоты в белке DISC1 [11]. Для мутантной линии мышей *Disc 1-Q31L* установлены такие особенности поведения, как выраженное поведенческое отчаяние, пониженное предпочтение сахарозы и дефицит социального поведения, что корректировалось антидепрессантами, но не антипсихотиками [11]. Показано, что мутация *Disc 1-Q31L* приводит к нарушению взаимодействия белка DISC1 и фосфодиэстеразы PDE4B, которая принимает участие в процессах, связанных с памятью о страхе, а нарушения ее активности наблюдаются при биполярном расстройстве и депрессии [10]. Таким образом, пересечение путей регуляции депрессивноподобного поведения с механизмами регуляции памяти делает мышью *Disc 1-Q31L* потенциальной моделью для исследований ПТСР-подобных состояний.

Угашение реакции условно-рефлекторного страха заключается в формировании новой условной реакции, которая взаимодействует с ранее выработанным рефлексом. Этот процесс является одним из центральных при организации адаптивного поведения и в первую очередь подвержен изменениям при психопатологиях, в том числе и при ПТСР-подобных состояниях [12, 13].

В последние годы исследователи стали уделять большее внимание половым различиям при изучении различных психопатологий, а для депрессии показано, что женщины гораздо чаще мужчин имеют такой диагноз [3]. Подобные половые различия обнаружены на животных моделях, в том числе в процессах угашения памяти страха [14, 15]. Таким образом, изучение половых различий в реакции угашения условно-рефлекторного страха у мышей *Disc 1-Q31L* является актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным цель настоящей работы заключалась в изучении половых и линейных особенностей угашения условной реакции пассивного избегания у мышей *Disc 1-Q31L* по сравнению с мышами C57BL/6.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 48 мышах дикого типа (генетический фон – инбредная линия C57BL/6; контрольная линия, WT) и линии *Disc 1-Q31L*. Были составлены 4 группы: 1-я группа – самцы мышей WT в возрасте 3–4 мес. ($n = 12$), 2-я – самки WT, 3–4 мес. ($n = 12$), 3-я – самцы *Disc 1-Q31L*, 3–4 мес. ($n = 12$), 4-я – самки *Disc 1-Q31L*, 3–4 мес. ($n = 12$). Мыши линии *Disc 1-Q31L* получены из УНУ “Биологическая коллекция – генетические биомодели нейropsychических заболеваний” (№ 493387) НИИ нейронаук и медицины [16]. Животных содержали по 4 особи в клетке при свободном доступе к пище и воде.

Выработку условной реакции пассивного избегания на контекст осуществляли по общепринятой методике однократного обучения в экспериментальной камере с темным и светлым отсеками в автоматизированной установке “Gemini Avoidance System” (San-Diego Instruments, США) [17]. Перед обучением животные знакоми-

лись с обстановкой в тестовой камере в течение трех минут, после чего их возвращали в домашнюю клетку. На следующий день начинали обучение с применением тока силой 0.75 мА в течение 2 с.

Угашение представляет собой экспериментальную процедуру, которая включает повторное многократное предъявление условного стимула (контекст экспериментальной установки) без предъявления аверсивного стимула. В сессии угашения мышь сразу после перехода в темный отсек переносили в домашнюю клетку. С помощью программного обеспечения Gemini автоматически регистрировался латентный период перехода в темное отделение. Латентный период перехода в день обучения отражал исходное время, характерное для реакции перехода в предпочитаемый отсек темной камеры, при тестировании через 24 ч являлся показателем выработки условной реакции пассивного избегания, а при последующих 24 тестированиях – угашения этой реакции.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических Т-критерия Вилкоксона и критерия Фридмана для связанных выборок, поскольку распределение данных не соответствовало нормальному (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0.05$) в программе STATISTICA 10, с последующим попарным анализом с помощью критерия Дарбина–Коновера программы Jamovi (версия 2.2.5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обучение условной реакции пассивного избегания проявлялось в увеличении латентного периода перехода в темную камеру при тестировании через 24 ч по сравнению с днем выработки рефлекса (рис. 1). Анализ данного показателя за эти два дня при помощи Т-критерия Вилкоксона выявил эффект повторных измерений для самцов, самок WT, самцов и самок мышей *Disc1-Q31L* (W , $p < 0.001$). Результаты свидетельствуют о том, что мыши линий *Disc1-Q31L* и WT хорошо обучились пассивному избеганию, так как не было достоверных различий в средних значениях латентного периода перехода между группами мышей.

На рис. 2 представлена динамика развития угашения выработанного рефлекса по мере многократного тестирования в экспериментальной установке у мышей WT и *Disc1-Q31L*. Отчетливо видны половые различия в угашении условной реакции пассивного избегания у этих мышей. При анализе показателей латентного периода перехода в течение 24 дней тестирования критерием Фридмана было показано влияние повторных измерений для самцов и самок WT ($\chi^2 = 172.50$; $df = 23$; $p < 0.001$ и $\chi^2 = 101.57$; $df = 23$; $p < 0.001$ соответственно) и самцов *Disc1-Q31L* ($\chi^2 = 75.9$; $df = 23$; $p < 0.001$), но не для самок *Disc1-Q31L* ($\chi^2 = 22.6$; $df = 23$; $p = 0.482$).

Последующие попарные сравнения позволили детальнее оценить зависимость половых различий в угашении от генотипа мышей. Для самок мышей обеих линий характерна задержка угашения. Так, у самок WT снижение значений латентного периода перехода относительно уровня обучения (1-й тест после обучения) происходило во время 10-го тестирования ($p < 0.001$), а у самцов началось с 8-го теста ($p < 0.001$). У самцов *Disc1-Q31L* угашение начиналось с 18-го теста ($p < 0.01$). У самок *Disc1-Q31L* не обнаружено значимого угашения в течение всех 24 дней тестирования.

Оценка времени достижения полного угашения, когда значения латентного периода перехода при тестировании не отличались от показателей в день выработки рефлекса, также является показателем межлинейных различий процесса угашения (рис. 2). Показано, что у самцов WT полное угашение наступило во время 10-го тестирования, а у самцов *Disc1-Q31L* – во время 19-го, что отражает задержку угашения у последних. У самок WT полное угашение произошло на 17-й день теста, а у самок *Disc1-Q31L* даже после 24 “напоминаний” контекста экспериментальной

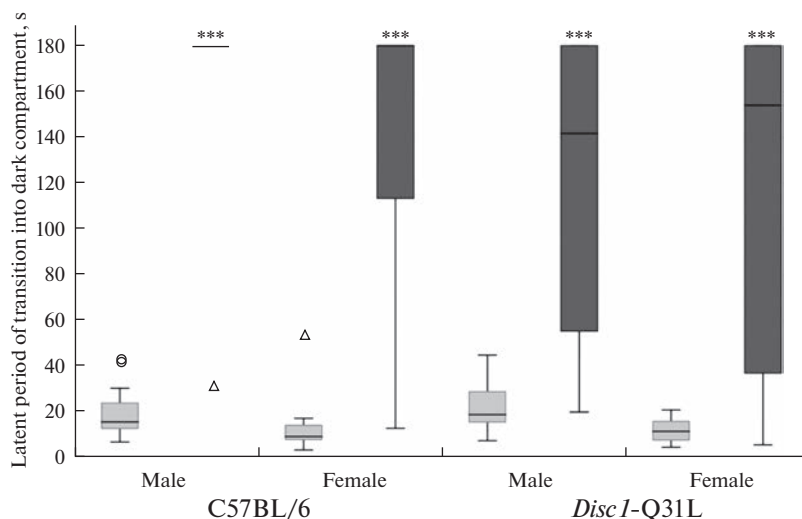


Рис. 1. Выработка условной реакции пассивного избегания у самцов и самок мышей линий *Disc1-Q31L* и *C57BL/6*. Светлые прямоугольники – латентный период перехода в темный отсек в день обучения, темные – латентный период перехода в темный отсек при тестировании через 24 ч после обучения. Показаны медиана, межквартильный размах (прямоугольники) – от первого до третьего квартиля, максимальное и минимальное значение данных в пределах $1.5 \times \text{IQR}$ (усы); точки данных за пределами прямоугольников – выбросы (○) и экстремумы (△). *** – $p < 0.001$ по сравнению с днем обучения.

Примечание: 11 из 12 самцов *C57BL/6* показали максимальное время латентного периода перехода, и только 1 перешел на 30.8-й с, из-за чего данный метод анализа рассматривает эту точку как экстремум, не учитывая ее в расчетах медианы, межквартильного размаха и усов, поэтому на графике все эти данные находятся в одной точке (180 с).

установки значения латентного периода перехода достоверно отличались от данных в день выработки рефлекса ($p < 0.05$), но были несколько ниже, чем в начале процедуры угашения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Способность выявлять угрозы в окружающем мире и целенаправленно реагировать на них имеет решающее значение для адаптации организма. Эта адаптивная функция связана с возможностью быстрого и постоянного приобретения ассоциаций между нейтральными стимулами, включая контекст, и негативным событием. Нарушения данного показателя встречаются при многих психопатологиях, включая ПТСР [12, 13]. Мутация *Disc1-Q31L* приводила к нарушению динамики процесса угашения как у самцов, так и у самок, вплоть до полного его отсутствия за период тестирования у последних.

Как говорилось ранее, женщины более склонны к развитию депрессии, тревожного расстройства и, по некоторым данным, ПТСР [18, 19]. Поэтому задержка угашения у самок WT и отсутствие угашения у самок *Disc1-Q31L* свидетельствуют в поддержку этой гипотезы и согласуются с более ранними работами на модельных животных [14, 15]. Показано также, что у самок существенно снижена способность дифференцировать сигналы, свидетельствующие об опасности или безопасности контекста, что может вызывать наблюдаемые межполовые различия в угашении [20].

Кроме того, у мышей *Disc1*-Q31L задержка угашения может быть признаком наличия расстройства, подобного ПТСР. Свидетельством тому служат данные, указывающие на роль белка DISC1 в регуляции фосфодиэстеразы PDE4B, которая принимает участие в процессах, связанных с памятью о страхе [10, 21]. Биохимический анализ показал, что мутация *Disc1*-Q31L приводит к снижению активности PDE4B, что может оказывать влияние на увеличение периода угашения памяти о страхе у самцов и отсутствие его у самок [11].

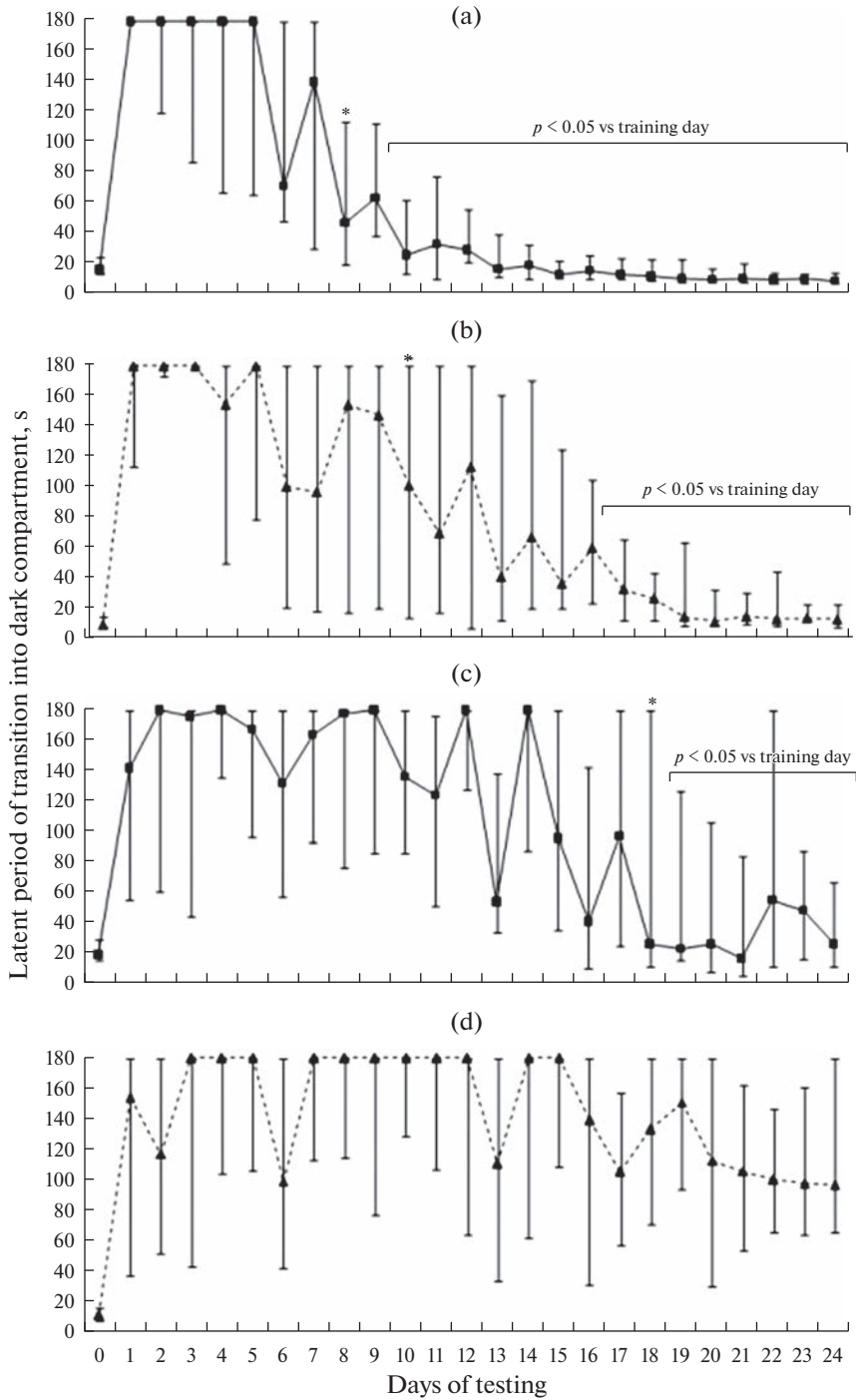
Более того, по литературным данным, мутация *Disc1*-Q31L вызывает истощение основных нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина и норадреналина), что хорошо согласуется с моноаминергической теорией депрессии [22]. В то же время есть данные о том, что при посттравматическом стрессовом расстройстве у людей наблюдается дефицит гедонистической способности или способности к вознаграждению. Такие нарушения, как предполагают, связаны с нарушением дофаминергической нейротрансмиссии. В поддержку этой гипотезы выступает то, что посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с боевыми действиями, чувствительно к лечению психостимуляторами, которые усиливают дофаминергический сигналинг [22]. Так, можно предположить, что у мышей с мутацией *Disc1*-Q31L происходит пересечение путей, вызывающих депрессивноподобное поведение и процессы памяти о страхе.

Обращает на себя внимание тот факт, что у самцов мышей с другой точечной мутацией в том же втором экзоне гена *Disc1* (*Disc1*-L100P), характеризующихся шизофреноподобным фенотипом, показано более раннее угашение памяти о страхе [23], тогда как для мышей с мутацией *Disc1*-Q31L выявленное в работе более позднее угашение условнорефлекторного избегания в большей степени связано с депрессивноподобным фенотипом, признаками ПТСР-подобного состояния и предрасположенностью к развитию эмоционально-стрессовых расстройств.

В недавнем исследовании показано, что поведенческие особенности мышей *Disc1*-Q31L могут быть связаны с повышенной плотностью нейронов в латеральной и медиальной хабенуле [7]. В данной работе также отмечалась задержка угашения памяти о страхе у гомозиготных *Disc1*-Q31L мышей, но имелись некоторые отличия. Так, мутантные мыши к концу эксперимента (20-й день тестирования) не достигали полного угашения, при этом латентное время перехода у самок отличалось от WT, достигших этого показателя, в меньшей степени, чем у самцов. Тогда как в нашей работе показано полное угашение условнорефлекторного избегания у самцов *Disc1*-Q31L на 19-й день тестирования и отсутствие даже начала угашения у самок. Эти различия объясняются иными условиями проведения эксперимента, в частности, применением в нашей работе большей силы тока в день обучения. Следует отметить, что дикий тип показывал очень близкие результаты по дням угашения, не отличаясь из-за разницы в условиях, из чего можно заключить, что мыши линии *Disc1*-Q31L и C57BL/6 обладают разными уровнями чувствительности к стрессогенным стимулам.

Хабенула играет важную роль в модификации моноаминовой передачи сигналов, поведенческих реакций на стресс и вовлечена в патогенез психопатологий. Снижение ее объема и повышение активности связано с этиологией депрессии, в

Рис. 2. Половые и межлинейные различия угашения условной реакции пассивного избегания у мышей линий *Disc1*-Q31L и C57BL/6: (a) – самцы C57BL/6; (b) – самки C57BL/6; (c) – самцы *Disc1*-Q31L; (d) – самки *Disc1*-Q31L. Показаны медиана и межквартильный размах (усы). * – $p < 0.05$ по сравнению с первым днем тестирования (показано только начало угашения – то есть первый такой день); также показаны дни полного угашения условной реакции пассивного избегания ($p > 0.05$ по сравнению с днем обучения).



особенности у женщин, а также у пациентов с биполярным расстройством [24]. В то же время у пациентов с ПТСР не было показано морфологических изменений хабенулы [25]. С другой стороны, однократное воздействие острых стрессоров, таких как неизбежный электрошок крыс, значительно увеличивает величину долговременной потенциации в латеральной хабенуле [26]. Таким образом, в патогенезе ПТСР могут принимать участие физиологические, а не морфологические изменения в хабенуле.

В экспрессию условнорефлекторного страха вовлечены и другие мозговые структуры — у самок преимущественно базолатеральная миндалина, у самцов гиппокамп, а в его торможение — медиальная префронтальная кора, функционирование которой имеет половые различия, приводящие к более слабому подавлению реакции страха у самок [27, 28]. Поскольку ген *Disc1* играет большую роль в нейро-развитии, то аномалии развития мозга могут вызывать спектр поведенческих нарушений, в том числе в угашении условнорефлекторной реакции страха [10, 29]. На сегодняшний день показано снижение объема мозга и количества корковых нейронов у мышей *Disc1-Q31L*, однако этих данных недостаточно для однозначной интерпретации [11, 29].

Таким образом, в данной работе показано вовлечение мутации Q31L в гене *Disc1* в процессы реконсолидации памяти, которые пересекаются с процессами, вовлеченными в патогенез ПТСР и депрессии.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. и “Правилами лабораторной практики”, утвержденными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (№ 708н г. от 23.08.2010).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.И.Д. — планирование эксперимента, сбор данных, Н.Д.Ч., К.В.С. — обработка данных, написание статьи, А.В.К., Т.Г.А. — обсуждение результатов и редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Malhi GS, Mann JJ* (2018) Depression. *Lancet* 392: 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
2. *Pu S, Setoyama S, Noda T* (2017) Association between cognitive deficits and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Sci Rep* 7: 11637. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12142-8>
3. *Castelpietra G, Knudsen AKS, Agardh EE, Armocida B, Beghi M, Iburg KM, Logroscino G, Ma R, Starace F, Steel N, Addolorato G, Andrei CL, Andrei T, Ayuso-Mateos JL, Banach M, Bärnighausen TW, Barone-Adesi F, Bhagavathula AS, Carvalho F, Carvalho M, Chandan JS, Chattu VK, Couto RAS, Cruz-Martins N, Dargan PI, Deuba K, da Silva DD, Fagbamigbe AF, Fernandes E, Ferrara P, Fischer F, Gaal PA, Gialluisi A, Haagsma JA, Haro JM, Hasan MT, Hasan SS, Hostiuc S, Iacoviello L, Iavicoli I, Jamshidi E, Jonas JB, Joo T, Jozwiak JJ, Katikireddi SV, Kauppila JH, Khan MAB, Kisa A, Kisa S, Kivimäki M, Koly KN, Koyanagi A, Kumar M, Lallukka T, Langguth B, Led-*

- da C, Lee PH, Lega I, Linehan C, Loureiro JA, Madureira-Carvalho AM, Martinez-Raga J, Mathur MR, McGrath JJ, Mechili EA, Mentis A-FA, Mestrovic T, Miazgowski B, Mirica A, Mirjello A, Moazen B, Mohammed S, Mulita F, Nagel G, Negoi I, Negoi RI, Nwatah VE, Padron-Monedero A, Panda-Jonas S, Pardhan S, Pasovic M, Patel J, Petcu I-R, Pinheiro M, Pollok RCG, Postma MJ, Rawaf DL, Rawaf S, Romero-Rodríguez E, Ronfani L, Sagoe D, Sanmarchi F, Schaub MP, Sharew NT, Shiri R, Shokraneh F, Stgfusdottir ID, Silva JP, Silva R, Socea B, Szócska M, Tabarés-Seisdedos R, Torrado M, Tovani-Palone MR, Vasankari TJ, Veroux M, Viner RM, Werddecker A, Winkler AS, Hay SI, Ferrari AJ, Naghavi M, Allebeck P, Monasta L (2022) The burden of mental disorders, substance use disorders and self-harm among young people in Europe, 1990–2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Reg Heal – Eur* 16: 100341.
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100341>
4. Willner P (1984) The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 83: 1–16.
<https://doi.org/10.1007/BF00427414>
 5. Becker M, Pinhasov A, Ornoy A (2021) Animal Models of Depression: What Can They Teach Us about the Human Disease? *Diagnostics* 11: 123.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11010123>
 6. Song J, Kim Y (2021) Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther* 27: 633–642.
<https://doi.org/10.1111/cns.13622>
 7. Serykh A, Khrapova MV, Dubrovina NI, Petrova ES, Mikhnevich N, Starostina MV, Amstislavskaya TG, Lipina TV (2020) The increased density of the habenular neurons, high impulsivity, aggression and resistant fear memory in *Disc1-Q31L* genetic mouse model of depression. *Behav Brain Res* 392: 112693.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112693>
 8. Roley ME, Claycomb MA, Contractor AA, Dranger P, Armour C, Elhai JD (2015) The relationship between rumination, PTSD, and depression symptoms. *J Affect Disord* 180: 116–121.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.006>
 9. Tomoda T, Sumitomo A, Jaaro-Peled H, Sawa A (2016) Utility and validity of *DISC1* mouse models in biological psychiatry. *Neuroscience* 321: 99–107.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.061>
 10. Lipina TV, Roder JC (2014) Disrupted-In-Schizophrenia-1 (*DISC1*) interactome and mental disorders: Impact of mouse models. *Neurosci Biobehav Rev* 45: 271–294.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.001>
 11. Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y, Kaneda H, Shiroishi T, Houslay MD, Henkelman RM, Sled JG, Gondo Y, Porteous DJ, Roder JCC (2007) Behavioral Phenotypes of *Disc1* Missense Mutations in Mice. *Neuron* 54: 387–402.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.04.015>
 12. Bouton ME, Maren S, McNally GP (2021) Behavioral and neurobiological mechanisms of pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiol Rev* 101: 611–681.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2020>
 13. Bentefour Y, Bennis M, Garcia R, M'hamed SB (2015) Effects of paroxetine on PTSD-like symptoms in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 232: 2303–2312.
<https://doi.org/10.1007/s00213-014-3861-2>
 14. Colom-Lapetina J, Li AJ, Pelegrina-Perez TC, Shansky RM (2019) Behavioral Diversity Across Classic Rodent Models Is Sex-Dependent. *Front Behav Neurosci* 13: 45.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00045>
 15. Velasco ER, Florido A, Milad MR, Andero R (2019) Sex differences in fear extinction. *Neurosci Biobehav Rev* 103: 81–108.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.020>
 16. Petrova E, Gromova A, Anisimenko M, Ruban L, Egorova S, Petrovskaya I, Amstislavskaya T, Lipina T (2018) Maintenance of Genetically Modified Mouse Lines: Input to the Development of Bio-Collections In Russia. *Lab Anim Sci Res* 1.
<https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-01>
 17. Dubrovina NI, Khrapova MV, Lipina TV (2018) Characteristics of the Formation of Memories Relating to Fear in Mice with Depression- and Schizophrenia-Like Phenotypes: Effects of Gender and Age. *Neurosci Behav Physiol* 48: 488–495.
<https://doi.org/10.1007/s11055-018-0590-8>
 18. Gobinath AR, Mahmoud R, Galea LAM (2015) Influence of sex and stress exposure across the lifespan on endophenotypes of depression: focus on behavior, glucocorticoids, and hippocampus. *Front Neurosci* 8.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00420>
 19. Bangasser DA, Valentino RJ (2014) Sex differences in stress-related psychiatric disorders: Neurobiological perspectives. *Front Neuroendocrinol* 35: 303–319.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>

20. Greiner EM, Müller I, Norris MR, Ng KH, Sangha S (2019) Sex differences in fear regulation and reward-seeking behaviors in a fear-safety-reward discrimination task. *Behav Brain Res* 368: 111903.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111903>
21. McGirr A, Lipina TV, Mun H-S, Georgiou J, Al-Amri AH, Ng E, Zhai D, Elliott C, Cameron RT, Mullins JG, Liu F, Baillie GS, Clapcote SJ, Roder JC (2016) Specific Inhibition of Phosphodiesterase-4B Results in Anxiolysis and Facilitates Memory Acquisition. *Neuropsychopharmacology* 41: 1080–1092.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.240>
22. Lipina TV, Fletcher PJ, Lee FH, Wong AH, Roder JC (2013) Disrupted-In-Schizophrenia-1 Gln31Leu Polymorphism Results in Social Anhedonia Associated with Monoaminergic Imbalance and Reduction of CREB and β -arrestin-1,2 in the Nucleus Accumbens in a Mouse Model of Depression. *Neuropsychopharmacology* 38: 423–436.
<https://doi.org/10.1038/npp.2012.197>
23. Чижова НИ, Смирнова КВ, Дубровина НИ, Липина ТВ (2023) Половые и линейные различия у мышей DISC1-L100P и C57BL/6 в угашении условной реакции пассивного избегания. *Журн высш нервн деятельн им ИП Павлова* 73: 425–432. [Chizhova ND, Smirnova KV, Dubrovina NI, Lipina TV (2023) Sex and linear differences in DISC1-L100P and C57BL/6 mice in the extinction of the conditioned passive avoidance response. *J Higher Nerve Activity IP Pavlova* 73: 425–432. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S004446772303005X>
24. Savitz JB, Nugent AC, Bogers W, Roiser JP, Bain EE, Neumeister A, Zarate CA, Manji HK, Cannon DM, Marrett S, Henn F, Charney DS, Drevets WC (2011) Habenula Volume in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 69: 336–343.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.027>
25. Savitz JB, Bonne O, Nugent AC, Vythilingam M, Bogers W, Charney DS, Drevets WC (2011) Habenula volume in post-traumatic stress disorder measured with high-resolution MRI. *Biol Mood Anxiety Disord* 1: 7.
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-7>
26. Park H, Rhee J, Park K, Han J-S, Malinow R, Chung C (2017) Exposure to Stressors Facilitates Long-Term Synaptic Potentiation in the Lateral Habenula. *J Neurosci* 37: 6021–6030.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2281-16.2017>
27. Day HLL, Stevenson CW (2020) The neurobiological basis of sex differences in learned fear and its inhibition. *Eur J Neurosci* 52: 2466–2486.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14602>
28. Marek R, Xu L, Sullivan RKP, Sah P (2018) Excitatory connections between the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex show a role for the prelimbic cortex in fear extinction. *Nat Neurosci* 21: 654–658.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0137-x>
29. Lee FHF, Fadel MP, Preston-Maher K, Cordes SP, Clapcote SJ, Price DJ, Roder JC, Wong AHC (2011) Disc1 Point Mutations in Mice Affect Development of the Cerebral Cortex. *J Neurosci* 31: 3197–3206.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4219-10.2011>

Peculiarities of Fear Memory Disturbance in Male and Female *Disc1*-Q31L Mice

N. D. Chizhova^{a, b, *}, K. V. Smirnova^{a, b, **}, N. I. Dubrovina^a,
A. V. Kalueff^{a, c, d, e, f}, and T. G. Amstislavskaya^{a, c}

^aScientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

^bInstitute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

^cNovosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

^dSirius University of Science and Technology, Sochi, Russia

^eSt. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^fUral Federal University, Yekaterinburg, Russia

*e-mail: chnadezhda1995@gmail.com

**e-mail: vedelina@mail.ru

Depressive disorder is the most common psychopathology that can coexist with other mental illnesses such as post-traumatic stress disorder. It has been shown that there are gender differences in susceptibility to these psychopathologies. Mice of the mutant strain *Disc1*-Q31L are characterized by depressive-like behavior and disruption of the

molecular pathways involved in the processes associated with fear memory. Gender and interstrain differences in the processes of learning and extinction of the conditioned response of passive avoidance were studied in male and female *Disc1*-Q31L mice and control C57BL/6 mice. It was shown that male and female mice of both strains learned equally well the conditioned response of passive avoidance, but differed in fear memory extinction, the ability to form a new safety memory trace in the previously dangerous dark compartment of the setup. However, there was a deficit in the extinction of the conditioned response of passive avoidance in C57BL/6 females compared to males, as well as interstrain differences in the dynamics of extinction in both females and males. *Disc1*-Q31L males reached full extinction later than C57BL/6 males, while *Disc1*-Q31L females did not exhibit extinction during the 24 days of the test. Thus, this work shows the interaction of the effect of gender and the *Disc1*-Q31L mutation on the processes of fear memory extinction.

Keywords: extinction, fear, passive avoidance, sex differences, depression, *Disc1*-Q31L mice, C57BL/6 mice