

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.9

Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.

Неонатальное действие ингибитора дипептидилпептидазы-IV дипротина А нарушает сенсомоторную реактивность и кратковременное привыкание у взрослых крыс

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Введение. Нарушения функционирования дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV, EC 3.4.14.5) ассоциируются с развитием тревожных, аффективных и когнитивных расстройств у млекопитающих. Ранее мы показали, что ингибиторы ДПП-IV разной химической природы, в условиях их введения в неонатальном периоде, вызывают у взрослых крыс тревожно-депрессивные расстройства и нарушение обучения в тесте условного рефлекса активного избегания. Такие нарушения могут сопровождаться развитием психотического компонента в поведении. Однако данных о наличии этого компонента у крыс на модели тревожно-депрессивного состояния, индуцированного неонатальным действием ингибиторов ДПП-IV, в настоящее время нет. Нарушения обучения на данной модели исследованы недостаточно. Эффективным инструментом в изучении этих нейрофизиологических характеристик является оценка показателей реакции вздрагивания в ответ на акустический стимул – изменение ее амплитуды, сенсомоторного входа и кратковременного привыкания к действию повторных раздражителей, отражающего процесс неассоциативного обучения.

Цель работы состояла в оценке сенсомоторной реактивности и привыкания по показателям акустического стартл-ответа (АСО), а также двигательной активности, уровня тревожности и выраженности депрессивно-подобного поведения у крыс, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А.

Методика. Крысам в постнатальные дни 5–18 внутрибрюшинно вводили дипротин А (2 мг/кг) или физиологический раствор. В возрасте 2 мес. оценивали изменения поведения: локомоторную и исследовательскую активность в тесте «Открытое поле», уровень тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», депрессивно-подобное поведение в тесте «Принудительное плавание», а также показатели акустического стартл-рефлекса – амплитуду и латентность АСО, состояние сенсомоторного входа по величине предстимульного торможения (ПСТ) и привыкание к повторяющемуся сверхпороговому звуковому стимулу.

Результаты. У взрослых крыс двухмесячного возраста, подвергнутых неонатальному воздействию дипротина А, были выявлены признаки депрессивно-подобного поведения по увеличению длительности пассивного плавания. Эти крысы демонстрировали уменьшение ПСТ, ухудшение кратковременного привыкания и снижение исследовательской активности. Уровень тревожности, амплитуда и латентность АСО не отличались от показателей контрольной группы.

Заключение. Результаты свидетельствуют о появлении психотического компонента в поведении и нарушении неассоциативного обучения у взрослых крыс, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А.

Ключевые слова: крысы; ингибитор дипептидилпептидазы IV дипротин А; акустический стартл-ответ; кратковременное привыкание; предстимульное торможение

Для цитирования: Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Неонатальное действие ингибитора дипептидилпептидазы-IV дипротина А нарушает сенсомоторную реактивность и кратковременное привыкание у взрослых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 12-23.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.12-23

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Н.А. Крупина, Н.Н. Хлебникова; сбор материала – Н.Н. Хлебникова, Н.А. Крупина; статистическая обработка материала – Н.Н. Хлебникова, Н.А. Крупина; подготовка иллюстративного материала – Н.Н. Хлебникова; написание текста – Н.Н. Хлебникова; редактирование – Н.А. Крупина. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Хлебникова Надежда Николаевна, e-mail: nanikh@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2025–2027 годы «Патофизиологические механизмы развития хронической боли, эпилептогенеза, эмоциональных и когнитивных расстройств и новые возможности их патогенетической терапии» (регистрационный номер: FGFU-2025-0012).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.02.2026

Принята к печати 03.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Khlebnikova N.N., Krupina N.A.**The neonatal effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor diprotin A disrupts sensorimotor reactivity and short-term habituation in adult rats**

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya st. 8, Moscow 125315, Russia

Introduction. Impaired function of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5) is associated with the development of anxiety, affective, and cognitive disorders in mammals. We have previously shown that action of DPP-IV inhibitors of various chemical structures, when administered in the neonatal period, causes anxiety-depressive-like disorders and impaired learning in the conditioned active avoidance reflex test in adult rats. A psychotic component in behavior may develop in conjunction with such violations. Nevertheless, no information is currently available regarding this component in rats in a model of anxiety-depressive-like state induced by rat exposure to DPP-IV inhibitors in the early postnatal period. Learning impairments in this model have not been adequately studied. The evaluation of the startle response to an acoustic stimulus – changing in its amplitude, the sensorimotor gate, and short-term habituation to the action of repeated stimuli, reflecting the process of non-associative learning – is a useful tool for researching these neurophysiological traits.

The aim of the study was to assess sensorimotor reactivity and habituation in adult rats exposed to the neonatal action of the DPP-IV inhibitor diprotin A based on the acoustic startle response (ASR), as well as motor activity, anxiety level, and severity of depressive-like behavior.

Methods. On postnatal days 5 – 18, rat pups received intraperitoneal injections of either saline or diprotin A (2 mg/kg). Acoustic startle reflex parameters (ASR amplitude and latency), sensorimotor gate based on prepulse inhibition (PPI) magnitude, locomotor and exploratory activity in the open field test, anxiety level in the elevated plus maze test, depressive-like behavior in the forced swim test, and habituation to a repeated overthreshold acoustic stimulus were all evaluated in rats at two months of age.

Results: The time of passive swimming increased in two-month-old adult rats exposed to neonatal diprotin A, indicating depressive-like behavior. These rats showed reduced PPI, diminished short-term habituation, and lower exploratory activity. ASR amplitude, latency, and anxiety levels did not differ from those of the control group.

Conclusion. The findings show that adult rats subjected to neonatal exposure to the DPP-IV inhibitor diprotin A developed a psychotic component in their behavior and had impaired non-associative learning.

Keywords: rats; dipeptidyl peptidase IV inhibitor diprotin A; acoustic startle response; short-term habituation; prepulse inhibition

For citation: Khlebnikova N.N., Krupina N.A. The neonatal effect of dipeptidyl peptidase-iv inhibitor diprotin a disrupts sensorimotor reactivity and short-term habituation in adult rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 12-23. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.12-23

Author's contribution: concept and design of the study – Krupina N.A., Khlebnikova N.N., collection of material – Khlebnikova N.N., Krupina N.A., statistical processing – Khlebnikova N.N., Krupina N.A., preparation of illustrative material – Khlebnikova N.N., writing the text – Khlebnikova N.N., editing the text – Krupina N.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Krupina N.A., Khlebnikova N.N.

For correspondence: *Khlebnikova Nadezhda N.*, e-mail: nanikh@yandex.ru

Information about the authors:Khlebnikova N.N.: <https://orcid.org/0000-0002-0245-305X>Krupina N.A.: <https://orcid.org/0000-0002-2462-899X>

Financing. The study was completed as part of the Russian Federation's Ministry of Education and Science's 2025–2027 state assignment «Pathophysiological mechanisms underlying the emergence of chronic pain, epileptogenesis, emotional and cognitive disorders, and new options for their pathogenetic therapy» (registration number: FGFU-2025-0012).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 06.02.2026

Accepted 03.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Ранние этапы онтогенеза имеют решающее значение для развития центральной нервной системы (ЦНС) и психического здоровья. В этот критический период мозг проявляет повышенную чувствительность к воздействиям окружающей среды, которые могут формировать траекторию неврологического развития и соответствующие ей особенности эмоционально-мотивационной сферы, когнитивной деятельности и поведения индивида [1]. Неблагоприятный детский опыт связан с проблемами психического здоровья в более позднем возрасте [2]. У подростков и взрослых людей могут возникать депрессивные состояния, повышенная тревожность, психозоподобные расстройства, нарушения обучения и памяти [3].

В генез ментальных расстройств вовлечены гемокины и пептиды, многие из которых являются субстратами дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV; EC 3.4.14.5) – сериновой протеазы, широко экспрессирующейся на мембранах различных клеток, включая эпителиальные клетки сосудов, иммунные клетки, в том числе резидентные макрофаги мозга (микроглию), нейроны и астроциты [4]. Некоторые нейропептиды-субстраты ДПП-IV опосредуют проявления эмоционального поведения [5], а снижение содержания этих нейропептидов в мозге под действием фермента может изменять реакции организма на действие внешних факторов [6].

Предположение о вовлеченности ДПП-IV в развитие неврологических и психических расстройств подтверждается клиническими данными, несмотря на то что они противоречивы. Было обнаружено, что содержание ДПП-IV в сыворотке крови значительно повышено у взрослых пациентов с паническим расстройством [7] и у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [8]. Повышенная активность ДПП-IV в плазме крови отрицательно коррелировала с уровнем одного из ее субстратов – нейропептида Y (NPY) и положительно – с выраженностью симптомов депрессии у людей среднего и пожилого возраста [9]. Однако в когорте взрослых пациентов с униполярной депрессией активность ДПП-IV в плазме была снижена [10]. У детей с расстройствами аутистического спектра уровень сывороточной ДПП-IV также был ниже, чем в контрольной группе, и положительно коррелировал с показателями шкалы оценки детского аутизма [11], а у детей с селективным мутизмом и социальным тревожным расстройством более выраженная тревожность коррелировала со сниженным уровнем ДПП-IV в крови [12].

В настоящее время выявлен нейропротективный потенциал ингибиторов ДПП-IV – глиптинов, открывающий перспективы решения проблем в когнитивной сфе-

ре у больных диабетом [13, 14]. Улучшение когнитивных функций на фоне приема ингибиторов ДПП-IV наблюдается и при других заболеваниях. В клинике эти ингибиторы рассматриваются как перспективные препараты в профилактике развития и прогрессирования болезни Альцгеймера, сосудистых деменций и постинсультных когнитивных дисфункций [15, 16].

В экспериментах на животных глиптины улучшают когнитивные функции грызунов при моделировании не только сахарного диабета и ожирения [17], но и умеренной черепно-мозговой травмы [18] и нейродегенеративных заболеваний [19]. В модельных экспериментах с инактивацией гена, кодирующего ДПП-IV, у мышей выявлено антидепрессантоподобное поведение и гиперактивный фенотип [20]. В другом исследовании мыши, дефицитные по гену, кодирующему ДПП-IV, демонстрировали анксиолитикоподобное поведение и снижение реакции на стресс [21]. В наших работах выявлено повышение активности ДПП-IV в структурах мозга крыс с экспериментальным депрессивно-подобным состоянием, индуцированным стрессом принудительного плавания или действием пронеуротоксина МФТП [22, 23]. Ингибиторы ДПП-IV глиптины смягчали проявления депрессивно-подобных симптомов, вызванных воздействием хронического мягкого стресса у взрослых крыс [24] и подвешиванием за хвост у мышей [25], снижали социальный страх и предотвращали развитие сопутствующей депрессии на модели социального тревожного расстройства у мышей [26, 27], подавляли депрессивно-подобное поведение и снижали тревожность у мышей с синдромом отмены морфина [28]. В основе таких эффектов может лежать предотвращение расщепления субстратов ДПП-IV, модулирующих активность ЦНС [6, 29].

Эффекты ингибиторов ДПП-IV на поведение зависят от возраста крыс, подвергаемых их действию. Трансляционные исследования на животных, в том числе с использованием инвазивного подхода, могут способствовать выявлению путей и механизмов, лежащих в основе изменений, вызванных условиями раннего периода жизни [30].

В наших исследованиях было показано, что неонатальное действие ингибиторов ДПП-IV – метионил-2S-цианопирролидина [31], дипротина А и ситаглиптина [32] – индуцирует развитие длительных эмоционально-мотивационных нарушений у крыс в подростковом и взрослом возрасте: повышение уровня тревожности, развитие депрессивно-подобного поведения и рост стресс-провоцируемой агрессивности. Неонатальное действие дипротина А приводило к нарушению обучения в тесте условного рефлекса активного избегания [33]. В структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состо-

янием, вызванным неонатальным действием этого ингибитора ДПП-IV, обнаружено повышение активности этой пептидазы [34] и экспрессии гена, кодирующего данный белок [35]. Результаты свидетельствовали о том, что ингибирование фермента ДПП-IV в чувствительном к внешним воздействиям раннем постнатальном периоде, когда происходит становление активности ДПП-IV [36], позднее приводит к стойким нарушениям поведения по типу усиления тревоги и депрессии, механизмы развития которых остаются неясными.

Можно полагать, что синдром нарушений поведения, индуцированных действием ингибиторов ДПП-IV, включает и психотическую симптоматику, для выявления которой принято использовать оценки реакции вздрагивания (иначе – реакции испуга) в ответ на сильный сверхпороговый звуковой раздражитель (акустический стартл-рефлекс) – амплитуду акустического стартл-ответа (АСО) и предстимульное торможение (ПСТ), представляющее собой подавление двигательной реакции сенсорным событием, что приводит к уменьшению амплитуды АСО, если ответу на сильный раздражитель предшествует предъявление подпорогового сигнала [37–39]. ПСТ характеризует состояние сенсомоторного входа, а дефицит ПСТ свидетельствует о нарушениях в обработке информации и дефектах тормозной функции, что характерно для эндофенотипа шизофрении [40]. Оценку ПСТ используют для валидации моделей психотических расстройств [41]. По показателям АСО в условиях многократного предъявления сильного раздражителя также можно судить о нарушении когнитивных функций, для чего обычно используют оценку привыкания как формы неассоциативного обучения [42]. Данных об изменении этих показателей у крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, индуцированным неонатальным действием ингибиторов ДПП-IV, в настоящее время нет.

Цель данной работы состояла в оценке сенсомоторной реактивности и привыкания по показателям акустического стартл-ответа, а также двигательной активности, уровня тревожности и выраженности депрессивно-подобного поведения у крыс, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А.

Методика

Животные

Исследование выполнено на крысах-самцах Вистар ($n = 34$), рожденных и выращенных в виварии ФГБНУ «НИИОПП» (регистрационный номер в системе «Меркурий» RU1487336). Беременных и лактирую-

щих самок, а в дальнейшем их потомков, составивших контрольные и опытные группы, содержали в условиях контролируемой комнатной температуры и влажности (20–22 °С, 40–50%) при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище (сбалансированный гранулированный корм для грызунов, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия). Все эксперименты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016, и «Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными», ГОСТ 33215-2014, 33216-2014. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом при ФГБНУ «НИИОПП» (протоколы № 1 от 21.01.2025 и № 3 от 10.06.2025).

Моделирование экспериментального тревожно-депрессивного состояния

На следующий день после рождения (постнатальный день 1, ПНД 1) крысят перераспределяли между кормящими самками таким образом, чтобы с каждой самкой оставалось по 5–6 детенышей мужского пола из разных пометов, родившихся в один и тот же день. Сформированные таким образом пометы случайным образом делили на две группы. Крысятам опытной группы ежедневно в ПНД 5–18 внутривентриально вводили свежеприготовленный раствор конкурентного ингибитора ДПП-IV дипротина А (H-Phe-Pro-Phe-OH, 2 мг/кг, 0,1 мл на 10 г веса) (группа Д, $n = 21$); для приготовления использовали физиологический раствор (ФР). Доза дипротина А соответствовала примерно половине максимальной суточной дозы глиптинов (в частности, ситаглиптина) для человека, составляющей 100 мг/сут, с учётом межвидового коэффициента пересчёта [43]. Животным контрольной группы по той же схеме вводили ФР ($n = 13$). В ПНД 28 молодых крыс отсаживали от самок в новые клетки (57×37×19 см). В ПНД 56 проводили тестирование поведения животных с использованием общепринятых методик.

Тестирование поведения

Тесты проводили в дневное время с 10:00 до 17:00, чередуя клетки с животными опытной (дипротин А) и контрольной (ФР) групп для снижения влияния фактора суточной активности крыс. Оценку двигательной (горизонтальной) и исследовательской (вертикальной) активности проводили в автоматизированном тесте «Открытое поле» (аОП) (Opto-Varimex, Columbus Instruments, США). Оценку тревожно-подобного поведения проводили в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (видеосистема VideoMot2, TSE System, Германия) по следу-

ющим показателям: число заходов и время, проведенное в открытых и закрытых рукавах лабиринта; число и длительность вертикальных стоек, характеризующих исследовательскую активность животных; число эпизодов и суммарную длительность груминга, отражающих эмоциональное напряжение крыс. Оценку депрессивно-подобного поведения проводили в тесте «Принудительное плавание». Фиксировали длительность активного и пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и состояния иммобильности (отсутствие плавательных движений). Кроме того, оценивали латентный период иммобильности и вычисляли ритмологический индекс депрессивности (ИД), определяемый отношением числа коротких периодов иммобильности длительностью до 6 с к общему числу периодов активного плавания. Каждую крысу тестировали только один раз в день, интервал между тестами составлял не менее 24 ч. После тестирования каждого животного экспериментальную установку дезодорировали 70%-м спиртом и высушивали с помощью бумажных салфеток. Подробное описание использованных методик приведено в статье [32].

Оценку сенсомоторной реактивности и кратковременного привыкания по показателям реакции вздрагивания проводили с использованием модульной установки, сконфигурированной для одновременной регистрации акустического стартл-ответа (АСО) у двух крыс (Colbourn Instruments, USA). Тестирование проводили по протоколу комбинированной оценки кратковременного привыкания (неассоциативного обучения) и ПСТ в единой экспериментальной сессии в соответствии с методическими рекомендациями [44]. Животных фиксировали в пеналах (8×15 см) с решетчатым верхом и помещали на чувствительные к колебаниям платформы со встроенными пьезоэлектрическими акселерометрами. Платформы находились в свето- и звукоизолированной вентилируемой камере. После 5-минутного периода адаптации на фоне белого шума (70 дБ) последовательно предъявляли 121 сверхпороговый сигнал (120 дБ, 20 мс) с фиксированным интервалом 10 с. Далее без перерыва предъявляли 40 сигналов четырех типов: одиночный сверхпороговый стимул (120 дБ, 10 предъявлений) и три комбинации сигналов, когда сверхпороговому сигналу предшествовал подпороговый звуковой сигнал (предстимул) меньшего уровня – 73, 75 и 80 дБ (длительностью 20 мс каждый). Каждую комбинацию сигналов предъявляли по 10 раз. Интервал между предстимулом и стандартным сигналом составлял 100 мс. Интервалы между предъявлениями одиночного сверхпорогового сигнала и трех его комбинаций с предстимулом были псевдорандомизированы

(от 10 до 20 с) и составляли в среднем $15,9 \pm 0,4$ с. Время принудительной вентиляции камеры после каждой попытки составляло 7 с. Порядок предъявления сигналов исключал следование двух одинаковых сигналов друг за другом. Амплитуду АСО (пик реакции вздрагивания) для каждого животного определяли на микроЭВМ IBM PC/IT по максимальному напряжению, пропорциональному скорости смещения пьезоэлектрического акселерометра платформы в течение 200 мс после подачи сверхпорогового стимула, и выражали в условных граммах (усл. г). Латентность также рассчитывалась автоматически как время достижения максимальной амплитуды АСО (мс).

Рассчитывали среднюю величину базовой амплитуды АСО на 10 предъявлений стандартного сигнала A_{120} . Для оценки ПСТ эту величину принимали за 100%. Также рассчитывали среднюю величину амплитуды АСО на 10 предъявлений каждой из трех комбинаций модулирующего звукового сигнала уровня «х» со стандартным сигналом – A_x . Для расчета ПСТ использовали следующую формулу: $\text{ПСТ}\% = 100\% - A_x/A_{120} * 100\%$. Для каждого животного, и затем для группы, рассчитывали ПСТ_x для всех попыток одного типа. Затем рассчитывали средние величины $\text{ПСТ}_{\text{ср}}$ по трем комбинациям сигналов. Также рассчитывали среднюю величину латентного периода достижения базовой амплитуды АСО на 10 предъявлений сверхпорогового сигнала Лат_{120} .

О кратковременном привыкании судили по динамике снижения амплитуды АСО в сессии (121 сигнал, исключая сильно варьирующий АСО на первый сигнал). Для анализа данных ответы группировали в 12 блоков по 10 ответов в каждом. Для каждого животного рассчитывали среднюю величину амплитуды АСО на 120 предъявленных стандартных сигналов $A_{\text{ср}120}$, затем рассчитывали средние величины показателей по блокам в каждой группе – $A_{\text{ср}}(\text{блок } n)$, где n – номер блока. Оценивали динамику снижения $A_{\text{ср}}(\text{блок } n)$ от 1-го блока к последнему, рассчитывая относительное снижение амплитуды в каждом блоке по формуле $[A_{\text{ср}(\text{блок } n)} / A_{\text{ср}(\text{блок } 1)} * 100\%] - 100\%$. В соответствии с формулой отрицательные значения характеризуют выраженность относительного снижения амплитуды АСО, то есть выраженность привыкания, положительные значения или отсутствие статистически значимого относительного снижения амплитуды АСО свидетельствуют о нарушении привыкания.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили по алгоритму пакета программ Statistica for Windows, версия 13.5.0.17. В случае соответствия распределения данных нормальному закону (критерий Колмогорова-Смир-

нова) для сравнения средних значений двух независимых выборок применяли *t*-критерий Стьюдента. Для анализа динамики показателей применяли Repeated measures ANOVA с апостериорным сравнением средних значений в группах по LSD-критерию Фишера. Данные представляли в виде $M \pm S.E.M$. Если гипотезу о нормальном характере распределения данных отвергали, то для сравнения выборок использовали непараметрический *U*-тест Манна-Уитни (*M-U* тест), результаты представляли в виде медианы с первым и третьим квартилями – $Me (Q1; Q3)$. Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты

В возрасте 2 мес у крыс не было выявлено межгрупповых различий по весу животных (ФР – $210,0 \pm 2,0$ г; Д – $211,7 \pm 3,3$ г) и по показателям поведения в аОП: суммарная локомоторная активность за 10 мин наблюдения – $1284,7 \pm 185,4$ см и $997,8 \pm 169,5$ см ($p = 0,27$, *t*-критерий), исследовательская активность (число стоек за 10 мин) – $15,0 [12,0; 18,0]$ и $14,0 [2,0; 19,0]$ ($p = 0,23$, *M-U*) для групп Д и ФР соответственно. В течение сессии горизонтальная активность животных сходным образом снижалась в обеих группах (фактор «Минута тестирования»: $F(1, 32) = 1,22$, $p = 0,28$, Repeated Measures ANOVA) (рис. 1 А/А); межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости. Динамика снижения вертикальной активности имела аналогичный характер (результаты не приведены).

В тесте «Принудительное плавание» животные группы Д демонстрировали признаки депрессивно-подобного поведения: длительность пассивного плавания была больше, чем у крыс контрольной группы (рис. 1 Б/В), латентный период первого эпизода иммобильности в группе Д ($240,0 [129,0; 278,0]$ с) был снижен по сравнению со значениями показателя в группе ФР ($446,0 [295,0; 550,0]$ с; $p = 0,02$, *M-U* тест); а ИД – повышен ($0,8 [0,0; 1,8]$ и $0,3 [0,6; 0,7]$, соответственно; $p = 0,05$, *M-U* тест).

В тесте ПКЛ не было выявлено различий по общепринятому показателю тревожно-подобного поведения – предпочтению посещения открытых рукавов ПКЛ, однако животные группы Д демонстрировали сниженную исследовательскую активность (по показателям числа и длительности стоек, рис. 1 В/С и Г/Д) и повышенное эмоциональное напряжение, проявляющееся в увеличении средней длительности эпизодов груминга по сравнению с крысами ФР (рис. 1 Д/Е).

Анализ изменения амплитуды АСО на сверхпороговый стимул в процессе оценки привыкания выявил влияние фактора «Номер блока» ($F(10, 320) = 6,75$, $p < 0,0001$, Repeated Measures ANOVA) и взаимодействие факторов

«Номер блока» × «Группа» ($F(10, 320) = 1,893$, $p = 0,045$). Относительная амплитуда АСО в группе ФР снижалась, начиная с блока 7; снижение в группе Д не было статистически значимым (рис. 2 А/А). Относительное снижение АСО в блоке 7 у крыс группы ФР было более выражено, чем у крыс группы Д. Величины A_{cp120} в группах статистически значимо не различались [$F(1, 32) = 0,740$, $p = 0,396$] и составили $129,0 \pm 29,7$ в группе ФР, $173,2 \pm 35,9$ в группе Д.

В процессе оценки ПСТ A_{120} статистически значимо не различалась в опытной и контрольной группах ($153,7 \pm 35,6$ и $104,8 \pm 24,3$, соответственно, $p = 0,33$, *t*-тест Стьюдента) и снижалась в обеих группах при предъявлении предстимулов нарастающего уровня: $F(3, 96) = 20,27$, $p < 0,0001$, Repeated Measures ANOVA; взаимодействия факторов «Группа» × «Величина предстимула» не обнаружено: $F(3, 96) = 0,41$, $p = 0,74$. Средняя величина ПСТ в группе Д ($23,20 \pm 3,43\%$) была снижена по сравнению с контрольными значениями ($38,20 \pm 4,16\%$) ($p = 0,01$, *t*-тест Стьюдента). Величина ПСТ в обеих группах прямо зависела от уровня предстимульного сигнала: $F(2, 64) = 7,95$, $p = 0,0008$ (рис. 2 Б/В). ПСТ в группе Д было ниже, чем в группе ФР $F(1, 32) = 7,57$, $p = 0,01$. Взаимодействия факторов «Группа» × «Величина предстимула» не выявлено $F(2, 64) = 0,51$, $p = 0,60$.

Лат₁₂₀ в группах ФР и Д статистически значимо не различалась ($47,14 \pm 1,95$ мс и $47,60 \pm 2,92$ мс, соответственно). Не выявлено влияния факторов «Группа» ($F(1, 32) = 0,06$, $p = 0,80$) и «Величина предстимула» ($F(2, 64) = 1,74$, $p = 0,18$) на величину латентности АСО, также не обнаружено взаимодействия этих факторов ($F(2, 64) = 0,74$, $p = 0,48$).

Обсуждение

Молодые взрослые животные группы Д в возрасте 2 мес демонстрировали нарушения эмоционально-мотивационной деятельности (снижение исследовательской активности, увеличение времени пассивного плавания, эмоциональное напряжение), которые можно интерпретировать как признаки развития депрессивно-подобного состояния. Поведенческих коррелятов повышенной тревожности в тесте ПКЛ не было выявлено. Ранее в наших исследованиях было показано, что дипротин А в условиях его введения крысам в ПНД 5–18 в той же дозе, которую использовали в настоящей работе (2 мг/кг), вызывает развитие смешанного тревожно-депрессивного состояния у крыс в подростковом и взрослом возрасте [32]. Однако тревожно-подобное поведение проявлялось только на ранних этапах наблюдения, в возрасте 1 мес., тогда как

симптомы депрессии были выявлены в возрасте 1 мес. и сохранялись у взрослых крыс в возрасте 2 и 3 мес. Таким образом, в настоящей работе оценки уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения у крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А, согласуются с ранее полученными данными.

В настоящем исследовании впервые показано, что нарушения поведения у крыс после неонатального введения дипротина А сопровождаются дефицитом обучения (кратковременного привыкания) и ПСТ по показателям акустического стартл-рефлекса. При этом амплитуда и латентность АСО не отличаются от контрольных зна-

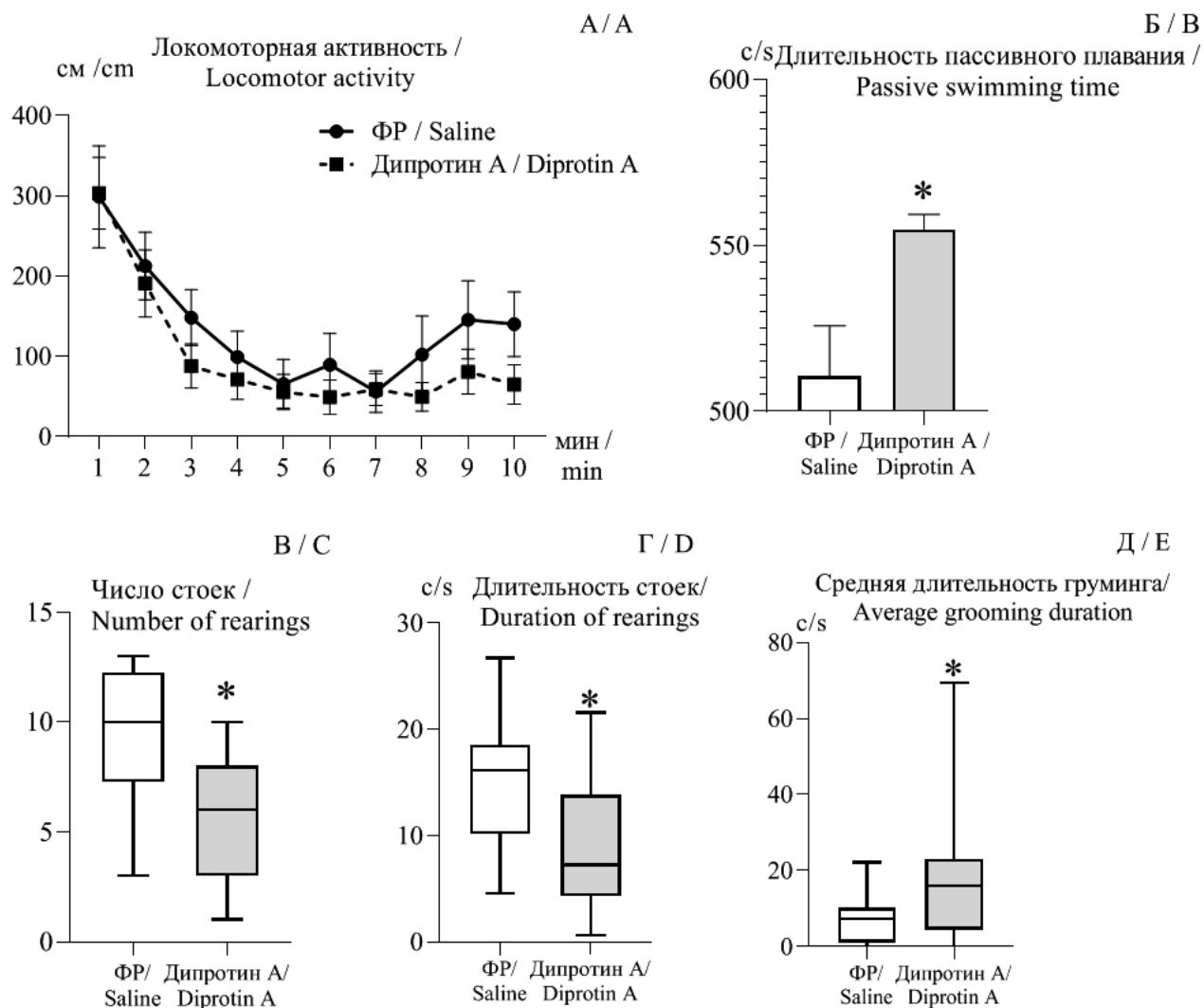


Рис. 1. Показатели поведенческой активности крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А, по сравнению с крысами, подвергнутыми неонатальному действию физиологического раствора (ФР).

А – горизонтальная двигательная (локомоторная) активность (см) в автоматизированном тесте «Открытое поле»; Б – длительность пассивного плавания (с) в тесте «Принудительное плавание»: * $p = 0,001$, t-тест Стьюдента; исследовательская активность в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»; В – число стоек, Г – суммарная длительность стоек (с); * $p < 0,03$, М-У тест; Д – средняя длительность эпизодов груминга (с) $p = 0,054$, М-У тест.

Fig. 1. Behavioral measures in rats exposed to the diprotin A in the early postnatal period compared to the rats exposed to saline.

А – horizontal motor (locomotor) activity (cm) in the automated open field test; Б – passive swimming time (s) in the forced swimming test: * $p = 0.001$, Student t-test; exploratory activity in the elevated plus maze test; В – number of rearing; Д – total rearing time, * $p < 0.03$, Mann-Whitney U-test; Е: average grooming time (s) $p = 0.054$, Mann-Whitney U-test.

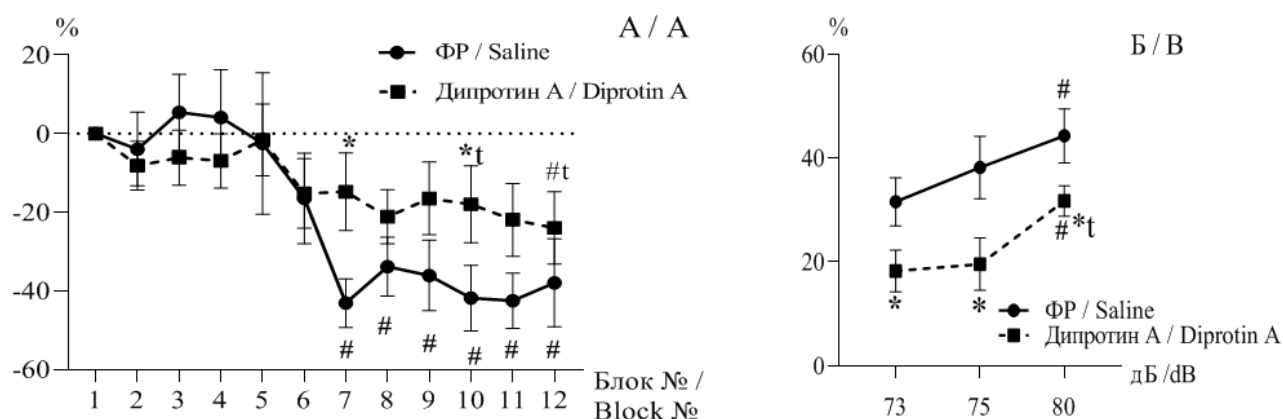


Рис. 2. Динамика привыкания в течение сессии (А) и изменение величины предстимульного торможения (ПСТ) в зависимости от уровня предстимульного сигнала (Б) по показателям акустического стартл-рефлекса у крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А или физиологического раствора.

А: по горизонтальной оси – номер блока; по вертикальной оси – изменение амплитуды АСО относительно блока 1 (%). # $p < 0,01$ и # $t p = 0,08$ по сравнению с величиной изменения амплитуды в блоке 2 в той же группе; * $p = 0,03$ и * $t p < 0,08$ по сравнению с амплитудой АСО в данном блоке в группе ФР (Repeated Measures ANOVA, *post hoc* LSD-тест).

Б: по горизонтальной оси – уровень предстимульного сигнала; по вертикальной оси – величина ПСТ (%). * $p \leq 0,05$, * $t p = 0,07$ по сравнению со значением в группе ФР при соответствующем уровне предстимула; # $p \leq 0,02$ по сравнению с ПСТ₇₃ в той же группе (Two-Way ANOVA, *post hoc* LSD-тест).

Fig. 2. Dynamics of within-session habituation in the acoustic startle reflex (A) and changes in the magnitude of prepulse inhibition (PPI) depending on the level of the prepulse signal (B) in rats exposed to the neonatal action of diprotin A or saline.

A: The horizontal axis: the block's number; the vertical axis: change in the acoustic startle response amplitude relative to the block 1 (%). # $p < 0.01$ and # $t p = 0.08$ compared to the value in block 2 in the same group; * $p = 0.03$ and * $t p < 0.08$ compared to the acoustic startle response amplitude in the respective block in the saline-treated group (Repeated Measures ANOVA followed by LSD test).

B: The horizontal axis: prepulse signal level; the vertical axis: PPI (%). * $p \leq 0.05$, * $t p = 0.07$ compared to the value in the saline-treated group at the respective prepulse level; # $p \leq 0.02$ compared to the PPI₇₃ in the same group (Two-Way ANOVA, *post hoc* LSD test).

чений. Привыкание к стимулу и ПСТ – две формы пластичности реакции испуга, которые приводят к ослаблению рефлекса, однако эти показатели отражают разные процессы обработки сенсорной информации в мозге [45].

Кратковременное привыкание в течение одной сессии в условиях предъявления повторяющихся однотипных стимулов характеризуется снижением реакции организма на неугрожающий стимул, которое не вызвано адаптацией рецепторов или мышечным утомлением, но обусловлено изменениями в обрабатывающих и исполнительских нейронных сетях [46]. Этот процесс требует построения и постоянного обновления следа сенсорной памяти после предъявления стимула, а обработка такой информации в памяти мешает генерации поведенческого ответа. Привыкание рассматривают как форму сенсорной фильтрации, поскольку оно позволяет организму адаптироваться к окружающей среде.

Показатель ПСТ был предложен в качестве операционного индекса сенсомоторного стробирования – способности организма подавлять сенсорный вход, поскольку он объединяет информацию как от сенсорных стиму-

лов, так и от двигательных реакций [47]. Согласно одной из гипотез, когда слабый стимул предшествует интенсивному, в мозге активируются два процесса: один предназначен для обработки предстимула, а второй подавляет обработку стартового стимула, блокируя внимание в интервале от 30 до 500 мс [48]. В нашей работе интервал между предъявлением предстимула и основного стимула составлял 100 мс, то есть были выполнены условия, необходимые для генерации ПСТ.

Как сказано выше, по совокупности выявленных в нашей работе нарушений поведения можно говорить о депрессивно-подобном состоянии у крыс в возрасте 2 мес. после неонатального действия дипротина А. В немногочисленных исследованиях больных с депрессивным расстройством без психотического компонента наблюдали лишь тенденцию к более низким значениям ПСТ по сравнению со здоровыми людьми [49], в то время как у больных шизофренией дефицит ПСТ значительно выражен [50]. Однако в исследовании с учетом пола пациентов был выявлен статистически значимый дефицит ПСТ только у мужчин с депрессией [51]. Сопоставление

полученных в нашей работе данных по нарушению ПСТ у самцов крыс с результатами клинических исследований свидетельствует в пользу валидности экспериментальной модели депрессивно-подобного состояния клиническому прообразу депрессии, однако выраженный дефицит ПСТ не исключает наличия психотической симптоматики у взрослых крыс после неонатального действия дипротина А.

Гипотезу о том, что нарушения ПСТ и привыкания могут быть связаны с когнитивным дефицитом при психических заболеваниях и служить их предикторами или маркерами, проверили в экспериментах на грызунах. У нативных инбредных мышей C57BL/6, которых не рассматривают в качестве модели какого-либо психопатологического состояния, показатели пространственной референтной и рабочей памяти в водном лабиринте Морриса, а также контекстуальное условно-рефлекторное замирание прямо коррелировали с исходным уровнем ПСТ. Выявлена корреляция между привыканием к стимулу и референтной памятью: более выраженный эффект привыкания был связан с более высокой точностью пространственного поиска [52]. Сходные результаты получены на генетически гетерогенной линии крыс: животные с низким уровнем ПСТ демонстрировали нарушение рабочей и долговременной пространственной памяти, худшую когнитивную гибкость в водном лабиринте Морриса, а также снижение социального взаимодействия с конспецификами – поведенческие паттерны, характерные для шизофрении [53]. В современных исследованиях дефицит ПСТ и/или привыкания рассматривают как трансдиагностические процессы, характерные для нескольких групп нейropsychических заболеваний, в том числе для психических расстройств, связанных с эмоциональной дисрегуляцией [47], однако отмечена специфика нарушений при разных нозологических формах неврологических и психических нарушений [54].

Ранее в наших исследованиях снижение величины ПСТ наблюдали у крыс на модели дофамин-дефицит-зависимого депрессивного синдрома, вызванного субхроническим системным введением взрослым крысам нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Нарушения сенсомоторного стробирования были выявлены у крыс в восстановительном периоде поведения через неделю после отмены препарата независимо от уровня тревожности. Вероятно, снижение ПСТ ассоциировано с долгосрочной дисфункцией дофаминергической системы [55]. Ингибиторы ДПП-IV, вводимые в неонатальный период развития крысят, модулируют метаболизм моноаминов в структурах мозга и приводят к нарушению обмена серотонина и дофамина в стриатуме взрослых крыс

[56]. Данные, полученные в наших исследованиях, согласуются с представлениями о существенной роли дофамина в генезе ПСТ [57].

Действие дипротина А на крысят в сенситивный период развития мозга и созревания системы ДПП-IV приводило к многомесячным нарушениям поведения, которые мы рассматриваем как модель смешанного тревожно-депрессивного расстройства, связанного с нарушением развития нервной системы в раннем онтогенезе [31, 32]. Нарушения сенсомоторного торможения входят в число симптомов психоневрологических расстройств, связанных с нарушениями развития [47]. У пациентов с сочетанной тревогой и депрессией было обнаружено снижение уровня ПСТ, сходное с дефицитом ПСТ при психотических нарушениях [58]. По мнению авторов, такое коморбидное расстройство является фактором высокого риска развития более серьезного психического заболевания. Возможно, наблюдаемые в настоящей работе нарушения привыкания и ПСТ при тревожно-депрессивном состоянии, вызванном ранним действием ингибитора ДПП-IV, являются физиологическими маркерами риска развития более тяжелых психотических нарушений.

Полученные в настоящем исследовании результаты поддерживают высказанную нами ранее гипотезу [32] о том, что ингибирование ДПП-IV в раннем онтогенезе может быть триггером возникновения длительного тревожно-депрессивного состояния во взрослом возрасте. Введение ингибитора ДПП-IV на стадии созревания ее ферментативной активности могло привести к пролонгированному изменению функционирования (повышению активности) как самой ДПП-IV, так и родственных ей белков. Это, в свою очередь, могло отразиться на уровнях пептидов-субстратов ДПП-IV (например, NPY и PACAP), вовлеченных в опосредование аффективных и когнитивных процессов в мозге, в том числе сенсомоторного торможения. Так, стресс в раннем периоде жизни крысят (материнская депривация) приводил у взрослых животных к нарушению ПСТ, которое сопровождалось снижением уровня NPY в структурах мозга [59]. Для другого субстрата ДПП-IV – PACAP, выполняющего роль нейромедиатора, нейромодулятора и нейротрофического фактора, была выявлена связь с психическими расстройствами, включая шизофрению. Мыши с генетическим дефицитом PACAP демонстрировали сниженное ПСТ по сравнению с контрольными животными при введении галлюциногенного агониста 5-HT₂-рецепторов [60]. Предположение об изменении уровня пептидов-субстратов ДПП-IV в мозге в случае неонатального действия ингибиторов этой пептидазы, в частности дипротина А, требует экспериментальной проверки.

Выводы

1. Ингибирование активности фермента дипептидилпептидазы-IV путем введения крысам дипротина А в постнатальные дни 5–18 приводило к развитию признаков депрессивно-подобного поведения и снижению исследовательской активности у взрослых крыс в возрасте 2 месяцев.
2. Нарушения поведения у взрослых крыс после неонатального действия дипротина А сопровождались дефицитом неассоциативного обучения

(кратковременного привыкания) и предстимульного торможения по показателям акустического стартл-рефлекса. Дефицит предстимульного торможения может свидетельствовать о наличии психотического компонента у взрослых крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А.

3. Полученные результаты поддерживают представления о том, что ингибирование дипептидилпептидазы-IV в раннем онтогенезе может быть триггером возникновения длительных эмоционально-мотивационных расстройств во взрослом возрасте.

Литература

(п.п. 1–4; 6–24; 26–30; 32–42; 44–60 см. в References)

5. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Пептидергические механизмы регуляции эмоционально-мотивационного поведения. *Успехи физиол. наук.* 2010; 41(2): 3–26. PMID: 20469601
25. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А. и др. Влияние новых ингибиторов дипептидилпептидазы IV на депрессивно-подобное поведение мышей. *Патогенез.* 2018; 16(3): 39–43. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.03.39-43>
31. Крупина Н.А., Кушнарева Е.Ю., Хлебникова Н.Н. и др. Экспериментальная модель тревожно-депрессивного состояния у крыс, подвергшихся воздействию ингибитора дипептидилпептидазы IV метионил-2(S)-цианопирролидина в раннем постнатальном периоде. *Ж. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2009; 59(3): 360–72.
43. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>

References

1. Volkow N.D., Gordon J.A., Bianchi D.W. et al. The healthy brain and child development study (HBCD): NIH collaboration to understand the impacts of prenatal and early life experiences on brain development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2024; 69: 101423. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2024.101423>
2. Abate B.B., Sendekie A.K., Merchaw A. et al. Adverse childhood experiences are associated with mental health problems later in life: An umbrella review of systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology.* 2025; 84(1): 48–64. <https://doi.org/10.1159/000542392>
3. Lowry E., McInerney A., Schmitz N., Deschênes S.S. Adverse childhood experiences and cognitive function in adulthood: examining the roles of depressive symptoms and inflammation in a prospective cohort study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2022; 57: 2367–77. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02315-w>
4. Bernstein H.G., Keilhoff G., Dobrowolny H., Steiner J. The many facets of CD26/dipeptidyl peptidase 4 and its inhibitors in disorders of the CNS – a critical overview. *Rev. Neurosci.* 2022; 34(1): 1–24. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0026>
5. Krupina N.A., Khlebnikova N.N. Peptidergic mechanisms in the regulation of emotional and motivational behavior. *Usp. Fiziol. Nauk.* 2010; 41(2): 3–26. PMID: 20469601 (In Russian)
6. Dahan M., Zohar J., Todder D. et al. Exploring the anxiolytic potential of NPY by a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor in an animal model of PTSD. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2024; 27(12): pyae062. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae062>
7. Yarpuz A.Y., Yilmaz A., Soykan A. et al. Levels of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV in patients with panic disorder. *Turkish J. Psychiatry.* 2008; 19(2): 149–56.
8. Naralan Y.S., Doğan Ö., Elgün S. et al. The activity of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Atten. Disord.* 2024; 28(1): 25–30. <https://doi.org/10.1177/10870547231197212>
9. Zheng T., Liu Y., Qin S. et al. Increased dipeptidyl peptidase-4 activity is associated with high prevalence of depression in middle-aged and older adults: a cross-sectional study. *J. Clin. Psychiatry.* 2016; 77(10): e1248–e1255. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10154>
10. Deng J., Lamb J.R., Mckeown A.P. et al. Identification of altered dipeptidyl-peptidase activities as potential biomarkers for unipolar depression. *J. Affect. Disord.* 2013; 151(2): 667–72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.015>
11. Naralan Y.S., Gül A.H., Altunkaynak K. Is autism spectrum disorder an inflammation? *İdegyógyászati Szemle (Clinical Neuroscience).* 2023; 76(5–6): 212–6. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0212>
12. Golub Y., Stonawski V., Plank A.C. et al. Anxiety is associated with dp-piv alterations in children with selective mutism and social anxiety disorder: A pilot study. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 644553. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644553>
13. Hui E.K., Mukadam N., Kohl G., Livingston G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2025; 104(3): 627–48. <https://doi.org/10.1177/13872877251319054>
14. Piatkowska-Chmiel I., Gawronska-Grzywacz M., Pawlowski K. et al. Restoring brain pathways involved in diabetes-associated neurocognitive disorders: The potential of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as a therapeutic strategy. *Curr. Neuropharmacol.* 2025; 23(4): 426–38. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666240517094428>

15. Andrew N.E., Srikanth V. plasma soluble dipeptidyl peptidase-4: a possible mechanism for identifying and managing poststroke cognitive impairment. *Stroke*. 2023; 54(1): 122–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEA-HA.122.041522>
16. Jiang X., Li J., Yao X., Ding H. et al. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1361651. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1361651>
17. Lei M., Guo X., Yao Y. et al. Trelagliptin relieved cognitive impairment of diabetes mellitus rats: Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β and inflammation pathway. *Exp. Gerontol.* 2023; 182: 112307. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112307>
18. Hung Y.W., Lu G.L., Chen H.H. et al. Gliptins normalize posttraumatic hippocampal neurogenesis and restore cognitive function after controlled cortical impact on sensorimotor cortex. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 165: 115270. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115270>
19. Siddiqui N., Ali J., Parvez S. et al. Neuroprotective role of DPP-4 inhibitor linagliptin against neurodegeneration, neuronal insulin resistance and neuroinflammation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rat model of Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 2023; 48(9): 2714–30. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03924-w>
20. El Yacoubi M., Vaugeois J., Marguet D. et al. Behavioral characterization of CD26 deficient mice in animal tests of anxiety and antidepressant-like activity. *Behav. Brain Res.* 2006; 171(2): 279–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2006.04.003>
21. Frerker N., Raber K., Bode F. et al. Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47: 275–87. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2009.064>
22. Krupina N.A., Zolotov N.N., Bogdanova N.G. et al. Activities of prolyl endopeptidase and dipeptidyl peptidase iv in brain structures of rats with dopamine deficiency-dependent MPTP-induced depressive syndrome. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2006; 142(5): 554–6. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10517-006-0416-5>
23. Krupina N.A., Bogdanova N.G., Khlebnikova N.N. et al. Benzyloxy-carbonyl-methionyl-2(S)-cyanopyrrolidine, a prolyl endopeptidase inhibitor, modulates depression-like behavior of rats in forced swimming test and activities of proline-specific peptidases in the brain structures. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2013; 154(5): 606–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2010-y>
24. Nazeem M., Wahdan S.A., El-Naga R.N., Gad A.M. Saxagliptin ameliorated the depressive-like behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rats: impact on incretins and AKT/PI3K pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 912: 174602. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174602>
25. Kapitsa I.G., Ivanova A.A., Voronina O.A. et al. Effects of new dipeptidyl peptidase IV inhibitors on depressive behavior of mice. *Patogenez.* 2018; 16(3): 39–43. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.03.39-43> (in Russian)
26. Zoicas I., Kornhuber J. Early treatment with vildagliptin and linagliptin reduces social fear and prevents the onset of comorbid depression in a mouse model of social anxiety disorder. *Neuropharmacology.* 2025; 279: 110656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110656>
27. Zoicas I., Mühle C., von Hörsten S. et al. Sitagliptin as a therapeutic approach for social anxiety disorder: the role of DPP4 and NPY in modulating social fear and comorbid depressive-like behavior in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2025; 50(11): 1724–31. <https://doi.org/10.1038/s41386-025-02146-8>
28. Listos J., Listos P., Baranowska-Bosiacka I. et al. Linagliptin, a selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, reduces physical and behavioral effects of morphine withdrawal. *Molecules.* 2022; 27(8): 2478. <https://doi.org/10.3390/molecules27082478>
29. Möller C., Sommer W., Thorsell A. et al. Anxiogenic-like action of centrally administered glucagon-like peptide-1 in a punished drinking test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002; 26(1): 119–22. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(01\)00223-8](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00223-8)
30. van der Veen R., Bonapersona V., Joëls M. The relevance of a rodent cohort in the Consortium on Individual Development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2020; 45: 100846. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2020.100846>
31. Krupina N.A., Kushnareva E.I., Khlebnikova N.N. et al. Experimental model of anxiety-depression state in rats exposed to inhibitor of dipeptidyl peptidase IV methionyl-2(S)-cyano-pyrrolidine in early postnatal period. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* 2009; 59(3): 360–72 (In Russian)
32. Krupina N.A., Khlebnikova N.N. Neonatal Exposure to the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors Diprotin A and Sitagliptin Induces Depression-Like Behavior, Anxiety, and Latent Aggression in Adolescent and Adult Rats. *J. Behav. Brain Sci.* 2016; 6(4): 167–83. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2016.64018>
33. Khlebnikova N.N., Krupina N.A., Kushnareva E.Yu., Orlova I.N. Differences in active avoidance conditioning in male and female rats with experimental anxiety-depressive disorder. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2015; 159(3): 337–40. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2956-z>
34. Kushnareva E.Yu., Krupina N.A., Khlebnikova N.N. et al. Activities of proline-specific peptidases in brain structures of rats with experimental anxiety-depressive state caused by administration of dipeptidyl peptidase IV inhibitor in the early postnatal period. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2011; 151(6): 675–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1413-x>
35. Zubkov E.A., Zorkina Y.A., Orshanskaya E.V. et al. Changes in gene expression profiles in adult rat brain structures after neonatal action of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Neuropsychobiology.* 2017; 76(2): 89–99. <https://doi.org/10.1159/000488367>
36. Brust P., Bech A., Kretzschmar R., Bergmann R. Developmental changes of enzymes involved in peptide degradation in isolated rat brain microvessels. *Peptides.* 1994; 15(6): 1085–8.
37. De la Casa L.G., Mena A., Puentes A. Startle response and prepulse inhibition modulation by positive- and negative-induced affect. *Int J Psychophysiol.* 2014; 91(2): 73–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.017>
38. Swerdlow N.R., Braff D.L., Geyer M.A. A Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *J. Psychopharmacol.* 2016; 30(11): 1072–81. <https://doi.org/10.1177/0269881116661075>
39. Doornaert E.E., Mohamad A.E., Johal G. et al. Not a deficit, just different: Prepulse inhibition disruptions in autism depend on startle stimulus intensities. *ENeuro.* 2024; 11(9): ENEURO.0179-24.2024. <https://doi.org/10.1523/ENeuro.0179-24.2024>
40. Bo Q., Mao Z., Tian Q. et al. Impaired sensorimotor gating using the acoustic prepulse inhibition paradigm in individuals at a clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Bull.* 2021; 47(1): 128–

37. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa102> Erratum in: *Schizophr. Bull.* 2021; 47(1): 268. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa142>
41. Swerdlow N.R., Light G.A. Animal models of deficient sensorimotor gating in schizophrenia: are they still relevant? In: Robbins T.W., Sahakian B.J. (eds) *Transl Neuropsychopharmacol. Current Topics Behav. Neurosci.* 2016; 28: 305–25. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5012
42. Blanch A., Balada F., Aluja A. Habituation in acoustic startle reflex: individual differences in personality. *Int. J. Psychophysiol.* 2014; 91(3): 232–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.01.001>
43. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *Vedomosti Nauchnogo centra ehkspertizy sredstv medicinskogo primeneniya (The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products)*. 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28> (In Russian)
44. Valsamis B., Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *J. Vis. Exp.* 2011; (55): e3446. <https://doi.org/10.3791/3446>
45. Naysmith L.F., O'Daly O., Solana A.B et al. Investigating acoustic startle habituation and prepulse inhibition with silent functional MRI and electromyography in young, healthy adults. *Front. Hum. Neurosci.* 2024; 18: 1436156. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1436156>
46. Rankin C.H., Abrams T., Barry R.J. et al. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2009; 92(2): 135–8. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012>
47. Santos-Carrasco D., De la Casa L.G. Prepulse inhibition deficit as a transdiagnostic process in neuropsychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychol.* 2023; 11(1): 226. <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01253-9>
48. Fulcher N., Azzopardi E., De Oliveira C. et al. Deciphering midbrain mechanisms underlying prepulse inhibition of startle. *Prog Neurobiol.* 2020; 185: 101734. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101734>
49. Perry W., Minassian A., Feifel D. Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2004; 81(2): 179–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00157-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00157-5)
50. Kohl S., Heekeren K., Klosterkötter J., Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders-apart from schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(4): 445–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.018>
51. Hantsoo L., Golden C.E.M., Kornfield S. et al. Startling differences: Using the acoustic startle response to study sex differences and neurosteroids in affective disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20(6): 40. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0906-y>
52. Singer P., Hauser J., Llano Lopez L.H. et al. Prepulse inhibition predicts working memory performance whilst startle habituation predicts spatial reference memory retention in C57BL/6 mice. *Behav. Brain Res.* 2013; 242: 166–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.011>
53. Sampedro-Viana D., Cañete T., Mourelo L. et al. Low prepulse inhibition predicts lower social interaction, impaired spatial working memory, reference memory and cognitive flexibility in genetically heterogeneous rats. *Physiol. Behav.* 2023; 271: 114355. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114355>
54. Storozheva Z.I. Startle response and its prepulse modification in health and under different psychopathologies: Could we find any specific patterns? *World J. Psychiatry.* 2025; 15(8): 107791. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i8.107791>
55. Krupina N.A., Orlova I.N., Kryzhanovskii G.N. Sensomotornaia reaktivnost' (po akusticheskomu startle-otvetu) u krys s éksperimental'nym depressivnym sindromom. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2001; 51(1): 89–97 (in Russian)
56. Khlebnikova N.N., Orshanskaya E.V., Narkevich V.B. et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Diprotin A and Sitagliptin Administered on Weeks 2-3 of Postnatal Development Modulate Monoamine Metabolism in the Striatum of Adult Rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163(2): 190–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3763-5>
57. Powell S.B., Young J.W., Ong J.C. et al. Atypical antipsychotics clozapine and quetiapine attenuate prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. *Behav. Pharmacol.* 2008; 19(5–6): 562–5. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830dc110>
58. Storozheva Z.I., Akhupkin R.V., Bolotina O.V. et al. Sensorimotor and sensory gating in depression, anxiety, and their comorbidity. *World J. Biol. Psychiatry.* 2021; 22(3): 183–93. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1770859>
59. Husum H., Termeer E., Mathé A.A. et al. Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology.* 2002; 42(6): 798–806. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00038-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00038-2)
60. Hazama K., Hayata-Takano A., Uetsuki K. et al. Increased behavioral and neuronal responses to a hallucinogenic drug in PACAP heterozygous mutant mice. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089153>

Сведения об авторах:

Хлебникова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП»

Крупина Наталия Александровна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП»