

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623226>

Влияние длительной социальной изоляции на поведение и пластичность мозга у мышей с нокаутом гена фактора некроза опухоли

Д.В. Базовкина*, У.С. Устинова, С.Н. Адонина, П.Д. Комлева, А.Б. Арефьева, В.С. Москалюк, Е.А. Куликова

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Длительная социальная изоляция может приводить к нарушениям функциональной активности серотониновой (5-HT) нейромедиаторной системы и нейротрофического обеспечения мозга, активации нейровоспалительных процессов, вызывая различные расстройства поведения [1]. С другой стороны, провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) способен модулировать синтез серотонина и экспрессию нейротрофинов в мозге [2], а нокаут гена *Tnf* влияет на выраженность депрессивноподобного поведения и когнитивных функций у грызунов [3].

Цель работы. Изучить эффект длительной социальной изоляции на поведение, 5-HT систему мозга, экспрессию нейротрофического фактора мозга BDNF, фактора роста нервов NGF у мышей с нокаутом гена фактора некроза опухоли. Эксперименты проводили на самцах линии с нокаутом гена *Tnf* (TNF KO) и родительской линии C57BL/6 (дикий тип). Мыши каждой линии были разделены на две группы: контроль (содержание в группах) и опыт (содержание в изолированных клетках в течение шести недель). Поведение оценивали в тестах «открытое поле», «трёхкамерный тест» и «принудительное плавание». Экспрессию генов оценивали в структурах мозга мышей методом ОТ-ПЦР реального времени. Содержание белков определяли анализом вестерн-блот. Уровни серотонина и его метаболита 5-ГИУК измеряли с помощью ВЭЖХ. Результаты обрабатывали двухфакторным дисперсионным анализом с последующим множественным сравнением по Фишеру.

Двигательная активность животных не различалась между группами. У мышей линии TNF KO социальная изоляция привела к снижению исследовательской активности и повышению тревожности в тесте «открытое поле» ($p < 0,05$). Мыши дикого типа, подвергавшиеся изоляции, демонстрировали снижение предпочтения социального объекта в «трёхкамерном тесте» ($p < 0,01$). Изоляция не оказала влияния на депрессивноподобное замирание в тесте «принудительное плавание» и когнитивные функции в тесте «новый объект» у животных обеих линий. Социальная изоляция привела к падению экспрессии гена триптофангидроксилазы-2 (фермента синтеза 5-HT) в среднем мозге у мышей дикого типа ($p < 0,05$) и к повышению экспрессии гена рецептора 5-HT_{1A} в этой структуре у животных с нокаутом ($p < 0,05$). Только нокаутные мыши демонстрировали снижение содержания 5-HT в гиппокампе вследствие действия изоляции ($p < 0,05$), уровни нейромедиатора и его метаболита 5-ГИУК во фронтальной коре и среднем мозге не различались между группами мышей обеих линий. Только у мышей линии TNF KO, подвергавшихся изоляции, было обнаружено увеличение уровня мРНК гена фактора роста нервов NGF во фронтальной коре ($p < 0,01$), а также рост содержания белка proBDNF (предшественника фактора BDNF) в гиппокампе и фронтальной коре ($p < 0,05$). Полученные результаты демонстрируют, что нокаут гена *Tnf* изменяет эффекты длительной социальной изоляции у мышей на поведение, 5-HT систему и экспрессию нейротрофических факторов в мозге.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли; серотониновая система мозга; нейротрофины; социальная изоляция; поведение; нокаут; мышь.

Как цитировать:

Базовкина Д.В., Устинова У.С., Адонина С.Н., Комлева П.Д., Арефьева А.Б., Москалюк В.С., Куликова Е.А. Влияние длительной социальной изоляции на поведение и пластичность мозга у мышей с нокаутом гена фактора некроза опухоли // Гены и клетки. 2023. Т. 18. № 4. С. 450–453.
DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623226>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Работа была поддержана грантом РФФ № 21-15-00051.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ieraci A., Mallei A., Popoli M. Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice // *Neural Plasticity*. 2016. P. 6212983. doi: 10.1155/2016/6212983
2. Zhu C.B., Blakely R.D., Hewlett W.A. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31, N 10. P. 2121–2131. doi: 10.1038/sj.npp.1301029
3. Camara M.L., Corrigan F., Jaehne E.J., et al. TNF-α and its receptors modulate complex behaviours and neurotrophins in transgenic mice // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, N 12. P. 3102–3114. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.010

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Д.В. Базовкина; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10; e-mail: daryabazovkina@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623226>

Effect of long-term social isolation on behavior and brain plasticity in mice with tumor necrosis factor gene knockout

D.V. Bazovkina*, U.S. Ustinova, S.N. Adonina, P.D. Komleva, A.B. Arefieva, V.S. Moskaliuk, E.A. Kulikova

Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Prolonged social isolation can disrupt the functional activity of the serotonin (5-HT) neurotransmitter system and neurotrophic support of the brain, activate neuroinflammatory processes, and cause various behavioral disorders [1]. On the contrary, the pro-inflammatory cytokine, specifically tumor necrosis factor (TNF), affects the synthesis of serotonin and the expression of neurotrophins in the brain [2]. Additionally, TNF gene knockout alters the severity of depression-like behavior and cognitive functions in rodents [3].

The objective of this study was to examine the impact of prolonged social isolation on the 5-HT system in the brain as well as the expression of the neurotrophic factors BDNF and NGF in *Tnf* gene knockout (TNF KO) mice and wild-type C57BL/6 mice. Mice from each strain were divided into two groups: “control”, which were kept in groups, and “experimental”, which were isolated in cages for six weeks. The mice were subjected to a battery of tests including the “open field”, “three-chamber”, and “forced swimming” tests. The expression of genes was gauged in the brain structure of mice through real-time RT-PCR and protein content was analyzed through Western blotting. Serotonin and its metabolite 5-HIAA were quantified using HPLC. The results were analyzed using a two-way analysis of variance followed by Fisher’s multiple comparisons.

The animals’ locomotor activity did not differ between groups. Social isolation in TNF KO mice led to reduced exploratory activity and increased anxiety ($p < 0.05$) in the open field test. In isolated wild-type mice, social object preference in the three-chamber test decreased ($p < 0.01$). Isolation had no effect on depression-like freezing in the “forced swimming” test and cognitive functions in the “new object” test in animals of both strains. Social isolation resulted in decreased expression of the tryptophan hydroxylase 2 gene (synthesizes 5-HT) in the midbrain of wild-type mice ($p < 0.05$) and increased expression of the 5-HT_{1A} receptor gene in this structure in knockout animals ($p < 0.05$). Only the knockout mice exhibited a reduction in 5-HT levels in the hippocampus due to isolation ($p < 0.05$). However, there were no differences observed in the levels of the neurotransmitter and its metabolite 5-HIAA in the frontal cortex and midbrain between groups of both strains of mice. In TNF KO mice exposed to isolation, the mRNA level of the nerve growth factor gene NGF increased in the frontal cortex ($p < 0.01$); additionally, the content of proBDNF protein (a precursor of the BDNF factor) increased in both the hippocampus and frontal cortex ($p < 0.05$). Our findings indicate that *Tnf* gene knockout modifies the influence of long-term social isolation on behavior, the 5-HT system, and the expression of neurotrophic factors in the brain.

Keywords: tumor necrosis factor; brain serotonin system; neurotrophins; social isolation; behavior; knockout; mouse.

To cite this article:

Bazovkina DV, Ustinova US, Adonina SN, Komleva PD, Arefieva AB, Moskaliuk VS, Kulikova EA. Effect of long-term social isolation on behavior and brain plasticity in mice with tumor necrosis factor gene knockout. *Genes & Cells*. 2023;18(4):450–453. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623226>

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding sources. The work was supported by Russian Science Foundation, project No. 21-15-00051.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Received: 17.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

REFERENCES

1. Ieraci A, Mallei A, Popoli M. Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice. *Neural Plasticity*. 2016;6212983. doi: 10.1155/2016/6212983
2. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(10):2121–2131. doi: 10.1038/sj.npp.1301029
3. Camara ML, Corrigan F, Jaehne EJ, et al. TNF-α and its receptors modulate complex behaviours and neurotrophins in transgenic mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):3102–3114. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.010

AUTHORS' CONTACT INFO

* D.V. Bazovkina; address: 10 Lavrentiev avenue, 630090 Novosibirsk, Russian Federation; e-mail: daryabazovkina@gmail.com