



Доксорубицин дозозависимо вызывает нарушение когнитивных функций и тревожность у крыс в тестах условного рефлекса пассивного избегания и приподнятого крестообразного лабиринта

Котельникова С. О., Алексеев И. В., Крайнева В. А., Воронина Т. А., Колик Л. Г.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российской Федерации

Аннотация

Обоснование. Когнитивные нарушения и тревожность являются распространёнными побочными эффектами при химиотерапии противоопухолевыми препаратами, особенно при использовании доксорубицина (ДОКС). В связи с этим, существует необходимость в разработке экспериментальных моделей для оценки вызываемых ДОКС дозозависимых нарушений когнитивных функций и эмоционального поведения.

Цель работы — изучение дозозависимого действия антрациклинового противоопухолевого препарата доксорубицина (ДОКС) на формирование и воспроизведение памятного следа, тревожность и моторно-двигательные реакции в экспериментах на здоровых половозрелых крысах.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на аутбредных крысах-самцах, которым вводили ДОКС (2,0 и 3,0 мг/кг, внутрибрюшно) 1 раз/неделю в течение 4 недель. Для регистрации ориентировочно-исследовательского поведения, оценки моторно-двигательных реакций и тревожного поведения использовали тесты «открытое поле», «вращающийся стержень», «горизонтальная перекладина» и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Влияние ДОКС на процессы обучения и воспроизведения памятного следа изучали в teste условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ).

Результаты. ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг не влиял на поведение крыс в teste «открытое поле» и не нарушал координацию движений в тестах «вращающийся стержень» и «горизонтальная перекладина». В teste ПКЛ ДОКС (3 мг/кг) усиливал тревожную реакцию. ДОКС в дозе 2 мг/кг, не вызывающей тревоги, не влиял на обучение крыс в teste УРПИ. Однако через 24 ч и 7 суток ДОКС (2 мг/кг) снижал латентное время захода в тёмный отсек установки по сравнению с контролем, что указывает на нарушение воспроизведения УРПИ.

Заключение. Полученные данные подтверждают обоснованность использования ДОКС (2 мг/кг) для моделирования когнитивных нарушений и тревожности на этапе доклинического изучения биологически-активных веществ.

Ключевые слова: доксорубицин; тревога; обучение; память; условный рефлекс пассивного избегания; крысы

Для цитирования:

Котельникова С. О., Алексеев И. В., Крайнева В. А., Воронина Т. А., Колик Л. Г. Доксорубицин дозозависимо вызывает нарушение когнитивных функций и тревожность у крыс в тестах условного рефлекса пассивного избегания и приподнятого крестообразного лабиринта. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2025;(3):30-38. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-30-38>. EDN: GFBZDY

Поступила: 29.07.2025. В доработанном виде: 01.09.2025. Принята к печати: 27.09.2025. Опубликована: 30.09.2025.

Doxorubicin dose-dependently induces cognitive impairment and anxiety in conditioned passive avoidance and elevated plus-maze tests in rats

Svetlana O. Kotel'nikova, Ivan V. Alekseev, Valentina A. Kraineva, Tatiana A. Voronina Larisa G. Kolik

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Cognitive impairment and anxiety are common side effects of anticancer chemotherapy, particularly with doxorubicin (DOX). Therefore, there is a need to develop experimental models to assess DOX-induced dose-dependent impairments in cognitive function and emotional behavior.

The aim — study of the dose-dependent effect of the anthracycline antitumor drug doxorubicin (DOX) on the formation and reproduction of a memory trace, anxiety, and motor responses in experiments on healthy sexually mature rats.

Materials and methods. The experiments were performed on outbred male rats that were administered DOX (2.0 and 3.0 mg/kg, intraperitoneally) once a week for 4 weeks. To record exploratory behavior, assess motor reactions and anxiety behavior, the following tests were used: "open field", "rotary rod", "horizontal bar" and "elevated plus maze" (EPM). The influence of DOX on the processes of learning and reproduction of a memory trace was studied in the test of the conditioned reflex of passive avoidance (CPAR).

Results. DOX at doses of 2 and 3 mg/kg did not affect rat behavior in the open field test and did not impair motor coordination in the rotarod and horizontal crossbar tests. In the EPM test, DOX (3 mg/kg) increased anxiety response. DOX at a dose of 2 mg/kg, which does not induce anxiety, did not affect rat learning in the CPAR test. However, after 24 hours and 7 days, DOX (2 mg/kg) reduced the latency time of entry into the dark compartment of the setup compared to the control, which indicates a disruption in the reproduction of the CPAR.

Conclusion. The obtained data confirm the validity of using DOX (2 mg/kg) for modeling cognitive impairment and anxiety at the stage of preclinical study of biologically active substances.

Keywords: doxorubicin; anxiety; learning; memory; passive avoidance; rats

For citations:

Kotel'nikova SO, Alekseev IV, Kraineva VA, Voronina TA, Kolik LG. Doxorubicin dose-dependently induces cognitive impairment and anxiety in conditioned passive avoidance and elevated plus-maze tests in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(3):30–38. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-30-38>. EDN: GFBZDY

Received: 29.07.2025. Revision received: 01.09.2025. Accepted: 27.09.2025. Published: 30.09.2025..

Введение / Introduction

Первые сообщения о когнитивных нарушениях, связанных с химиотерапией, стали появляться с начала 80-х годов и чаще всего затрагивали пациентов, перенёсших рак молочной железы [1, 2]. Термины «химический мозг» (“chemo-brain”) и “химиотерапевтический туман” (“chemo-fog”) предложили использовать в отношении неспецифических когнитивных нарушений, в первую очередь связанных со способностью запоминать новую и воспроизводить усвоенную информацию [3], впоследствии дополнив их определением «когнитивные нарушения, вызванные химиотерапией» [4].

На сегодняшний день накоплены убедительные доказательства того, что когнитивный дефицит, регистрируемый у 17–75 % пациентов, проходящих курсы химиотерапии, как правило, сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет [3, 5, 6]. Доксорубицин (ДОКС), относящийся к антрациклиновым ингибиторам топоизомеразы II, является одним из наиболее эффективных противоопухолевых средств для лечения многих видов рака, включая рак молочной железы [7]. Вызываемая ДОКС полиорганная токсичность в виде кардиотоксичности, гепатотоксичности, нефротоксичности и тяжёлой нейротоксичности, значительно осложняет его применение [8–10]. Изначально возможность развития ДОКС-индуцированных когнитивных нарушений подвергалась сомнению из-за отсутствия способности препарата проникать через гемато-энцефалический барьер [11], однако опубликованный в 2020 г. метаанализ показал высокую корреляцию химиотерапии ДОКС с дефицитом кратковременной вербальной памяти и скоростью обработки информации [12]. Хиноновая структура ДОКС способствует развитию оксидативного стресса, сопровождающему образованием свободных радикалов, с которыми связывают многочисленные цитотоксические эффекты в здоровых тканях [13], что может явиться одним из компонентов механизма возникновения когнитивных нарушений у людей [12] и грызунов [14].

Ранее в экспериментальных исследованиях при оценке влияния ДОКС при курсовом введении в дозах 5 и 6 мг/кг, при которых ДОКС демонстрирует выраженную противоопухолевую активность, выявлено ослабление долговременной памяти, сопровождающееся нарушением микроциркуляции в коре головного мозга и гиппокампе, а также низкой выживаемостью животных [15]. Последующие исследования позволили экспериментально обосновать использование более низких доз ДОКС (2 и 3 мг/кг) для моделирования «химического мозга» у крыс, что проявлялось в изменении поведения в тестах, моделирующих гиппокамп-зависимую память («распознавание нового объекта», Y-лабиринт, тест Морриса и др.) [16]. В сравнении с этими моделями, использование методики условного

рефлекса пассивного избегания (УРПИ) для оценки нейротоксического воздействия на когнитивные процессы позволяет дифференцировать повреждающее действие на различные фазы ассоциативной формы памяти и оценивать в динамике долговременные мnestические процессы.

Цель данного исследования — изучение дозозависимого действия антрациклинового противоопухолевого препарата ДОКС на формирование и воспроизведение памятного следа, тревожность и моторно-двигательные реакции в экспериментах на здоровых половозрельых крысах.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные / Animals. Эксперименты проводили на аутбредных белых половозрелых крысах-самцах ($n = 32$), полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животных размещали группами по 6–7 особей в полипропиленовых клетках (580×375×200 мм) на подстиле из древесных опилок лиственных пород деревьев. Гранулировано-экструдированный корм (ГОСТ34566–2019) для содержания мышей, крыс и хомяков (Россия) предоставляли *ad libitum*, водопроводную фильтрованную воду подавали в стандартных бутылках со стальными крышками-носиками. Животных содержали при температуре 20–22 °C, влажности 30–70 %, при световом цикле — 12 ч светлый/12 ч тёмный периоды, 8–10-кратной сменой воздуха в час. Адаптация к условиям содержания до включения в эксперимент составляла 14 дней. Все эксперименты проводили в интервале 10:00–16:00 ч. Эксперименты проводили в соответствии с «Руководством по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года № 33). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол от 16 мая 2024 г.).

Крыс после предварительного осмотра, исключающего включение в эксперимент больных и травмированных животных, распределяли на опытные и контрольную группы. Группы формировали методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака (разброс по исходной массе между и внутри групп не превышал $\pm 10\%$).

Препараты / Medication. В исследовании использовали доксорубицин (ДОКС, Доксорубицин-ЛЭНС®, ООО «ВЕРОФАРМ», Россия) в дозах 2,0 мг/кг (группа 2) и 3,0 мг/кг (группа 3); лиофилизат для приготовления раствора, 2 мг/мл). Препарат вводили внутрибрюшинно (в/б) 1 раз/неделю в течение 4 недель. Объём введения составлял 0,2 мл/100 г массы крысы. Контрольные животные получали физиологический

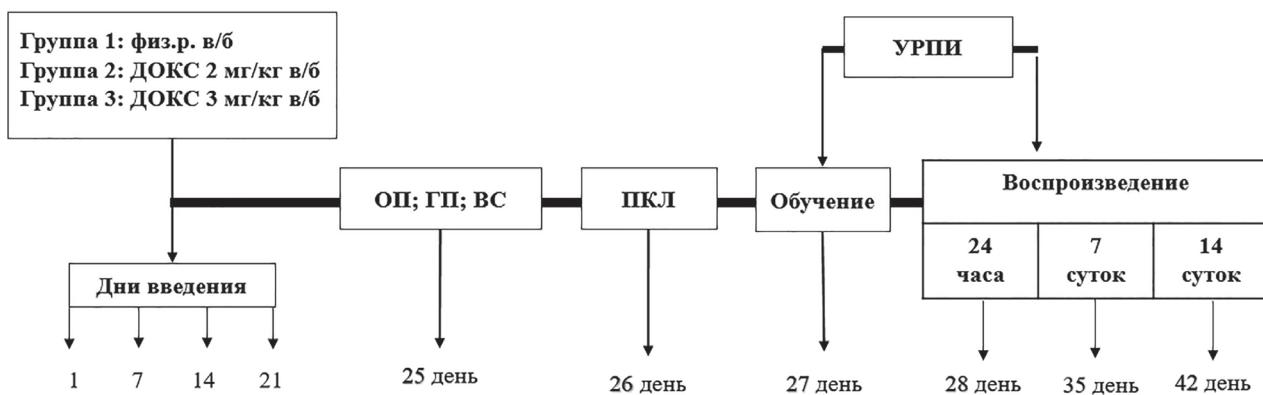


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig.1. Study design

Примечания: ОП — открытое поле; ГП — горизонтальная перекладина; ВС — вращающийся стержень; ПКЛ — приподнятый крестообразный лабиринт; УРПИ — условный рефлекс пассивного избегания. Группа 1 — физ. раствор; группа 2 — доксорубицин в дозе 2 мг/кг; группа 3 — доксорубицин в дозе 3 мг/кг. В тестах ОП, ГП, ВС, ПКЛ использовали группы 1, 2 и 3; в teste УРПИ — группы 1 и 2.

Notes: OP — OP — open field; GP — HR — horizontal crossbar; BC — RR — rotating rod; PCL — EPM — elevated plus maze; URPPI — CPAR — passive avoidance reflex. Group 1 — saline; group 2 — doxorubicin at a dose of 2 mg/kg; group 3 — doxorubicin at a dose of 3 mg/kg. Groups 1, 2 and 3 were used in the OP, GP, VS, and PCL tests; groups 1 and 2 in the CPAR test.

раствор в эквивалентном объёме (группа 1). Растворы готовились в день проведения эксперимента и хранились при 22 ± 3 °C не более часа.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Измерение массы тела животных. Измерение массы тела крыс проводили в течение всего курса введения ДОКС в изученных дозах в 0, 7-, 14- и 21-дни эксперимента в утренние часы (до 11:00) на электронных весах Scout Pro SPU 601 (OHAUS Corp.).

Поведенческие исследования / Behavioral research

Тест «открытое поле». Ориентировочно-исследовательское поведение животных оценивали в teste «открытое поле». Установка для крыс представляет собой арену из поливинилхлорида белого цвета диаметром 97 см с высотой стенок 42 см, дно которой расчерчено на центральную площадку и 18 сегментов с 13 отверстиями диаметром 2 см, которые равномерно распределены по поверхности пола (НПК Открытая наука, Россия). Животное помещали в центр арены и в течение 5 мин регистрировали следующие параметры: число пересечений периферических сегментов ОП (периферическая активность — ПА); число пересечений центральных сегментов и заходов в центр (центральная активность — ЦА, Ц); число вставаний на задние лапы (вертикальная активность — ВА); заглядывания в отверстия; эмоциональность определяли по числу дефекаций в процессе тестирования (ЭМ); груминг; общую двигательную активность (ОДА) оценивали как сумму показателей ПА, ЦА, Ц и ВА [17, 18].

Тест «вращающийся стержень», первоначально описанный Dunham NW and Miya TS [19], часто используется для оценки действия лекарственных средств

на координацию движений грызунов. На горизонтальный стержень диаметром 4 см, вращающийся со скоростью 3 об/мин, помещали крыс. Неспособность животных удерживать равновесие на стержне в течение 2 минут рассматривали как проявление нарушения координации движений [18, 19].

Тест «горизонтальная перекладина» позволяет регистрировать нарушения мышечного тонуса [17, 18]. Крыс подвешивают передними лапами на проволоку, натянутую на высоте 40 см от поверхности стола. Животные с ненарушенным мышечным тонусом быстро подтягиваются и удерживаются на перекладине четырьмя лапами. Невыполнение этого рефлекса животными свидетельствует о нарушении сенсомоторной функции и неврологическом дефиците [20].

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) относится к стандартным тестам для определения уровня тревожности у грызунов. В исследовании использовали методику ПКЛ в модификации *Pellow S и соавт.* [21]. Эксперимент проводили в установке для крыс (НПК Открытая наука, Россия).

Методика ПКЛ основана на врождённом страхе открытоого пространства и высоты у грызунов. Сущность метода заключается в анализе соотношения реакции страха животных в незнакомом пространстве и высоты, с одной стороны, и поисковой активности в новой обстановке — с другой. В соответствии с характеристиками для лабораторных животных реакция страха характеризуется стремлением животных находиться в закрытых рукавах лабиринта и снижением двигательной активности [17, 18].

Лабиринт представляет собой крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом 4 рукава: два противоположных, открытых, без

стенок и два, закрытых, тёмных, размером 50'10 см. Закрытые рукава имеют вертикальные светонепроницаемые стенки высотой 40 см. Лабиринт приподнят от пола на 50 см. В месте перекрёста плоскостей находится центральная платформа размером 10×10 см. Животных помещали на центральную площадку и в течение последующих 300 с фиксировали основные параметры, а именно время нахождения в открытых рукавах (с), число заходов в открытые рукава и число заходов в закрытые рукава. Показатели «время в открытых рукавах» и «число заходов в открытые рукава» сравнивали в процентах (%), которые рассчитывали по формуле: время в открытых рукавах = (время в открытых рукавах / 300) × 100 %; число заходов в открытые рукава = (число заходов в открытые рукава / общее число заходов в открытые и закрытые рукава) × 100 %. Снижение времени нахождения в открытых рукавах при отсутствии изменений двигательной активности (общее число заходов в открытые и закрытые рукава) рассматривали как проявление анксиогенного эффекта.

Методика выработки условного рефлекса пассивного избегания / Method of developing a passive avoidance conditioned reflex

Для оценки когнитивных функций использовали методику выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ, “Passive avoidance”) [18]. Установка для УРПИ “Passive avoidance” фирмы Lafayette Instrument Co (США) состоит из небольшой освещённой (60 Вт) платформы размером 24,5×6 см, находящейся на высоте, и затемнённой камеры размером 39×39×39 см с электродным полом. Отделение с электродным полом отгорожено от освещённого отделения перегородкой с квадратным отверстием 6×6 см. Электродный пол, состоящий из металлических прутьев диаметром 3 мм и расстоянием между прутьями 11 мм, регулируется таким образом, что при наступлении на него животные получают удар электрическим током заданной интенсивности.

Для обучения УРПИ крыс помещали на освещённую платформу перед входом в тёмную камеру и регистрировали латентное время захода в тёмный отсек. В тёмной камере крыса получала однократное болевое раздражение электрическим током (0,6 мА, длительность 10 с), после чего животное удаляли из установки.

Воспроизведение УРПИ проводили через 24 ч после обучения при повторном помещении животных в установку с регистрацией в течение 3 мин латентного периода первого захода крысы в тёмную камеру. С целью анализа влияния вещества на угашение УРПИ процедуру воспроизведения навыка проводили через 7 и 14 суток после обучения, также помещая животных в установку и регистрируя в течение 3 минут латентный период первого захода крысы в тёмную экспериментальную камеру.

Статистический анализ / Statistical analysis

Обработку результатов экспериментов проводили с помощью программы статистического анализа “GraphPad Prism 9.5.1”. Результаты обрабатывались с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с последующим применением критерия множественных сравнений по Данну. Данные представлены в виде медианы и квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

При анализе изменений массы тела животных контрольной и опытных групп было показано, что ДОКС в дозе 3 мг/кг уже через 7 дней после первого введения вызывал статистически значимое снижение прироста массы тела у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$). На протяжении последующих недель «терапии» ДОКС в дозе 3 мг/кг отмечали сохранение торможения прироста массы тела почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 2). При использовании ДОКС в дозе 2 мг/кг отмечали менее выраженное падение прироста массы тела крыс по сравнению с ДОКС в дозе 3 мг/кг, проявившееся только через 14 дней после начала введения ДОКС ($p < 0,05$) (рис. 2).

Анализ данных поведенческих исследований в teste «открытое поле» через 4 суток после последней инъекции ДОКС в дозах 2 мг/кг и 3 мг/кг не выявил статистически значимых отличий между контрольной и опытными группами (табл. 1).

При оценке влияния ДОКС (2 и 3 мг/кг, курс) на координацию движений в teste «вращающийся стержень» было показано, что животные контрольной и опытных групп в течение 2 мин удерживались на «вращающемся стержне», что свидетельствует об отсутствии действия ДОКС в изученных дозах на координацию движений. При курсовом введении ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг рефлекс подтягивания на горизонтальной перекладине у крыс не нарушался.

При оценке поведенческих показателей крыс в teste ПКЛ установлено дозозависимое влияние ДОКС на развитие тревожной реакции. ДОКС в дозе 2 мг/кг (через 5 суток после курсового применения) не влиял на показатели тревожной реакции крыс (рис. 3). При увеличении дозы ДОКС до 3 мг/кг регистрировали статистически значимое снижение времени пребывания и числа заходов в открытые рукава ПКЛ, снижение времени нахождения в центральной части лабиринта, наряду с отсутствием изменения общей двигательной активности (общее число заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта) (рис. 3).

Поскольку ДОКС в дозе 3 мг/кг вызывал у крыс формирование стрессовой реакции в ПКЛ, для оценки последствий использования антрациклического препарата на способность к обучению и запоминание

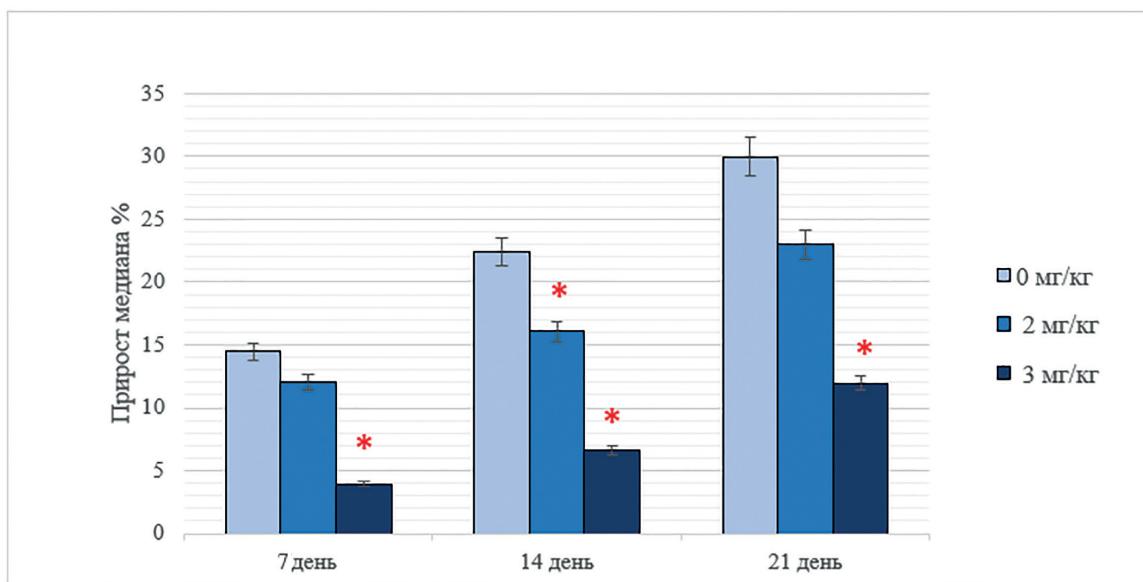


Рис. 2. Изменение массы тела аутбредных крыс-самцов, получавших ДОКС в дозе 2 и 3 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель

Fig. 2. Changes in body weight of outbred male rats treated with DOX at a dose of 2 and 3 mg/kg once a week for 4 weeks

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными согласно непараметрическому аналогу дисперсионного анализа по Крускалу—Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Данные представлены в виде: Me (q25; q75), где Me — медиана, q25 — нижний quartиль, q75 — верхний quartиль.

Notes: * — $p < 0.05$ compared to intact animals according to the nonparametric analogue of the analysis of variance Kruskal—Wallis test followed by multiple comparison using Dunn's test. The data are presented as: Me (q25; q75), where Me is the median, q25 — is the lower quartile, q75 — is the upper quartile.

Таблица 1

Влияние ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг при курсовом введении (1 раз/неделю в течение 4 недель) на показатели поведения беспородных крыс в тесте «открытое поле»

Table 1

The effect of DOX in a course of administration on the behavioral indices of outbred rats in the “open field” test

Показатели поведения	Группы		
	Контроль физ. р-р (n = 11)	ДОКС 2 мг/кг (n = 10)	ДОКС 3 мг/кг (n = 11)
Общая двигательная активность	42,0 (32,0; 59,0)	42,0 (33,8; 48,5)	41,0 (29,0; 48,0)
Латентный период первого перехода	6,0 (5,0; 11,0)	8,5 (3,8; 24,0)	8,0 (7,0; 9,0)
Периферическая активность	25,0 (19,0; 38,0)	29,5 (23,8; 39,3)	29,0 (21,0; 33,0)
Центральная активность	5,0 (1,0; 6,0)	3,5 (1,0; 5,5)	5,0 (3,0; 5,0)
Выходы в центр	0,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 1,0)
Вертикальная активность	8,0 (6,0; 16,0)	6,0 (3,8; 10,8)	7,0 (4,0; 8,0)
Заглядывание в отверстия	6,0 (3,0; 9,0)	8,5 (4,8; 9,3)	5,0 (2,0; 6,0)
Груминг	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (0,8; 2,5)	2,0 (0,0; 3,0)
Эмоциональность (число дефекаций)	3,0 (0,0; 3,0)	0,5 (0,0; 2,5)	1,0 (0,0; 3,0)

Примечания: Данные представлены в виде: Me (q25; q75), где Me — медиана, q25 — нижний quartиль, q75 — верхний quartиль (критерий Краскела—Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна); n — число животных в группе.

Notes: The data are presented as: Me (q25; q75), where Me is the median, q25 — is the lower quartile, q75 — is the upper quartile (Kruskal—Wallis test followed by multiple comparison using Dunn's test); n — number of animals in the group.

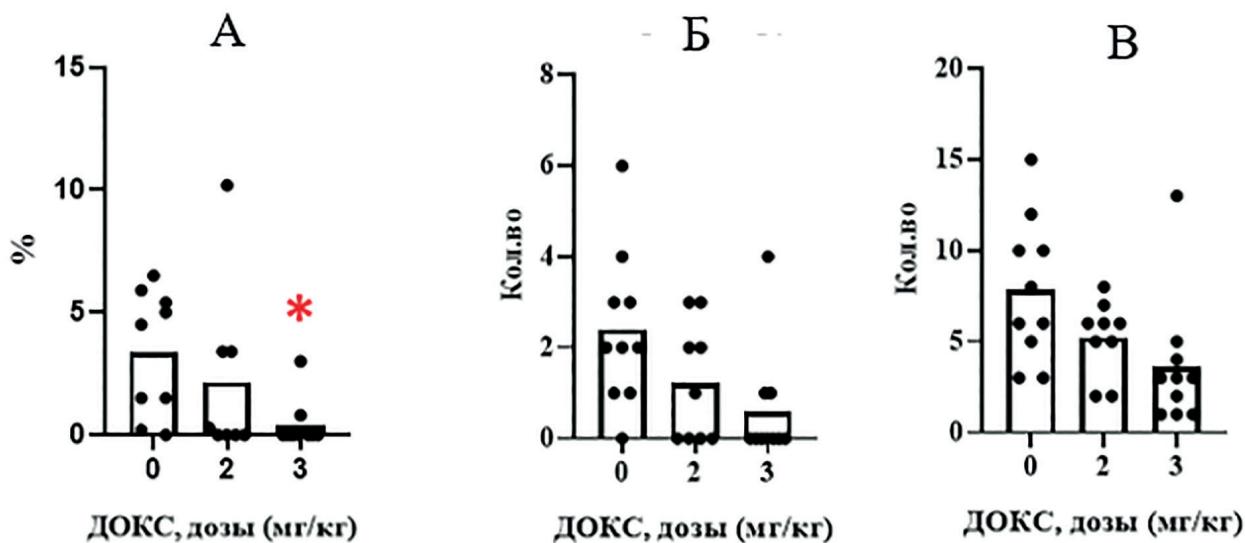


Рис. 3. Влияние ДОКС после курсового введения на поведение беспородных крыс-самцов в teste «приподнятый крестообразный лабиринт»

Fig. 3. The effect of DOX after a course of administration on the behavior of outbred male rats in the elevated plus maze test
Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными согласно непараметрическому аналогу дисперсионного анализа по Крускалу—Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. А — время пребывания в открытых рукавах лабиринта (%); Б — общее число заходов в открытые рукава лабиринта; В — общее число заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта. В каждой группе по 10–11 животных. 0 — контрольная группа; 2 — доксорубицин в дозе 2 мг/кг; 3 — доксорубицин в дозе 3 мг/кг. Данные представлены в виде гистограмм с дисперсией.

Notes: * — $p < 0.05$ compared to intact animals according to the nonparametric analogue of the analysis of variance Kruskal—Wallis test followed by multiple comparison using Dunn's test. A — time spent in the open arms of the maze (%); B — number of entries into the open arms of the maze; C — total number of entries into the open and closed arms of the maze. Each group contained 10–11 animals. 0 — control group; 2 — doxorubicin at a dose of 2 mg/kg; 3 — doxorubicin at a dose of 3 mg/kg. Data are presented as histograms with dispersion.

в teste УРПИ, процедура тестирования в котором сопровождается стрессовым воздействием в виде удара током, ограничились опытной группой, получавшей ДОКС в дозе 2 мг/кг. ДОКС после курсового введения не влиял на латентное время захода в тёмную камеру при обучении по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что контрольные животные через 24 часа после обучения УРПИ помнили об ударе током в тёмной камере и при воспроизведении, проводимом через 24 часа, 7 и 14 суток после обучения, большую часть времени пребывали на освещённой платформе. В группе животных, получавших ДОКС, регистрировали снижение латентного времени захода в тёмную камеру на 91 % (рис. 4), а также времени пребывания на светлой платформе (180,0 (180,0; 180,0) vs 23,0 (5,5; 180,0), контроль vs ДОКС, $p = 0,0096$).

Анализ влияния ДОКС на угашение рефлекса при воспроизведении навыка показал, что через 7 суток после обучения, препарат также достоверно снижал время захода в тёмную камеру. Через 14 суток снижение латентного периода захода в тёмную камеру сохранялось, но было недостоверным (рис. 4).

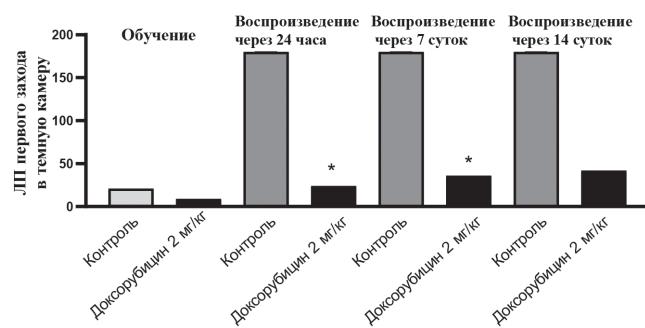


Рис. 4. Влияние ДОКС в дозе 2 мг/кг при курсовом введении на обучение и воспроизведение памятного следа (методика условного рефлекса пассивного избегания, УРПИ)

Fig. 4. The effect of DOX at a dose of 2 mg/kg during a course of administration on learning and reproduction of a memory trace (the method of conditioned passive avoidance reflex, CRAP)

Примечание: * — $p < 0,05$ статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой согласно критерию Краскела—Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна.

Notes: * — $p < 0.05$ compared to intact animals according to the nonparametric analogue of the analysis of variance Kruskal—Wallis test followed by multiple comparison using Dunn's test.

Обсуждение / Discussion

Ранее нами в воспроизведённой модели ДОКС-индуцированных когнитивных дисфункций [22] при курсовом введении препарата в дозах 2 и 3 мг/кг было показано, что ДОКС ослабляет пространственную рабочую память в Y-лабиринте. В этом исследовании была использована одна из модификаций теста, при которой закрывали один из рукавов Y-лабиринта во время обучения (пре-тест) для последующего измерения пространственно-ориентированной памяти крыс, когда животные отдают предпочтение изучению (посещению) нового рукава во время тестирования (тест). Распознавание ранее посещённых рукавов Y-лабиринта с помощью пространственных ориентиров и увеличение числа посещений нового рукава указывают на сохранность функции гиппокампа и, наоборот, уменьшение числа заходов и времени пребывания в новом рукаве свидетельствуют об ослаблении функции гиппокампа [22].

В настоящей работе у крыс после курсового применения ДОКС не было зарегистрировано изменения ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле», что согласуется с данными предыдущих исследований, показавших отсутствие выраженного влияния на общую двигательную активность ДОКС в дозах 2 и 2,5 мг/кг через неделю после курсового введения [14]. Полученные в нашем исследовании данные об отсутствии изменений под влиянием ДОКС этиологических показателей поведения (груминг, число дефекаций) соответствует данным, описанным в работе *Okudan N, et al.* при суммарной

дозе ДОКС 8 мг/кг [23]. Сокращение времени нахождения в центре «открытого поля» и снижение общей двигательной активности отмечено при использовании ДОКС в дозе 5 мг/кг после однократного [24] и курсового введения [15].

ДОКС в дозе 3 мг/кг способствовал развитию анксиогенной реакции в ПКЛ, что коррелирует с результатами предыдущих исследований [23, 24] и подтверждает нейротоксическое действие препарата на ЦНС.

Согласно полученным данным, ДОКС в дозе 2 мг/кг не влияет на формирование памятного следа при обучении крыс в УРПИ, но оказывает выраженное негативное действие на воспроизведение памятного следа в базисном тесте УРПИ, позволяющем оценить влияние лекарственных средств на ассоциативные процессы обучения, что проявлялось снижением латентного времени захода в тёмный отсек установки и времени, проведённого на светлой платформе при воспроизведении через 24 ч и 7 суток после обучения. Эти результаты согласуются с работами *El-Agamy SE, et al.* и *Ali AE, et al.* [25, 26].

Заключение / Conclusion

Доксорубицин в эксперименте на крысах вызывает дозозависимое нарушение когнитивных функций и усиливает тревожность. Полученные данные обосновывают применение ДОКС для моделирования когнитивных и эмоциональных нарушений на этапе доклинического изучения веществ, способных корректировать нарушения, вызываемые противоопухолевыми препаратами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ по теме FFGF-2025-0003 «Технологии сбережения здоровья на основе методологии доклинических исследований безопасности лекарственных средств».

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on the topic FFGF-2025-0003 "Health saving technologies based on the methodology of preclinical drug safety studies".

Compliance with ethical standards

This article does not describe any studies involving human subjects.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Котельникова Светлана Олеговна — к. б. н.,
с. н. с. лаборатории фармакологии психических
заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских и фармацевти-
ческих технологий», Москва,
Российская Федерация
e-mail: kotelnikova_so@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

Алексеев Иван Владимирович — врач-детский
онколог отделения детской онкологии, н. с. ла-
боратории лекарственной токсикологии ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и перспективных биоме-
дицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация
e-mail: alekseev_iv@academpharm.ru
РИНЦ SPIN-код: 9757-6210

Крайнева Валентина Александровна — в. н. с.
лаборатории фармакологии психических заболе-
ваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспек-
тивных биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: krayneva_va@academpharm.ru
РИНЦ SPIN-код: 7121-2357

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н.,
профессор, г. н. с., руководитель отдела нейро-
психофармакологии, заведующий лаборато-
рией фармакологии психических заболеваний
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических техноло-
гий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Колик Лариса Геннадьевна — д. б. н., профессор
РАН, руководитель лаборатории лекарственной
токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских и фармацевти-
ческих технологий», Москва, Российская Феде-
рация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Svetlana O. Kotel'nikova — PhD, Cand. Sci. (Biol.),
Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacol-
ogy of Mental Diseases Federal Research Center for
Innovator and Emerging Biomedical and
Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian
Federation
e-mail: kotelnikova_so@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

Ivan V. Alekseev — Junior Research Scientist of the
Laboratory of Drug Toxicology Federal Research
Center for Innovator and Emerging Biomedical and
Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian
Federation
e-mail: alekseev_iv@academpharm.ru
RSCI SPIN code: 9757-6210

Valentina A. Kraineva — Leading Researcher at
the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases
Federal Research Center for Innovator and Emerging
Biomedical and Pharmaceutical Technologies,
Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: krayneva_va@academpharm.ru
RSCI SPIN code: 7121-2357

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), profes-
sor, Chief Scientific Officer, Head of the Department
of Neuropsychopharmacology, Head of the Labora-
tory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal
Research Center for Innovator and Emerging Bio-
medical and Pharmaceutical Technologies, Moscow,
Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN code: 5766-3452

Larisa G. Kolik — PhD, Dr. Sci. (Biology), Profes-
sor of the Russian Academy of Sciences, Head of
laboratory of medicinal toxicology Federal Research
Center for Innovator and Emerging Biomedical and
Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Fed-
eration
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Список литературы / References

- Silberfarb PM, Philibert D, Levine PM. Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatry*. 1980 May;137(5):597-601. doi: 10.1176/ajp.137.5.597.
- Ganz PA. Cognitive dysfunction following adjuvant treatment of breast cancer: a new dose-limiting toxic effect? *J Natl Cancer Inst*. 1998 Feb 4;90(3):182-3. doi: 10.1093/jnci/90.3.182.
- Raffa RB, Duong PV, Finney J, et al. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm Ther*. 2006 Apr;31(2):129-38. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00726.x.
- Raffa RB. Cancer 'survivor-care': II. Disruption of prefrontal brain activation top-down control of working memory capacity as possible mechanism for chemo-fog/brain (chemotherapy-associated cognitive impairment). *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug;38(4):265-8. doi: 10.1111/jcpt.12071.
- Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3348-56. doi: 10.1002/cncr.25098.
- Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Oct;118:7-14. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.001.
- Mattioli R, Ilari A, Colotti B, et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol Aspects Med*. 2023 Oct;93:101205. doi: 10.1016/j.mam.2023.101205.
- Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Nov;7(4):214-20. doi: 10.2174/157340311799960645. PMID: 22758622; PMCID: PMC3322439.
- Zordoky BN, Anwar-Mohamed A, Aboutabl ME, El-Kadi AO. Acute doxorubicin toxicity differentially alters cytochrome P450 expression and arachidonic acid metabolism in rat kidney and liver. *Drug Metab Dispos*. 2011 Aug;39(8):1440-50. doi: 10.1124/dmd.111.039123.
- Aluise CD, Sultana R, Tangpong J, et al. Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 2010;678:147-56. doi: 10.1007/978-1-4419-6306-2_19.
- Bigotte L, Olsson Y. Cytofluorescence localization of adriamycin in the nervous system. III. Distribution of the drug in the brain of normal adult mice after intraventricular and arachnoidal injections. *Acta Neuropathol*. 1982;58(3):193-202. doi: 10.1007/BF00690801.
- Eide S, Feng ZP. Doxorubicin chemotherapy-induced "chemo-brain": Meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2020 Aug 15;881:173078. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173078.
- Mizutani H, Tada-Oikawa S, Hiraku Y, et al. Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. *Life Sci*. 2005 Feb 11;76(13):1439-53. doi: 10.1016/j.lfs.2004.05.040.
- Kitamura Y, Hattori S, Yoneda S, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behav Brain Res*. 2015 Oct 1;292:184-93. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.007.
- Алексеев И.В., Мирошкина И.А., Сорокина А.В., и др. Оценка влияния доксорубицина на когнитивные нарушения и микроскопи ческую картину отдельных структур головного мозга у крыс. *БИОМЕДИЦИНА*. 2024;20(3):52-57. [Alekseev IV, Miroshkina IA, Sorokina AV, et al. Doxorubicin Effects on Cognitive Impairment and the Microscopic View of Brain Structures in Rats. *Journal Biomed*. 2024;20(3):52-57. (In Russ.).] doi: 10.33647/2074-5982-20-3-52-57.
- John J, Kinra M, Mudgal J, et al. Animal models of chemotherapy-induced cognitive decline in preclinical drug development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Nov;238(11):3025-3053. doi: 10.1007/s00213-021-05977-7.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б., Яркова М.А., Воронин М.В. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012:264-275. [Voronina TA, Seredenin SB, Yarkova MA, Voronin MV. Guidelines for the preclinical study of the tranquilizing (anxiolytic) effect of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Moscow: Grif i K, 2012:264-275 (In Russ.).]
- Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарикова Т.Л. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012:276-296. [Voronina TA, Ostrovskaya RU, Garikova TL. Guidelines for the preclinical study of drugs with a nootropic type of action. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Moscow: Grif i K, 2012:276-296. (In Russ.).]
- Dunham NW, Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc*. 1957 Mar;46(3):208-9. doi: 10.1002/jps.3030460322.
- Murphy MP, Rick JT, Milgram NW, Ivy GO. A simple and rapid test of sensorimotor function in the aged rat. *Neurobiol Learn Mem*. 1995 Sep;64(2):181-6. doi: 10.1006/nlme.1995.1057.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985 Aug;14(3):149-67. doi: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.
- Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:105-111. doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_10.
- Okudan N, Belviranlı M, Sezer T. Potential Protective Effect of Coenzyme Q10 on Doxorubicin-Induced Neurotoxicity and Behavioral Disturbances in Rats. *Neurochem Res*. 2022 May;47(5):1280-1289. doi: 10.1007/s11064-021-03522-8.
- Aziriova S, Repova Bednarova K, Krajcirovicova K, et al. Doxorubicin-induced behavioral disturbances in rats: protective effect of melatonin and captopril. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Sep;124:284-9. doi: 10.1016/j.pbb.2014.06.021.
- El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, et al. Astaxanthin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cognitive Impairment (Chemobrain) in Experimental Rat Model: Impact on Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Machineries. *Mol Neurobiol*. 2018 Jul;55(7):5727-5740. doi: 10.1007/s12035-017-0797-7.
- Ali AE, Elsherbiny DM, Azab SS, El-Demerdash E. The diuretic amiloride attenuates doxorubicin-induced chemobrain in rats: Behavioral and mechanistic study. *Neurotoxicology*. 2022 Jan;88:1-13. doi: 10.1016/j.neuro.2021.10.002.