

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.894-053.8:316.62

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-87-99>

НАРУШЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

ПЕРОВА Е.К. ¹✉, АВЛИЯКУЛЫЕВА А.М. ¹, ЦЫПУНОВ В.Е. ^{1,2}, ГОРИНА Я.В. ^{1,2}, ЛОПАТИНА О.Л. ^{1,2}¹Красноярский государственный медицинский университет, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия²Сибирский федеральный университет, пр. Свободный, д. 79, г. Красноярск, 660041, Россия

Основные положения

Содержание мышей с инъекционной моделью болезни Альцгеймера в условиях изоляции способствовало снижению исследовательского интереса животных по отношению к новому объекту, изменениям в характере социальных взаимодействий и их частоте, повышению двигательной активности. Подобное поведение сопровождалось изменениями регуляции окситоцин- и вазопрессинергической систем в миндалевидном теле.

Резюме

Цель. Изучить влияние социальной изоляции на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния (окситоцин и вазопрессин) у мышей с инъекционной моделью болезни Альцгеймера. **Материалы и методы.** Объект исследования – мыши линии CD1, самцы возрастом 3 – 4 месяца. Моделирование нейродегенерации альцгеймеровского типа проводили путем интрагиппокампарного введения раствора Аβ 1-42 (экспериментальная болезнь Альцгеймера). Мышам контрольной группы (ложно-оперированные животные (Sham)) вводили фосфатно-солевой буфер. Часть мышей экспериментальной и контрольной групп подвергалась социальной изоляции в течение 21 суток (AD + isol и Sham + isol соответственно). Для изучения социального поведения проводили батарею нейроповеденческих тестов (социальный пятипопытный тест, трехкамерный социальный тест и тест Открытое поле расширенный). Определение уровня окситоцина и вазопрессина в определенных областях головного мозга проводили методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Согласно результатам нейроповеденческих тестов у мышей с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера (AD) нарушена социализация и способность к запоминанию и распознаванию новых

особей. Под действием социальной изоляции наблюдаются увеличение двигательной активности, нарушение исследовательского интереса к неодушевленному объекту, изменения в характере социальных взаимодействий и их частоте. Подобная трансформация эмоциональных и социальных паттернов поведения связана с изменением регуляции окситоцин – и вазопрессинергической системы в миндалевидном теле. Выявлено снижение уровня окситоцина в обонятельных луковицах у мышей с моделью БА (AD) по сравнению с контролем (Sham). У животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера в условиях изоляции (AD+isol) обнаружено повышение уровня вазопрессина и тенденция к снижению уровня окситоцина в миндалевидном теле, по сравнению с контрольной группой (Sham+isol). **Заключение.** Полученные результаты в очередной раз показывают необходимость недопущения изоляции среди пациентов с диагностированной БА. Связь окситоцин- и вазопрессинергической систем с прогрессированием поведенческих нарушений показывает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению окситоцина и вазопрессина в качестве терапевтических молекул при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, психоэмоциональный стресс, социальные взаимодействия, окситоцин, вазопрессин

Корреспонденцию адресовать:

Перова Екатерина Константиновна, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: kindyakova13@mail.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета (№ 3, 30.10.2024г.).**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Перова Е.К., Авлиякулыева А.М., Цыпун В.Е., Горина Я.В., Лопатина О.Л. Нарушение социального поведения при болезни Альцгеймера в условиях социальной изоляции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):87-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-87-99>

Поступила:

26.06.2025

Поступила после доработки:

06.08.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

Сокращения

АВП – вазопрессин,

БА – болезнь Альцгеймера, AD – Alzheimer's disease

ОТ – окситоцин

PBS – фосфатно-солевой буфер

ORIGINAL RESEARCH
PATHOPHYSIOLOGY

SOCIAL BEHAVIOR DISORDERS IN ALZHEIMER'S DISEASE IN SOCIAL ISOLATION

EKATERINA K. PEROVA¹✉, AYLAR M. AVLIYAKULYEVA¹, VITALIY E. TSYUNOV^{1,2},
YANA V. GORINA^{1,2}, OLGA L. LOPATINA^{1,2}

¹Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Partizana Zheleznyaka Street, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Siberian Federal University
Svobodny Avenue, 79, Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

HIGHLIGHTS

The social isolation of mice with an experimental model of Alzheimer's disease led to a decrease in their exploratory interest toward a novel object, alterations in the nature and frequency of social interactions, and increased locomotor activity. This behavior was accompanied by changes in the regulation of the oxytocin- and vasopressinergic systems in the amygdala.

Abstract

Aim. To investigate the effect of social isolation on social behavior and levels of psychoemotional markers (oxytocin and vasopressin) in mice with an injection-induced model of Alzheimer's disease (AD). **Materials and Methods.** The study was conducted on CD1 male mice aged 3–4 months, which received intrahippocampal injection of either β -amyloid (in order to induce AD) or control phosphate-buffered saline (sham-operated mice). Subsets of experimental and control animals were subjected to social isolation for 21 days. To assess social behavior, a battery of neurobehavioral tests was applied, including the five-trial social memory/recognition test, the three-chamber social interaction test, and the extended open field test. Levels of oxytocin and vasopressin in specific brain regions were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Neurobehavioral testing showed impaired socialization and reduced ability to memorize and recognize novel conspecifics in

AD mice. Social isolation induced increased locomotor activity, diminished exploratory interest toward inanimate objects, and altered the character and frequency of social interactions. These transformations of emotional and social behavior were associated with dysregulation of the oxytocinergic and vasopressinergic systems in the amygdala. A reduction in oxytocin levels was observed in the olfactory bulbs of AD mice compared with controls. Isolated AD mice had elevated vasopressin levels and a trend toward decreased oxytocin levels in the amygdala as compared with the isolated control mice. **Conclusion.** Our results highlight the critical need to prevent social isolation in patients diagnosed with AD. The link between oxytocinergic and vasopressinergic systems and the progression of behavioral disorders underscores the importance of further studies on oxytocin and vasopressin as potential therapeutic molecules in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, psychoemotional stress, social interactions, oxytocin, vasopressin

Corresponding author:

Ekaterina K. Perova, Partizana Zheleznyaka Street, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia, e-mail: kindyakova13@mail.ru
© Ekaterina K. Perova, et al.

Ethics Statement. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Krasnoyarsk State Medical University, No 3, 30.10.2024.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Ekaterina K. Perova, Aylar M. Avliyakulyeva, Vitaliy E. Tsyunov, Yana V. Gorina, Olga L. Lopatina. Social behavior disorders in Alzheimer's disease in social isolation. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):87-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-87-99>

Received:

26.06.2025

Received in revised form:

06.08.2025

Accepted:

30.08.2025

Published:

30.09.2025

Введение

Нейродегенеративные заболевания, как правило, сопровождаются появлением и стремительным прогрессированием социально-когнитивных нарушений. Так, например, у пациентов с диагностированной болезнью Альцгеймера (БА) наблюдается нарушение распознавания эмоций [1, 2], возникают сложности с распознаванием личности [1] и подбором слов [3]. Вследствие развития подобных нарушений возникают существенные трудности во взаимодействии с другими людьми, больные реже участвуют в социально-ориентированном досуге и стремятся изолироваться от общества [4]. По сравнению со здоровыми пожилыми людьми лица с диагностированной БА сильнее подвержены изолированию и одиночеству [5].

В последнее время ученые активно изучают влияние социальной изоляции на течение БА [6–8]. Результаты фундаментальных исследований доказывают пагубное влияние социальной изоляции на когнитивные функции (усугубление нарушений пространственного обучения и памяти [6, 9], кратковременной памяти [9] и контекстуального обучения [8]) и различные поведенческие аспекты грызунов с моделью БА (повышение уровня тревоги [9] и агрессии [10]).

При изучении поведенческих аспектов важно учитывать изменение уровня маркеров психоэмоционального состояния. Особый интерес к изучению вызывают системы окситоцина (ОТ) и вазопрессина (АВП), поскольку помимо известных гуморальных функций, представленные нейропептиды оказывают воздействие на различные центральные процессы [11, 12].

Важно отметить, что содержание здоровых грызунов в условиях социальной изоляции способно изменить количество нейронов, синтезирующих ОТ и АВП, и повлиять на уровень представленных нейропептидов [13, 14].

Понимание многогранности функций ОТ и АВП, а также данные об изменении их концентраций в контексте БА и социальной изоляции, указывают на необходимость изучения совместного влияния данных факторов на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния. Более глубокий анализ позволит лучше разобраться во взаимосвязи между изоляцией и БА, понять механизмы влияния и предпринять меры для замедления прогрессирования заболевания.

Цель исследования

Изучить влияние социальной изоляции на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния у мышей с инъекционной моделью болезни Альцгеймера.

Материалы и методы

Моделирование нейродегенерации

В эксперименте были использованы аутбредные мыши линии CD1, самцы в возрасте 3–4 месяцев, содержащиеся в условиях вивария ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Было сформировано четыре группы мышей. Контрольная группа 1 (Sham): ложно-оперированные животные без социальной изоляции ($n = 5$); контрольная группа 2 (Sham+isol): ложно-оперированные животные с социальной изоляцией ($n = 7$); опытная группа 1 (БА): животные с моделью БА без социальной изоляции ($n = 5$); опытная группа 2 (БА+isol): животные с моделью БА с социальной изоляцией ($n = 6$). Все животные имели свободный доступ к еде и воде, содержались в вентилируемых клетках при температуре 21 ± 1 °C и регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь.

Животных взвешивали перед операцией и вводили ксилазин в дозе 10 мг/кг. Для анестезии использовали хлоралгидрат (Sigma-Aldrich, США). Непосредственно перед операцией для защиты глаз наносили протектор роговицы «Дефислэз» и проводили инфильтрационную анестезию 0,5 % лидокаином. Хирургические манипуляции выполняли на стереотаксической установке. Животное помещали на раму стереотаксиса, разрезали мягкие ткани и с помощью бормашины просверливали билатеральные отверстия в черепе по координатам: AP = - 2 мм, ML = $\pm 1,3$ мм (локализация координат относительно брегмы). В отверстие вводили иглу микрошприца (Hamilton, США) (DV = 1,9 мм относительно брегмы).

Для моделирования нейродегенерации альцгеймеровского типа взвешивали 1 мг А β 1-42, который затем растворяли в ДМСО (Sigma-Aldrich, США) до концентрации 4мМ. Далее аликвоту приготовленного раствора разбавляли 4430 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) до концентрации 50 μ М. Мышам билатерально вводили по 1 мкл А β 1-42 со скоростью 0,2 мкл/мин. Контрольным (ложно-оперированным) группам билатерально вводили растворитель (PBS) с добавлением ДМСО в том же объ-

ёме и концентрации. После операции проводили наложение швов. Швы обрабатывали антибактериальной мазью «Левомеколь». Вблизи раны проводили анестезию лидокаином. Для предотвращения обезвоживания подкожно вводили физиологический раствор в дозе 10 мл/кг. В первые двое суток после операции животным внутримышечно вводили мелоксикам (доза 1 мг/кг) для анальгезии и противовоспалительного эффекта.

Выявление признаков БА проводили с помощью окрашивания срезов головного мозга тиофлавином S на 10-е сутки после хирургического вмешательства. Амилоидные бляшки идентифицировали по характерной зелёной флуоресценции [15].

Послеоперационный период составлял 10 суток, после мышей рассаживали вместе по группам (контрольная и опытная группа 1), а мышей из контрольной и опытной группы 2 содержали в условиях социальной изоляции в течение 21 суток [10].

Поведение животных

Для проведения нейроповеденческих тестирований использовали систему видеонаблюдения «Any-Maze» (Stoelting Inc., Wood Dale, IL, США) с программным обеспечением.

Тест «Открытое поле» расширенный (ОП) проводится для оценки двигательной активности и эмоциональной реактивности [16]. Тестирование проводили в 3 сессии с интервалом в 10 мин. На первой сессии происходит адаптация животного к арене. На второй сессии в центр арены помещают металлическую клетку – оценка интереса к новому неодушевленному объекту. В третьей сессии в центр арены помещают металлическую клетку с незнакомой мышью, производится оценка интереса к новому социальному объекту. Каждая сессия длилась 10 мин. Регистрировали пройденную дистанцию, время, проведенное в каждой зоне и число входов в зоны [17], количество дефекаций, время движения по направлению к центральной зоне. На 3 этапе тестирования дополнительно подсчитывали количество контактов «нос к носу» и анализировали соотношение данных контактов к количеству входов в центральную зону.

«Социальный пятипопыточный тест» позволяет оценить социальную память. Тестирование проводится в 5 сессий продолжительностью 60 с, перерывы по 5 мин. Перед тестированием исследуемое животное помещают в

клетку на 30 мин. для адаптации к новому пространству. С 1 по 4 сессии в клетку подсаживают одну и ту же незнакомую самку, на 5 сессии – новую незнакомую самку. Социальное взаимодействие оценивают по регистрации времени следования «голова-хвост» [16, 17].

Трехкамерный социальный тест позволяет изучить социальные предпочтения животного. Тест проводится в 3 сессии, на каждой из которых, исследуемую мышь помещают в центральную камеру и позволяют ей исследовать территорию в течение 10 мин. [18], перерыв между сессиями – 10 мин. На первой сессии мышь привыкает к аппарату. На второй оценивается уровень социализации мыши, для чего в одну из проволочных клеток помещают новый социальный объект – незнакомую самку (незнакомец 1). Третья сессия позволяет оценить предпочтение социальной новизны. В пустую проволочную клетку помещают новый социальный стимул (незнакомец 2). Испытуемой мыши предлагается сделать выбор между первой уже изученной мышью и новой незнакомой [18].

Иммуноферментный анализ

По окончании эксперимента животным вводили раствор хлоралгидрата (Sigma-Alnrich, США) в дозе 100 мг/кг, забирали образцы тканей гиппокампа, миндалевидного тела и обонятельной луковицы головного мозга в соответствии со стереотаксическими координатами [19] и гомогенизировали. Оценка содержания ОТ и АВП в гомогенатах выделенных структур проводили методом конкурентного ИФА с использованием соответствующих наборов (Cloud-Clone, США). Концентрацию нейропептидов измеряли на мультимодальном ридере CLARIOstar Plus (BMG LABTECH, Германия) при длине волны 450 нм.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием программы GraphPad Prism 8.0. Для выявления значимого влияния факторов использовали дисперсионный анализ двухфакторный ANOVA, для сравнения независимых выборок – непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Результаты считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

При анализе двигательной активности на 2 этапе тестирования «Открытое поле» выявля-

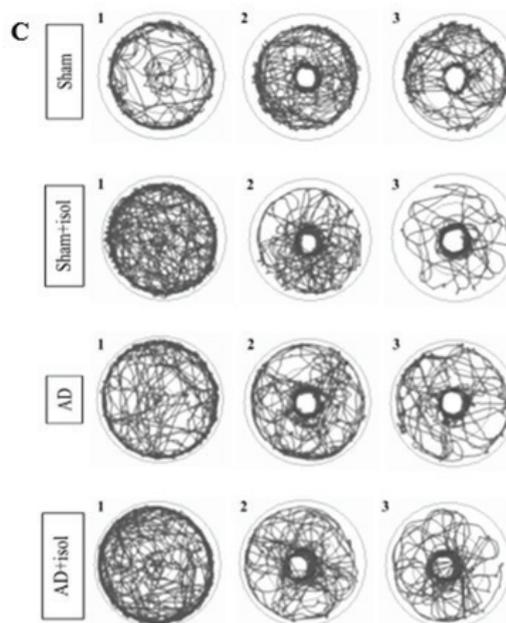
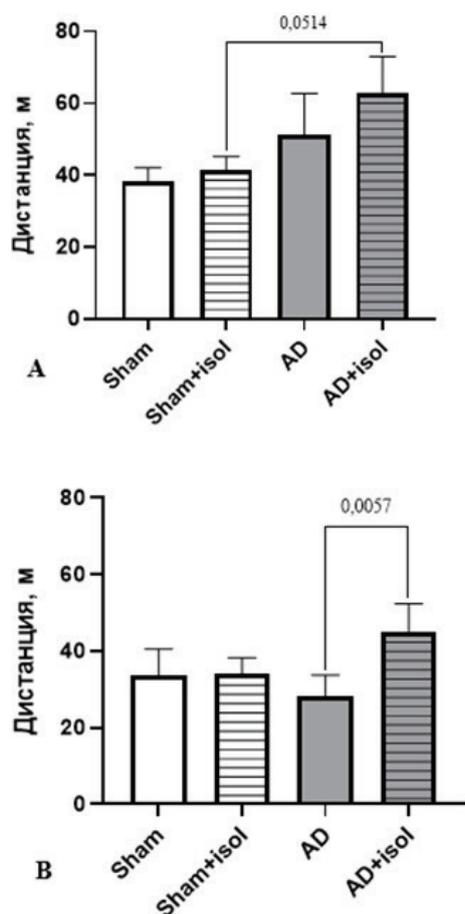


Рисунок 1. Результаты теста «Открытое поле»: А – пройденная дистанция (м) (2 этап), В – пройденная дистанция (3 этап), С – треки передвижения по арене. Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

Figure 1. Open field test. A – distance (m, stage 2), B – distance (m, stage 3), C – track plot. Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

но увеличение ($p = 0,0514$, Kruskal-Wallis критерий) пройденной дистанции у группы модели БА с изоляцией ($62,85 \pm 4,52$), по сравнению с группой контроля ($41,46 \pm 1,68$) (**рисунок 1А**).

При этом у группы БА с изоляцией наблюдалось повышение двигательной активности ($45,09 \pm 2,96$) и на 3 этапе тестирования по сравнению с опытной группой без изоляции ($28,14 \pm 2,53$, $p = 0,0057$, Kruskal-Wallis критерий) (**рисунок 1В**).

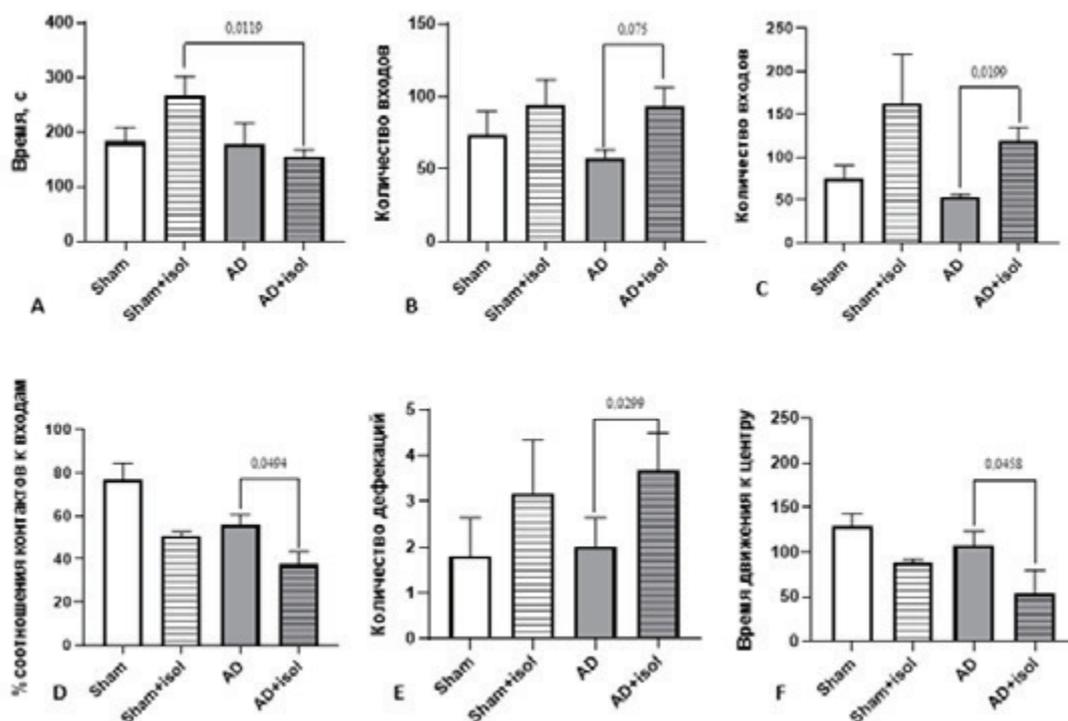
При анализе времени проведенного в центральной зоне на 2 этапе тестирования непараметрический дисперсионный анализ показал значимое влияние как инъекционного введения А β 1-42 ($F(1,12) = 14,39$, $p = 0,0026$), так и взаимного влияния двух факторов ($F(1,12) = 12,31$, $p = 0,0043$). При этом влияние изоляции было незначимо ($F(1,12) = 3,874$, $p = 0,0726$). Животные с инъекционной моделью БА, подвергшиеся социальной изоляции, значимо ($p = 0,0119$, Kruskal-Wallis критерий) меньше времени проводили в центральной зоне с несоциальным объектом ($154,33 \pm 5,27$) по сравнению с контрольной группой после изоляции ($265,35 \pm 13,75$) (**рисунок 2А**).

В результате анализа количества входов в центральную зону на 3 этапе обнаружено значимое влияние изоляции ($F(1,13) = 27,35$, $p = 0,0002$) и инъекционного введения А β 1-42 ($F(1,13) = 4,948$, $p = 0,0445$), тогда как значимого взаимодействия двух факторов не обнаружено ($F(1,13) = 0,5842$, $p = 0,4583$). Наблюдали значимое ($p = 0,0199$, Kruskal-Wallis критерий) увеличение числа входов в центральную зону у животных с моделью БА под влиянием изоляции ($119,6 \pm 6,6$ и $54 \pm 1,32$ соответственно) (**рисунок 2В, 2С**). При анализе времени в центральной зоне статистически значимых различий не было обнаружено. Соотношение количества контактов «нос к носу» к количеству входов в центральную зону (%) значительно снижалось ($p = 0,0494$, Kruskal-Wallis критерий) у мышей с моделью БА под действием изоляции ($55,6 \pm 2,23$ % и $37,4 \pm 2,66$ % соответственно) (**рисунок 2D**).

Для изучения социализации и предпочтения социальной новизны в трехкамерном социальном тестировании было проанализировано время пребывания мышей в камерах и количество входов в них.

Рисунок 2.

Результаты теста «Открытое поле»: А – время (с) в центральной зоне с несоциальным объектом (2 этап), В – количество входов в зону с несоциальным объектом (2 этап), С – количество входов в зону с социальным объектом (3 этап), D – соотношение (%) количества контактов «нос к носу» к количеству входов в центральную зону (3 этап), E – количество дефекаций, F – время (с) движения по направлению в центральную зону (1 этап). Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

**Figure 2.**

Open field test. A – time (sec) spent in the central zone with a non-social object (stage 2), B – number of entries into the zone with a non-social object (stage 2), C – number of entries into the zone with a social object (stage 3), D – ratio (%) of nose-to-nose contacts to the number of entries into the central zone (stage 3), E – number of defecation events, F – time (sec) of movement toward the central zone (stage 1). Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

В фазу социализации (2 этап) в правую камеру помещали незнакомый социальный объект. Интересно отметить, что мыши контрольных групп без ($p = 0,0014$, Kruskal-Wallis критерий) и с изоляцией ($p = 0,0097$, Kruskal-Wallis критерий), а также мыши с моделью БА, находившиеся в условиях изоляции ($p = 0,0252$, Kruskal-Wallis критерий) больше времени проводили с социальным объектом, чем с несоциальным. Однако у мышей с моделью БА без изоляции время, проведенное в левой и правой камерах, значимых отличий не имело ($p = 0,5851$, Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 3А, В).

При анализе времени пребывания в правой камере двухфакторный ANOVA выявил значимое влияние инъекционного введения Аβ 1-42 ($F(1,18) = 18,35$, $p = 0,0004$), изоляции ($F(1,18) = 66,63$, $p < 0,0001$), а также совместного влияния двух факторов ($F(1,18) = 12,31$, $p = 0,0025$). Мыши с моделью БА с изоляцией значимо ($p = 0,0071$, Kruskal-Wallis критерий) больше времени проводили в камере с социальным объектом ($380 \pm 20,35$), по сравнению с мышами с моделью БА без изоляции ($76,68 \pm 8,55$) (рисунок 3В). При сравнении данных групп также наблюдали значительное снижение времени (с) в левой камере с несоциальным объектом под действием фактора изоляции ($207,62 \pm 4,95$ и $32,27 \pm 6,72$, $p = 0,0062$, Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 3А).

Взаимное влияние изоляции и инъекционного введения Аβ 1-42 на количество входов в ле-

вую камеру на 2 этапе являлось статистически значимым ($F(1,16) = 11,37$, $p = 0,0039$). Было отмечено отличие между моделью БА без изоляции ($28,8 \pm 3,71$) и моделью БА с изоляцией ($11,4 \pm 2,16$) ($p = 0,0098$, Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 3С, D).

В фазу социальных предпочтений (3 этап) в левую камеру помещали новый социальный объект. При анализе количества входов в левую камеру влияние изоляции является статистически значимым ($F(1,19) = 20,9$, $p = 0,0002$). Под влиянием данного фактора наблюдается повышение ($p = 0,0281$, Kruskal-Wallis критерий) числа входов в камеру с незнакомым социальным объектом у мышей с моделью БА ($17,6 \pm 3,61$ против $50,33 \pm 8,38$) в фазу социальных предпочтений (рисунок 4В). Контрольные мыши под действием изоляции проводили значительно больше времени с новой особью противоположного пола ($263,25 \pm 23,28$) по сравнению с контролем, не подвергшимся изоляции ($80,74 \pm 24,54$) ($p = 0,0046$, Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 4А).

Контрольная группа показала классическую форму поведения при социальном стимуле в пятипопыточном тесте. Наблюдалось статистически значимое ($p = 0,0227$, Kruskal-Wallis критерий) снижение времени взаимодействия при сравнении первой (59 ± 1 с) и четвертой попыток ($13,67 \pm 9,94$ с). Статистически значимого повышения интереса к новой самке на 5 попыт-

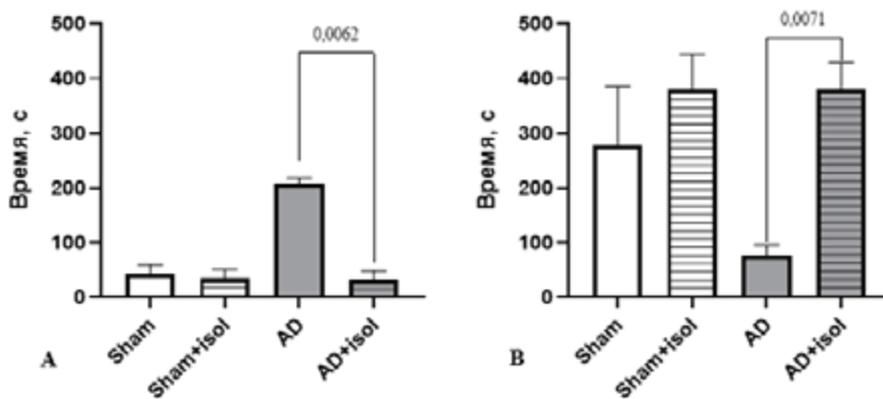


Рисунок 3. Результаты трехкамерного социального теста: время (с) в левой (А) и правой (В) камере (2 этап); количество входов в левую (С) и правую (D) камеру (2 этап). Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

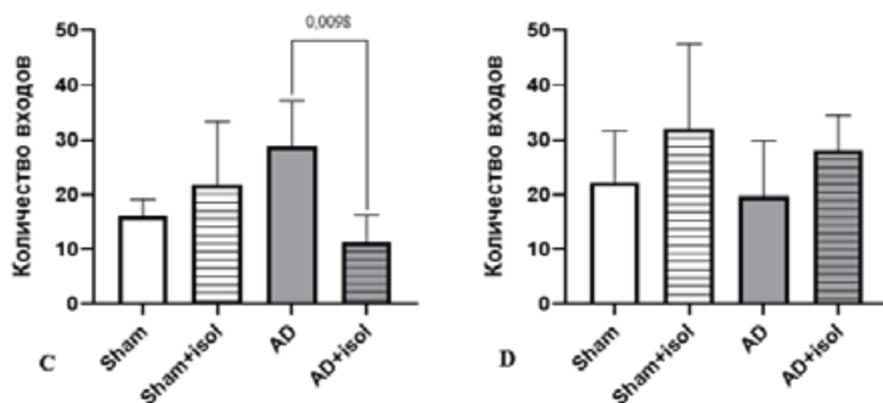


Figure 3. Three-chamber social interaction test. Time (sec) spent in the left (A) and right (B) chambers (stage 2); number of entries into the left (C) and right (D) chambers (stage 2). Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

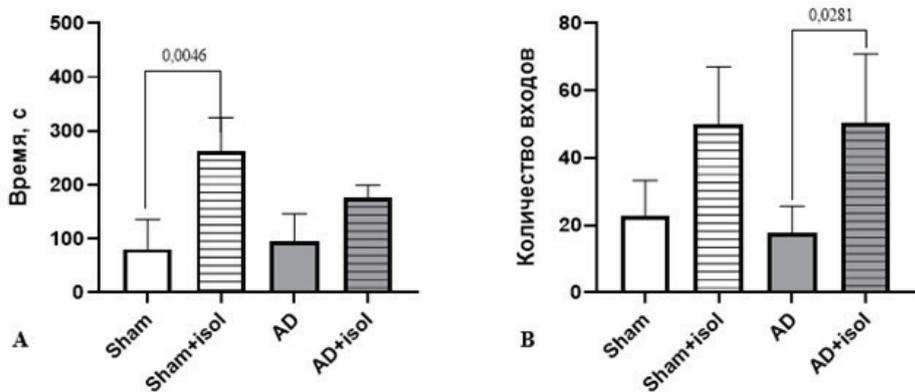


Рисунок 4. Результаты трехкамерного социального теста: А – время (с) в левой камере (3 этап), В – количество входов в левую камеру (3 этап), С – треки передвижения по аппарату. Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

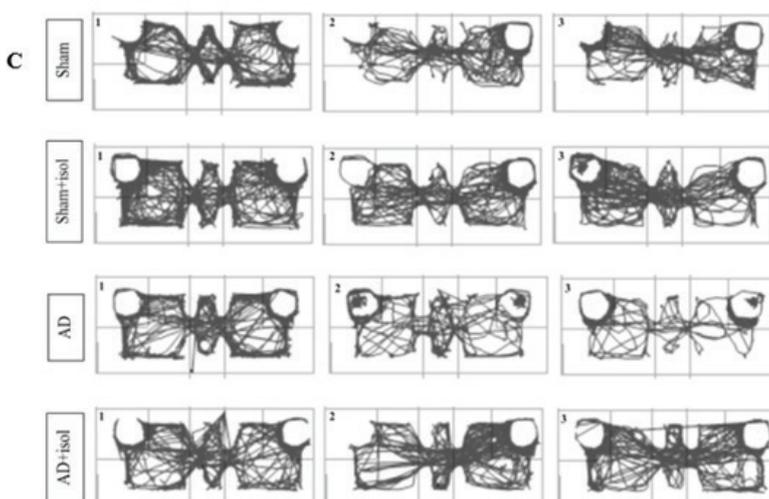


Figure 4. Three chamber social interaction test. А – time (sec) spent in the left chamber (stage 3), В – number of entries into the left chamber (stage 3), С – track plot. Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

Рисунок 5. Результаты пяти-попыточного социального теста: А – время (с) следования по принципу «голова-хвост» при содержании мышей в обычных условиях, В – время (с) следования по принципу «голова-хвост» при содержании мышей в условиях социальной изоляции. Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

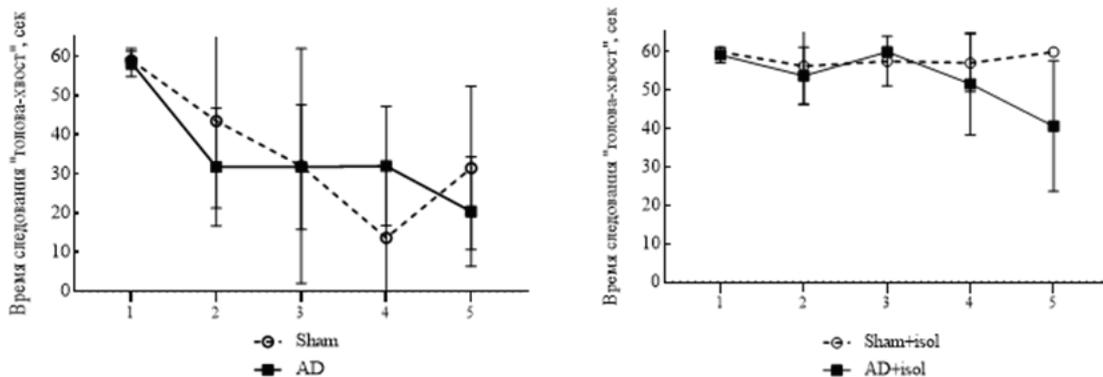


Figure 5. Five-trial social memory/recognition test. A – time (sec), standard conditions, B – time (sec), social isolation conditions. Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

ке не наблюдалось (рисунок 5А). Сравнительный анализ в остальных группах не показал существенных различий по времени следования в разные попытки (рисунок 5А, 5В).

При подсаживании новой мыши к группе с моделью БА время взаимодействия снизилось по сравнению с 4 попыткой (рисунок 5А). Контрольная группа под действием изоляции проявляла повышенный неугасающий интерес к особи противоположного пола на протяжении всего тестирования. У опытной группы под действием изоляции также наблюдалось увеличение времени следования за особью (рисунок 5В).

Результаты иммуноферментного анализа

В ходе ИФА изучали содержание ОТ и АВП в гиппокампе, миндалевидном теле и обонятельных луковицах и проводили сравнение концентраций нейропептидов между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа.

Обнаружена тенденция ($p = 0,0548$, Kruskal-Wallis критерий) к снижению ОТ в обонятельных луковицах в группе мышей с моделью БА ($0,08 \pm 0,04$ пг/мкг), по сравнению с контролем ($0,266 \pm 0,062$ пг/мкг) (рисунок 6С), и повышение концентрации АВП в гиппокампе ($p = 0,0368$, Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 6 D).

Рисунок 6. Результаты ИФА: концентрация окситоцина (пг/мкг) в гиппокампе (А), миндалевидном теле (В), обонятельных луковицах (С); концентрация вазопрессина (пг/мкг) в гиппокампе (D), миндалевидном теле (E), обонятельных луковицах (F). Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция, Hip – гиппокамп, Am – миндалевидное тело, Olf – обонятельная луковица.

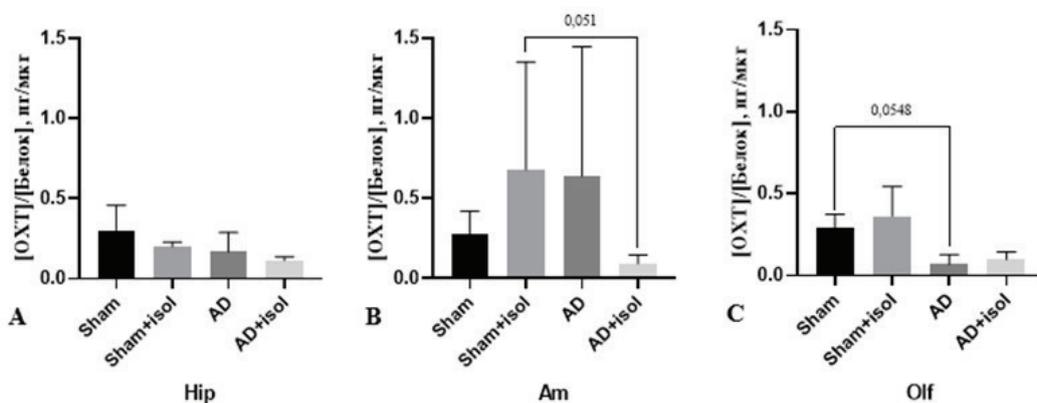
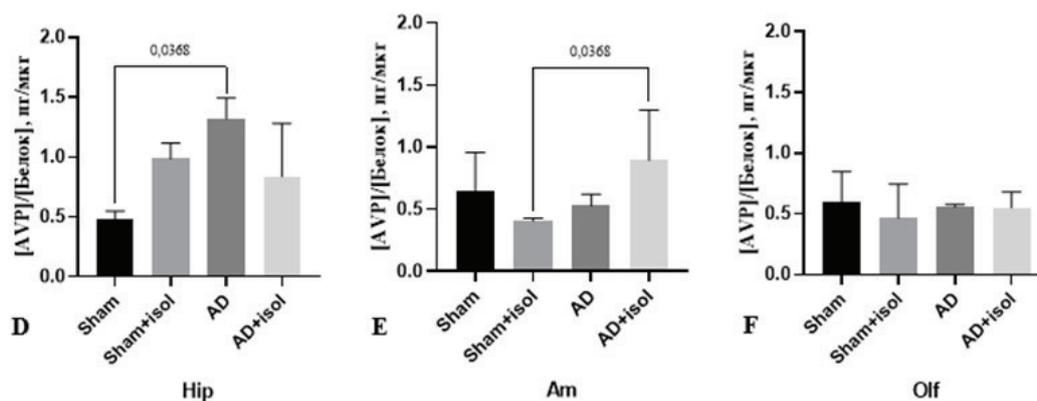


Figure 6. Enzyme-linked immunosorbent assay. Concentration (pg/μg) of oxytocin in hippocampus (A), amygdala (B), and olfactory bulb (C); concentration (pg/μg) of vasopressin in hippocampus (D), amygdala (E), and olfactory bulb (F). Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation, Hip – hippocampus, Am – amygdala, Olf – olfactory bulb.



Примечательно, что у мышей группы с моделью БА, подвергшихся социальной изоляции, наблюдается статистически значимое ($p=0,0368$, Kruskal-Wallis критерий) увеличение содержания АВП ($0,89 \pm 0,23$ пг/мкг) и снижение ($p = 0,051$, Kruskal-Wallis критерий) концентрации ОТ ($0,09 \pm 0,02$ пг/мкг) в миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой, содержащейся в тех же условиях (АВП $0,41 \pm 0,01$ пг/мкг; ОТ $0,68 \pm 0,3$ пг/мкг) (**рисунки 6Е и 6В**).

Обсуждение

У одиноких пожилых людей когнитивная устойчивость заметно снижена. При этом люди, довольные своими социальными отношениями, способны лучше поддерживать когнитивные функции в процессе старения [20]. Отсутствие чувства одиночества, а также наличие достаточно развитых социальных сетей у здоровых людей замедляют снижение когнитивных функций с течением времени, по сравнению с одинокими людьми [21].

В ходе нашей работы было изучено влияние изоляции на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния у мышей с инъекционной моделью БА. Подобные модели доступны, позволяют изучать влияние патогенеза на уровне организма и проводить последовательные нейропсихические исследования [22].

Наше исследование показало, что одиночное содержание мышей в течение 21 суток вызывает увеличение двигательной активности, изменяет характер и частоту социальных взаимодействий, и уровень АВП и ОТ, как у контрольных, так и у экспериментальных групп.

Социальная изоляция, как модель психоэмоционального стресса, способствует развитию поведенческих нарушений [23], при этом наблюдаются изменения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [24], вазопрессинергической и окситоцинергической систем и уровня серотонина [25].

Социальные взаимодействия формируются в ответ на поступающие сигналы от особей своего вида. Основную информацию об объектах многие млекопитающие, в том числе грызуны, получают через запахи. В связи с этим на этапе обнаружения социальных стимулов важную роль играют обонятельные структуры головного мозга.

ОТ и АВП участвуют в регуляции социального распознавания. Так, ОТ является основ-

ным модулятором обработки сигналов в обонятельных структурах мозга. Нейропептид способствует обнаружению и распознаванию запахов социальных объектов, регулирует кодирование обонятельной информации и модулирует память социального распознавания [26]. Эндогенный выброс ОТ у самок крыс Wistar способствует изменению обонятельного исследовательского поведения, а именно увеличению времени исследования особи того же пола, а также улучшает социальное распознавание. Таким образом, ОТ не только повышает интерес к социальному объекту, но и регулирует формирование социальной памяти [26].

АВП также играет важную роль в распознавании социальных объектов. Дефицит АВП у крыс линии Браттлборо снижает способность к социальному распознаванию [27]. Оптическая стимуляция высвобождения АВП в СА2 области гиппокампа приводит к улучшению социальной памяти, при этом положительный эффект исчезает при введении антагониста Avpr1b [28].

В ходе нашего исследования у мышей с моделью БА наблюдается снижение уровня ОТ в обонятельных луковицах, по сравнению с контролем. Это находит свое отражение в нарушении социализации, запоминания социальной информации и распознавания новых особей согласно результатам трехкамерного тестирования и социального пятипопыточного теста.

Обнаружение, обработка и хранение памяти обонятельной информации затрагивает большое количество структур мозга «низших» и «высших» областей [29] и систем нейропептидов. В связи с этим можно предположить, что снижение ОТ в обонятельных луковицах способно привести к компенсаторным изменениям в системах нейропептидов и активности мозговых структур, участвующих в обработке социальных запахов. ОТ и АВП схожи по своей структуре, вследствие чего наблюдается перекрестная реактивность окситоциновых и вазопрессиновых рецепторов [30].

Согласно результатам ИФА, на фоне сниженной концентрации ОТ в обонятельных луковицах наблюдается повышение уровня АВП в гиппокампе. Можно предположить, что повышение активности вазопрессинергической системы на фоне дефицита ОТ носит компенсаторный характер и направлено на нивелирование нарушений социального распознавания вызванных дефицитом ОТ.

Мыши с моделью БА демонстрировали нарушенную социализацию, поскольку значимо больше времени проводили с несоциальным объектом, в то время как мыши из других групп отдавали предпочтение социальному объекту. В исследовании Filali et al. у мышей с моделью БА также наблюдалась нарушенная социализация – мыши значимо больше времени проводили в пустой камере, а не с другой особью. Авторы предполагают, что такое поведение может быть связано с апатией и социальной изоляцией, которые возникают при БА [31]. Необходимо подчеркнуть, что согласно результатам трехкамерного социального теста под влиянием изоляции ситуация меняется в положительную сторону – мыши с моделью БА больше времени проводили в камере с незнакомой самкой, нарушения социализации не было выявлено.

Хочется отметить, что изоляция приводит к изменению исследовательского интереса к неодушевленным и одушевленным объектам. Согласно результатам теста «Открытое поле», мыши опытной группы, содержащиеся в клетке по одной особи, меньше времени проводили рядом с несоциальным объектом, по сравнению с контрольной группой. На 3 этапе тестирования под действием изоляции наблюдали повышение числа входов в зону с социальным объектом. Однако значимых различий во времени нахождения в центральной зоне обнаружено не было, а соотношение количества кон-

тактов «нос к носу» к количеству входов в центральную зону было значимо снижено. В связи с этим говорить о повышении коммуникабельности мышей по отношению к новому социальному объекту под действием изоляции не представляется возможным.

Заключение

Зафиксированные нами столь выраженные изменения регуляции окситоцин- и вазопрессинергической систем в таких регионах головного мозга, как миндалевидное тело и обонятельная луковица, которые в значительной степени подвержены деструктивным изменениям по мере прогрессирования нейродегенерации альцгеймеровского типа, находят свое отражение в трансформации социальных и эмоциональных паттернов поведения. Это проявляется в виде избегания длительного взаимодействия с сородичем, заметного снижения социального исследовательского интереса по отношению к новому объекту и дисфункции социальной памяти.

Полученные результаты в очередной раз доказывают негативное влияние изоляции на прогрессирование БА, дополняют ранее проведенные фундаментальные исследования и расширяют понимание негативного влияния изоляции при нейродегенерации. Для замедления прогрессирования нарушений важно создать благоприятную социальную среду вокруг больных и не допускать изолирования от общества.

Вклад авторов

Е.К. Перова: получение и анализ данных, написание статьи.

А.М. Авлиякулыева: получение и анализ данных.

В.Е. Цыпунов: проведение иммуноферментного анализа, анализ данных.

Я.В. Горина: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редакция статьи.

О.Л. Лопатина: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Ekaterina K. Perova: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

Aylar M. Avliyakulyeva: collected the data; performed the data analysis.

Vitaliy E. Tsyapunov: collected the data; performed the data analysis.

Yana V. Gorina: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

Olga L. Lopatina: conceived and designed the study; performed the data analysis.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Cárdenas J., Blanca M.J., Carvajal F., Rubio S., Pedraza C. Emotional Processing in Healthy Ageing, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(5):2770. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052770>
2. Kessels R.P.C., Waanders-Oude Elferink M., van Tilborg I. Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *J. Neuropsychol*. 2021;15(2):186–203. <https://doi.org/10.1111/jnp.12223>
3. Farrell M.T., Zahodne L.B., Stern Y., Dorrejo J., Yeung P., Cosentino S. Subjective word-finding difficulty reduces engagement in social leisure activities in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2014;62(6):1056–1063. <https://doi.org/10.1111/jgs.12850>
4. Porcelli S., Van Der Wee N., van der Werff S., Aghajani M., Glennon J.C., van Heukelum S., et al. Social brain, social dysfunction and

- social withdrawal. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;97:10–33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.012>
5. El Haj M., Jardri R., Larøf F., Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn. Neuropsychiatry.* 2016;21(1):1–13. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1121139>
 6. Cao M., Hu P.P., Zhang Y.L., Yan Y.X., Shields C.B., Zhang Y.P., et al. Enriched physical environment reverses spatial cognitive impairment of socially isolated APPswe/PS1dE9 transgenic mice before amyloidosis onset. *CNS Neurosci. Ther.* 2018;24(3):202–211 <https://doi.org/10.1111/cns.12790>
 7. Huang H.Z., Ai W.Q., Wei N., Zhu L.S., Liu Z.Q., Zhou C.W., et al. Senkide blocks aberrant RTN3 interactome to retard memory decline and tau pathology in social isolated Alzheimer's disease mice. *Protein. Cell.* 2024;15(4):261–284. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad056>
 8. Peterman J.L., White J.D., Calcagno A., Hagen C., Quiring M., Paulhus K., et al. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice despite running wheels and environmental enrichment. *Behav. Brain Res.* 2020;379:112366. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112366>
 9. Huang H., Wang L., Cao M., Marshall C., Gao J., Xiao N., et al. Isolation Housing Exacerbates Alzheimer's Disease-Like Pathophysiology in Aged APP/PS1 Mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):pyu116. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu116>
 10. Tamano H., Ide K., Adlard P.A., Bush A.I., Takeda A. Involvement of hippocampal excitability in amyloid β -induced behavioral and psychological symptoms of dementia. *J. Toxicol. Sci.* 2016;41(4):449–457. <https://doi.org/10.2131/jts.41.449>
 11. Rigney N., de Vries G.J., Petrusis A., Young L.J. Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. *Endocrinology.* 2022;163(9):bqac111. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac111>
 12. Resendez S.L., Nambodiri V.M.K., Otis J.M., Eckman L.E.H., Rodriguez-Romaguera J., Ung R.L., et al. Social Stimuli Induce Activation of Oxytocin Neurons Within the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus to Promote Social Behavior in Male Mice. *J. Neurosci.* 2020;40(11):2282–2295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1515-18.2020>
 13. Tanaka K., Osako Y., Yuri K. Juvenile social experience regulates central neuropeptides relevant to emotional and social behaviors. *Neuroscience.* 2010;166(4):1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.029>
 14. Harvey B.H., Regenass W., Dreyer W., Möller M. Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats: Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *J. Psychopharmacol.* 2019;33(5):640–646. <https://doi.org/10.1177/0269881119826783>
 15. Горина Я.В., Харитоновна Е.В., Хилажева Е.Д., Семенова А.А., Моргунов А.В., Комлева Ю.К. и др. Нарушение уровня транспортеров лактата в клетках головного мозга при остром токсическом действии бета-амилоида in vitro и in vivo. *Цитология.* 2023;65(1):64–81. <https://doi.org/10.31857/S0041377123010042>
 16. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Волкова В.В., Черных А.И., Шабалова А.А. и др. Батарей тестов для поведенческого фенотипирования стареющих животных в эксперименте. *Успехи геронтологии.* 2017;30(1):49–55.
 17. Семенова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных. *Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова.* 2020;70(2):147–162. <https://doi.org/10.31857/S0044467720020112>
 18. Shoji H., Miyakawa T. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2019;39(2):100–118. <https://doi.org/10.1002/npr2.12052>
 19. Franklin Keith B.J., Paxinos George. *Paxinos and franklin the mouse brain in stereotaxic coordinates: compact.* 5th edit. Elsevier Academic Press, 2019.
 20. Jackson K.L., Luo J., Willroth E.C., Ong A.D., James B.D., Bennett D.A., et al. Associations Between Loneliness and Cognitive Resilience to Neuropathology in Older Adults. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2023;78(6):939–947. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad023>
 21. Samtani S., Mahalingam G., Lam B.C.P., Lipnicki D.M., Lima-Costa M.F., Blay S.L., et al. Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(11):e740–e753. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00199-4)
 22. Иггышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. Экспериментальные модели болезни Альцгеймера: преимущества и недостатки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;(4):5–21.
 23. Watanabe S., Al Omran A., Shao A.S., Liang J. Social Isolation Model: A Noninvasive Rodent Model of Stress and Anxiety. *J. Vis. Exp.* 2022;(189):10.3791/64567. <https://doi.org/10.3791/64567>
 24. Boero G., Pisu M.G., Biggio F., Muredda L., Carta G., Banni S. et al. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology.* 2018;133:242–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.045>
 25. Ngala M.E., Hemmings S.M.J., Womersley J.S., Shabangu T.W., Qulu-Appiah L. Social isolation induces sexually aggressive behaviour in male Wistar rats. *BMC Neurosci.* 2025;26(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00932-0>
 26. Oettl L.L., Ravi N., Schneider M., Scheller M.F., Schneider P., Mitre M., et al. Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron.* 2016;90(3):609–621. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
 27. Varga J., Klausz B., Domokos Á., Kálmán S., Pákási M., Szűcs S., et al. Increase in Alzheimer's related markers precedes memory disturbances: studies in vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Brain Res. Bull.* 2014;100:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.10.010>
 28. Smith A.S., Williams Avram S.K., Cymerblit-Sabba A., Song J., Young W.S. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(8):1137–1144. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.189>
 29. Markopoulos F., Rokni D., Gire D.H., Murthy V.N. Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Neuron.* 2012;76(6):1175–1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.028>
 30. Song Z., Larkin T.E., Malley M.O., Albers H.E. Oxytocin (OT) and arginine-vasopressin (AVP) act on OT receptors and not AVP V1a receptors to enhance social recognition in adult Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm. Behav.* 2016;81:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.02.004>
 31. Filali M., Lalonde R., Rivest S. Anomalies in social behaviors and exploratory activities in an APPswe/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Physiol. Behav.* 2011;104(5):880–885. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.023>

References:

1. Cárdenas J, Blanca MJ, Carvajal F, Rubio S, Pedraza C. Emotional Processing in Healthy Ageing, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2770. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052770>
2. Kessels RPC, Waanders-Oude Elferink M, van Tilborg I. Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *J Neuropsychol.* 2021;15(2):186–203. <https://doi.org/10.1111/jnp.12223>
3. Farrell MT, Zahodne LB, Stern Y, Dorrego J, Yeung P, Cosentino S. Subjective word-finding difficulty reduces engagement in social leisure activities in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(6):1056–1063. <https://doi.org/10.1111/jgs.12850>
4. Porcelli S, Van Der Wee N, van der Werff S, Aghajani M, Glennon JC, van Heukelum S, et al. Social brain, social dysfunction and social withdrawal. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;97:10–33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.012>
5. El Haj M, Jardri R, Larøf F, Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychiatry.* 2016;21(1):1–13. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1121139>
6. Cao M, Hu PP, Zhang YL, Yan YX, Shields CB, Zhang YP, et al. Enriched physical environment reverses spatial cognitive impairment of socially isolated APPswe/PS1dE9 transgenic mice before amyloidosis onset. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(3):202–211 <https://doi.org/10.1111/cns.12790>

7. Huang HZ, Ai WQ, Wei N, Zhu LS, Liu ZQ, Zhou CW, et al. Senk-tide blocks aberrant RTN3 interactome to retard memory decline and tau pathology in social isolated Alzheimer's disease mice. *Protein Cell*. 2024;15(4):261–284. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad056>
8. Peterman JL, White JD, Calcagno A, Hagen C, Quiring M, Paulhus K, et al. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice despite running wheels and environmental enrichment. *Behav Brain Res*. 2020;379:112366. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112366>
9. Huang H, Wang L, Cao M, Marshall C, Gao J, Xiao N et al. Isolation Housing Exacerbates Alzheimer's Disease-Like Pathophysiology in Aged APP/PS1 Mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):pyu116. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu116>
10. Tamano H, Ide K, Adlard PA, Bush AI, Takeda A. Involvement of hippocampal excitability in amyloid β -induced behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Toxicol Sci*. 2016;41(4):449–457. <https://doi.org/10.2131/jts.41.449>
11. Rigney N, de Vries GJ, Petrusis A, Young LJ. Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. *Endocrinology*. 2022;163(9):bqac111. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac111>
12. Resendez SL, Namboodiri VMK, Otis JM, Eckman LEH, Rodriguez-Romaguera J, Ung RL, et al. Social Stimuli Induce Activation of Oxytocin Neurons Within the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus to Promote Social Behavior in Male Mice. *J Neurosci*. 2020;40(11):2282–2295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1515-18.2020>
13. Tanaka K, Osako Y, Yuri K. Juvenile social experience regulates central neuropeptides relevant to emotional and social behaviors. *Neuroscience*. 2010;166(4):1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.029>
14. Harvey BH, Regenass W, Dreyer W, Möller M. Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats: Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *J Psychopharmacol*. 2019;33(5):640–646. <https://doi.org/10.1177/0269881119826783>
15. Gorina YV, Kharitonova EV, Khilazheva ED, Semenova AA, Morgun AV, Komleva YuK, et al. Disturbed level of lactate transporters in brain cells during acute toxic effect of β -amyloid in vitro and in vivo. *Cell and Tissue Biology*. 2023;17(2):105–121. (In Russ). <https://doi.org/10.1134/S1990519X23020062>
16. Gorina YaV, Komleva YuK, Lopatina OL, Shabalova AA, Semenchukov AA, Olovyannikova RYa, et al. The battery of tests for experimental behavioral phenotyping of aging animals. *Advances in Gerontology*. 2017;7(2):137–142. (In Russ).
17. Semenova A.A., Lopatina O.L., Salmina A.B. Autism models and assessment techniques for autistic-like behavior in animals. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2020;70(2):147–162. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/S0044467720020112>
18. Shoji H, Miyakawa T. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program. *Neuropsychopharmacol. Rep*. 2019;39(2):100–118. <https://doi.org/10.1002/npr2.12052>
19. Franklin Keith BJ, Paxinos George. *Paxinos and franklin the mouse brain in stereotaxic coordinates: compact*. 5th edit. Elsevier Academic Press, 2019.
20. Jackson KL, Luo J, Willroth EC, Ong AD, James BD, Bennett DA, et al. Associations Between Loneliness and Cognitive Resilience to Neuropathology in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2023;78(6):939–947. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad023>
21. Samtani S, Mahalingam G, Lam BCP, Lipnicki DM, Lima-Costa MF, Blay SL, et al. Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(11):e740–e753. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00199-4)
22. Iptyshev AM, Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, Salmina AB. Experimental models of alzheimer's disease: advantages and disadvantages. 2016;(4):5–21. (In Russ).
23. Watanabe S, Al Omran A, Shao AS, Liang J. Social Isolation Model: A Noninvasive Rodent Model of Stress and Anxiety. *J Vis Exp*. 2022;(189):10.3791/64567. <https://doi.org/10.3791/64567>
24. Boero G, Pisu MG, Biggio F, Muredda L, Carta G, Banni S, et al. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology*. 2018;133:242–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.045>
25. Ngala ME, Hemmings SMJ, Womersley JS, Shabangu TW, Qulu-Appiah L. Social isolation induces sexually aggressive behaviour in male Wistar rats. *BMC Neurosci*. 2025;26(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00932-0>
26. Oettl LL, Ravi N, Schneider M, Scheller MF, Schneider P, Mitre M, et al. Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron*. 2016;90(3):609–621. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
27. Varga J, Klausz B, Domokos Á, Kálmán S, Pákási M, Szűcs S, et al. Increase in Alzheimer's related markers precedes memory disturbances: studies in vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Brain Res Bull*. 2014;100:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.10.010>
28. Smith AS, Williams Avram SK, Cymerblit-Sabba A, Song J, Young WS. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol Psychiatry*. 2016;21(8):1137–1144. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.189>
29. Markopoulos F, Rokni D, Gire DH, Murthy VN. Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Neuron*. 2012;76(6):1175–1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.028>
30. Song Z, Larkin TE, Malley MO, Albers HE. Oxytocin (OT) and arginine-vasopressin (AVP) act on OT receptors and not AVP V1a receptors to enhance social recognition in adult Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Hor. Behav*. 2016;81:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.02.004>
31. Filali M, Lalonde R, Rivest S. Anomalies in social behaviors and exploratory activities in an APPswe/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Physiol Behav*. 2011;104(5):880–885. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.023>

Сведения об авторах

Перова Екатерина Константиновна ✉, младший научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0008-3803-1490

Авлиякульева Айлар Мередовна, младший научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0009-8457-4581

Authors

Dr. Ekaterina K. Perova ✉, MD, Junior Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
ORCID: 0009-0008-3803-1490

Dr. Aylar M. Avliyakulyeva, MD, Junior Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
ORCID: 0009-0009-8457-4581

Цыпунов Виталий Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант кафедры биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет».
ORCID: 0000-0002-7101-2717

Горина Яна Валерьевна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет».
ORCID: 0000-0002-3341-1557

Лопатина Ольга Леонидовна, доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории социальных нейронаук; профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет».
ORCID: 0000-0002-7884-2721

Dr. Vitaliy E. Tsyunov, MD, Junior Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Postgraduate student, Department of Biophysics, Siberian Federal University.
ORCID: 0000-0002-7101-2717

Dr. Yana V. Gorina, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Professor, Department of Biophysics, Siberian Federal University.
ORCID: 0000-0002-3341-1557

Dr. Olga L. Lopatina, Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory of social Neuroscience; Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Professor, Department of Biophysics, Siberian Federal University.
ORCID: 0000-0002-7884-2721