



## Оценка состояния кратковременной распознающей памяти у агути-мутантных мышей $A^y/a$

В. А. Приходько , Е. А. Карелина, Т. М. Матузок, А. Б. Изотова, С. В. Оковитый

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

 **Контактное лицо:** Приходько Вероника Александровна. **E-mail:** [vaprikhodko@mail.ru](mailto:vaprikhodko@mail.ru)

**ORCID:** В. А. Приходько – <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>;  
Е. А. Карелина – <https://orcid.org/0009-0000-2629-683X>;  
Т. М. Матузок – <https://orcid.org/0000-0002-1640-016X>;  
А. Б. Изотова – <https://orcid.org/0000-0001-8356-1863>;  
С. В. Оковитый – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

**Статья поступила:** 08.12.2025

**Статья принята в печать:** 01.04.2026

**Статья опубликована:** 17.04.2026

### Резюме

**Введение.** Ожирение и его осложнения являются ведущей медико-социальной проблемой в России и во всем мире. Агути-мутантные мыши  $A^y/a$  используются в качестве модели моногенного ожирения, связанного с угнетением функции меланокортиновой оси. Так называемый меланокортиновый синдром включает не только разнообразные проявления метаболической дисфункции, но и ряд нейрокогнитивных нарушений, в настоящее время изученных сравнительно мало.

**Цель.** Целью работы являлась оценка кратковременной распознающей памяти у самцов и самок мышей  $A^y/a$  по сравнению с однопометниками дикого типа.

**Материалы и методы.** В исследование были взяты 8 самцов и 7 самок мышей C57Bl/6- $A^y/a$ , а также 8 самцов и 7 самок их однопометников дикого типа (C57Bl/6- $a/a$ ) в возрасте 1 года. Состояние распознающей памяти оценивали путем последовательного выполнения тестов «Распознавание нового объекта», «Локация нового объекта», «Объект-на-месте» (ОНМ) и «Определение новизны объекта» (ОНО) с интервалом в 5 мин и 3 сут между попытками в одном тесте и между тестами соответственно. Для каждого теста рассчитывали индекс дискриминации (ИД) по конвенциональной формуле.

**Результаты и обсуждение.** Для мышей дикого типа обоих полов были получены положительные значения ИД во всех тестах. Самцы  $A^y/a$  имели сопоставимые результаты со своими однопометниками дикого типа во всех тестах, в то время как самки  $A^y/a$  демонстрировали статистически значимое снижение средних значений ИД в тестах ОНМ и ОНО ( $p < 0,05$  для обоих). Такие изменения могут отражать нарушение аллоцентрической пространственной памяти и ассоциативного распознавания объектов, что может указывать на поражение медиальной префронтальной коры, дорсомедиального и/или соединяющего ядер таламуса. Специфичность наблюдаемых отклонений для самок  $A^y/a$  может быть связана с большей выраженностью системных и центральных метаболических нарушений, инсулинорезистентности и оксидативного стресса.

**Заключение.** Проведенными экспериментами установлено наличие нарушений высокоуровневых компонентов кратковременной распознающей памяти у самок агути-мутантных мышей C57Bl/6- $A^y/a$ . Состояние других видов памяти, половозрастные различия и динамика мнестических нарушений у мышей  $A^y/a$  требуют дальнейшего уточнения. Особенности кратковременной распознающей памяти у самцов и самок мышей  $A^y/a$  необходимо учитывать при планировании и проведении доклинических исследований.

**Ключевые слова:** распознающая память, мнестический дефицит, ожирение, меланокортиновый синдром, мутация *lethal yellow*, мыши  $A^y/a$ , поведенческие тесты

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

**Вклад авторов.** В. А. Приходько – идея и планирование исследования. В. А. Приходько, Е. А. Карелина, Т. М. Матузок – проведение экспериментов и обработка данных. В. А. Приходько – подготовка иллюстраций. В. А. Приходько, А. Б. Изотова, С. В. Оковитый – подготовка и редакция рукописи.

**Финансирование.** Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

**Для цитирования:** Приходько В. А., Карелина Е. А., Матюзок Т. М., Изотова А. Б., Оковитый С. В. Оценка состояния кратковременной распознающей памяти у агути-мутантных мышей *A<sup>y/a</sup>*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(2):146–153. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2257>

## Short-time recognition memory assessment in agouti-mutant *A<sup>y/a</sup>* mice

Veronika A. Prikhodko✉, Ekaterina A. Karelina, Tatyana M. Matuzok,  
Anna B. Izotova, Sergey V. Okovityi

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Veronika A. Prikhodko. **E-mail:** vaprikhodko@mail.ru

**ORCID:** Veronika A. Prikhodko – <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>;

Ekaterina A. Karelina – <https://orcid.org/0009-0000-2629-683X>;

Tatyana M. Matuzok – <https://orcid.org/0000-0002-1640-016X>;

Anna B. Izotova – <https://orcid.org/0000-0001-8356-1863>;

Sergey V. Okovityi – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

**Received:** 08.12.2025

**Accepted:** 01.04.2026

**Published:** 17.04.2026

### Abstract

**Introduction.** Obesity and its complications are a leading medical and social problem in Russia and worldwide. The agouti-mutant *A<sup>y/a</sup>* mice are used as a model of monogenic obesity caused by a suppression of the melanocortin system. The so-called melanocortin syndrome includes not only a variety of metabolic abnormalities but also a number of neurocognitive alterations, which have been relatively little studied.

**Aim.** Our objective was to assess the short-term recognition memory in male and female *A<sup>y/a</sup>* mice compared to wild-type littermates.

**Materials and methods.** The experiments were carried out on 8 male and 7 female C57Bl/6-*A<sup>y/a</sup>* mice along with 8 male and 7 female wild-type (C57Bl/6-*a/a*) littermates, aged 1 year. Recognition memory was assessed via sequential testing in the "Novel object recognition", "Novel object location", "Object-in-Place" (OiP), and "Object recency discrimination" (ORD) tests with a 5 min- and 3 day-long intervals between the testing phases and between the tests themselves, respectively. For each of the tests, we calculated the discrimination index (DI) using a conventional formula.

**Results and discussion.** Wild-type mice of both sexes demonstrated positive DI values in all of the tests. *A<sup>y/a</sup>* males performed comparably with their wild-type littermates in all of the tests, while *A<sup>y/a</sup>* females had significantly lower mean DI values in the OiP and ORD tests ( $p < 0.05$  for both). These results may reflect an impairment of allocentric spatial memory and associative recognition, which may indicate damage to the medial prefrontal cortex, the medial dorsal nucleus and/or nucleus reuniens of the thalamus. The presence of such deficit in *A<sup>y/a</sup>* females exclusively may be related to greater severity of systemic and central metabolic abnormalities, insulin resistance, and oxidative stress.

**Conclusion.** In this study, we found an impairment of higher-level aspects of short-term recognition memory in female agouti-mutant C57Bl/6-*A<sup>y/a</sup>* mice. The state of other types of memory, sex- and age-specific differences and dynamics of memory deficits in *A<sup>y/a</sup>* mice require further elucidation. The distinct features of short-term recognition memory in male and female *A<sup>y/a</sup>* mice need to be taken into consideration when planning and conducting preclinical trials.

**Keywords:** recognition memory, memory deficits, obesity, melanocortin syndrome, *lethal yellow* mutation, *A<sup>y/a</sup>* mice, behavioural testing

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Veronika A. Prikhodko – study design and planning. Veronika A. Prikhodko, Ekaterina A. Karelina, Tatyana M. Matuzok – experiment conduction and data analysis. Veronika A. Prikhodko – visualization. Veronika A. Prikhodko, Anna B. Izotova, Sergey V. Okovityi – manuscript writing and review.

**Funding.** The results of this work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of the Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University" (agreement No. 075-15-2021-685 from 26 July 2021) with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**For citation:** Prikhodko V. A., Karelina E. A., Matuzok T. M., Izotova A. B., Okovityi S. V. Short-time recognition memory assessment in agouti-mutant *A<sup>y/a</sup>* mice. *Drug development & registration*. 2026;15(2):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2257>

## ВВЕДЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение являются важнейшей медико-социальной проблемой современности. За период с 1990 по 2022 год общемировая распространенность ожирения увеличилась более чем в два раза и достигла 13 % с ожидаемым ростом до 20 % и более к 2030 г. [1]. В странах с высоким уровнем доходов совокупная доля населения с избыточной массой тела или ожирением в 2022 г. превышала 40 % [2]; в России в 2023 г. этот показатель равнялся 69,8 и 63,1 % для мужчин и женщин соответственно [3]. Ожирение является ключевым фактором неинфекционной заболеваемости, включая такие состояния, как сахарный диабет II типа, метаболически ассоциированная (неалкогольная) жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, некоторые виды новообразований, и в целом приводит к значительному сокращению продолжительности жизни [3, 4].

Агути-мутантные мыши *A<sup>y</sup>/a* являются распространенной моделью ожирения и метаболического синдрома, применяемой в доклинических исследованиях [5]. Эти мыши гетерозиготны по гену агути-сигнального белка (ASP) с мутацией *lethal yellow* («летальный желтый»; *y*) в локусе *agouti*, представляющей собой делецию промотора. Наличие такой мутации переводит ген ASP под контроль более универсального промотора RALY и нарушает механизм отрицательной регуляции экспрессии. В результате этого ASP экспрессируется в супрафизиологических количествах, в том числе в тканях, в норме полностью лишенных его. ASP является прямым конкурентом меланокортинов ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -меланокортинстимулирующих гормонов) и выступает в качестве инверсного агониста меланокортиновых рецепторов (MCR), проявляя наибольшую аффинность к MC1R и MC4R [6, 7]. Генетически детерминированные нарушения функции меланокортиновой оси, включая главным образом первичный дефицит MC4R, являются наиболее распространенным вариантом моногенного ожирения у человека [6].

Блокада эффектов меланокортинов приводит к развитию комплекса нейроэндокринных нарушений, получившего название «меланокортинового синдрома». У мышей *A<sup>y</sup>/a* наблюдают характерный желтый окрас шерсти, возникающий вследствие гиперпродукции феомеланина под влиянием ASP, активацию линейного роста, гиперфагию и замедление энергетического обмена, приводящие к прогрессирующему ожирению, включая висцеральное накопление жира. При отсутствии лечения в дальнейшем развиваются резистентность к инсулину и лептину, сахарный диабет II типа, дислипидемия, атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания [5, 7].

Кроме метаболических нарушений, для мышей *A<sup>y</sup>/a* характерно наличие нейропсихиатрических особенностей, обусловленных центральными эффектами

ASP. Установлено, что *A<sup>y</sup>/a* склонны к депрессивно-тревожному, обсессивно-компульсивному поведению [8, 9], демонстрируют сниженную обучаемость и визуально-пространственную память [10]. Потенциальные изменения распознающей памяти у *A<sup>y</sup>/a* в настоящее время не изучены. В связи с этим **целью настоящей работы** стала оценка кратковременной распознающей памяти у самцов и самок мышей *A<sup>y</sup>/a* по сравнению с однопометниками дикого типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ. Для эксперимента использовали 30 мышей, полученных путем скрещивания самок линии C57Bl/6-*a/a* (дикий тип; питомник филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл., Россия) и самцов линии C57Bl/6-*A<sup>y</sup>/a* (агути-мутанты; питомник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия). Распределение животных по полу и генотипу отражено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение мышей по полу и генотипу

Table 1. Distribution of mice by sex and genotype

Генотип Genotype	Пол Sex	
	Самцы Males	Самки Females
C57Bl/6- <i>a/a</i> (дикий тип) C57Bl/6- <i>a/a</i> (wild type)	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 7
C57Bl/6- <i>A<sup>y</sup>/a</i> (агути-мутанты) C57Bl/6- <i>A<sup>y</sup>/a</i> (agouti mutants)	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 7

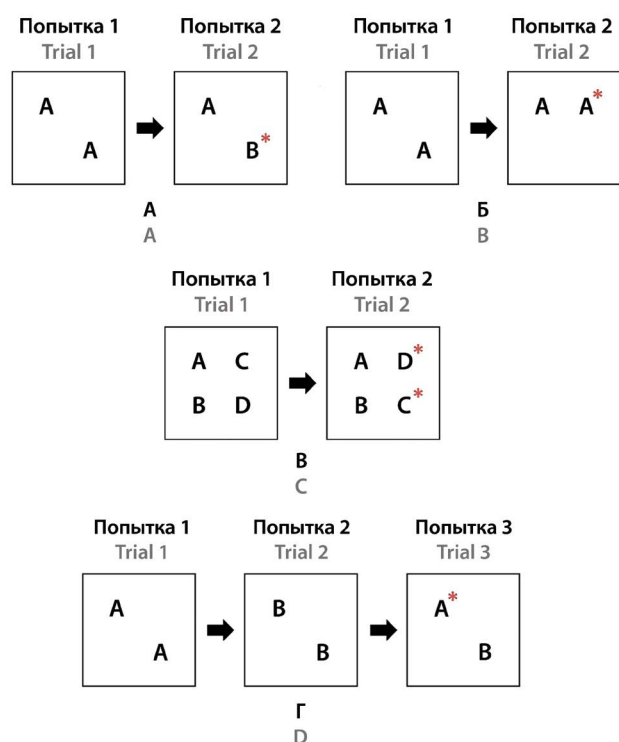
Возраст животных на момент тестирования составлял 1 год. Мы выбрали эту временную точку, поскольку развитие метаболической дисфункции и ассоциированных нарушений у мышей *A<sup>y</sup>/a* носит отсроченный характер [5, 11]. Мыши получали «Полнорационный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», Россия) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая», с доступом *ad libitum*.

Состояние распознающей памяти оценивали в батарее тестов, основанных на избирательном предпочтении здоровыми животными объектов, обладающих свойством новизны [12, 13]. Используя специализированную установку (ООО «НПК Открытая наука», Россия), последовательно выполняли тесты «Распознавание нового объекта» (РНО), «Локация нового объекта» (ЛНО), «Объект-на-месте» (ОНМ) и «Определение новизны объекта» (ОНО) по ранее опубликованному протоколу [12] с интервалом в 5 мин и 3 сут между попытками в одном тесте и меж-

ду тестами соответственно. Схемы расположения объектов в каждом из тестов изображены на рисунке 1. Для каждого теста осуществляли видеозапись активности животного в последней из попыток и рассчитывали индекс дискриминации (ИД) по формуле:

$$\text{ИД} = (t_n - t_3) / (t_n + t_3),$$

где  $t_n$  – время (с) изучения нового объекта;  $t_3$  – время (с) изучения знакомого объекта [14].



**Рисунок 1.** Расположение объектов в поведенческих тестах.

**A** – «Распознавание нового объекта»; **B** – «Локация нового объекта»; **C** – «Объект-на-месте»; **D** – «Определение новизны объекта»; символом \* – обозначены объекты, предпочитаемые здоровыми животными. Адаптировано из [12]

**Figure 1.** Object placement in the behavioural tests.

**A** – "Novel object recognition"; **B** – "Novel object location"; **C** – "Object-in-place"; **D** – "Object recency discrimination"; \* – indicates objects preferred by healthy animals. Adapted from [12]

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Prism 10.4.1 (GraphPad Software Inc., США). При помощи критерия Шапиро–Уилка было установлено, что количественные данные во всех тестах имели нормальное распределение. Значимость межгрупповых различий определяли путем двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с оценкой факторов «пол», «генотип» и их взаимодействия; для межгрупповых сравнений

использовали тест наименьших квадратов Фишера. Порог статистической значимости устанавливали на уровне  $p < 0,05$ .

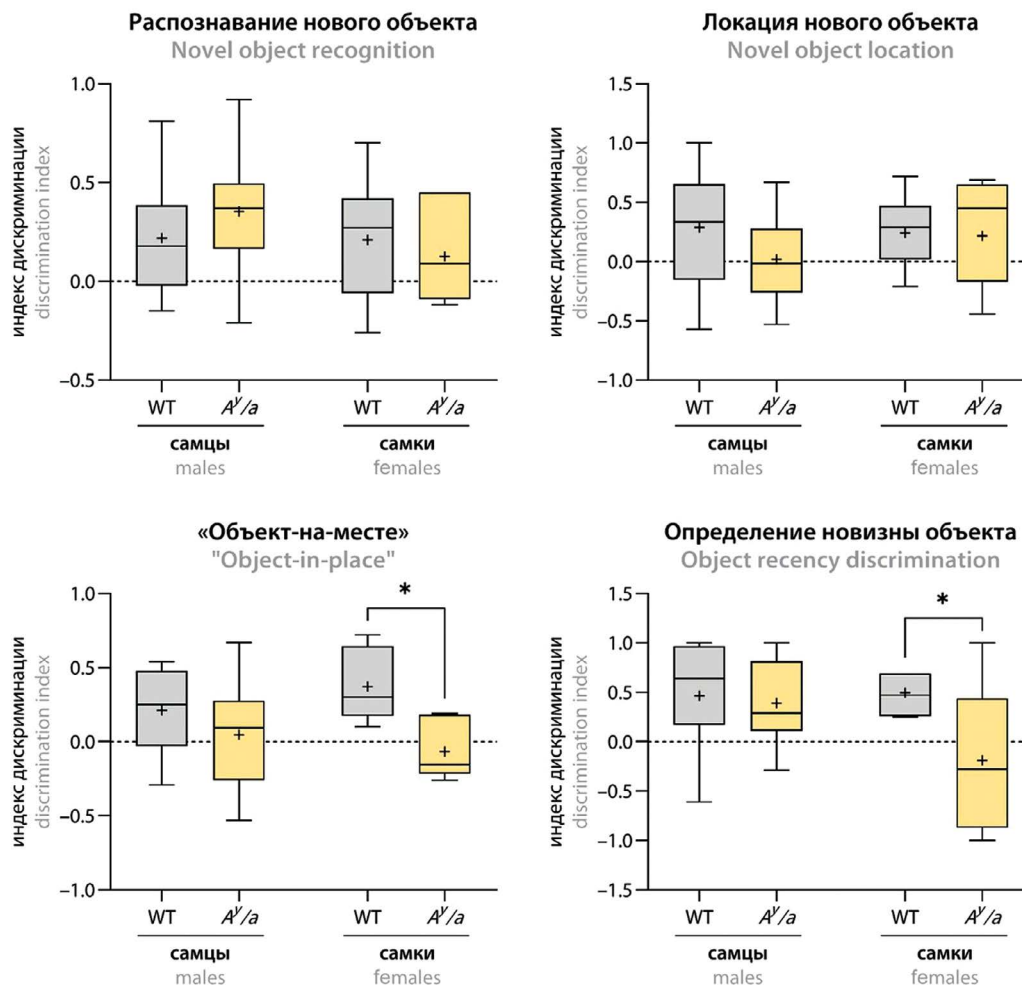
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для мышей дикого типа обоих полов были получены положительные значения ИД во всех тестах, что свидетельствует о нормальном состоянии кратковременной распознающей памяти. Самцы  $A^y/a$  имели сопоставимые результаты со своими однопометниками дикого типа во всех тестах, в то время как самки  $A^y/a$  демонстрировали статистически значимое снижение средних значений ИД в тестах ОНМ ( $-0,07$  против  $0,37$ ,  $p < 0,05$ ) и ОНО ( $-0,19$  против  $0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты отражены на рисунке 2.

Тест РНО предназначен для оценки способности грызуна к различению между новым и знакомым объектом на основании их воспринимаемой идентичности без учета контекста (местоположения). Положительные значения ИД, наблюдаемые нами у всех мышей в этом тесте, свидетельствуют о сохранности базового компонента визуальной эпизодической памяти, реализуемого нейронами задней теменной и периринальной коры головного мозга [12]. Хотя в запоминание и распознавание объектов также вовлечены гиппокамп и медиальная энторинальная кора, экспериментальное повреждение этих структур не всегда приводит к нарушению выполнения теста РНО [12, 15, 16].

Тест ЛНО позволяет оценить способность животного к запоминанию пространственного контекста и идентификации уже знакомого ему объекта, изменившего свое местоположение. Избирательное нарушение выполнения этого теста у грызунов наблюдают при поражениях гиппокампа, ретроспленальной и париетальной коры, а также обширных медиолатеральных участков энторинальной коры [12, 15, 17]. Таким образом, сохранение положительной дискриминации в пользу нового объекта в тестах РНО и ЛНО позволяет судить о функциональной сохранности всех вышеперечисленных структур головного мозга у мышей  $A^y/a$  обоих полов.

ОНМ и ОНО являются более «ресурсоемкими» тестами, и для их успешного выполнения требуется не только вовлечение некоторых дополнительных областей мозга, но и сохранение нормальной функциональной связности между ними [12]. По сравнению с ЛНО в тесте ОНМ животному необходимо идентифицировать объекты, изменяющие свое расположение друг относительно друга, но сохраняющие постоянными как свою идентичность, так и общий пространственный контекст. Благодаря этому тест ОНМ позволяет оценить формирование аллоцентрических репрезентаций пространственной информации, а также так называемое ассоциативное распознавание, основанное на запоминании не только самих объектов, но и их комбинаций. Невыполне-



**Рисунок 2.** Значения индекса дискриминации между объектами (среднее (+), медиана, межквартильный интервал, 5–95-процентильный интервал).

WT – дикий тип; \* –  $p < 0,05$

**Figure 2.** Object discrimination index values (mean (+), median, interquartile range, 5–95 percentile range).

WT – wild type; \* –  $p < 0,05$

ние этого теста при нормальных результатах в ЛНО позволяет предполагать поражение ядер таламуса (дорсолатерального (поверхностного), дорсомедиального, соединяющего, передних), мамиллярных тел и мамиллоталамического тракта, медиальной префронтальной коры (мПФК) [12, 18].

Тест ОНО основан на различии грызунами знакомых объектов по времени последнего контакта с ними и предпочтении объекта, предъявленного раньше другого. Неспособность к определению новизны может указывать на нарушение функциональной активности широкого ряда структур мозга, включая главным образом гиппокамп и мПФК, а также периринальную и ретроспленальную зоны коры, дорсомедиальное и передние ядра таламуса, мамиллоталамический тракт и стриатум [12, 19].

Таким образом, в совокупности полученные нами результаты отражают нарушение у самок A<sup>y/a</sup> интеграции различных аспектов информации, необходи-

мых для распознавания объектов (идентичность объекта, пространство, время, контекст), и с наибольшей долей вероятности могут быть связаны с поражением мПФК, дорсомедиального и/или соединяющего ядер таламуса. Это предположение косвенно подтверждается высоким уровнем экспрессии MC4R в перечисленных областях мозга, особенно в мПФК, у грызунов [20, 21]. Кроме этого, вносить вклад в формирование когнитивно-мнестического дефицита могут наблюдаемые у мышей A<sup>y/a</sup> снижение общего объема коры головного мозга [22], нарушение синаптической пластичности и долговременной потенциации [10], уменьшение продукции нейротрофических факторов, а также потенцирование реакций нейровоспаления в условиях блокады MC1R [23].

Отдельный интерес представляет обнаруженная нами избирательная подверженность дефициту распознающей памяти самок, но не самцов A<sup>y/a</sup>. Ранее в экспериментах у самок A<sup>y/a</sup> были зафиксированы

нарушения обучаемости и пространственной памяти в «Водном лабиринте Морриса» [24, 25] и формирования условной реакции пассивного избегания [24], при этом самцы во всех случаях демонстрировали значительно лучшие результаты. Кроме этого, сообщается о более тяжелом течении ишемического инсульта [26], а также нечувствительности к катаболическим эффектам фактора-21 роста фибробластов (FGF21) [27] у самок по сравнению с самцами  $A^y/a$ .

Эти различия связывают с большей выраженностью инсулинорезистентности и реакций окислительного стресса в головном мозге у самок, что, в свою очередь, может быть обусловлено нарушением сигнальных путей рецептора эстрогенов [24, 26]. Для самок  $A^y/a$  также характерны значительные отличия экспрессии ряда генов углеводного и липидного обмена [27], включая снижение уровней экспрессии рецептора  $\gamma$ , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- $\gamma$ ), в центральной нервной системе [24].

Следует отметить, что большая часть вышеупомянутых экспериментов выполнена с использованием мышей КК- $A^y/a$ , родительская линия которых (КК, Кио Kondo) является самостоятельной моделью полигенного сахарного диабета II типа и умеренного ожирения. В нашей работе мы использовали мышей с условно нейтральным генетическим бэкграундом C57Bl/6, что может ограничивать возможности экстраполяции результатов. Другими ограничениями исследования являются выбор животных зрелого (1 год) возраста, а также проведение тестирования с коротким (5 мин) интервалом между попытками, что не позволяет оценивать долговременное сохранение памятного следа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенными исследованиями у самок, но не самцов агути-мутантных мышей C57Bl/6- $A^y/a$  установлено наличие нарушений высокоуровневых компонентов кратковременной распознающей памяти, включая способность к формированию аллоцентрических пространственных представлений и ассоциативному распознаванию объектов. Предположительно, такие нарушения могут свидетельствовать о поражении мПФК, дорсомедиального и/или соединяющего ядер таламуса. Половая специфичность наблюдаемых отклонений может быть связана с большей выраженностью инсулинорезистентности и окислительного стресса, а также измененными уровнями экспрессии ряда генов углеводного и липидного обмена в головном мозге у самок по сравнению с самцами  $A^y/a$ . Состояние других видов памяти и возрастная динамика мнестических нарушений у мышей  $A^y/a$  представляют интерес для дальнейшего изучения. Особенности кратковременной распознающей памяти у самцов и самок мышей  $A^y/a$  требуют учета при проведении доклинических исследований лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Ahmed S. K., Mohammed R. A. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabolism Open*. 2025;27:100375. DOI: 10.1016/j.metop.2025.100375.
3. Мартинчик А. Н., Батулин А. К., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Ожирение в Российской Федерации: эпидемиология, социально-демографические и нутрициологические факторы развития. *Гигиена и санитария*. 2024;103(12):1504–1513. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-12-1504-1513.
4. Bhaskaran K., dos-Santos-Silva I., Leon D. A., Douglas I. J., Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(12):944–953. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
5. Ковалева М. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Генетически модифицированные линии лабораторных животных, используемые в качестве модели метаболического синдрома и сахарного диабета. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;1:22–31. DOI: 10.29296/2618723X-2018-01-03.
6. Fatima M. T., Ahmed I., Fakhro K. A., Al-Shabeeb Akil A. S. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(4):583–598. DOI: 10.1111/dom.14618.
7. Khot'skin N. V., Izyurov A. E., Kulikov A. V. Lethal yellow mutation in the Raly-Agouti locus reduces the energy expenditure in male mice. *Neuroscience Letters*. 2025;866:138374. DOI: 10.1016/j.neulet.2025.138374.
8. Fursenko D. V., Bazhenova E. Yu., Khot'skin N. V., Sorokin I. E., Kulikova E. A., Kulikov A. V. Effect of Photoperiod and Lethal Yellow Mutation on Depression-Like Behavior and Expression of Proinflammatory Cytokines in the Hypothalamus in Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):100–103. DOI: 10.1007/s10517-019-04470-8.
9. Izyurov A. E., Plyusnina A. V., Kulikova E. A., Kulikov A. V., Khot'skin N. V. Lethal Yellow Mutation Causes Anxiety, Obsessive-compulsive Behavior and Affects the Brain Melanocortin System in Males and Females of Mice. *Current Protein & Peptide Science*. 2023;24(4):329–338. DOI: 10.2174/1389203724666230320145556.
10. Yin H., Wang W., Yu W., Li J., Feng N., Wang L., Wang X. Changes in Synaptic Plasticity and Glutamate Receptors in Type 2 Diabetic KK-Ay Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(4):1207–1220. DOI: 10.3233/JAD-160858.
11. Клёсов Р. А., Степанова О. И. Генетические биомодели метаболического синдрома. *Биомедицина*. 2018;(1):50–58.
12. Aggleton J. P., Nelson A. J. D. Distributed interactive brain circuits for object-in-place memory: A place for time? *Brain and Neuroscience Advances*. 2020;4:2398212820933471. DOI: 10.1177/2398212820933471.
13. Koivisto H., Maguire C., Tanila H. Novel object recognition task for mice: Is it a test for memory, object neophobia or innate preference? *Behavioural Brain Research*. 2025;491:115649. DOI: 10.1016/j.bbr.2025.115649.

14. Szczepańska K., Bojarski A. J., Popik P., Malikowska-Racia N. Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. *Pharmacological Reports*. 2023;75(5):1291–1298. DOI: 10.1007/s43440-023-00516-x.
15. Barker G. R. I., Warburton E. C. When is the hippocampus involved in recognition memory? *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(29):10721–10731. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6413-10.2011.
16. Hunsaker M. R., Chen V., Tran G. T., Kesner R. P. The medial and lateral entorhinal cortex both contribute to contextual and item recognition memory: A test of the binding of items and context model. *Hippocampus*. 2013;23(5):380–391. DOI: 10.1002/hipo.22097.
17. de Landeta A. B., Pereyra M., Medina J. H., Katche C. Anterior retrosplenial cortex is required for long-term object recognition memory. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4002. DOI: 10.1038/s41598-020-60937-z.
18. Warburton E. C., Brown M. W. Neural circuitry for rat recognition memory. *Behavioural Brain Research*. 2015;285:131–139. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.09.050.
19. Micheau J., Catheline G., Barse E., Hiba B., Marcilhac A., Allard M., Platt B., Riedel G. PLB2<sub>Tau</sub> mice are impaired in novel and temporal object recognition and show corresponding traits in brain MRI. *Brain Research Bulletin*. 2025;220:111161. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111161.
20. Tao Y.-X. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocrine Reviews*. 2010;31(4):506–543. DOI: 10.1210/er.2009-0037.
21. Ross R. A., Kim A., Das P., Li Y., Choi Y. K., Thompson A. T., Douglas E., Subramanian S., Ramos K., Callahan K., Bolshakov V. Y., Ressler K. J. Prefrontal cortex melanocortin 4 receptors (MC4R) mediate food intake behavior in male mice. *Physiology & Behavior*. 2023;269:114280. DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114280.
22. Khotskin N. V., Plyusnina A. V., Kulikova E. A., Bazhenova E. Y., Fursenko D. V., Sorokin I. E., Kolotygin I., Mormede P., Terenina E. E., Shevelev O. B., Kulikov A. V. On association of the lethal yellow (A<sup>y</sup>) mutation in the agouti gene with the alterations in mouse brain and behavior. *Behavioural Brain Research*. 2019;359:446–456. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.11.013.
23. Shi S., Yin H.-J., Li J., Wang L., Wang W.-P., Wang X.-L. Studies of pathology and pharmacology of diabetic encephalopathy with KK-Ay mouse model. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020;26(3):332–342. DOI: 10.1111/cns.13201.
24. Sakata A., Mogi M., Iwanami J., Tsukuda K., Min L.-J., Jing F., Iwai M., Ito M., Horiuchi M. Female exhibited severe cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice. *Life Sciences*. 2010;86(17–18):638–645. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.03.003.
25. Sakata A., Mogi M., Iwanami J., Tsukuda K., Min L.-J., Jing F., Ohshima K., Ito M., Horiuchi M. Improvement of cognitive impairment in female type 2 diabetes mellitus mice by spironolactone. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(1):84–90. DOI: 10.1177/1470320311412810.
26. Sakata A., Mogi M., Iwanami J., Tsukuda K., Min L.-J., Jing F., Ohshima K., Ito M., Horiuchi M. Female type 2 diabetes mellitus mice exhibit severe ischemic brain damage. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2011;5(1):7–11. DOI: 10.1016/j.jash.2010.12.003.
27. Makarova E. N., Yakovleva T. V., Balyibina N. Yu., Baranov K. O., Denisova E. I., Dubinina A. D., Feofanova N. A., Bazhan N. M. Pharmacological effects of fibroblast growth

factor 21 are sex-specific in mice with the *lethal yellow* (A<sup>y</sup>) mutation. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(2):200–208. DOI: 10.18699/VJ20.40-o.

## REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Ahmed S. K., Mohammed R. A. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabolism Open*. 2025;27:100375. DOI: 10.1016/j.metop.2025.100375.
3. Martinchik A. N., Baturin A. K., Nikityuk D. B., Tutelyan V. A. Obesity in the Russian Federation: epidemiology, socio-demographic and nutritional factors for development. *Hygiene and Sanitation*. 2024;103(12):1504–1513. (In Russ.) DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-12-1504-1513.
4. Bhaskaran K., dos-Santos-Silva I., Leon D. A., Douglas I. J., Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(12):944–953. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
5. Kovaleva M. A., Makarova M. N., Makarov V. G. Review of genetically modified lines of the laboratory animals used as metabolic syndrome and diabetes mellitus models. *Laboratory Animals for Science*. 2018;(1):22–31. (In Russ.) DOI: 10.29296/2618723X-2018-01-03.
6. Fatima M. T., Ahmed I., Fakhro K. A., Al-Shabeeb Akil A. S. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(4):583–598. DOI: 10.1111/dom.14618.
7. Khotskin N. V., Izyurov A. E., Kulikov A. V. Lethal yellow mutation in the Raly-Agouti locus reduces the energy expenditure in male mice. *Neuroscience Letters*. 2025;866:138374. DOI: 10.1016/j.neulet.2025.138374.
8. Fursenko D. V., Bazhenova E. Yu., Khotskin N. V., Sorokin I. E., Kulikova E. A., Kulikov A. V. Effect of Photoperiod and Lethal Yellow Mutation on Depression-Like Behavior and Expression of Proinflammatory Cytokines in the Hypothalamus in Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):100–103. DOI: 10.1007/s10517-019-04470-8.
9. Izyurov A. E., Plyusnina A. V., Kulikova E. A., Kulikov A. V., Khotskin N. V. Lethal Yellow Mutation Causes Anxiety, Obsessive-compulsive Behavior and Affects the Brain Melanocortin System in Males and Females of Mice. *Current Protein & Peptide Science*. 2023;24(4):329–338. DOI: 10.2174/1389203724666230320145556.
10. Yin H., Wang W., Yu W., Li J., Feng N., Wang L., Wang X. Changes in Synaptic Plasticity and Glutamate Receptors in Type 2 Diabetic KK-Ay Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(4):1207–1220. DOI: 10.3233/JAD-160858.
11. Klesov R. A., Stepanova O. I. Genetic biomodels of metabolic syndrome. *Journal Biomed*. 2018;(1):50–58. (In Russ.)
12. Aggleton J. P., Nelson A. J. D. Distributed interactive brain circuits for object-in-place memory: A place for time? *Brain and Neuroscience Advances*. 2020;4:2398212820933471. DOI: 10.1177/2398212820933471.
13. Koivisto H., Maguire C., Tanila H. Novel object recognition task for mice: Is it a test for memory, object neophobia or innate preference? *Behavioural Brain Research*. 2025;491:115649. DOI: 10.1016/j.bbr.2025.115649.

14. Szczepańska K., Bojarski A. J., Popik P., Malikowska-Racia N. Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. *Pharmacological Reports*. 2023;75(5):1291–1298. DOI: 10.1007/s43440-023-00516-x.
15. Barker G. R. I., Warburton E. C. When is the hippocampus involved in recognition memory? *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(29):10721–10731. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6413-10.2011.
16. Hunsaker M. R., Chen V., Tran G. T., Kesner R. P. The medial and lateral entorhinal cortex both contribute to contextual and item recognition memory: A test of the binding of items and context model. *Hippocampus*. 2013;23(5):380–391. DOI: 10.1002/hipo.22097.
17. de Landeta A. B., Pereyra M., Medina J. H., Katche C. Anterior retrosplenial cortex is required for long-term object recognition memory. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4002. DOI: 10.1038/s41598-020-60937-z.
18. Warburton E. C., Brown M. W. Neural circuitry for rat recognition memory. *Behavioural Brain Research*. 2015;285:131–139. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.09.050.
19. Micheau J., Catheline G., Barse E., Hiba B., Marcilhac A., Allard M., Platt B., Riedel G. PLB2<sub>Tau</sub> mice are impaired in novel and temporal object recognition and show corresponding traits in brain MRI. *Brain Research Bulletin*. 2025;220:111161. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111161.
20. Tao Y.-X. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocrine Reviews*. 2010;31(4):506–543. DOI: 10.1210/er.2009-0037.
21. Ross R. A., Kim A., Das P., Li Y., Choi Y. K., Thompson A. T., Douglas E., Subramanian S., Ramos K., Callahan K., Bolshakov V. Y., Ressler K. J. Prefrontal cortex melanocortin 4 receptors (MC4R) mediate food intake behavior in male mice. *Physiology & Behavior*. 2023;269:114280. DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114280.
22. Khotskin N. V., Plyusnina A. V., Kulikova E. A., Bazhenova E. Y., Fursenko D. V., Sorokin I. E., Kolotygin I., Mormede P., Terenina E. E., Shevelev O. B., Kulikov A. V. On association of the lethal yellow (A<sup>y</sup>) mutation in the agouti gene with the alterations in mouse brain and behavior. *Behavioural Brain Research*. 2019;359:446–456. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.11.013.
23. Shi S., Yin H.-J., Li J., Wang L., Wang W.-P., Wang X.-L. Studies of pathology and pharmacology of diabetic encephalopathy with KK-Ay mouse model. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020;26(3):332–342. DOI: 10.1111/cns.13201.
24. Sakata A., Mogi M., Iwanami J., Tsukuda K., Min L.-J., Jing F., Iwai M., Ito M., Horiuchi M. Female exhibited severe cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice. *Life Sciences*. 2010;86(17–18):638–645. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.03.003.
25. Sakata A., Mogi M., Iwanami J., Tsukuda K., Min L.-J., Jing F., Ohshima K., Ito M., Horiuchi M. Improvement of cognitive impairment in female type 2 diabetes mellitus mice by spironolactone. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(1):84–90. DOI: 10.1177/1470320311412810.
26. Sakata A., Mogi M., Iwanami J., Tsukuda K., Min L.-J., Jing F., Ohshima K., Ito M., Horiuchi M. Female type 2 diabetes mellitus mice exhibit severe ischemic brain damage. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2011;5(1):7–11. DOI: 10.1016/j.jash.2010.12.003.
27. Makarova E. N., Yakovleva T. V., Balyibina N. Yu., Baranov K. O., Denisova E. I., Dubinina A. D., Feofanova N. A., Bazhan N. M. Pharmacological effects of fibroblast growth factor 21 are sex-specific in mice with the lethal yellow (A<sup>y</sup>) mutation. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(2):200–208. DOI: 10.18699/VJ20.40-o.