

УДК 611.813.14.018: 599.323.4

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР И WAG/RIJ С ГЕНОТИПОМ A1A1 ПО ЛОКУСУ TAQ 1A ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ВТОРОГО ТИПА (DRD2)**

**Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.**

*Башкирский государственный университет, Уфа, e-mail: mpha@ufanet.ru*

В статье изложены результаты тестирования ориентировочно-исследовательского поведения крыс указанных линий, которые показали, что крысы линии *WAG/Rij* обладают более выраженной двигательной активностью и исследовательской деятельностью по сравнению с крысами линии Вистар.

**Ключевые слова:** локус *Taq 1A* дофаминового гена второго типа, ориентировочно-исследовательского поведение, алкогольная зависимость, крысы линии *WAG/Rij*, Вистар

**COMPARATIVE ANALYSIS OF ROUGHLY-RESEARCH BEHAVIOUR OF RATS OF LINE WISTAR AND WAG/RIJ W GENOTYPE A1A1 ON LOCUS TAQ 1A DOFAMINOVE RECEPTOR OF THE SECOND PHYLUM (DRD2)**

**Ahmadeev A.V., Kalimullina L.B.**

*The Bashkir state university, Ufa, e-mail: mpha@ufanet.ru*

In this work firstly describes peculiarities of behavioral reactions in «open field» test of these two rats line, which showed that *WAG / Rij* rats have a more pronounced locomotor activity and research activity in comparison with Wistar rats.

**Keywords:** locus *Taq 1A* receptor of dopamine second type, position-finding and exploratory behavior, alcohol dependence, *WAG/Rij* rats, Wistar rats

Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о том, что употребление алкоголя (и других наркотических веществ) провоцирует судорожные припадки, что может привести к летальному исходу [6, 9]. Показано, что среди лиц, имеющих наркотическую зависимость, чаще встречается эпилепсия по сравнению с остальной популяцией населения [7]. Это можно объяснить тем, что патогенетические механизмы этих двух заболеваний имеют общие звенья, на что указывают исследования, проведенные на эпилептических линиях крыс – *GAERS* и *WAG/Rij*. Показано, что у крыс *GAERS* повышена чувствительность к введению амфетамина [8], а также снижена плотность рецепторов переносчика дофамина в хвостатом ядре и коре прилежащего ядра и *D2* рецепторов в хвостатом ядре. Аналогичные результаты получены и по крысам *WAG/Rij* [10]. Эти данные показывают, что общим является нарушение функционирования дофаминергической системы как при аддиктивных расстройствах, так и при эпилепсии.

Можно также предположить, что есть и общий структурный компонент формирующейся патохимической системы мозга, которым является древняя часть миндалевидного комплекса – палеоамигдала. На обоснованность данного предположения указывают данные Зенкова и соавторов [3] о роли медиобазальных отделов мозга (где

находится палеоамигдала) при эпилепсии и длительных несудорожных эпилептических состояниях, проявляющихся в поведенческих и иных дисфункциях, а также результаты анализа структурно-функциональной организации палеоамигдалы при развитии наркотической зависимости мозга [1, 2, 5]. Уместно также заметить, что в экспериментальных условиях получены положительные результаты применения противосудорожных препаратов (прегабалина) в уменьшении болезненного влечения к употреблению алкоголя [11].

В ранее проведенных нами экспериментальных исследованиях [1, 2, 5] была показана роль генотипа *A<sub>1</sub>/A<sub>1</sub>* по локусу *Taq 1A* гена рецептора дофамина по второму типу у инбредных крыс линии Вистар в механизмах развития наркозависимости. Данное сообщение излагает результаты сравнительного анализа поведенческих реакций крыс линии Вистар и *WAG/Rij* (модель абсансной генерализованной эпилепсии) с генотипом *A<sub>1</sub>/A<sub>1</sub>* по указанному локусу в условиях новизны обстановки, которые предполагается в дальнейшем использовать для создания модели – крыс, предпочитающих алкоголь. Такие крысы могут быть использованы при доклинических испытаниях новых медикаментозных препаратов, предназначенных для устранения тяги к употреблению психоактивных веществ.

Цель работы – выявить влияние синхронизации деятельности нейронов, проявляющейся формированием пик-волновой активности, регистрируемой в структурах кортико-таламического круга, на ориентировочно-исследовательское поведение крыс.

Исследования проведены на двух группах самцов крыс половозрелого возраста линии Вистар и WAG/Rij с генотипом  $A_1/A_1$  по локусу Taq 1A DRD2. Эти линии крыс получены на кафедре морфологии и физиологии человека и животных Башкирского государственного университета путем скрещивания гомозиготных крыс, выявленных в исходной популяции генетическим анализом данного двуаллельного локуса под руководством проф. Э.К. Хуснутдиновой. Известно, что у крыс линии WAG/Rij имеют место пик-волновые разряды первого типа, возникающие в первичной соматосенсорной коре и распространяющиеся на париетальную и затылочную области, что характерно для абсансной генерализованной эпилепсии [4]. Крысы линии Вистар являются неэпилептической линией, которую часто используют в качестве контроля при проведении исследований по эпилептогенезу.

Всех использованных в работе половозрелых крыс (всего 20, по десять самцов в каждой группе в возрасте шести месяцев) содержали в стандартных условиях вивария, характеризующихся постоянством комнатной температуры (20-22 °С) и уровнем влажности. Еду и питье животные получали ad libitum.

Поведение крыс изучали в тесте «открытое поле». «Открытое поле» представляло собой квадратную освещенную арену, разделенную на 16 равных частей. В течение 5 минут регистрировали такие параметры как латентный период до первого движения, число пересеченных квадратов в центре и на периферии поля, количество стоек в центре и на периферии поля, эпизоды груминга и общее время их проведения, неподвижность, уринации, число болюсов с занесением их в протокольные листы. Тест «открытое поле» в настоящее время один из самых распространенных методов регистрации поведения грызунов, который широко используется в экспериментальной нейробиологии. Полученные результаты систематизировали и подвергали статистической обработке.

Полученные результаты по регистрации поведения систематизированы в табл. 1 и 2.

**Таблица 1**

Показатели двигательной активности самцов крыс линии WAG/Rij и Вистар с генотипом  $A_1/A_1$  в открытом поле (ОП)

Линии крыс	Неподвижность (сек)		Двигательная активность (число амбуляций – количество пересеченных квадратов)		
	До первого движения	В течение сеанса ОП	Общая	Центр ОП	Периферия ОП
WAG/Rij	0,53 ± 0,08	1,00 ± 0,07	15,26 ± 1,44	0,86 ± 0,08	14,40 ± 1,19
Вистар	0,85 ± 0,12	1,47 ± 0,15	11,76 ± 0,89	0,76 ± 0,08	11,0 ± 0,98
p	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Приведенные в табл. 1 данные показывают, что у самцов крыс линии Вистар по сравнению с крысами линии WAG/Rij значительно увеличен латентный период как до начала первой амбуляции, так и более выражена неподвижность в течение всего сеанса тестирования их поведения. Сравнение данных, полученных на крысах линии WAG/Rij и на крысах линии Вистар, показывает, что крысы линии WAG/Rij с генотипом  $A_1/A_1$  более подвижны. Общая горизонтальная активность у них составляет  $15,26 \pm 1,44$  амбуляций, в то время как у крыс линии Вистар  $11,76 \pm 0,89$ , различия значимы при  $p < 0,05$ . Данные таблицы также демонстрируют, что крысы линии WAG/Rij и Вистар различаются по количеству пере-

сеченных квадратов как в центре, так и на периферии открытого поля ( $p < 0,05$ ). На основании этих данных можно говорить о большей двигательной активности крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами линии Вистар. При этом следует отметить, что крысы обеих линий предпочитают двигаться по периферии поля и редко посещают его центр, что позволяет предполагать, что обеим группам крыс присуща тревожность.

Показателем исследовательской деятельности крыс является количество вертикальных стоек, которые крысы совершают, становясь на задние лапы, при этом они поворачивают голову в разные стороны, что часто сопровождается движением вибрисс. Эти данные приведены в табл. 2.

**Таблица 2**

Показатели исследовательской деятельности и груминга самцов крыс линии WAG/Rij и Вистар с генотипом A<sub>1</sub>/A<sub>1</sub> в открытом поле (ОП)

Линии крыс	Количество стоек		Груминг	
	Всего	На периферии	Количество	Время
wAG/Rij	5,90 ± 0,54	5,40 ± 0,34	0,95 ± 0,06	2,80 ± 0,44
Вистар	4,80 ± 0,67	3,80 ± 0,51	0,82 ± 0,05	3,10 ± 0,48
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Данные табл. 2 показывают, что у крыс линии Вистар исследовательская активность протекает менее интенсивно по сравнению с крысами линии WAG/Rij. Так общее число вертикальных стоек у крыс линии Вистар, которые они совершают в период тестирования в ОП, равно 4,80 ± 0,67, в то время как у крыс линии WAG/Rij 5,90 ± 0,54. Эти данные достоверно различаются при уровне значимости  $p < 0,05$ . Существуют также значимые межлинейные различия и по числу стоек, совершаемых по периферии ОП: у крыс линии Вистар это показатель равен 3,80 ± 0,51, у крыс линии WAG/Rij – 5,40 ± 0,34.

Груминг имеет место у крыс обеих линий. Количество эпизодов груминга у крыс линии Вистар равно 0,82 ± 0,05, у крыс линии WAG/Rij – 0,95 ± 0,06, эти различия значимы ( $p < 0,05$ ). Но длительность груминга, составляющая у крыс линии Вистар 3,10 ± 0,48 и у крыс линии WAG/Rij – 2,80 ± 0,44, не различается ( $p > 0,05$ ). Сопоставление величин, характеризующих длительность груминга и количество эпизодов груминга, показывает, что у крыс линии Вистар каждый эпизод груминга продолжительнее, чем у крыс линии WAG/Rij.

Итак, результаты сравнительного изучения ориентировочно-исследовательского поведения крыс линии Вистар и WAG/Rij

с генотипом A1A1 по локусу Taq 1A DRD2, проведенные с целью выявления межлинейных различий, показали, что крысы линии WAG/Rij показывают более выраженную двигательную активность и исследовательскую деятельность, а также определенные особенности в проведении «чесательного» рефлекса – груминга.

**Список литературы**

1. Ахмадеев А.В. // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 2. – С. 20.
2. Ахмадеев А.В. // Росс. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, №5. – С. 513.
3. Зенков Л.Р., Айвазян С.О., Осипова К.В. и др. // Эпилепсия и клиническая нейрофизиология: III Восточно-Европейская конференция. Украина, Крым. – Гурзуф. 2000. – С. 92.
4. Калимуллина Л.Б., Мусина А.М., Кузнецова Г.Д. // Российский Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 2. – С. 117.
5. Akhmadeev A.V. // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2011. – V. 41, №9. – P. 1009.
6. Christoffersen S. // Seizure. – 2007. – V.16, №5. – P 379.
7. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. // CNS Drugs. – 2003. – V.17, №14. – P. 1013.
8. Jones NC, Martin S, Megatia I et al. // Neurobiol Dis. – 2010. – V. 39, №1. – P. 116.
9. Martinove M. // Neuropsychopharmacol Hung. – 2010. – V.12, №1. – P. 295.
10. Midzyanovskaya, I. Absence and mixed forms of epilepsy in WAG. Rij rats: characteristics and brain aminergic modulations – Nijmegen: Nijmegen University Press, 2006.
11. Stopponi S, Somaini L, Cippitelli A et al. // Psychopharmacology (Berl). – 2011. – Sep 2. [Epub ahead of print].