

Ж.А.Крученко

## Генетично зумовлені особливості умовнорефлекторної діяльності та рухової активності щурів різних ліній

*Исследовали особенности выработки и осуществления условного инструментального пищедобывательного рефлекса «рукости» и общедвигательных реакций (исследовательская активность, двигательная активность, стойки, груминг) у крыс линий SHR и Вистар в обычных условиях и после предъявления громкого звукового сигнала. Показано, что динамика выработки условного рефлекса и воспроизведения его после перерыва в экспериментах существенно отличается у двух групп животных: у крыс линии Вистар условный рефлекс находится на высоком уровне и легко воспроизводится после перерыва в работе. У животных со спонтанной гипертензией он видоизменяется, переходя в скрытую форму «незавершённого» условного рефлекса обнюхивания кормушки в ответ на условный сигнал. Такие крысы характеризуются более высокой степенью тревожности и низкой адаптивностью к условиям экспериментальной обстановки, чем крысы линии Вистар, о чём свидетельствуют повышенная исследовательская активность, более продолжительный груминг в стандартных условиях эксперимента и длительная фаза неподвижности после предъявления громкого звука.*

### ВСТУП

Значний інтерес до молекулярно-генетичних досліджень дозволив створити різноманітні лінії лабораторних тварин, які є моделями тих чи інших патологій, що проявляються в порушеннях конкретних ознак: рухової активності, швидкості навчання, пам'яті, глибини стресу тощо [1, 3, 9, 14, 17]. Будь-яке дослідження поведінки починається з оцінки рівня генетичної мінливості. Її можна виявити в усіх ланках, що входять до складу поведінкового акту: у рівні мотивації та пошукової фази в процесах, які пов'язані з ключовими подразниками, а також у показниках виконання стереотипних форм поведінки. У гризунів – це стійки, грумінг, зазираєння у отвори тощо [5]. Частота та пороги стереотипних рухів використовуються при оцінці генетичних особливостей, які є основою міжлінійних відмінностей у поведінці [11, 15, 18, 19].

Схема поведінкового акту є достатньо конкретною та простою і може бути використана для аналізу мінливості поведінки, пов'язаної з генетичними причинами. Згідно з існуючими уявленнями про патогенез гіпертонічної хвороби, одним із факторів зовнішнього середовища, взаємодія якого з генотипом породжує гіпертонію, є емоційний стрес. Стрес-реакція, емоційна реактивність – найбільш популярна лабораторна модель і вважається найважливішим компонентом реакції організму на значущі для нього стимули. Вона також має генетичний компонент мінливості та тісно пов'язана із тривожністю, страхом і дослідницькою поведінкою. Одним із спільних ланцюгів, які визначають відмінності у поведінкових та умовнорефлекторних реакціях щурів зі спонтанною гіпертензією та щурів з нормальним тиском може бути тенденція до більшої або меншої інтенсивності емоції страху.

© Ж.А.Крученко

Мета нашого дослідження полягала в оцінці генетично зумовленої мінливості умовнорефлекторної діяльності та збереження пам'ятних слідів за допомогою вивчення динаміки загальноповедінкових та умовнорефлекторних рухових реакцій в процесі вироблення та здійснення умовного інструментального харчового рефлексу.

## МЕТОДИКА

Досліди проведено на 12 тримісячних щурах двох ліній – SHR і Вістар. Вивчали динаміку умовнорефлекторної діяльності та загальноповедінкових рухових реакцій в експериментальній камері при виробленні та відтворенні умовного харчового рефлексу “рукості”: у відповідь на клацання (короткий звуковий стимул) здійснювати пошукові рухи кінцівкою у годівничці, які підкріплювали їжею. В одному досліді тварині подавали 30 звукових сигналів. Оцінювали рівень умовного рефлексу за відсотком здійснення пошукових рухів у відповідь на умовний подразник. Одночасно у міжстимульний період реєстрували загальнорухові та поведінкові реакції: дослідницьку та локомоторну активність, наявність стійок (бали), завмирання та грумінг (хвилини), міжсигнальні рухи кінцівкою у годівничці, обнюхування годівнички без пошукових рухів (бали). Також досліджували стан стресу (викликали гучним дзвінком), який оцінювали за тривалістю завмирання (хвилини), за відсотком проявлення умовного рефлексу до та після цієї процедури, за особливостями окремих показників загальнорухових реакцій. Дзвінок використовували в експерименті один раз, а для запобігання адаптації – не раніше, ніж через 2 тиж після попереднього.

Статистичну обробку результатів (середні значення та відхилення від середніх) проведено з використанням критерію t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано, що рівень умовнорефлекторної

діяльності щурів лінії Вістар значно вищий, ніж у щурів лінії SHR, у середньому

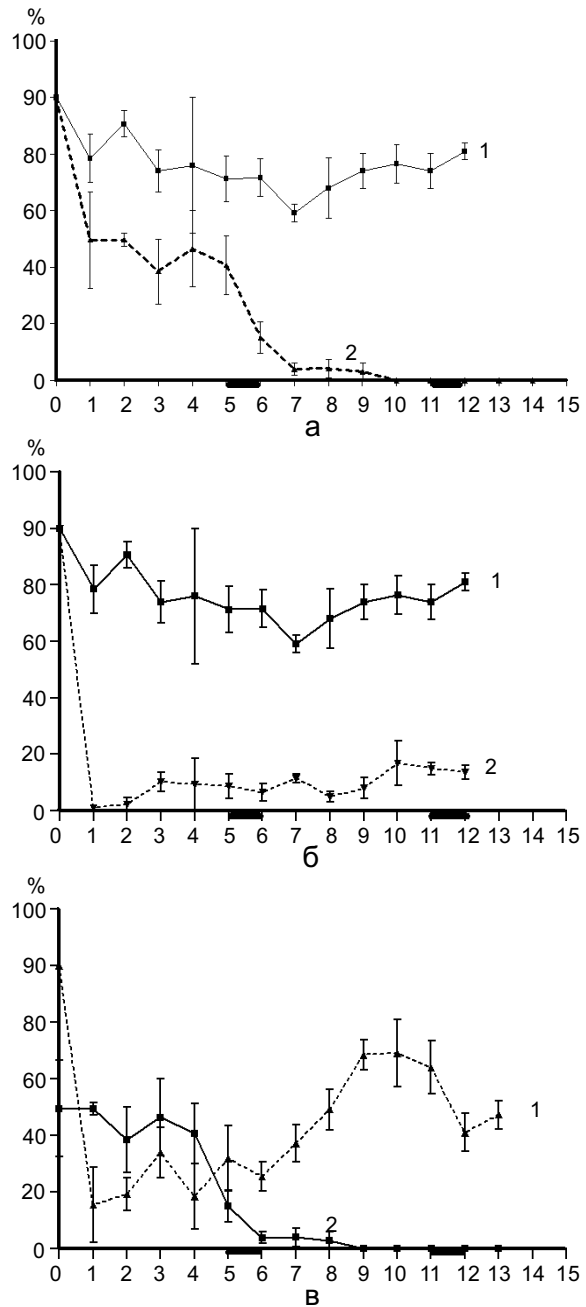


Рис. 1. Динаміка умовнорефлекторної діяльності у щурів лінії: а – рівень умовного рефлексу у щурів лінії Вістар (1) і SHR (2); б, в – реалізований (1) та нереалізований (2) рефлекс у щурів лінії Вістар (б) і SHR (в). За вісю абсцис – номер експерименту. Чорними рисками визначений проміжок між експериментами у 1,5 міс

становить 84 % та достатньо стабільний у динаміці (рис. 1,а). У щурів зі спонтанною гіпертензією цей показник знаходиться на низькому рівні (47 % правильних відповідей на сигнал середнє значення з 1–4 експериментів) і в динаміці проявляє тенденцію до зниження, що і стало причиною усунення тварин від експериментів на 1,5 міс. Відмічено було феномен переходу реалізованого умовного рефлексу у фазу незавершеного, коли тварина у відповідь на умовний подразник підходила до годівнички, обнюхувала її, але не здійснювала пошукових рухів кінцівкою (див. рис. 1,в). У щурів лінії Вістар також були моменти нереалізованого умовного рефлексу (див. рис. 1,б), але в той час коли у щурів лінії SHR наявний умовний рефлекс заміщувався на нереалізований, у щурів лінії Вістар він не порушувався. Для того щоб щури лінії SHR поновили умовний рефлекс, необхідно було знову перейти на одночасне подання умовного сигналу та їжі, тобто починати вироблення рефлексу спочатку. Навіть за цієї умови відновлювався лише незавершений умовний рефлекс.

Таким чином, видно, що рівень інтегративної діяльності у двох ліній щурів суттєво відрізняється. Чим же це може бути зумовлене? До деякої міри відповідь на це запитання можна одержати, вивчивши

характер їх загальноповедінкової рухової активності. Відомо, що рухова активність щурів характеризується певними особливостями, які є характерними для цього виду тварин. Окрім таких загальних для інших видів тварин рухів, як пересування по камері, обнюхування її, які названі “дослідницькою активністю” та “локомоторною активністю”, щурам притаманні стереотипні рухи, до яких відносяться грумінг, стійки, чухання. Ці рухи автори [8, 10] розглядають як індекси дослідницької діяльності, чутливі до рівня тривожності, а грумінг специфічно активується при дії стресу і тому вважається одним із його поведінкових маркерів. На рис. 2,а представлено аналіз показників загальнорухової активності щурів двох ліній у міжстимульний період: у щурів лінії SHR вони вищі. Якщо вважати, що локомоторна активність і стійки незначно відрізняються, характеризуючи видову приналежність, то явні відмінності у дослідницькій активності, чуханні, завмиранні певно відтворюють “стан”, тобто тварини зі спонтанною гіпертензією, незважаючи на систематичну роботу, не адаптуються до експериментальних умов, продовжуючи дослідницьку активність. Часом локомоторна активність чергується із завмиранням, чого не спосте-

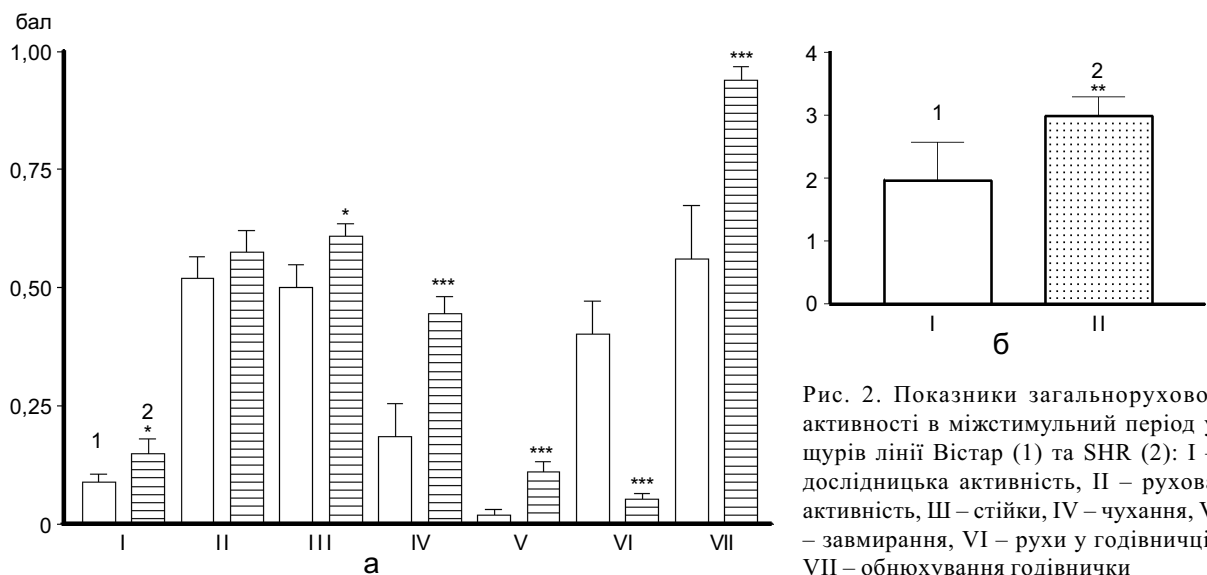


Рис. 2. Показники загальнорухової активності в міжстимульний період у щурів лінії Вістар (1) та SHR (2): I – дослідницька активність, II – рухова активність, III – стійки, IV – чухання, V – завмирання, VI – рухи у годівничці, VII – обнюхування годівнички

рігається у щурів з нормальним тиском. Вважається, що високий рівень завмирання в тестах “відкритого поля” або у хрестоподібному лабіринті є наслідком підвищення рівня тривожності [4]. На думку інших авторів ці явища зумовлені виникненням у тварин оксигенезу, тобто специфічного стану тривожності: відчуттям страху перед потенційною “безоб’єктивною” загрозою [16]. Іншою ознакою неадекватної поведінки щурів лінії SHR була велика кількість міжсигнальних обнюхувань годівнички (0,95 бала у тварин зі спонтанною гіпертензією та 0,5 бала у тварин з нормальним тиском,  $P < 0,001$ ) при відсутності рефлексу. Водночас міжсигнальних рухів кінцівкою майже не спостерігається. У цих тварин також триваліший грумінг (118 с у щурів зі спонтанною гіпертензією та 180 с у тварин з нормальним тиском,  $P < 0,01$ ; див. рис 2,б). Більше відхилення від середнього значення у щурів лінії Вістар свідчить про те, що у окремих тварин грумінг взагалі не проявлявся, або був недовготривалим.

Стан емоційної реактивності щурів вивчали за допомогою подачі гучного дзвінка під час умовнорефлекторної діяльності. В експерименті після 15 застосувань умовного сигналу вмикали дзвоник, реєструючи загальноповедінкову рухову активність та стан умовного рефлексу. Гучний звук у обох груп щурів викликав приблизно однаковий ефект: різкий ривок у бік, присідання та

нерухомість (рис. 3,а). У щурів зі спонтанною гіпертензією час застигання був у 2,5 раза більшим, ніж у щурів з нормальним тиском. Після виходу тварин із цього стану було продовжено подання умовного подразника, щоб виявити, наскільки стрес вплинув на умовнорефлекторну діяльність. Видно, що вона порушена у обох груп щурів (див. рис. 3,б). Здебільш така реакція є видовою характеристикою щурів на гучний звук. Однак у щурів лінії Вістар рівень умовного рефлексу хоч і знизився, але все ж перевищував 65 % а збільшення відхилення від середнього значення свідчить про наявність індивідуально-типологічної емоційної реактивності. Водночас у щурів лінії SHR спостерігалось ще більше погіршення і так невисокого рівня умовнорефлекторної діяльності. Інтенсивний дзвоник порушує також і загальнорухову активність більш суттєво у щурів зі спонтанною гіпертензією (рис.4,б) хоч і тварини з нормальним тиском мають тенденцію до зниження в міжсигнальний період кількості стійок і збільшення фази нерухомості (див. рис 4,а, III, V). Рухи, які пов’язані з умовнорефлекторною діяльністю, не порушені у щурів лінії Вістар – міжсигнальні рухи кінцівки в годівничці (див. рис.4,а,VI) та її обнюхування (див. рис.4,а,VII). Міжсигнальні рухи у щурів лінії SHR не проявляються (див. рис. 4,б, VI) і зменшується обнюхування годівнички (див.

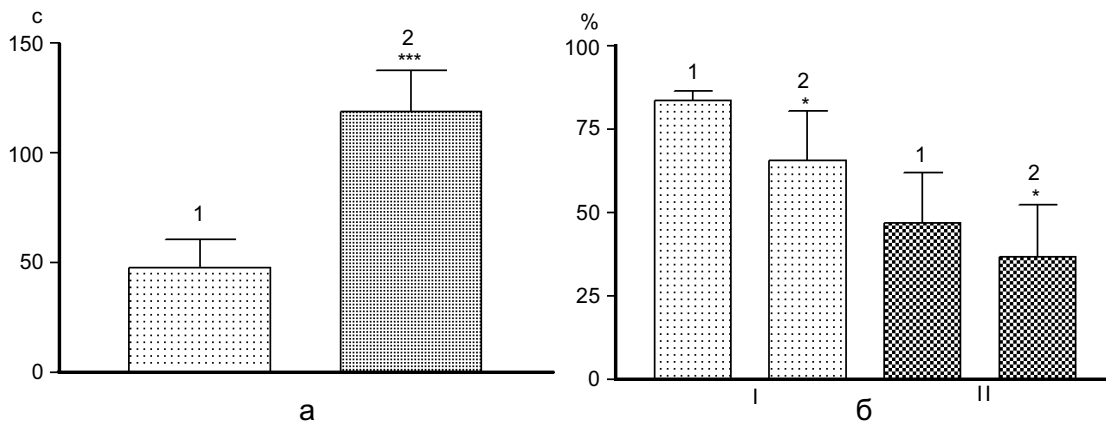


Рис. 3. Вплив стресу на умовнорефлекторну та загальнорухову активність щурів: а – тривалість фази нерухомості у щурів лінії Вістар (1) та SHR (2) після гучного дзвінка; б – рівень умовного рефлексу у щурів лінії Вістар (I) та SHR (II) до (1) та після (2) дзвінка

рис.4,б, VII,  $P<0,001$ ). Це свідчить про те, що у щурів зі спонтанною гіпертензією стрес значно глибший. Вони відмовляються від умовнорефлекторної роботи і умовний сигнал не сприймають як той, що запускає певну програму. Тривалість грумінгу не змінюється: тварини значний час “замкнуті на собі”, виконуючи стереотипні рухи. Відомо, що грумінг у деяких ситуаціях може бути надмірним аж до аутоагресії [13]. Існує думка, що у щурів при стресі знижується мотивація взаємодіяти з оточенням і це призводить до надлишкового самоакцентування тварини, тобто переходу уваги від аналізу середовища на власний організм [20]. Група щурів зі спонтанною гіпертензією більш однорідна, про що свідчать невеликі відхилення показників від середніх значень. Водночас значне відхилення їх у тварин лінії Вістар може бути зумовлене індивідуально-типологічними особливостями реагування на стрес, які, можливо, відіграють певну роль в адаптивно-приспосувальних реакціях, що сприяє більш швидкому виходу із стресового стану.

Аналіз результатів дає можливість припустити, що зміни в генетичному апараті, які призвели до стійкої гіпертензії, і є причиною порушення у щурів лінії SHR нервово-психічного статусу. Згідно з сучасними уявленнями міжлінійні та внутрішньовидові відмінності у тварин зумовлені морфофункціональним та біохімічним поліморфізмом. Існує концепція про те, що вектор поведінки та відповідний йому емоційний стан визначаються складною взаємодією двох систем: інформаційною та мотиваційною, а індивідуальні особливості основних процесів вищої нервової діяльності зумовлені перевагою в функціонуванні однієї з цих систем [2, 6–8].

Таким чином, можна зробити висновок про те, що умовнорефлекторна діяльність щурів обох груп суттєво відрізняється: у щурів лінії Вістар умовний рефлекс знаходиться на високому рівні і не згасає після перерви в експериментах, в той час як у щурів лінії SHR він порушується, перехо-

дячи в приховану форму незавершеного умовного рефлексу. Однією з причин такої відмінності може бути генетично зумовлена висока тривожність, схильність до

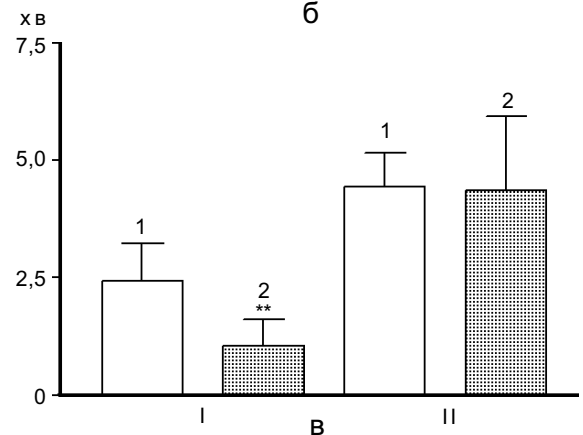
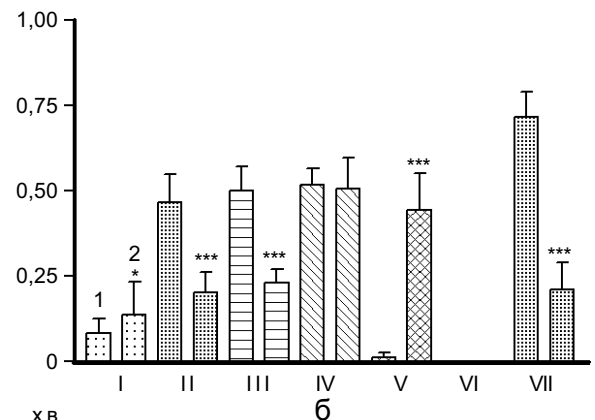
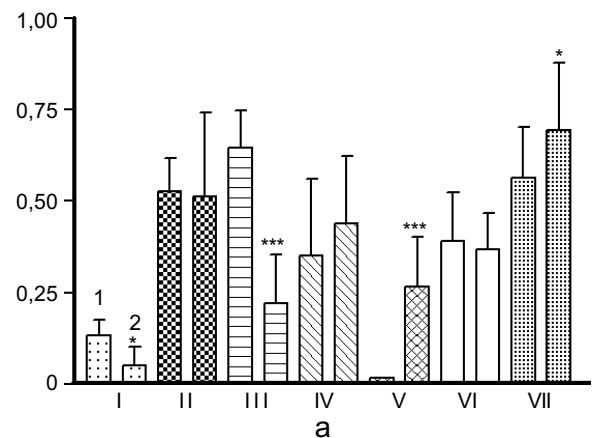


Рис. 4. Показники загальнорухової активності до (1) та після (2) гучного дзвоника у щурів лінії Вістар (а) та SHR (б) I – дослідницька активність, II – рухова активність, III – стіки, IV – чухання, V – завмирання, VI – рухи у годівничці, VII – обнюхування годівнички; в – тривалість грумінгу у щурів лінії Вістар (I) та SHR (II)

стресу та низька адаптивність до умов експерименту, про що свідчать порушення загальноорухової активності після подачі подразника, який викликає стрес.

**Zh. A. Kruchenko**

**GENETICALLY DETERMINED FEATURES (CHARACTERISTICS) OF CONDITIONED REFLEX AND LOCOMOTOR ACTIVITY OF RATS OF DIFFERENT LINES**

Peculiarities of conditioned instrumental food obtaining (getting) "pykosti" reflex development and realization of locomotor reactions (exploratory activity, motor activity, stance, grooming) of hypertensive (SHR) and Wistar rats in ordinary conditions and after strong sound signal were studied. It is shown that the dynamics of conditioned reflex development and its reproducing after experiment interruption are essentially different in two groups of animals: reflex conditioned in Wistar rats is of high level and is easily reproducible while in hypertensive animals it is transformed to the hidden (concealed) form of "incomplete" conditioned reflex - smelling at feeding rack in response to sound signal. The higher anxiety level and lower adaptability of hypertensive rats as compared with Wistar rats to the experimental conditions are confirmed by higher exploratory activity, more prolonged grooming in standard experimental conditions and long-duration immobility phase after sound signal.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Айрапетянц М.П. Поисковая активность и устойчивость организма к экстремальным воздействиям. – В кн.: Поисковая активность, мотивация и сон. – Баку: Элм., 1986. – С 3–11.
2. Герцова В.М., Орлова Н.В. Индивидуальные особенности поведенческих реакций и моноаминергических систем мозга у крыс. – В кн.: Индивидуальный мозг: структурные основы индивидуальных особенностей поведения. – М.: Наука, 1993. – С. 68–81.
3. Жуков Д.А. Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических депривант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации. – СПб: Наука, 1997. – 176 с.
4. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. – К.: CSF, 1998. – 134 с.
5. Крушинский Л.В. Биологические основы рассудочной деятельности. – М.: Изд-во москов. ун-та, 1986. – 272 с.
6. Мержанова Г.Х., Берг А.И., Мартинсон Ю.Л. Инди-

видуальные особенности фронтально- гипоталамического взаимодействия у кошек при реализации свободного выбора подкрепления. – В кн.: Индивидуальный мозг: структурные основы индивидуальных особенностей поведения. – М.: Наука, 1999. – С. 39–51.

7. Преображенская Л.А. Электрофизиологические корреляты лабильности (инертности) высшей нервной деятельности. – Там же. – С. 23–38.
8. Родина В.И., Крупина Н.А., Крыжановский Г.Н., Окнина Н.Ф. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс // Журн. высш. нерв. деятельности. – 1993. – **43**, №5. – С. 1006–1017.
9. Робинсон Р., Маркель А.Л. Генетика норвежской крысы. – Новосибирск: ИциГ СО РАН, 1994. – 205 с.
10. Шовен Р. Поведение животных. – М.: Мир, 1972. – 489 с.
11. Brush F.R., Baron S., Froelich J.C. et al. Genetic differences in avoidance learn in by Rattus norvegicus: escape/avoidance responding, sensitivity to electroshock, discrimination learn in and open – field behavior // J.Comp. Psychol. – 1988. – **102**. – P 347–349.
12. Celis E.M., Torre E. Measurement of grooming behaviour. – In: Methods in Neurosciences (Paradigms for the Study of Behaviour.) / Ed. P.M Conn. San Diego: Acad. Press, 1993. – **14**. – P. 15–18.
13. Dunn A.J. Berrige C.W. Behavioral tests: their interpretation and significance in the study of peptide action. – In: Neuromethods (Peptides) / Eds: F.Boulton, G.Baker, O.J. Pittman. – New York: Humana press, Clifton. – **6**. – P. 229–347.
14. Fernandez-Teruel A., Escorihuela R.M. et al. Early stimulation effect on novelty-induced behavior in two psychogenetically-selected rat lines with divergent emotionality profiles // Neurosci Lett. – 1992. – №37. – P. 185–188.
15. Flaherty C.F., Rowan G.A. Rats (Rattus norvegicus) selectively bred to differ in avoidance behavior also differ in response to novelty stress, in glicemic conditioning and in reward contrast // Behav.Neur. Biol. – 1989. – **51**. – P. 145–164.
16. Hamon M. Neuropharmacology of anxiety: perspectives and prospects // TIPS. – **15**. – P. 36–39.
17. Hensbroek R., Verhade M., Spruijt B. Open field behaviour and breeding genetic backgrounds. – In: Behavioral Symposium: Phenotyping of mouse mutants. – Cologne, Germany, 2000. – P. 23.
18. Guenaire C., Delacour J. Differential acquisition of a "working memory" task in Roman strains of rat // Physiol.Behav. – 1985. – **34**. – P. 705–707.
19. Mainardi M., Mainardi D., Valsecchi P. Social learning differences between C57 BL/6Ncr1 Br and DBA/2Ncr1 BR mice // Monitore zool. Ital. – 1988. – **22**. – P. 183–192.
20. Stone E.A., Manavalan S.J. Zhang Yi, Quartermain D. Betaadrenoreceptor blockade mimics effects of stress on motor activity in mice // Neuropsychopharmacology. – 1995. – **12**, №1. – P. 65–71.

*In-t фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до редакції 04.10.2005*