

Тезисы Всероссийской конференции с международным участием,  
посвященной 90-летию со дня рождению академика АМН ССР  
Артура Викторовича Вальдмана  
ИННОВАЦИИ В ФАРМАКОЛОГИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ  
27-28 октября 2014 г,  
Санкт-Петербург.  
С. 28-30.

**Индивидуальные различия поведения крыс в тесте «Экстраполяционное  
избавление»: возможность выявления «тревожного» фенотипа.**

**Нина. А. Бондаренко<sup>1</sup> [pochinok30@rambler.ru](mailto:pochinok30@rambler.ru), Николай А. Бондаренко<sup>2</sup>  
[enkobond@mail.ru](mailto:enkobond@mail.ru)**

**<sup>1,2</sup> Фонд «Развитие фармакологии эмоционального стресса» Москва,  
Россия**

В настоящее время одним из важных направлений трансляционных исследований является создание валидных моделей патологической тревожности. Одной из первых была предложена модель конкуренции мотиваций страха («чем я рискую?») и исследования («что я об этом знаю?»). (Steimer T., 2011). Предполагалось, что эндофенотип животных с повышенной мотивацией страха сходен с эндофенотипом высокотревожных индивидуумов. Для выявления таких животных, а также изучения действия потенциальных анксиолитиков использовали тесты «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера» и др., где на протяжении определенного периода времени регистрировали интенсивность различных форм аверсивного и исследовательского поведения. Однако, многочисленные исследования продемонстрировали недостаточную конструктивную валидность данной модели. В настоящее время предложена гипотеза «избегания конфликта мотиваций», рассматривающая тревожность как следствие стремления индивидуума ослабить (путем формирования копинг – стратегий) негативные эмоции, возникающие у него в результате конфликта мотиваций страха и исследования. (Botvinick M. M., 2007; Panksepp. J., 2011; (Nagaoka C, Uchida Y., 2014). Для формирования копинг-стратегий индивидуум вынужден использовать часть доступных ему когнитивных ресурсов, что приводит к снижению способности обучаться во время стресса («learning during stressful time») ( Vance D. E. e.a., 2013; Steimer T., 2011). В соответствии с данной гипотезой потенциально тревожными являются животные, медленнее адаптирующиеся в новой ситуации (например, в ОП). Однако, в установке ОП животные имеют возможность свободного выбора между пребыванием в более или менее аверсивных зонах (Kenneth R. L. e.a., 2011; M. Kabbaј e.a. 2000.), в то время как когнитивный дефицит тревожных индивидуумов наиболее отчетливо проявляется при попадании в чрезвычайную ситуацию и поиске пути к спасению (Китаев-Смык Л. А., 2001; Dominik e.a., 2014), В этой связи интерес представляет тест «Экстраполяционное избавление» (ТЭИ), предложенный в 1982г. сотрудником академика А. В. Вальдмана, Ник. А Бондаренко (лаборатория «Фармакологии эмоционального стресса» НИИ Фармакологии АМН, Москва). В этой установке крыса, помещенная в воду внутри узкого прозрачного цилиндра, совершает либо прыжки вверх, либо пытается поднырнуть под нижним краем цилиндра.. Ранее мы показали, что поведение подныривания в ТЭИ является целенаправленным (поиск места, позволяющего спастись из воды), и при подкреплении быстро выучивается животным (Бондаренко Нина.А, 2013).

Прыжковое поведение крыс, напротив, усиливается при снижении когнитивных функций животных, в том числе и при введении высоких (нарушающих внимание) доз бензодиазепиновых транквилизаторов (Ник. А Бондаренко, 1982., Бондаренко Нина А., 1992). Исследование влияния интенсивности аверсивного фактора (температура воды) на поведение крыс в ТЭИ позволило заключить, что полученные результаты лучше согласуются с моделью «избегания конфликта мотиваций», чем с моделью «конфликта мотиваций страха и исследования». (Бондаренко Нина.А., Бондаренко Ник. А., 2014, в печати). На основании этого мы предположили, что с помощью ТЭИ можно выделить в популяции белых беспородных крыс особей с «тревожным» фенотипом. Индивидуальные различия поведения крыс в ТЭИ отчетливо проявляются при первом помещении животных в установку. Часть особей (крысы «А», 28% беспородной популяции) подныривают сразу, а другие (крысы «Б», 61% популяции) сначала прыгают, а к подныриванию переходят спустя 10-30 сек. Таким образом, на начальном этапе тестирования поведение крыс «Б» менее эффективно, чем у крыс «А». Важно отметить, что инстинктивное поведение ныряния, возникающее в установке «воронка» (аналог ТЭИ, где вместо цилиндра крыс накрывали воронкой), было сходным у всех особей. (Бондаренко Нина.А., 2012). Очевидно, что ни уровень эмоциональной реактивности животных на физические стресс-факторы среды, ни различия в моторной «ловкости», необходимой для совершения подныривания или в способности к принятию решения поднырнуть, не являются причиной неодинакового поведения в ТЭИ крыс «А» и «Б». Мы предположили, что неадаптивное прыжковое поведение крыс «Б» при первом помещении в ТЭИ является следствием повышенной тревожности этих животных. Целью настоящего исследования являлась экспериментальная проверка данного предположения.

При планировании экспериментов мы исходили из клинических данных о том, что когнитивный дефицит тревожных индивидуумов проявляется в широком диапазоне ситуаций. (Соловьева С.Л., 2012). Задачей настоящего исследования являлось сравнение скорости обучения крыс «А» и «Б» в при адаптации к новой ситуации в установках ОП и «Свободноповорачивающийся барабан» (СБ, тест *weel-skill*, [Willuhn J, Steiner H.](#), 2008

**Методика.** Эксперименты проводили в зимний период между 10.00 и 13.00. на белых беспородных крысах-самцах массой 230-250г., содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к пище и воде.

**1. Оценка поведения крыс «А» и «Б» в тесте ОП.** Животных помещали в установку ОП и на протяжении 4 минутного периода регистрировали следующие виды активности: локомоторную (число пересеченных квадратов), вертикальную (число стоек) и исследовательскую (число выходов в центральные зоны поля) ([Sestakova N. e.a.](#), 2013 )

При обработке данных определяли выраженность каждого вида активности за 4-минутный период, а так же за «начальный» и «поздний» 2-минутные интервалы наблюдения.

**2. Оценка поведения крыс «А» и «Б» в тесте СБ.** На протяжении 20 минутного периода регистрировали интенсивность локомоторной активности. При обработке данных для каждого животного подсчитывали число оборотов колеса за весь период наблюдения, а также за «начальный» и «поздний» 10-минутные интервалы.

**3.** Спустя 24 часа после тестирования в ОП или СБ животных помещали в ТЭИ с температурой воды 24°C. На основании результатов этого тестирования выделяли крыс «А» и «Б», чтобы при обработке данных («post hoc»)формировать соответствующие группы

Полученные результаты обрабатывали с применением точного метода Фишера.

Все установки произведены: НПК Открытая Наука, Москва, Россия

**Результаты и обсуждение.** В тесте ОП при суммировании данных за 4-минутный период наблюдения выявлен достоверно более низкий уровень как локомоторной (горизонтальной и вертикальной), так и исследовательской активности крыс «А» по сравнению с крысами «Б». Исходя из модели «конфликта мотиваций» такие животные должны считаться более тревожными. Однако, на протяжении «начального» интервала регистрации уровни активности крыс «А» и «Б» не различались. На протяжении «позднего» интервала крысы «А» были значительно и достоверно менее активны, чем крысы «Б». Логично предположить, что уровень эмоциональной реактивности крыс «А» и «Б» одинаков, но крысы «Б» хуже адаптировались к условиям ОП, чем крысы «А». В тесте СБ локомоторная активность за 20 минут наблюдения, а также отношение активностей в «поздний» интервал по отношению к «начальному» у крыс «Б» было выше, чем у крыс «А». По-видимому, крысы «Б» оказались более чувствительными к вестибулярному стрессу, но при этом хуже обучались стабилизации позы на подвижной опоре, чем крысы «А». Таким образом, предположительно более тревожные крысы «Б» продемонстрировали дефицит обучения в установках ОП и СБ.

**Выводы.** Полученные данные подтверждают гипотезу о повышенной тревожности крыс «Б», а также свидетельствуют об эффективности использования ТЭИ для выявления особей с «тревожным» фенотипом. Также подтверждается конструктивная валидность модели «избегания конфликта мотиваций».