

УДК 611.813.14.018: 599.323.4

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Ахмадеев А.В.

*Башкирский государственный университет, Уфа*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Дана характеристика поведения двух гомозиготных по аллелям  $A_1$  и  $A_2$  в локусе TAG 1A DRD<sub>2</sub> крыс в тесте «открытое поле». Показано, что крысы  $A_2/A_2$  в отличие от крыс  $A_1/A_1$  показывают большую продолжительность латентного периода до первой амбуляции, выраженную неподвижность, у них снижены показатели двигательной активности и исследовательской деятельности.**

Согласно имеющимся в литературе данным, наибольшее значение в механизмах развития наркозависимости имеет дофаминовый рецептор второго типа (DRD<sub>2</sub>), и это подтверждено положительными результатами лечения наркомании агонистами этого рецептора [5, 9, 7]. Исследованиями по нейрогенетике выяснена ассоциация полиморфизма различных локусов генов, определяющих дофаминэргическую трансмиссию, с предрасположенностью к наркомании.

Одним из интенсивно изучаемых локусов DRD<sub>2</sub> является локус TAG 1A. Показано, что аллельная структура этого локуса играет роль в развитии алкоголизма, кокаиновой, героиновой зависимости [6,11,12,10,13] и асоциального поведения, часто приводящего к суициду [2]. Однако, существуют противоречия в том, какой из аллелей  $A_1$  или  $A_2$  в этом локусе является ведущим в развитии наркозависимости. Для углубления этих представлений актуально проведение исследования механизмов развития наркозависимости на экспериментальных моделях с модификацией аллельной структуры локуса TAG 1A DRD<sub>2</sub>.

Целью данной работы явился анализ особенностей поведения двух групп крыс, имеющих различия генотипа по локусу TAG 1A DRD<sub>2</sub>. Первая группа крыс содержала два  $A_1$ , вторая два  $A_2$ , т.е. обе группы крыс были гомозиготными. Эти линии крыс получены на кафедре морфологии и физиологии человека и животных Башкир-

ского государственного университета путем скрещивания гомозиготных крыс, выявленных в исходной популяции генетическим анализом данного двуаллельного локуса.

Всех использованных в работе половозрелых крыс (всего 40, по десять самцов и самок в каждой группе в возрасте шести месяцев) содержали в стандартных условиях вивария, характеризующихся постоянством комнатной температуры (20<sup>0</sup>-22<sup>0</sup>)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 таблицах 1-4.

**Таблица 1.** Показатели двигательной активности самцов крыс группы  $A_1/A_1$  и  $A_2/A_2$  в открытом поле (ОП)

Генотип по TAG 1A DRD <sub>2</sub>	Неподвижность (сек)		Двигательная активность (число амбуляций – количество пересеченных квадратов)		
	До первого движения	В течение сеанса ОП	общая	Центр ОП	Периферия ОП
$A_1/A_1$	0,82±0,22	1,54±0,20	16,07±1,66	0,93±0,19	15,15±1,67
$A_2/A_2$	2,11±0,23	4,85±0,84	7,67±0,69	0,64±0,18	7,06±0,53
p	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,001

Приведенные в таблице 1 данные показывают, что у самцов крыс  $A_2/A_2$  по сравнению с  $A_1/A_1$  значительно увеличен латентный период до начала локомоции. Также крысы  $A_2/A_2$  в процессе тестирования в открытом поле чаще замирают, оставаясь в неподвижности. Общая продолжительность неподвижности у крыс  $A_2/A_2$  в три раза превышает этот показатель у крыс  $A_1/A_1$ .

Анализ двигательной активности крыс, основанный на подсчете числа амбуляций, выявил, что самцы крыс  $A_2/A_2$  в течение всего сеанса наблюдения за их

поведением в открытом поле, меньше двигаются. Они посещают в два раза меньшее число квадратов (общая двигательная активность,  $p < 0,001$ ). При этом снижение общей двигательной активности приводит к тому, что крысы  $A_2/A_2$  по сравнению с крысами  $A_1/A_1$  меньше пересекают квадраты на периферии поля ( $p < 0,001$ ) и практически не выходят в центр поля. При этом следует отметить, что крысы обеих групп предпочитают двигаться по периферии поля и редко посещают его центр, что позволяет предполагать, что обеим группам крыс присуща тревожность.

**Таблица 2.** Показатели двигательной активности самок крыс группы  $A_1/A_1$  и  $A_2/A_2$  в открытом поле (ОП)

Генотип по TAG 1A DRD <sub>2</sub>	Неподвижность (сек)		Двигательная активность (число амбуляций – количество пересеченных квадратов)		
	До первого движения	В течение сеанса ОП	общая	Центр ОП	Периферия ОП
$A_1/A_1$	1,07±0,22	1,33±0,11	22,20±0,39	2,03±0,32	20,28±0,66
$A_2/A_2$	2,03±0,18	4,58±0,74	6,72±0,78	0,41±0,14	6,53±0,54
p	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

У самок крыс  $A_2/A_2$  по сравнению с самками  $A_1/A_1$  также имеет место большая продолжительность периода неподвижности ( $p < 0,01$ ), а также значительное увеличение латентного периода до первой амбуляции ( $p < 0,01$ ).

Двигательная активность самок группы  $A_1/A_1$  значительно больше, чем у самок  $A_2/A_2$  (табл. 2).

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 таблице 3.

Как следует из данных таблицы 3, у самок крыс  $A_2/A_2$  мы отметили уменьшение числа стоек на периферии ( $p < 0,001$ ) по сравнению с крысами другой группы –  $A_1/A_1$ . Общее количество стоек у крыс группы  $A_2/A_2$  уменьшено в пять раз ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о значительно меньшей исследовательской деятельности этой группы крыс. Показатели груминга различались у крыс  $A_1/A_1$  и  $A_2/A_2$  как по времени ( $p < 0,05$ ), так и по количеству эпизодов ( $p < 0,01$ ), при этом легко видеть, что продолжительность каждого эпизода груминга у крыс  $A_2/A_2$  больше. Крысы  $A_2/A_2$  имели меньшее количество уринаций, но различия не достигали значимого уровня. Надо отметить, что ве-

гетативные проявления (болюсы, уринации) были невыраженными. В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что крысы  $A_2/A_2$  меньше двигаются,

значительно реже совершают стойки и чаще «замирают», пребывая в состоянии неподвижности.

**Таблица 3.** Показатели исследовательской деятельности и груминга самцов крыс группы  $A_1/A_1$  и  $A_2/A_2$  в открытом поле (ОП)

Генотип по TAG 1A DRD <sub>2</sub>	Количество вертикальных стоек			Груминг		Уринация число
	общая	Центр ОП	Периферия ОП	Кол-во эпизодов	Общее время сек	
$A_1/A_1$	4,02±0,39	0,12±0,05	3,89±0,37			0,21±0,03
$A_2/A_2$	0,79±0,16	0,01±0,003	0,65±0,15			0,06±0,04
p	<0,001	>0,05	<0,001			>0,05

Регистрация поведенческих показателей у самок крыс двух групп (таблица № 4) показывает, что в целом, они сходны с отмеченными у самцов тождественных групп ( $A_1/A_1$  и  $A_2/A_2$ ). Общая исследовательская активность, а также число стоек по периферии «открытого поля» значимо

ниже у крыс  $A_2/A_2$  (<0,001), при этом крысы обеих групп редко посещают центр поля. Также выявлены достоверные различия как со стороны продолжительности груминга (p<0,05), так и количества его эпизодов (p<0,001).

**Таблица 4.** Показатели исследовательской деятельности и груминга самок крыс группы  $A_1/A_1$  и  $A_2/A_2$  в открытом поле (ОП)

Генотип по TAG 1A DRD <sub>2</sub>	Количество вертикальных стоек			Груминг		Уринация число
	общая	Центр ОП	Периферия ОП	Кол-во эпизодов	Общее время сек	
$A_1/A_1$	6,88±0,43	0,31±0,07	6,59±0,36	0,99±0,12	2,55±0,29	0,02±0,01
$A_2/A_2$	1,11±0,16	0,22±0,06	0,82±0,16	0,33±0,05	1,51±0,31	0,04±0,03
p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05

Современная нейробиология обладает широким набором методических приемов, позволяющих проследить путь от гена к психологическому признаку (психогенетика), использует разнообразные подходы в анализе поведенческих реакций животных с модификациями структуры гена (генетика поведения) и проводит кропотливые исследования в естественной среде их обитания (этология).

На сегодняшний день наиболее совершенная модель структуры поведения изложена в учении [1] о функциональной системе. Поведенческий акт любой сложности начинается со стадии афферентного синтеза. Он заключается в том, что возбуждение в ЦНС, вызванное внешним стимулом, действует не изолированно, а непременно вступает во взаимодействие с

другими афферентными возбуждениями, которые формируются в головном мозгу сигналами, приходящими по другим сенсорным каналам. И только в результате синтеза этих афферентных возбуждений создаются условия для осуществления определенного целенаправленного поведения. Какое будет осуществляться поведение, зависит от того, какие процессы разовьются во время афферентного синтеза.

Завершение стадии афферентного синтеза сопровождается переходом в стадию принятия решения, которая и определяет тип и направленность поведения. Стадия принятия решения реализуется через специальную и очень важную стадию поведенческого акта – формирование аппарата акцептора результатов действия. Этот аппарат, программирующий резуль-

таты будущих событий. В нем актуализирована врожденная и индивидуальная память животного и человека в отношении свойств внешних объектов, способных удовлетворить возникшую потребность.

До того как целенаправленное поведение начнет осуществляться, развивается еще одна стадия поведенческого акта – стадия программы действия или эфферентного синтеза. На этой стадии осуществляется интеграция соматических и вегетативных возбуждений в целостный поведенческий акт.

Все выше изложенное показывает, что поведенческий акт – это всегда результат системной (с учетом нейрофизиологических, медиаторных и гормональных механизмов) обработки энергетических и информационных свойств раздражителя корковыми и подкорковыми структурами [4], который по праву может рассматриваться как интегральный показатель фенотипических особенностей нервной системы организма. Исследование поведенческих реакций у животных позволяет получить общие сведения о механизмах реализации поступившей в организм животного информации, но эти сведения нуждаются в морфо-функциональном анализе основных блоков функциональной системы поведения.

Сведения литературы о морфо-функциональных коррелятах основных блоков функциональной системы поведения по [1] хорошо характеризуют аппарат эфферентного синтеза, и крайне недостаточны относительно организации процессов афферентного синтеза [3]. Между тем, основной структурой мозга, осуществляющей афферентный синтез, является миндалевидный комплекс.

Большой латентный период до первой амбуляции, а также выраженная неподвижность крыс группы  $A_2/A_2$  позволяют предполагать, что у данной группы крыс существуют определенные нарушения в работе структур мозга, входящих в состав функциональной системы поведения и отвечающих за афферентный синтез.

Ведущей структурой мозга, обеспечивающей обработку полисенсорной информации, поступающей из окружающей среды, является миндалевидный комплекс мозга. Полученные в работе результаты указывают на необходимость изучения особенностей его структурной организации у двух изученных нами животных, имеющих различия в структуре локуса TAG 1A DRD<sub>2</sub>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента Российской Федерации МК-865.2008-4.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. 1968. М.: Медицина, 547 с.
2. Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Гумерова Р.Б. и др., Медицинская генетика, 2004, т.3, №3, 145.
3. Григорьян Г.А. // Журнал ВНД, 2005, т.58, № 6, с.747.
4. Шуваев В.Т., Суворов Н.Ф. Базальные ганглии и поведение. СПб.: Наука, 2001. – 278 с.
5. Barrett A.C., Miller J.R., Dohrmann J.M. et al.// Neuropsychopharm., 2004, V.47, Suppl. 1, p.256
6. Blum K, Braverman E.R., Wood R.C. et al.// Pharmacogenetics, 1996, V. 6, N4, p.297/
7. Edwards S., Whisler K.N., Fuller D.C. et al.// Neuropsychopharm/, 2007, V.32, N 2, p.354.
8. Elovainio M., Jokela M., Kivimaki M. et al.// Psychosom.Med. 2007, V.69, N.5, p.391.
9. Koeltzow T.E., Vezina P.// Behav Brain Res, 2005, V.160, N.2, p.250.
10. Munafo M.R., Matheson L.J., Flint J.// Mol Psychiatry, 2007, V.12, N.5, p.454.
11. Noble E.P.// Alcohol., 1998, V.16, N1, p.33
12. Noble E.P.// Pharmacogenetics, 2000, V.1, N 3 p. 309
13. Perez de los Cobos J., Baiget M., Trujols J. et al.// Behav Brain Funct, 2007, V. 3, p.25

**MOLECULAR-GENETIC MODELS FOR INVESTIGATION MECHANISMS OF  
NARCOTIC DEPENDENCE**

Akhmadeyev A.V.

*Bashkirian state university, Ufa*

Characteristic of behavior in the “open field” test of two homozygous lines of rats on allele  $A_1$  and  $A_2$  in locus TAG 1A DRD<sub>2</sub> was made. Shown that  $A_2/A_2$  rats in contrast to  $A_1/A_1$  rats have more duration of latency time before first ambulation, expressed immobility, indexes of motor activity and research activity are reduced.