

ГАМК_B-РЕЦЕПТОРЫ И АМНЕЗИЯ МЫШЕЙ С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ СТЕРЕОТИПАМИ ПОВЕДЕНИЯ

Н. И. Дубровина, Л. В. Лоскутова¹

На мышах линии C57BL/6J с предварительно сформированным агрессивным и субмиссивным стереотипами поведения исследовано влияние агониста и антагониста ГАМК_B-рецепторов на развитие амнезии в тесте условной реакции пассивного избегания. Установлено, что баклофен (1 мг/кг) у агрессивных мышей вызывает амнезию и способствует устойчивости к амнезирующему воздействию у субмиссивных особей. Факлофен (5 мг/кг) предотвращает развитие амнезии, наиболее выраженное у мышей с выработанным субмиссивным стилем поведения.

Ключевые слова: условная реакция пассивного избегания, амнезия, агрессия, субмиссия, ГАМК рецепторы, баклофен, факлофен

ВВЕДЕНИЕ

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозный медиатор в мозге, где 40 – 60% синапсов являются ГАМК-ергическими. Действие ГАМК препаратов осуществляется преимущественно через два типа рецепторов — ГАМК_A и ГАМК_B. Поскольку практически вся нейрональная активность мозга находится под тормозным ГАМК контролем, то вовлеченность ГАМК системы в поведенческие реакции неизбежна. Известен вклад ГАМК системы в процессы формирования поведенческого статуса, обучения и амнезии [1, 2, 10, 11], однако исследования специализации ГАМК_A и ГАМК_B в каждом из этих процессов не столь многочисленны. Существуют экспериментальные доказательства, что длительная активация ГАМК_B рецепторной системы ответственна за формирование депрессивноподобного состояния [6, 12]. Что касается влияния агонистов и антагонистов ГАМК_B-рецепторов на память, то регистрировались преимущественно угнетение обучения при действии баклофена и улучшение при действии антагонистов [7, 8, 15]. В ряде исследований отмечалось, что блокадой ГАМК_B-рецепторов, а при некоторых видах экспериментально-вызванных амнезий и их активацией можно предотвратить развитие дефектов памяти [5, 6].

В последние годы анализу роли поведенческого статуса как детерминанты действия нейрофармакологических препаратов в процессах памяти и устойчивости к амнестическим воздействиям стало уделяться большое внимание и в клинической психофармакологии, и в экспериментах на животных [3, 9, 14]. Учитывая отсутствие исследований связи функционирования ГАМК_B-рецепторов в памяти с индивидуальными особенностями поведения и перспективность использования ГАМК_B-рецепторных препаратов при лечении когнитивных нарушений [6, 7, 12], в настоящей работе изучено влияние баклофена и факлофена на развитие

амнезии у мышей с альтернативными стереотипами поведения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 80 мышах-самцах линии C57BL/6J (питомник Томска) массой 20 – 25 г. Животных содержали в условиях свободного доступа к стандартному корму и воде. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755), одобренных комитетом по биомедицинской этике ГУ НИИ физиологии СО РАМН.

Для формирования агрессивного и подчиненного (субмиссивного) стереотипов поведения применяли модель сенсорного контакта [4]. Закрепление опыта побед и поражений осуществлялось при ежедневных агонистических столкновениях по 10 мин в течение 20 дней. Влияние на память исследовали на модели однократного обучения “условной реакции пассивного избегания” (УРПИ) в камере с затемненным и освещенным отсеками. Мышь высаживали в светлый отсек и при первом переходе в темный она получала удар током силой 0,5 мА длительностью 2 с через электродный пол. Амнестическое воздействие заключалось в принудительной задержке животного на 5 мин в темном отсеке установки в день обучения непосредственно после электрокожного раздражения [3]. Сохранность воспроизведения УРПИ проверяли последующим многократным тестированием в экспериментальной установке без наказания (1 – 6 сут) с эпохой наблюдения 180 с. Регистрировали латентный период (ЛП) перехода в темный отсек.

Оценивали влияние активации и блокады ГАМК_B-рецепторов на развитие амнезии агрессивных и субмиссивных мышей. Анализ проведен на шести группах мышей: агрессивные и субмиссивные мыши (по 13 животных), которым за 1 ч до выработки рефлекса внутрибрюшинно вводили агонист ГАМК_B-ре-

¹ ГУ НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, 4.

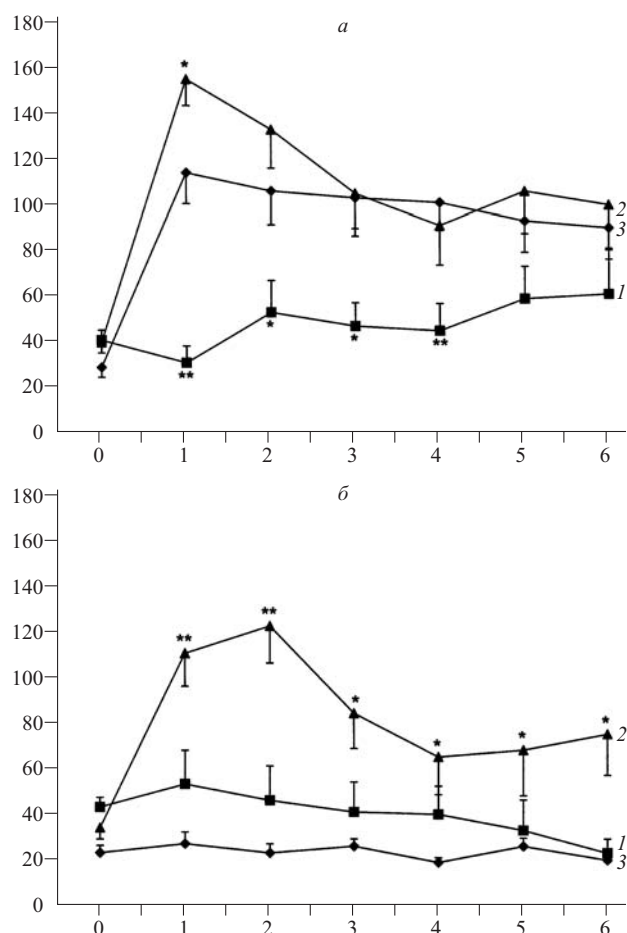
цепторов баклофен (“Sigma”, США) в дозе 1 мг/кг; агрессивные и субмиссивные мыши (по 12 животных) с введением антагониста ГАМК_B-рецепторов факлофена (“Sigma”, США) в дозе 5 мг/кг; агрессивные и субмиссивные мыши (по 15 животных) получали инъекции физиологического раствора и служили контролем развития амнезии. Статистическую обработку результатов проводили с использованием двухфакторного (1-й фактор — группа, 2-й — дни тестирования) дисперсионного ANOVA с последующими плановыми сравнениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общий ANOVA значений ЛП перехода мышей всех шести групп показал достоверность фактора группы ($F_{5,74} = 10,83$; $p < 0,001$), фактора дня тестирования ($F_{6,444} = 19,85$; $p < 0,001$) и их взаимодействия ($F_{30,444} = 4,99$; $p < 0,001$). Результаты влияния баклофена и факлофена на развитие амнезии агрессивных мышей представлены на рисунке, а. Отчетливо видно, что у мышей с агрессивным стереотипом поведения задержка в темном отсеке, являющаяся амнезирующим фактором, не приводила к полной блокаде воспроизведения УРПИ, что отмечалось нами и ранее [2, 3]. Баклофен вызывал амнезию, что отразилось в снижении ЛП перехода при тестировании через 1 сут после выработки рефлекса и уменьшении уровня сохранения навыка (2–4-е сутки). В последних двух тестах значения этого показателя не отличались от контроля. Антагонист ГАМК_B-рецепторов факлофен усиливал устойчивость к амнестическому воздействию, но только в первые сутки ($p < 0,05$).

У субмиссивных мышей баклофен существенно не изменял развития амнезии (рисунок, б), хотя общим ANOVA показано, что фактор группы имеет значение, близкое к статистически значимому ($F_{1,26} = 3,58$; $p = 0,059$). Видно, что показатели ЛП перехода мышей, получавших баклофен, были выше, чем у контрольных, однако достоверных межгрупповых различий при множественных плановых сравнениях не было выявлено ни в один из дней тестирования. Блокада ГАМК_B-рецепторов факлофеном предотвращала действие задержки в “опасном” отсеке как амнезирующего фактора. Эффект препарата проявился в существенном увеличении ЛП перехода во все сроки тестирования, что свидетельствует о наличии у факлофена антиамнестических свойств.

Важным результатом данной работы является обнаружение антиамнестического влияния антагониста ГАМК_B-рецепторов факлофена у агрессивных и субмиссивных мышей. В целом полученные данные согласуются с выводами ряда авторов о положительном влиянии блокады ГАМК_B-рецепторов на память [7, 8, 15]. В то же время нами обнаружено, что протекторное действие факлофена проявляется более отчетливо у подчиненных особей. В основе различной степени антиамнестической эффективности факлофена у



Влияние баклофена и факлофена на развитие амнезии у агрессивных (а) и субмиссивных мышей (б).

1 — введение баклофена (1 мг/кг) за 1 ч до выработки рефлекса пассивного избегания с амнестическим воздействием, 2 — введение факлофена (5 мг/кг) в тот же срок, 3 — контроль амнезии. По оси абсцисс — время тестирования, сут (0 — день обучения); по оси ординат — латентный период перехода, с. Отличия достоверны по сравнению с контролем при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

“победителей” и “жертв” могут лежать исходно разные индивидуальные особенности поведения. Известно, что особи с депрессивно-подобным состоянием характеризуются дефектом подкрепляющих систем мозга [3, 9, 14]. Поэтому можно предположить, что у субмиссивных мышей факлофен с выраженным антидепрессивным [7, 12] и усиливающим активность подкрепляющих систем [15] действием обеспечивает полное и устойчивое восстановление сформированных при выработке УРПИ ассоциативных связей обстановочных стимулов с “опасностью” темного отсека. У агрессивных мышей, чей эмоциональный статус ослабляет воздействие амнезирующего фактора, действие факлофена было менее значимо и исчезало уже после 1 суток тестирования.

Полученные в настоящем исследовании данные о том, что баклофен снимает присущее агрессивному стереотипу антиамнестическое влияние и имеет тенденцию к ослаблению амнезии у субмиссивных осо-

бей, подчеркивает зависимость его влияния от исходного стиля поведения. Амнестические и антиамнестические эффекты баклофена отмечались разными исследователями [5, 6, 8, 15] без “привязки” к поведенческому статусу животных. Учитывая, что баклофен, подобно позитивным модуляторам ГАМК_B-рецепторов, обладает анксиолитическим свойством [6], вероятнее всего, избирательность его действия на развитие амнезии агрессивных и сублимиссивных мышей определяется разной степенью их тревожного поведения. Известно также, что лишь оптимальный уровень тревожности способствует предохранению памяти от повреждающих влияний амнезирующих факторов [13], что мы и наблюдали у агрессивных мышей в контроле. Поэтому, можно предположить, что у высокотревожных сублимиссивных мышей [4] баклофен, блокируя анксиогенный эффект задержки животного в “опасном” отсеке, способствует проявлению тенденции устойчивости к амнезии. У агрессивных особей с пониженной тревожностью баклофен, наоборот, нарушает существующее оптимальное соответствие между ее уровнем и адекватностью оценки темного отсека как “опасного”, что и отразилось в дефиците воспроизведения.

ВЫВОДЫ

1. Антагонист ГАМК_B-рецепторов баклофен оказывает антиамнестическое действие, наиболее выраженное у мышей с выработанным сублимиссивным стилем поведения.

2. Баклофен блокирует обусловленное агрессивным стереотипом антиамнестическое влияние и имеет тенденцию к ослаблению амнезии у сублимиссивных особей.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Белозерцева, Б. В. Андреев, *Ж. высш. нервн. деят.*, **49**(5), 780 – 788 (1999).
2. Н. И. Дубровина, Р. Ю. Ильющенок, *Ж. высш. нервн. деят.*, **50**(6), 1007 – 1015 (2000).
3. Н. И. Дубровина, Л. В. Лоскутова, *Дофаминергические механизмы памяти и внимания*, СО РАМН, Новосибирск (2003).
4. Н. Н. Кудрявцева, *Рос. физиол. ж.*, **85**(1), 67 – 83 (1999).
5. H. Car and R. J. Wisniewskia, *Pharmacol. Rep.*, **58**(1), 91 – 100 (2006).
6. J. F. Cryan, P. H. Kelly, F. Chaperon, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **310**(3), 952 – 963 (2004).
7. W. Froestl, M. Gallagher, H. Jenkins, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **68**(8), 1479 – 1487 (2004).
8. D. P. Getova and N. G. Bowery, *Psychopharmacology*, **157**(1), 89 – 95 (2001).
9. L. A. Lumley, R. F. Charles, R. C. Charles, et al., *Pharmacol Biochem Behav.*, **67**(3), 433 – 447 (2000).
10. K. Maubach, *Curr. Drug Targets. CNS Neurol Disord.*, **2**(4), 233 – 239 (2003).
11. C. Messier, P. M. Wall, and K. Ethier, *Brain Res.*, **818**(2), 583 – 592 (1999).
12. A. Pile and G. Nowak, *Drug Today*, **41**(11), 755 – 766 (2005).
13. R. L. Ribeiro, R. Andreatini, C. Wolfman, et al., *Neurobiol. Learn. Memory*, **72**(2), 78 – 94 (1999).
14. J. Shumake, D. Barrett, and F. Gonzalez-Lima, *Behav. Brain Res.*, **164**(2), 222 – 230 (2005).
15. M. R. Zarrindast, M. Noorbakhshnia, F. Motamedi, et al., *Pharmacology*, **76**(2), 93 – 100 (2006).

Поступила 15.09.06

GABA_B RECEPTORS AND AMNESIA IN MICE WITH ALTERNATIVE STEREOTYPES OF BEHAVIOR

N. I. Dubrovina and L. V. Loskutova

Institute of Physiology, Siberian Division, Russian Academy of Medical Science, ul. Timakova 4, Novosibirsk, 630117, Russia

The influence of agonists and antagonists of GABA_B receptors on the development of amnesia has been studied using the passive avoidance test in C57Bl/6J mice with previously generated aggressive and submissive behavioral stereotypes. It is established that baclofen in a dose of 1 mg/kg produces amnesia in aggressive mice and imparts stability with respect to the amnestic influence in submissive mice. Phaclofen in a dose of 5 mg/kg prevents the development of amnesia that is most strongly pronounced in submissive mice.