

УДК 591.3:591.5:616.12-008.331.1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНИЯ КРЫС С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНДУЦИРУЕМОЙ СТРЕССОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (НИСАГ) В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

© 2014 г. И.О. Мешков, Т.А. Алехина, Т.А. Морева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,
e-mail: kirachan@yandex.ru

Поступила в редакцию 3 февраля 2014 г. Принята к публикации 24 мая 2014 г.

Гипертонический статус матери может повлиять на поведенческие показатели ее потомства в раннем онтогенезе. Крысы линии с наследственно индуцируемой стрессом артериальной гипертонией (НИСАГ) отстают по показателям моторного развития от крыс линии WAG в течение первой недели жизни, однако на протяжении второй недели развития демонстрируют более высокую двигательную активность в тесте открытого поля. Методом главных компонент были установлены более высокий уровень исследовательской активности крыс линии НИСАГ и повышенная «адаптивность» по сравнению с крысами линии WAG на третьей неделе постнатального развития. По соматическим показателям (рост вибрисс и образование шерстного покрова) к концу 2-й недели жизни межлинейных различий не было обнаружено.

Ключевые слова: модель индуцируемой стрессом артериальной гипертонии, неонатальное развитие, двигательная активность.

Важность определения предшествующих черт гипертонической болезни имеет очевидное значение как для теоретической науки, так и для практического здравоохранения. Современными научными исследованиями в области медицины достаточно убедительно показано, что беременные женщины, страдающие гипертензией и составляющие группу риска для ряда заболеваний, оказывают негативное влияние на развитие своего плода (Gilbert *et al.*, 2007; Sato *et al.*, 2013; Su *et al.*, 2013). Моделью такого симптома гипертонического заболевания может служить линия крыс со спонтанной гипертензией SHR (spontaneously hypertensive rats). Детеныши из пометов крыс этой линии демонстрируют задержку развития моторных навыков и отставание в прибавлении массы тела по сравнению с крысами из контрольной линии WKY (Wistar Kyoto) (Bassan *et al.*, 2005).

Крысы линии НИСАГ являются моделью наследственной индуцируемой стрессом формы

артериальной гипертонии. Предрасположенность особей из линии НИСАГ к повышению артериального давления раскрывается в полной мере при наличии внешних стрессовых воздействий (Маханова и др., 1997; Маркель и др., 2002). В то же время беременность часто сопряжена с состоянием эмоционального стресса, которое может оказывать негативное влияние на здоровье самой матери и ее потомства (Beudoun, Saftlas, 2008). Исходя из этих данных, крысат линии НИСАГ следует считать подходящим объектом для исследования влияния гипертензивного статуса беременной самки на развитие моторики ее потомства. Кроме того, изучение локомоторной и исследовательской активности крысат линии НИСАГ поможет установить возраст, начиная с которого у них проявляются особенности поведения, характерные для взрослых крыс этой линии.

В настоящем исследовании были поставлены следующие задачи: оценка темпов общего

развития, сенсорных и моторных характеристик крысят гипертензивной линии НИСАГ и контрольной линии WAG на протяжении первых двух недель жизни и изучение двигательной активности у крысят обеих линий в конце третьей недели жизни.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на крысятах двух инбредных линий – НИСАГ и WAG. Эксперименты проводили в соответствии с правилами Совета европейского сообщества (Директива 86/609/ЕЕС от 24 ноября 1986 г.). Беременных и кормящих самок содержали в стандартных условиях вивария Института цитологии и генетики СО РАН со свободным доступом к воде и корму. В экспериментах было использовано 22 помета от крыс линий НИСАГ и 24 помета от крыс линии WAG.

Определение уровня артериального давления (АД) у самцов и самок НИСАГ и WAG, выбранных для скрещивания, выполнялось за несколько дней до рассадки в клетки. Величину артериального давления (АД) у тестируемых крыс измеряли под эфирным рауш-наркозом непрямой способом (tail-cuff method) на оборудовании фирмы «BioPack» (США).

Общая оценка развития крысят. К экспериментальным процедурам допускался помет, содержащий от 7 до 10 крысят. На 1-й, 7-й и 13-й день с момента рождения крысят взвешивали и измеряли длину вибрисс. Темпы развития шерстного покрова и время открытия двух глаз оценивали визуально.

Тесты по проявлению моторных реакций. Двигательную активность крысят исследовали по четным дням с момента рождения (2-й, 4-й и т. д., до 14-го включительно). Крысенка помещали в центр площадки (20 × 30 см) хвостом к экспериментатору и в течение 1 мин снимали на видеокамеру «Canon PowerShot A490». Температуру на площадке поддерживали на уровне температуры гнезда: 30–35 °С.

Регистрировали показатели двигательной активности крысят и продолжительность неподвижности крысенка за время теста: повороты головы, круговые движения телом (повороты корпусом), поступательные движения, продолжительность умываний. С 1-го по 7-й день

регистрировали время, когда крысенок перевернется со спины и встанет на все четыре лапы.

Тест «открытое поле» (возраст крысят 21–23 дня). Всего протестировано по 26 особей от линий НИСАГ и WAG. Тест «открытое поле» проводили на площадке размером 50 × 50 см и с нарисованной сеткой с квадратами 5 × 5 см. За центральную область открытого поля принимали квадрат размером 20 × 20 см, расположенный в центре площадки.

Крысенка высаживали в центр открытого поля. Регистрировали число пересеченных квадратов за каждую минуту наблюдения, суммарное число пересеченных квадратов, число вертикальных стоек и умываний, время перехода из центра открытого поля на периферию, суммарное время нахождения в центральной области, число оставленных болюсов.

Статистический анализ. Расчеты были выполнены с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Все значения поведенческих параметров представлены в виде средних с их стандартными ошибками ($M \pm SE$). Влияние генотипа и пола на поведенческие характеристики определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверность различий между группами тестируемых животных определяли с помощью *post-hoc*-теста (Tukey HSD). Для выявления факторов изменчивости поведения использовали метод главных компонент.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень АД у самок НИСАГ до скрещивания составлял $157 \pm 1,27$ мм рт. стб., у самок WAG – $113 \pm 1,25$ мм рт. стб. ($F_{1,40} = 622,94$, $p < 0,005$). Уровень АД у самцов НИСАГ находился в диапазоне 170–190 мм рт. стб., у самцов WAG 115–120 мм рт. стб.

Набор массы тела, темпы роста вибрисс и развитие шерстного покрова. Самцы НИСАГ весили в первый день меньше, чем крысята из контрольной линии ($6,4 \pm 0,11$ г у НИСАГ против $7,0 \pm 0,08$ г у WAG, $F_{1,55} = 16,313$, $p < 0,001$). Однако масса тела у самцов НИСАГ в конце первой недели оказалась достоверно выше по сравнению с особями контрольной линии ($14,04 \pm 0,25$ г у НИСАГ против $12,13 \pm 0,16$ г у WAG, $F_{1,50} = 38,718$, $p < 0,001$). На 13-й день

с момента рождения межлинейных различий по массе тела между крысятами обеих линий обнаружено не было ($F_{1,48} = 2,982, p > 0,09$).

Вибриссы у самцов НИСАГ в первый день с момента рождения оказались короче, чем у самцов WAG ($1,8 \pm 0,10$ мм у НИСАГ против $2,6 \pm 0,13$ мм у WAG, $F_{1,55} = 22,179, p < 0,001$). Иных межлинейных различий по длине вибрисс на 7-й и 13-й день жизни обнаружено не было (на 7-й день: $F_{1,50} = 2,040, p > 0,1$; на 13-й день, соответственно, $F_{1,48} = 0,284, p > 0,5$).

Темпы роста шерстного покрова у обеих линий оказались одинаковыми. На 5-й день с момента рождения на спине крысенка при визуальном осмотре заметны первые волосы. На 12-й день шерстный покров уже полностью скрывал кожу крысенка. Первые волосы на брюхе заметны при визуальном осмотре на 10-й день с момента рождения. К концу второй недели жизни—началу третьей шерстный покров уже полностью скрывал кожу на брюхе крысенка.

Глаза открылись на 15–16-й день развития. Межлинейных и половых различий по срокам открытия глаз у крысят линий НИСАГ и WAG не обнаружено.

Двигательная активность крысят в течение первой недели жизни. На протяжении всего эксперимента не было обнаружено достоверных половых различий по динамике показателей внутри каждой линии, поэтому в дальнейшем выборки самцов и самок одной и той же линии, протестированные в один и тот же промежуток времени, объединялись.

В течение первой недели жизни крысята линии НИСАГ дольше сохраняли неподвижность при тестировании, реже совершали повороты головой и телом по сравнению с крысятами из контрольной линии (рис. 1, а, б). В то же время в течение первой недели у крысят обеих линий наблюдалось падение показателя суммарной длительности нахождения в неподвижном состоянии при учащении совершаемых круговых движений телом и поворотов головой (рис. 1, г).

С 1-го по 4-й день длительность переворотов со спины на четыре лапы у крысят НИСАГ была достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у крысят линии WAG. На 5-й день показатель длительности переворотов у крысят НИСАГ снизился до среднего значения

$5,5 \pm 2,54$ секунд и перестал достоверно различаться с таковым у крысят линии WAG (рис. 1, в).

Двигательная активность крысят в течение второй недели жизни. На второй неделе жизни у крысят НИСАГ и WAG наблюдалась иная динамика развития моторики, нежели в течение первой недели. Уже на 8-й день жизни крысята НИСАГ реже застывали, чаще совершали повороты корпусом и поступательные движения в продольном направлении по сравнению с контрольной линией (рис. 1, б; 2, а). Различия по поступательным движениям вперед сохранялись и в дальнейшем, вплоть до 14-го дня, кроме того, на протяжении второй недели жизни этот показатель являлся наиболее выраженным в спектре всей двигательной активности у крысят НИСАГ. Повышение длительности и в целом выраженности поступательных движений вперед у крысят WAG наблюдалось только на 10-м дне жизни (рис. 2, а).

Длительная неподвижность у крысят обеих линий перестает наблюдаться начиная с 12-го дня (рис. 1, г). С этого времени у крысят обеих линий просматривалось передвижение на четырех лапах при поднятом над поверхностью корпусом. На 14-й день жизни подавляющая часть крысят, участвовавших в эксперименте, демонстрировала способность к перемещению в продольном направлении с приподнятым над поверхностью телом.

Умыванием считалось следующее стереотипное движение: крысенок сводит вместе передние лапы и трет ими свою мордочку, что напоминает умывание у взрослых крыс. Этот вид двигательной активности был отмечен у нескольких особей из обеих линий уже на 8-й день постнатального развития. На 14-й день жизни значение суммарной длительности умываний у крысят НИСАГ оказалось достоверно выше, чем у детенышей из пометов линии WAG ($6,1 \pm 0,71$ секунд у НИСАГ против $3,5 \pm 0,5$ секунд у WAG, $F_{1,80} = 9,68, p < 0,01$).

В целом на протяжении второй недели жизни детеныши от пометов линии НИСАГ демонстрировали более высокую двигательную активность по сравнению с крысятами из контрольной линии.

Моторика передних и задних конечностей (рис. 2, б, в). В самом начале второй недели

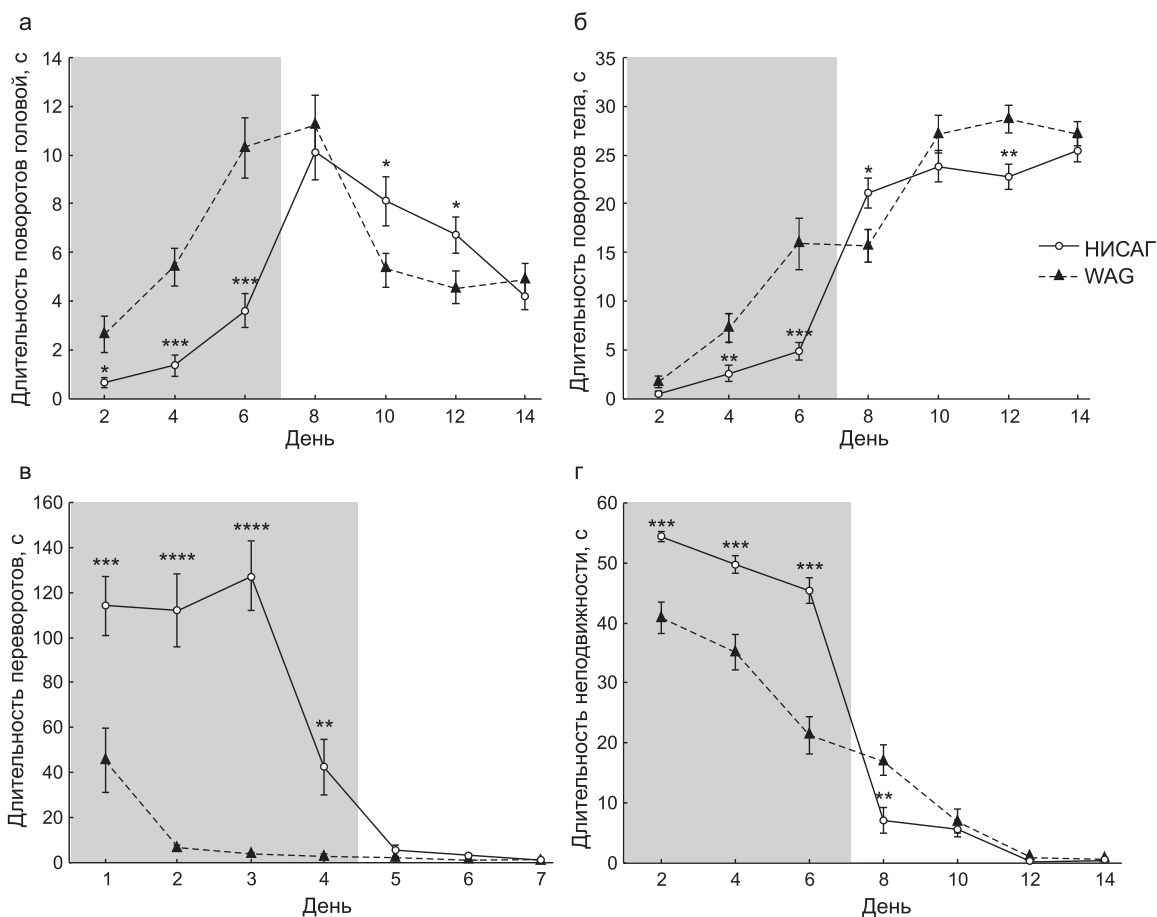


Рис. 1. Динамика развития моторики у крысят линий НИСАГ и WAG в течение первых двух недель жизни. а – повороты головой; б – повороты туловищем; в – длительность переворотов; г – суммарная длительность застывания. Затемненная часть графика отображает период, в течение которого наблюдалась задержка развития у крысят линии НИСАГ. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

жизни, на 8-й день с момента рождения, у крысят НИСАГ было отмечено большее число движений, способствующих передвижению особи, по сравнению с контрольной линией, причем как передними, так и задними лапами. На 10-й день жизни у крысят WAG двигательная активность передних лап выше, чем у особей линии НИСАГ, межлинейных различий по моторике задних лап не обнаружено. На 12-й день жизни не было найдено межлинейных различий по двигательной активности передних лап, однако активность задних лап у крысят НИСАГ была выше. Наконец на 14-й день с момента рождения крысята обеих линий начали передвигаться с отрывом корпуса от поверхности и совершать при движении полноценные шаги передними и задними лапами. В это же время повторилась ситуация, наблюдавшаяся в начале

второй недели жизни: крысята НИСАГ совершали большее число шагов как передними, так и задними лапами.

Двигательная активность крысят на 21-й день развития (табл. 1). В первые две минуты тестирования крысята линии WAG пересекали большее число квадратов и двигались быстрее по сравнению с крысятами из линии НИСАГ. Показатель отношения числа квадратов, пересеченных за первую минуту, к числу квадратов, пересеченных за пятую, у крысят НИСАГ достоверно превышал таковой у крысят WAG. Однако по суммарному числу пересеченных квадратов за время тестирования межлинейных различий выявлено не было.

Суммарная длительность переходов у крысят НИСАГ оказалась больше, чем у детенышей из помётов линии WAG; суммарная продолжи-

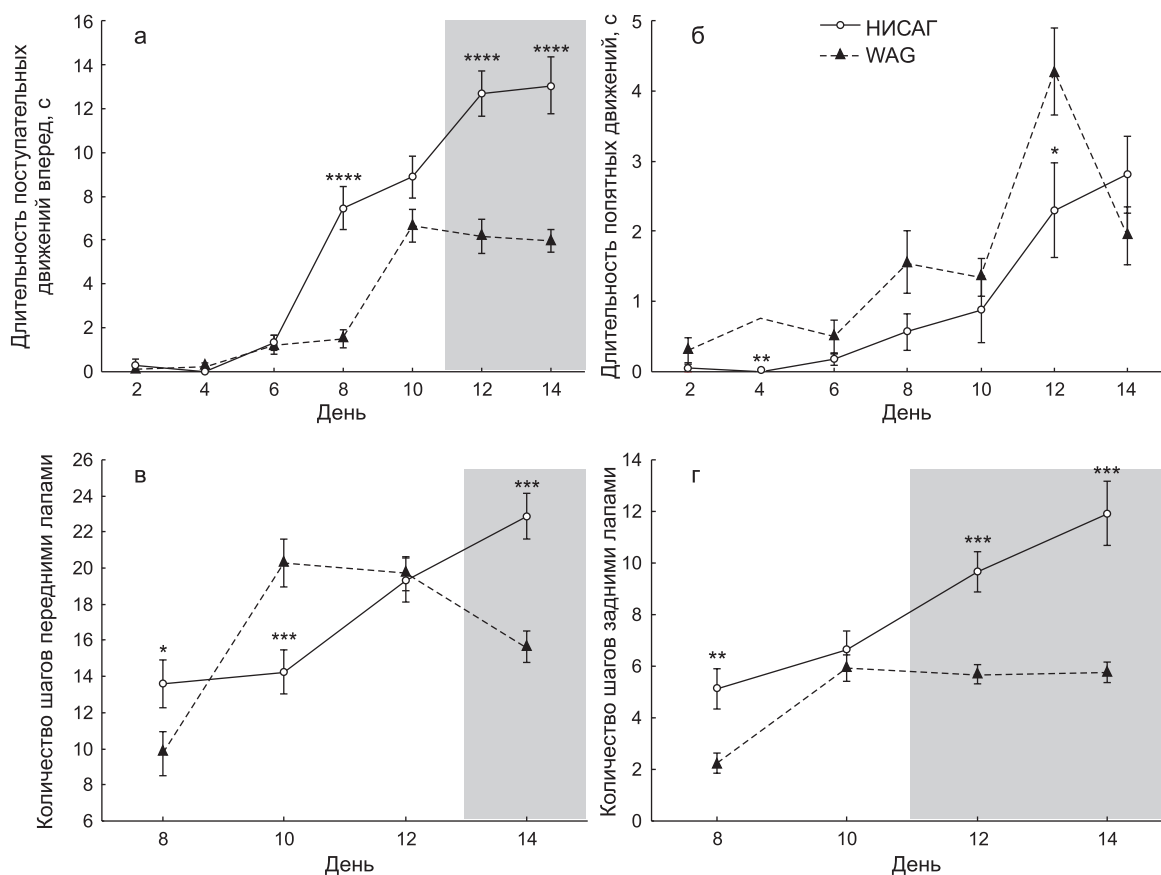


Рис. 2. Поступательные движения вперед, моторики передних и задних конечностей у крысят линий НИСАГ и WAG.

а – поступательные движения вперед в течение первых двух недель жизни; б, в – движения передних и задних лап. Затемненная часть графика отображает период, в течение которого у крысят линии НИСАГ более высокая двигательная активность. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

тельность стоек и умываний у крысят НИСАГ достоверно больше, чем у особей из контрольной линии.

Методом главных компонент были выделены три фактора, которые берут на себя более половины общей дисперсии поведенческих признаков, т. е. существуют три основные причины, которые обуславливают главную долю изменчивости по поведению у крысят линий НИСАГ и WAG (табл. 2).

Основную положительную нагрузку на первую компоненту дают следующие характеристики поведения: число пересеченных квадратов за вторую, третью и пятую минуту и за все время тестирования, а также суммарное время горизонтальной двигательной активности. Поведенческие показатели, дающие в первую компоненту значительный

отрицательный вклад, отсутствуют, поэтому по содержанию первую компоненту можно определить как «моторную». Значительный вклад, притом только отрицательный, дают во вторую компоненту параметры, характеризующие двигательную активность особи в первую минуту с момента высадки в открытое поле, и отношение числа пересеченных квадратов в первую минуту к числу пересеченных квадратов в пятую. Значение 2-й компоненты можно интерпретировать как резкость или быстроту спада двигательной активности крысят на протяжении теста.

Показатели 2-й компоненты указывают на состояние тревожности особей (Маркель, 1981; Маркель и др., 1988) и с учетом отрицательного знака корреляций этой компоненты можно обозначить ее как «адаптивную».

Таблица 1

Показатели в ТОП у крысят линий НИСАГ и WAG в 3-недельном возрасте

Поведенческий показатель	НИСАГ	WAG	Фактор генотипа
Пересеченные квадраты за 1-ю минуту за 2-ю минуту за 3-ю минуту за 4-ю минуту за 5-ю минуту	54,2 ± 5,47**	79,1 ± 6,13	$F_{1,50} = 9,217, p < 0,01$
	28,9 ± 3,90*	43,2 ± 4,80	$F_{1,50} = 5,335, p < 0,05$
	26,0 ± 3,59	24,2 ± 4,39	$F_{1,50} = 0,108, p > 0,7$
	24,7 ± 3,35†	15,8 ± 3,21	$F_{1,50} = 3,695, p < 0,06$
	21,7 ± 3,75	19,3 ± 5,38	$F_{1,50} = 0,132, p > 0,7$
Суммарное число пересеченных квадратов	155,4 ± 13,59	181,5 ± 12,10	$F_{1,50} = 2,048, p > 0,1$
Отношение числа квадратов за 1-ю минуту к 5-й	18,3 ± 7,18***	85,3 ± 17,08	$F_{1,50} = 13,067, p < 0,001$
Суммарная длительность переходов (с)	69,3 ± 5,28*	53,8 ± 3,39	$F_{1,50} = 6,108, p < 0,05$
Длительность умываний (с)	56,0 ± 3,66**	35,5 ± 4,70	$F_{1,50} = 11,865, p < 0,01$
Длительность вертикальных стоек (с)	35,4 ± 3,14**	23,9 ± 2,58	$F_{1,50} = 7,959, p < 0,01$
Длительность пребывания в центре открытого поля при высадке (с)	3,9 ± 0,57	3,8 ± 0,53	$F_{1,50} = 0,002, p > 0,9$
Длительность пребывания в центре открытого поля (с)	9,0 ± 1,44	6,8 ± 1,30	$F_{1,50} = 1,187, p > 0,2$
Длительность застываний (с)	2,4 ± 1,59	8,0 ± 4,01	$F_{1,50} = 1,695, p > 0,18$
Число болюсов	0,5 ± 0,17	0,5 ± 0,21	$F_{1,50} = 0,000, p > 0,99$

Примечание. † 0,06 < p < 0,05; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Таблица 2

Вклад поведенческих показателей в первые три главные компоненты

Поведенческий показатель	Номер компоненты		
	1 (27,1 %)	2 (16,4 %)	3 (13,5 %)
Пересеченные квадраты за 1-ю минуту за 2-ю минуту за 3-ю минуту за 4-ю минуту за 5-ю минуту	0,43	-0,78 ☼	-0,07
	0,64 ●	-0,40	0,20
	0,63 ●	-0,22	-0,43
	0,22	0,48	-0,29
	0,59 ●	0,29	0,14
Суммарное число пересеченных квадратов	0,89 ●●	-0,35	-0,12
Отношение числа квадратов за 1-ю минуту к числу за 5-ю	-0,43	-0,67 ☼	-0,01
Общая локомоторная активность (с)	0,84 ●●	0,21	0,14
Длительность умываний (с)	-0,03	0,45	-0,49
Длительность вертикальных стоек (с)	0,44	0,33	-0,25
Длительность пребывания в центре открытого поля при высадке (с)	0,18	0,24	0,72 ●
Суммарная длительность пребывания в центре открытого поля (с)	0,46	0,09	0,69 ●
Длительность застываний (с)	-0,44	-0,35	0,22
Число болюсов	0,30	-0,22	-0,42

Примечание. ●● – положительный вклад в компоненту больше либо равно 0,75; ● – больше либо равно 0,5; ☼ – меньше либо равно -0,5.

Значение третьей компоненты можно однозначно интерпретировать как показатель длительности нахождения особи в центральной части открытого поля.

Различия между линиями НИСАГ и WAG наблюдаются только по второй компоненте изменчивости (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обнаруженные в настоящей работе различия при формировании моторных реакций головы, тела и конечностей у крысят линий НИСАГ и WAG, а также последующие различия в их поведении являются следствием, по крайней мере, двух сочетанных немодифицируемых факторов. Во-первых, созревание двигательного аппарата определяется генетическими особенностями исследуемых линий, и, во-вторых, на развитие крысенка влияет наличие артериальной гипертензии у матери. И действительно, при перекрестном воспитании, когда мать, страдающую гипертензией, заменяют на норматензивную, у крысят НИСАГ снижается артериальное давление уже в молодом возрасте, и по сравнению с крысами, воспитываемыми своими собственными родителями в линии НИСАГ, гипертензия у них развивается с задержкой по времени (Амстиславский и др., 1998).

Проявление способности поворачивать голову и тело, ходить с приподнятым над поверхностью корпусом и передвигаться в продольном направлении у крысят линий НИСАГ и WAG наблюдалось в сроки, не отличающиеся от тех, что были установлены в классических работах по изучению развития моторики у крысят других линий, неотягощенных какими-либо наследственными патологиями (Altman, Sudarshan, 1975; Geisler *et al.*, 1993). Однако одинаковые сроки появления перечисленных способностей у крысят линий НИСАГ и WAG вовсе не означают отсутствия межлинейных различий по показателям активности моторных реакций и динамики их развития.

В первую неделю развития у крысят линии НИСАГ обнаружено отставание в формировании по активности двух основных моторных подсистем – движению головы и тела по сравнению с крысятами WAG (рис. 1, а, б). Суммарно это выразилось в большем времени неподвиж-

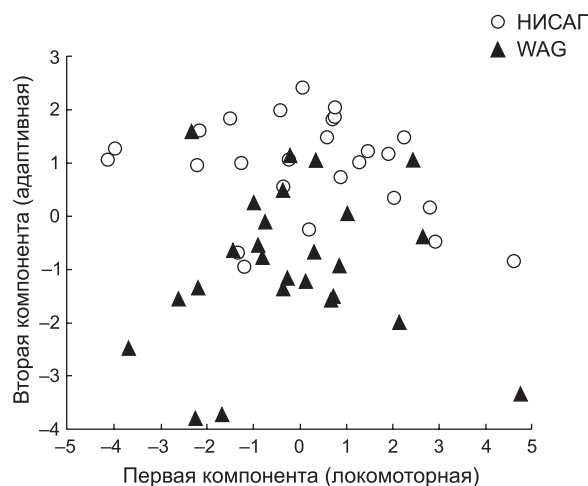


Рис. 3. Расположение особей линий НИСАГ и WAG в координатах двух первых главных компонент.

ности у них в период, во время которого, по мнению ряда авторов (Eilam, Golani, 1988; Исенгулова и др., 2009), происходит стабилизация функциональных состояний мозга при переходе их к внеутробному развитию. Кроме того, в течение первых 4 дней жизни крысята линии НИСАГ медленнее по сравнению с крысятами из контрольной линии совершали перевороты из положения на спине в позу стояния на 4 лапах. Последние факты говорят о том, что снижение уровня моторной активности, нескоординированность движений и повышенная длительность реакций застывания свидетельствуют о замедленном развитии крыс гипертензивной линии в начале неонатального развития. Сходная задержка развития двигательных навыков, но уже по спектру рефлексов, наблюдалась в первую неделю жизни у крысят гипертензивной линии SHR. По числу переворотов, разворачиванию на наклоненной площадке (негативный геотаксис) и избеганию края площадки крысята из линии SHR набрали меньшее количество баллов относительно контрольной линии WKY (Bassan *et al.*, 2005).

Судя по ходу кривых развития двух моторных подсистем – осей движения головы и тела (рис. 1, а, б), – в конце первой недели и начале второй (6–8-й день) у крысят произошли резкие изменения. Именно в этот период у крысят линии WAG движения корпуса затормаживаются, а в линии НИСАГ тот же показатель резко увеличивается, опережая по

своему значению время движения корпуса у крысят WAG (рис. 1, б). Что касается поворотов головы, то в начале второй недели ход кривых у двух линий изменяется и покато идет вниз (рис. 1, а). Ряд исследователей называют этот период критическим и связывают его с началом формирования кортикоспинального тракта (Clarac *et al.*, 2004). Кортикоспинальные проекции развиваются последними по сравнению с проекциями, исходящими из стволовых ядер, и начинают функционировать в конце первой постнатальной недели (Schreyer, Jones, 1982). «Пребывание» аксонов в этот тракт заканчивается только к концу второй недели (Auclair *et al.*, 1993). Формирование кортикоспинального тракта повышает возможность контролировать процессы движения телом при участии функционирования коры головного мозга, что и выразилось в изменении хода кривых моторных подсистем у крыс НИСАГ и WAG.

На второй постнатальной неделе динамика развития разного рода движений у двух линий изменилась. Количество поступательной моторики у крысят НИСАГ резко возросло по сравнению с крысятами WAG (рис. 2, а). Свой вклад в поступательные движения внесло созревание мускульной системы передних (рис. 2, б) и задних лап (рис. 2, в). Кроме того, в конце второй недели показано большее число актов умывания у крысят НИСАГ, что указывает на более продвинутый этап развития тонких движений передних конечностей.

Наблюдения за локомоторной активностью у крысят на 21-й день развития показали, что детеныши из помётов линии WAG движутся в первые минуты тестирования по периферии открытого поля быстрее, чем крысята линии НИСАГ, часто замирая на 1–2 секунды. Отмечено, что двигательная активность в первые минуты теста открытого поля мотивирована скорее страхом, нежели исследованием (Маркель, 1981; Маркель и др., 1988). Более того, быстрые побежки, чередующиеся с замиранием у взрослых крыс, считаются проявлением повышенного уровня тревоги (Плюснина, 2004). Что касается крысят WAG, то у них на резкий спад двигательной активности в течение 5 мин тестирования указывает высокий показатель отношения числа пересеченных квадратов с первой минуты к пятой – 85,3 (табл. 1), что

свидетельствует о повышенном уровне тревожности. Некоторый вклад в показатель снижения локомоторной активности, несомненно, вносит и габитуация крыс WAG (Leussis, Bolivar, 2006), но по сравнению с крысами НИСАГ, у которых аналогичный показатель спада равняется 18,3 (табл. 1), этот вклад незначительный. Напротив, крысята линии НИСАГ проявляют постоянную подвижность, редко задерживаются в одном и том же квадрате, часто меняют местоположение, постоянно проявляют наряду с горизонтальной вертикальную двигательную активность, что в сумме свидетельствует о повышенной исследовательской мотивации. Разные показатели общей двигательной активности у крыс НИСАГ и WAG не выявили различий по первой локомоторной компоненте изменчивости. Однако по второй компоненте, которую можно охарактеризовать как «адаптивную», различия очевидны (рис. 3). Из рис. 3 видно, что крысы линии НИСАГ в 3-недельном возрасте легче приспосабливаются к обстановке теста открытого поля, чем крысы WAG.

Особый интерес представляет сравнение поведения крысят в возрасте 21 день со взрослыми крысами НИСАГ. Так же, как и взрослые крысы (Маркель, 1981; Маркель и др., 1988; Мешков и др., 2012), молодые особи уже на третью неделю жизни чаще принимают стойки, дольше совершают умывания, активнее передвигаются в последние минуты тестирования и в целом проявляют бóльшую подвижность. О том же свидетельствуют эксперименты Л.В. Лоскутовой с соавт. (2006), проводимые на взрослых крысах НИСАГ в приподнятом крестообразном лабиринте. Эти животные находятся в закрытых рукавах меньший промежуток времени и имеют меньшее количество переходов из светлой части лабиринта в темную, а также дольше присутствуют в центре лабиринта, что указывает на сниженное состояние тревожности по сравнению с контрольными животными Вистар и WAG. Преимущественное развитие моторных реакций у крысят НИСАГ в 3-недельном возрасте по сравнению с крысятами WAG может лечь в основу исследовательской мотивации у взрослых крыс гипертензивной линии.

Таким образом, полученные данные показывают, что в начале неонатального периода у крыс гипертензивной линии наблюдается

задержка развития по двигательным признакам, а в течение второй постнатальной недели и на 21-й день количество двигательных реакций у крысят НИСАГ стало преобладать над таковыми у крысят WAG. В период социализации (в 3-недельном возрасте) у крысят проявляются черты поведения, характерные для взрослых особей исследуемой линии – появляется повышенная исследовательская активность и большая адаптивность в условиях теста открытого поля. Полученные результаты настоящего исследования подтверждают, что развитие двигательных систем в раннем постнатальном онтогенезе является сложным многоступенчатым и скоординированным процессом, зависящим в большей степени от генетических программ развития линий НИСАГ и WAG, чем от сенсорных влияний внешней среды.

ВЫВОДЫ

1. Крысята линии НИСАГ отстают по показателям моторного развития от крысят линии WAG в течение первой недели жизни, однако на протяжении второй недели развития демонстрируют более высокую двигательную активность на открытой площадке.

2. Различия в поведении в тесте открытого поля на третьей неделе постнатального развития между особями линий НИСАГ и WAG указывают на повышенную исследовательскую активность крысят линии НИСАГ и повышенную «адаптивность» по сравнению с крысятами линии WAG при попадании их в новую обстановку.

3. Крысята линий НИСАГ и WAG на протяжении первых трех недель развития демонстрируют существенные различия по показателям двигательной активности и не обнаруживают различий к концу второй недели в росте вибрисс и в темпах образования шерстного покрова.

ЛИТЕРАТУРА

Амстиславский С.Я. Влияние материнской среды на артериальное давление и рефлекс испуга у крыс с наследственной артериальной гипертензией // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 1998. Т. 84. № 8. С. 783–790.
Исенгулова А.А., Зарайская И.Ю., Мирошниченко И.В. Особенности динамики соматического развития и формирования поведенческих актов у крысят линии Вистар

при периодическом длительном удалении из гнезда в период молочного вскармливания // Журн. высш. нервн. деятельности. 2009. Т. 59. № 5. С. 610–615.
Лоскутова Л.В., Дубровина Н.И., Маркель А.Л. Сравнительный анализ сохранения условной реакции пассивного избегания у крыс с разными формами наследственной артериальной гипертензии // Рос. физиол. журнал. 2006. Т. 92. № 4. С. 440–448.
Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» // Журн. высш. нервн. деятельности. 1981. Т. 31. № 2. С. 301–307.
Маркель А.Л., Галактионов Ю.К., Ефимов В.М. Факторный анализ поведения крыс в тесте открытого поля // Журн. высш. нервн. деятельности. 1988. Т. 38. № 5. С. 855–863.
Маркель А.Л., Дымщиц Г.М., Шмерлинг М.Д., Якобсон Г.С. Гены, стресс, гипертензия // Бюл. СО РАМН. 2002. Т. 2. С. 35–40.
Маханова Н.А., Антонов А.Р., Маркель А.Л., Якобсон Г.С. Онтогенетическая динамика артериального давления и характеристик ЭКГ у крыс линии НИСАГ с наследственной артериальной гипертензией // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1997. Т. 123. № 6. С. 709–713.
Мешков И.О., Алехина Т.А., Морева Т.А., Маркель А.Л. Характеристика поведения гипертензивных крыс линии НИСАГ // Журн. высш. нервн. деятельности. 2012. Т. 62. № 2. С. 233–242.
Плюснина И.З. Двигательная активность – исследование или «паника»? // Рос. физиол. журн. Приложение. Часть 1. 2004. Т. 90. № 8. С. 84.
Altman J., Sudarshan K. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat // Anim. Behav. 1975. V. 23. No. 4. P. 896–920.
Auclair F., Bélanger M. C., Marchand R. Ontogenetic study of early brain stem projections to the spinal cord in the rat // Brain. Res. Bull. 1993. V. 30. No. 3/4. P. 281–289.
Bassan H., Bassan M., Pinhasov A., Kariv N., Giladi E., Gozes I., Harel S. The pregnant spontaneously hypertensive rat as a model of asymmetric intrauterine growth retardation and neurodevelopmental delay // Hypertens. Pregnancy. 2005. V. 24. No. 3. P. 201–211.
Beydoun H., Saftlas A.F. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2008. V. 22. No. 5. P. 438–466.
Clarac F., Brocard F., Vinay L. The maturation of locomotor networks // Progr. Brain. Res. 2004. V. 143. P. 57–66.
Eilam D., Golani I. The ontogeny of exploratory behavior in the house rat (*Rattus rattus*): the mobility gradient // Dev. Psychobiol. 1988. V. 21. No. 7. P. 679–710.
Geisler H.C., Westerga J., Gramsbergen A. Development of posture in the rat // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 1993. V. 53. No. 4. P. 517–523.
Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study // J. Reprod. Med. 2007. V. 52. No. 11. P. 1046–1051.
Leussis M.P., Bolivar V.J. Habituation in rodents: a review of behavior, neurobiology, and genetics // Neurosci. Biobehav. Rev. 2006. V. 30. No. 7. P. 1045–1064.

- Sato Y., Benirschke K., Marutsuka K., Yano Y., Hatakeyama K., Iwakiri T., Yamada N., Kodama Y., Sameshima H., Ikenoue T., Asada Y. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases // *Histol. Histopathol.* 2013. V. 28. No. 1. P. 127–132.
- Schreyer D.J., Jones E.G. Growth and target finding by axons of the corticospinal tract in prenatal and postnatal rats // *Neurosci.* 1982. V. 7. No. 8. P. 1837–1853.
- Su C-Y., Lin H-C., Cheng H-C., Yen A.M., Chen Y-H., Kao S. Pregnancy outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study // *PLoS One.* 2013. V. 8. No. 2. e53844.

BEHAVIOR OF RAT NEONATES WITH INHERITED STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

I.O. Meshkov, T.A. Alekhina, T.A. Moreva

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia,
e-mail: kirachan@yandex.ru

Summary

The present work concerns the development of locomotor activity, rates of weight gain, vibrissa growth, and time of eyelid opening in two inbred rat strains in the early development. The strains were: rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH) and Wistar Albino Glaxo (WAG) rats as control. Different dynamics of weight gain and vibrissae growth were shown. However, the strains did not differ in the rate of hair growth and time of eyelid openings. Pups of the ISIAH strain exhibited a delay in behavioral maturation in the first week of postnatal development compared to WAG pups of the same age and showed higher locomotor activity in the second week. Differences in behavior between ISIAH and WAG strains in the open field test in the third week revealed higher levels of exploratory behavior and adaptability of ISIAH pups in the novel environment than in WAG pups. Thus, pups of the ISIAH and WAG strains differed significantly in indices of motor development within the first three weeks of postnatal development but not in vibrissa growth, hair coat formation, or eye opening by the end of the 2nd week.

Key words: model of inherited stress induced arterial hypertension, neonatal development, locomotor activity.