

Экспрессия генов системы катехоламинов в среднем мозге и реакция престаимпульного торможения у крыс с генетической кататонией

М.А. Рязанова¹✉, О.И. Прокудина¹, В.С. Плеканчук², Т.А. Алехина¹

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

В Институте цитологии и генетики СО РАН путем селекции на усиление реакции пассивно-оборонительного застывания в ответ на стрессорный стимул создана линия крыс ГК (от слов «генетическая» и «кататония»). Ранее было показано, что крысы линии ГК имеют ряд биохимических и поведенческих особенностей, гомологичных соответствующим характеристикам у больных шизофренией и депрессией. Реакцию престаимпульного торможения (PPI) рассматривают в качестве показателя, снижение которого может свидетельствовать о наличии психопатологии, в частности шизофрении. Исследования показывают, что норадренергическая система мозга влияет на проявление PPI через активацию центральных альфа-адренорецепторов. Известна также связь PPI с экспрессией катехол-О-метилтрансферазы. Целью работы было исследование реакции престаимпульного торможения у крыс инбредной линии ГК как гипотетической модели шизофренической патологии и изучение связи реакции престаимпульного торможения у крыс ГК с экспрессией мРНК генов тирозингидроксилазы, катехол-О-метилтрансферазы, альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов в среднем мозге. Впервые выявлено снижение реакции престаимпульного торможения у крыс линии ГК по сравнению с крысами линии WAG при силе престаимула как 75, так и 85 дБ, что может указывать на нарушение процесса фильтрации сенсомоторной информации в ЦНС у крыс линии ГК. Методом ПЦР в реальном времени показано снижение уровня экспрессии мРНК гена *Adra1A* у интактных крыс с ГК по сравнению с контрольными крысами линии WAG. Корреляционных взаимосвязей между экспрессией мРНК генов *Adra1A*, *Adra2A*, *Th*, *Comt* в среднем мозге и реакцией престаимпульного торможения у крыс линии ГК не обнаружено. Сниженная реакция престаимпульного торможения у крыс линии ГК свидетельствует в пользу функционального сходства линии как предполагаемой генетической модели шизофренической психопатологии с прототипом.

Ключевые слова: генетическая кататония; престаимпульное торможение; престаимпульное ингибирование; средний мозг; экспрессия генов; альфа-адренорецепторы; катехол-О-метилтрансфераза; тирозингидроксилаза.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Рязанова М.А., Прокудина О.И., Плеканчук В.С., Алехина Т.А. Экспрессия генов системы катехоламинов в среднем мозге и реакция престаимпульного торможения у крыс с генетической кататонией. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(7):798-803. DOI 10.18699/VJ17.296

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Ryazanova M.A., Prokudina O.I., Plekanchuk V.S., Alekhina T.A. Expression of catecholaminergic genes in the midbrain and prepulse inhibition in rats with a genetic catatonia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(7):798-803. DOI 10.18699/VJ17.296 (in Russian)

Expression of catecholaminergic genes in the midbrain and prepulse inhibition in rats with a genetic catatonia

M.A. Ryazanova¹✉, O.I. Prokudina¹, V.S. Plekanchuk², T.A. Alekhina¹

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

The GC rat strain (from the words “genetic” and “catatonia”) was created by selection for predisposition to passive-defensive reaction of catatonic freezing in response to stressing stimuli. Rats of the GC strain have previously demonstrated a number of biochemical and behavioral properties similar to those of patients with schizophrenia and depression. Prepulse inhibition (PPI) is widely explored as an important indicator, a decrease of which may be indicative of psychopathology, including schizophrenia. It has been established that the brain noradrenergic system influences the manifestation of PPI, in particular through the activation of central alpha-adrenoreceptors. Also known is the association between PPI and expression of catechol-O-methyltransferase. This study focuses on the reaction of prepulse inhibition in rats of the inbred GC strain, being considered as a hypothetical model of schizophrenia, as well as on the relation of prepulse inhibition to mRNA expression of tyrosine hydroxylase, catechol-O-methyltransferase, alpha1A- and alpha2A-adrenergic receptors in the midbrain of GC rats. For the first time, a decrease of PPI in GC rats compared with WAG rats was shown, both with a prepulse power of 75 dB and at 85 dB, which may indicate a violation of filtration of sensorimotor information into the central nervous system in GC rats. Real-time PCR showed a decrease in mRNA level of *Adra1A* in intact rats with genetic catatonia when compared to control WAG rats. There was observed no correlation between the expression of mRNA of the *Adra1A*, *Adra2A*, *Th*, and *Comt* genes in the midbrain and the PPI reaction in GC rats. The reduction of prepulse inhibition in GC rats indicates functional similarity of this genetic model of schizophrenic psychopathology with a prototype.

Key words: genetic catatonia; prepulse inhibition; midbrain; gene expression; alpha-adrenoreceptors; catechol-O-methyltransferase, tyrosine hydroxylase.

Received 29.09.2017

Accepted for publication 20.10.2017

© AUTHORS, 2017

В Институте цитологии и генетики СО РАН была селекционирована линия крыс ГК (аббревиатура от слов «генетическая» и «кататония»). Критерием отбора служила длительность реакции каталептического застывания в домашней клетке в ответ на слабый стрессирующий стимул. Таким образом, предполагалось создание линии животных, моделирующей симптомы шизофрении кататонического типа. Показано, что крысы полученной линии ГК имеют ряд биохимических и поведенческих особенностей, соответствующих характеристикам у больных шизофренией и депрессией (Колпаков и др., 2004).

Одним из условий для признания экспериментальной модели шизофренической патологии валидной является наличие сниженной реакции престаимпульного торможения у животных (Swerdlow et al., 2008; Powell et al., 2009). Этот феномен отражает способность центральной нервной системы к сенсомоторной фильтрации. Снижение престаимпульного торможения было обнаружено при шизофрении (Martinez-Gras et al., 2009), заболеваниях аутистического спектра (Perry et al., 2007), а также при некоторых других психических и нейродегенеративных заболеваниях.

Престаимпульное торможение, вызванное звуковым раздражением рефлекса вздрагивания, заключается в снижении реакции на предъявляемый стимул, если за 20–800 миллисекунд ему предшествует подпороговый звуковой раздражитель (Hoffman, Wible, 1970). Престаимпульное торможение акустического рефлекса вздрагивания характерно не только для человека, но и для ряда видов животных, что позволяет использовать этот показатель в качестве потенциального маркера психопатологии при исследованиях, проводимых на экспериментальных моделях (Joobert et al., 2002). Однако исследования способности ЦНС к сенсомоторной фильтрации информации у крыс инбредной линии ГК ранее не проводились.

Важную роль в реализации реакции престаимпульного торможения в ответ на звуковые стимулы играет средний мозг, поскольку показано, что в реализации этой реакции обязательно участвуют четверохолмие и педункулопонтинное тегментальное ядро среднего мозга (Li et al., 1998; Yeomans et al., 2006; Li et al., 2009). Кроме того, установлено, что норадренергическая система мозга влияет на проявление реакции престаимпульного торможения, в частности, через активацию центральных альфа-адренорецепторов (Shishkina et al., 2004; Alsene et al., 2006). Известна также связь реакции престаимпульного торможения с уровнем экспрессии катехол-О-метилтрансферазы (Swerdlow et al., 2013). Ранее у крыс линии ГК были выявлены изменения по содержанию норадреналина и дофамина в структурах мозга (Alekhina et al., 1994) и отличия по уровню экспрессии мРНК адренорецепторов в ЦНС (Рязанова и др., 2012), что свидетельствует об измененной функции данных систем и может влиять на реакцию престаимпульного торможения у этих животных.

Целью работы было исследовать реакцию престаимпульного торможения у инбредной линии крыс ГК с генетической кататонией как гипотетической модели шизофреноподобного нарушения и изучить связь реакции престаимпульного торможения у крыс ГК с экспрессией мРНК генов тирозингидроксилазы, катехол-О-метил-

трансферазы, альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов в среднем мозге.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные. Работа выполнена на 7-месячных инбредных крысах линии ГК и WAG (Wistar Albino Glaxo), которые, как и крысы линии ГК, были получены из популяции Вистар. Крысы содержались в индивидуальных клетках в виварии ИЦиГ СО РАН при свободном доступе к воде и корму. Все опыты на животных выполнены в соответствии с порядком проведения процедур на животных согласно приказу № 755 от 12 августа 1977 г. и по международным рекомендациям (Этический кодекс от 1985 г.) и одобрены биоэтической комиссией ИЦиГ СО РАН (протокол № 34 от 15.06.2016). С помощью тестирования на «каталепсию» были отобраны крысы ГК с наибольшей выраженностью «застывания» (более 10 с). Из них сформировали две группы: 1) крысы ГК и WAG (группа интактные), у которых изучали экспрессию мРНК генов; 2) крысы ГК и WAG (PPI-группа), у которых исследовали престаимпульное торможение (prepulse inhibition – PPI) в установке Startle и сразу после тестирования проводили декапитацию и брали биологический материал для дальнейшего определения экспрессии мРНК исследуемых генов.

Тест на каталепсию проводили в соответствии с традиционным селекционным методом (Барыкина и др., 1983). Животному придавали вертикальное положение в углу клетки, осторожно приподнимая тело за передние лапки палочкой. Регистрировали время удержания приданной таким образом позы после того, как палочка была убрана. Тестирование проводилось два раза в разные дни. В эксперимент были отобраны крысы, которые застывали в такой позе не менее 10 с. Размер выборки, из которой осуществляли отбор, – 29 крыс.

Оценка престаимпульного торможения (PPI) была проведена с использованием прибора TSE Startle Response System (Германия). Аппарат для измерения амплитуды реакции вздрагивания представляет собой звуко- и светонепроницаемую вентилируемую камеру с чувствительной к колебаниям платформой, на которую помещается клетка с животным. Тестирование проводилось в темноте, на фоне белого шума силой 65 дБ, так же как и в более ранних исследованиях на аутбредных крысах линии ГК (Попова и др., 1999; Барыкина и др., 2002). Длительность всех звуковых сигналов (белый шум) составляла 40 мс. Основной звуковой стимул имел силу 115 дБ. В качестве подпороговых престаимулов были выбраны сигналы силой 85 дБ (Попова и др., 1999; Барыкина и др., 2002), а также силой 75 и 70 дБ. Время между отдельными испытаниями было случайным в интервале 10–20 с. Регистрация амплитуды рефлекса вздрагивания велась с момента подачи основного звукового стимула в течение 200 мс. После трехминутной адаптации к условиям тестирования проводилось автоматическое измерение базальной активности животного в течение 30 с. После этого подавались 10 звуковых стимулов (115 дБ) для габитации и стабилизации стартл-рефлекса. Затем следовал блок испытаний, результаты которых использовались для расчета PPI. Блок состоял из 40 испытаний, где в случайном

Table 1. Primers used in the study

Gene	Primer sequence	T, °C		Amplicon size, bp.
		annealing	detection	
<i>Th</i>	F: 5'-GCAGCCCTACCAAGATCAAA-3' R: 5'-AACTTCACAGAGAATGGGCG-3'	61	82	120
<i>Adra1A</i>	F: 5'-TGCCATCTTTGAGATCCTG-3' R: 5'-GGTAGCTCACACCAATGTA-3'	64	84	143
<i>Adra2A</i>	F: 5'-TATGGGCTACTGGTACTTT-3' R: 5'-CCCACACAGTGACAATGAT-3'	63	87	191
<i>Comt</i>	F: 5'-CTTGACCACTGGAAAGACCG-3' R: 5'-CGATGACGTTGTCAGCTAGGA-3'	63	82	100
<i>Ppia</i>	F: 5'-TTCCAGGATTCATGTGCCAG-3' R: 5'-CTTGCCATCCAGCCACTC-3'	61–64	82	206

порядке подавались четыре типа сигнала (сигнал каждого типа предъявлялся 10 раз): 1) одиночный сигнал силой 115 дБ; 2) сигнал с предстимулом первого типа: престоимул силой 70 дБ, через 100 мс стимул 115 дБ; 3) сигнал с предстимулом второго типа: престоимул силой 75 дБ, через 100 мс стимул 115 дБ; 4) сигнал с предстимулом третьего типа: престоимул силой 85 дБ, через 100 мс стимул 115 дБ.

Престимульное ингибирование вычисляли по формуле: $PPI\ (\%) = (P - PP) \times 100 / P$, где PP – усредненная по 10 испытаниям амплитуда реакции вздрагивания на стимул, подаваемый после престоимула; P – усредненная по 10 испытаниям амплитуда реакции вздрагивания на стимул.

Определение количества мРНК методом ПЦР в реальном времени. Крыс линии ГК и WAG быстро декапитировали и забирали биологический материал. РНК из среднего мозга крыс выделяли с использованием TRI Reagent (Molecular Research Center, США) согласно рекомендациям производителя.

Примеси геномной ДНК удаляли обработкой ДНКазой, свободной от РНКаз (Promega, США), после чего останавливали работу фермента осаждением 96 % этанолом с натрийацетатом (рН 4.2–4.4) и оставляли на ночь на –20 °С. Затем центрифугировали в течение 10 мин и осадок РНК растворяли в деионизованной воде. Качество выделенной РНК оценивали электрофорезом в 1 % агарозном геле, количество – по оптической плотности при 260 нм.

Для получения кДНК смешивали 3 мкг РНК и 0.25 нмоль «случайных» (random N9) праймеров-наномеров («Биосинтез», Россия). Конечный раствор объемом 50 мкл содержал: 3 мкг РНК и 0.25 нмоль «случайных» праймеров-наномеров («Биосинтез», Россия), 5 мкл буфера F2, 5 мкл 4 mM dNTP, 25 мкл 40 % трегалозы, 1 мкл BSA (10 мг/мл) и 5 мкл 40 ед. акт. обратной транскриптазы MoMLV (реактивы производства «Вектор-Бест», Россия). Синтез кДНК проводили при 37 °С – 1 ч, 42 °С – 30 мин, 50 °С – 10 мин. Фермент инактивировали прогревом смеси при 75 °С в течение 5 мин. В дальнейшем для каждого образца кДНК делали проверочную постановку ПЦР в реальном времени с праймерами гена домашнего хозяйства *Ppia* для контроля обратной транскрипции. Кроме того, проводили ПЦР с РНК для проверки на присутствие

геномной ДНК в образцах. Для последующей ПЦР использовали 0.25–0.5 мкл полученной кДНК.

Полуколичественную оценку экспрессии мРНК генов альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов, тирозингидроксилазы и катехол-О-метилтрансферазы выполняли по отношению к экспрессии мРНК гена «домашнего хозяйства» циклофелина А (*Ppia*) как внутреннего контроля полимеразной цепной реакции. В работе использовали амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, США). Реакционная смесь объемом 20 мкл содержала буфер F2 для ПЦР («Вектор-Бест», Россия), 0,2 mM dNTPs, SYBR Green I («Медиген», Россия) в разведении 1 : 20000, по 150 нМ прямого и обратного праймеров и 1 ед. акт. hot-Start полимеразы («Вектор-Бест», Россия). Реакцию проводили в следующих условиях: предварительный прогрев при 94 °С в течение 3 мин; после этого следовали 38–45 циклов: денатурация при 94 °С – 15 с, отжиг – 20 с, элонгация при 72 °С – 20 с, сбор данных по флуоресценции для *Ppia* при 83 °С – 10 с, сбор данных по флуоресценции для целевых образцов – 10 с. После окончания ПЦР снимали кривые плавления для контроля специфичности реакции. Из полученных образцов кДНК для каждого органа делали «усредненный» раствор кДНК, который использовали для построения калибровочных кривых, по которым определяли относительный уровень кДНК для целевых генов и гена сравнения в образцах.

Праймеры, используемые для определения экспрессии исследуемых генов (табл. 1), были подобраны с использованием онлайн-олигоанализатора с сайта www.eutdtna.com и проверены в базе данных Blast (Basic Local Alignment Search Tool) на специфичность (Рязанова, 2012; Ryazanova et al., 2016).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Влияние факторов генотипа, процедуры исследования престоимпульного торможения и взаимодействия этих факторов на экспрессию генов оценивали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA), post-hoc сравнения проводили по LSD-критерию Фишера. Для оценки реакции престоимпульного ингибирования применяли методы непараметрической статистики с использованием U-критерия

Манна–Уитни для малых выборок. При корреляционном анализе использовали непараметрический критерий Спирмена, при статистической оценке результатов тестирования на каталепсию – *t*-критерий Стьюдента.

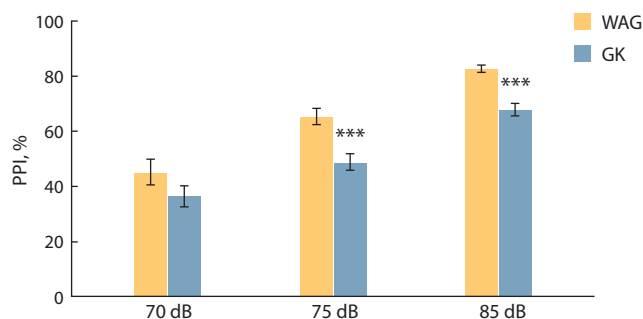
Результаты и обсуждение

Исследование каталептической реакции подтвердило более длительное застывание у крыс линии ГК: 12.95 ± 3.86 для ГК и 3.29 ± 1.07 для WAG (по *t*-критерию Стьюдента, $p < 0.01$).

В нашей работе, а также в ряде других (Lehmann et al., 1999; Hohnadel et al., 2007; Rohleder et al., 2014) показано, что величина PPI зависит от силы престаимула. При силе престаимула 70 дБ межлинейных различий по уровню престаимпульного торможения не обнаружено. Впервые выявлено снижение уровня PPI у крыс линии ГК по сравнению с крысами линии WAG при силе престаимула 75 дБ (по Манну–Уитни: $U = 24.0$, $p < 0.001$) и 85 дБ (по Манну–Уитни: $U = 25.0$, $p < 0.001$) (рисунок). На более ранних этапах селекции у аутбредных крыс линии ГК при силе престаимула 85 дБ удалось найти только отрицательную корреляцию между длительностью каталептического застывания и значением PPI, тогда как различий с контрольной линией обнаружено не было (Барыкина и др., 2002).

Дефицит престаимпульного торможения рассматривается в качестве эндотипа нейropsychических заболеваний и широко используется при характеристике новых экспериментальных животных моделей (Swerdlow et al., 2008). Снижение PPI у животных, вызываемое различными воздействиями, предлагается как экспериментальная модель шизофрении (Swerdlow et al., 1994; Ellenbroek et al., 1995; Le Pen et al., 2002). Сниженная реакция престаимпульного торможения, обнаруженная у инбредных крыс линии ГК, может говорить о нарушении в процессах фильтрации сенсорной информации у крыс этой линии и свидетельствует в пользу функционального сходства ее (как предполагаемой генетической модели шизофренической психопатологии) с прототипом.

Исследование влияния фактора тестирования и фактора генотипа на экспрессию мРНК исследуемых генов с помощью двухфакторного дисперсионного анализа выявило достоверное влияние фактора генотипа ($F_{1,20} = 6.57$; $p < 0.05$) на экспрессию мРНК *Adra1A*; post-hoc анализ показал сниженную экспрессию мРНК *Adra1A* у крыс группы «ГК интактные» по сравнению с крысами «WAG интактные» ($p < 0.05$) (табл. 2). Эти данные подтверждают более ранние исследования по экспрессии



Prepulse inhibition in GC and WAG rats.

X-Axis: prepulse amplitude. *** Difference from WAG significant at $p < 0.001$ according to the Mann–Whitney test.

мРНК *Adra1A* у крыс ГК в среднем мозге (Рязанова и др., 2012). Такое воспроизведение результатов по количеству мРНК гена *Adra1A* в разных поколениях крыс линии ГК указывает на стабильно измененную экспрессию этого гена в среднем мозге животных.

Альфа1A-адренорецептор – основной подтип альфа1-адренорецепторов ($\alpha 1$ -AP), который является постсинаптическим и осуществляет передачу сигнала, опосредуя эффекты норадреналина. Показано, что введение в желудочки мозга теразозина – антагониста альфа1-AP, вызывает дозозависимую ингибицию двигательной активности и каталепсию у мышей и крыс, которую можно предотвратить совместным введением агониста (фенилэфрин) (Stone et al., 1999, 2003b). Кроме того, блокирование синтеза норадреналина вызывает заметное снижение поведенческой активности, которую, в свою очередь, можно повысить внутримозговым введением норадреналина. При этом эффект норадреналина блокируется совместным введением теразозина (Stone et al., 2003a), что свидетельствует о важной роли альфа1-AP в регуляции норадреналиновой нейротрансмиссии и поведения. Таким образом, выявленное снижение экспрессии мРНК гена *Adra1A* в среднем мозге у крыс ГК указывает на изменения в адренорецепторном звене, которые могут быть связаны с развитием тормозных реакций и влиять на проявление кататонических ответов.

Кроме того, ингибция альфа1-адренорецепторов вызывает депрессивно-подобное поведение (Stone, Quartermain, 1999), а стимуляция именно альфа1A-адренорецепторов уменьшает депрессию и тревожное поведение (Doze et al., 2009). Эти данные хорошо согласуются со сниженной

Table 2. Expression of *Adra1A*, *Adra2A*, *Comt*, and *Th* mRNAs in the midbrain of GC and WAG rats

Gene	GC intact (n = 6)	WAG ntact (n = 6)	GC PPI (n = 5)	WAG PPI (n = 6–7)
<i>Th</i>	0.99 ± 0.07	0.89 ± 0.07	0.98 ± 0.04	1.06 ± 0.07
<i>Adra1A</i>	$0.84 \pm 0.06^*$	1.02 ± 0.08	0.86 ± 0.03	0.99 ± 0.05
<i>Adra2A</i>	0.81 ± 0.08	0.93 ± 0.09	0.99 ± 0.03	1.11 ± 0.05
<i>Comt</i>	0.93 ± 0.05	0.98 ± 0.02	0.94 ± 0.04	0.96 ± 0.04

Parentthesized are numbers of animals in the groups. * $p < 0.05$ vs WAG intact; two-way ANOVA, LSD test.

экспрессией альфа1А-адренорецептора в среднем мозге крыс ГК, которые также имеют биохимические и поведенческие изменения, характерные для депрессивного состояния (Колпаков и др., 2004). Таким образом, снижение уровня мРНК *Adra1A* в среднем мозге может быть связано с проявлением депрессивно-подобного поведения у крыс ГК в поведенческих тестах (Колпаков и др., 2004).

Имеются данные, показывающие, что стимуляция альфа1-адренорецепторов мозга приводит к нарушению реакции претимпульного торможения (Carasso et al., 1998; Alsene et al., 2006) и этот эффект может быть заблокирован антагонистами альфа1-адренорецепторов, но не блокадой дофаминовых D2-рецепторов (Carasso et al., 1998). Тогда активация альфа1-адренорецепторов может представлять важный механизм, посредством которого норадренергическая система модулирует реакцию претимпульного торможения. У крыс линии ГК претимпульное торможение снижено, при этом снижена также экспрессия мРНК гена *Adra1A* в среднем мозге. Насколько эти изменения в экспрессии мРНК гена *Adra1A* отражаются на плотности/активности рецептора и насколько вовлечены альфа1А-адренорецепторы в реализацию реакции претимпульного торможения у крыс ГК, нам еще предстоит изучить.

Достоверных различий по экспрессии исследуемых генов в среднем мозге у интактных крыс и крыс соответствующей линии после тестирования на РРІ не обнаружено. Выявленные результаты показывают, что 25-минутное тестирование в установке TSE Startle Response System для оценки претимпульного торможения, после которого проводилось взятие биологического материала, не успевало повлиять на изменение уровня мРНК.

Проведенный анализ не выявил корреляционных взаимосвязей между экспрессией мРНК генов *Adra1A*, *Adra2A*, *Th*, *Comt* в среднем мозге и реакцией претимпульного торможения у крыс линии ГК. По-видимому, наибольшее влияние на реализацию РРІ у крыс ГК могут оказывать другие звенья катехоламинергических систем мозга, возможно, изменение количества самих ферментов – тирозингидроксилазы, катехол-О-метилтрансферазы и др., а также изменение плотности/активности рецепторов. Несмотря на то что в других исследованиях была показана связь выраженности реакции претимпульного торможения с уровнем экспрессии мРНК гена *Comt* в мозге (Swerdlow et al., 2012, 2013), подобной зависимости между РРІ и уровнем мРНК гена *Comt* в среднем мозге у крыс ГК не обнаружено. Катехол-О-метилтрансфераза участвует в распаде не только норадреналина, но и дофамина (Kvetnansky et al., 2009). Вероятно, именно количеством дофамина обусловлена зависимость экспрессии мРНК гена *Comt* и реакции претимпульного торможения, поскольку известно, что дофаминовая система мозга также вовлечена в реализацию РРІ (Weber et al., 2010; Swerdlow et al., 2013). Связь работы других звеньев катехоламинергических систем мозга со снижением реакции претимпульного торможения у крыс линии ГК еще предстоит исследовать.

Сниженная реакция претимпульного торможения свидетельствует в пользу функционального сходства крыс линии ГК как предполагаемой генетической модели шизофренической психопатологии с прототипом. Нарушение реакции претимпульного торможения у крыс ГК

не связано с экспрессией мРНК генов *Adra1A*, *Adra2A*, *Th*, *Comt* в среднем мозге. Сниженная экспрессия мРНК гена альфа1А-адренорецептора в среднем мозге крыс линии ГК указывает на изменения в адренорецепторном звене, которые могут быть связаны с развитием тормозных реакций и влиять на проявление кататонии.

Acknowledgments

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 16-04-01325, and State Budgeted Project 0324-2016-0002.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Alekhina T.A., Gilinsky M.A., Kolpakov V.G. Catecholamines level in the brain of rats with a genetic predisposition to catatonia. *Biogenic Amines*. 1994;10(5):443-449.
- Alsene K.M., Carasso B.S., Connors E.E., Bakshi V.P. Disruption of prepulse inhibition after stimulation of central but not peripheral α -1 adrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2150-2161. DOI 10.1038/sj.npp.1300989.
- Barykina N.N., Alekhina T.A., Chuguy V.F., Petrenko O.I., Popova N.K., Kolpakov V.G. Negative correlation between cataleptic freezing and prepulse inhibition of the startle reflex in rats. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Physiological Journal*. 2002;88(11):1388-1393. (in Russian)
- Barykina N.N., Chepkasov I.L., Alekhina T.A., Kolpakov V.G. Breeding of Wistar rats for predisposition to catalepsy. *Genetika = Genetics (Moscow)*. 1983;19(12):2014-2021. (in Russian)
- Carasso B.S., Bakshi V.P., Geyer M.A. Disruption in prepulse inhibition after alpha-1 adrenoceptor stimulation in rats. *Neuropharmacology*. 1998;37(3):401-404. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00051-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00051-3).
- Doze V.A., Handel E.M., Jensen K.A., Darsie B., Luger E.J., Haselton J.R., Talbot J.N., Rorabaugh B.R. Alpha(1A)- and alpha(1B)-adrenergic receptors differentially modulate antidepressant-like behavior in the mouse. *Brain Res*. 2009;1285:148-157. DOI 10.1016/j.brainres.2009.06.035.
- Ellenbroek B.A., Geyer M.A., Cools A.R. The behavior of APO-SUS rats in animal models with construct validity for schizophrenia. *J. Neurosci*. 1995;15(11):7604-7611. DOI 0270-6474/95/157604-08\$05.00/O.
- Hoffman H.S., Wible B.L. Role of weak signals in acoustic startle. *J. Acoust. Soc. Am*. 1970;47:489-497. DOI 10.1121/1.1911919.
- Hohnadel E., Bouchard K., Terry A.V. Galantamine and donepezil attenuate pharmacologically induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuropharmacology*. 2007;52(2):542-551. DOI 10.1016/j.neuropharm.2006.08.025.
- Joobor R., Boksa P., Benkelfat C., Rouleau G. Genetics of schizophrenia: from animal models to clinical studies. *J. Psychiatry Neurosci*. 2002;27(5):336-347.
- Kolpakov V.G., Kulikov A.V., Alekhina T.A., Chuguy V.F., Petrenko O.I., Barykina N.N. Catatonia or depression: The GC rat strain as an animal model of psychopathology. *Genetika = Genetics (Moscow)*. 2004;40(6):827-834. DOI 10.1023/B:RUGE.0000033315.79449.d4. (in Russian)
- Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol. Rev*. 2009;89(2):535-606. DOI 10.1152/physrev.00042.2006.
- Le Pen G., Moreau J.L. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(1):1-11. DOI 10.1016/S0893-133X(01)00383-9.

- Lehmann J., Pryce C.R., Feldon J. Sex differences in the acoustic startle response and prepulse inhibition in Wistar rats. *Behav. Brain Res.* 1999;104(1-2):113-117. DOI 10.1016/S0166-4328(99)00058-3.
- Li L., Du Y., Li N., Wu X., Wu Y. Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009;33(8):1157-1167. DOI 10.1016/j.neubiorev.2009.02.001.
- Li L., Korngut L.M., Frost B.J., Beninger R.J. Prepulse inhibition following lesions of the inferior colliculus: prepulse intensity functions. *Physiol. Behav.* 1998;65(1):133-139. DOI 10.1016/S0031-9384(98)00143-7.
- Martinez-Gras I., Rubio G., del Manzano B.A., Rodriguez-Jimenez R., Garcia-Sanchez F., Bagney A., Leza J.C., Borrell J. The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophr. Res.* 2009;115(2-3):215-221. DOI 10.1016/j.schres.2009.09.035.
- Perry W., Minassian A., Lopez B., Maron L., Lincoln A. Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biol. Psychiatry.* 2007;61(4):482-486. DOI 10.1016/j.biopsych.2005.09.025.
- Popova N.K., Barykina N.N., Alekhina T.A., Naumenko K.S., Kulikov A.V. Effects of 5-HT₂-receptor blockade on the startle reflex and its prepulse inhibition in different mouse and rats strains. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Physiological Journal.* 1999;85(6):857-864. (in Russian)
- Powell S.B., Zhou X., Geyer M.A. Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 2009;204(2):282-294. DOI 10.1016/j.bbr.2009.04.021.
- Rohleder C., Jung F., Mertgens H., Wiedermann D., Sué M., Neumaijer B., Graf R., Leweke F.M., Endepols H. Neural correlates of sensorimotor gating: a metabolic positron emission tomography study in awake rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:178. DOI 10.3389/fnbeh.2014.00178.
- Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Redina O.E. The gene-expression profile of renal medulla in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *BMC Genet.* 2016;17(3):166-173. DOI 10.1186/s12863-016-0462-6.
- Ryazanova M.A., Igonina T.N., Alekhina T.A., Prokudina O.I. The increase in the proportion of nervous animals among those bred for catatonia: The participation of central adrenergic receptors in catatonic reactions. *Genetika = Genetics (Moscow).* 2012;48(11):1-8. DOI 10.1134/S1022795412100092. (in Russian)
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Popova N.K., Dygalo N.N. Influence of neonatal short-term reduction in brainstem alpha2A-adrenergic receptors on receptor ontogenesis, acoustic startle reflex, and prepulse inhibition in rats. *Behav. Neurosci.* 2004;118(6):1285-1292. DOI 10.1037/0735-7044.118.6.1285.
- Stone E.A., Grunewald G.L., Lin Y., Ahsan R., Rosengarten H., Kramer H.K., Quartermain D. Role of epinephrine stimulation of CNS α 1-adrenoceptors in motor activity in mice. *Synapse.* 2003a;49:67-76. DOI 10.1002/syn.10212.
- Stone E.A., Lin Y., Quartermain D. Immobility from administration of the α 1-adrenergic antagonist, terazosin, in the IVth ventricle in rats. *Neurosci. Lett.* 2003b;353:231-233. DOI 10.1016/j.neulet.2003.09.033.
- Stone E.A., Quartermain D. Alpha-1-noradrenergic neurotransmission, corticosterone, and behavioral depression. *Biol. Psychiatry.* 1999;46:1287-1300. DOI 10.1016/S0006-3223(99)00234-6.
- Stone E.A., Zhang Y., Rosengarten H., Yeretsian J., Quartermain D. Brain alpha 1-adrenergic neurotransmission is necessary for behavioral activation to environmental change in mice. *Neuroscience.* 1999;94:1245-1252. DOI 10.1016/S0306-4522(99)00394-2.
- Swerdlow N.R., Light G.A., Trim R.S., Breier M.R., Hines S.R., Powell S.B. Forebrain gene expression predicts deficits in sensorimotor gating after isolation rearing in male rats. *Behav. Brain Res.* 2013;257:118-128. DOI 10.1016/j.bbr.2013.09.005.
- Swerdlow N.R., Braff D.L., Taaid N., Geyer M.A. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *ArchGen Psychiatry.* 1994;51(2):139-154. DOI 10.1001/archpsyc.1994.03950020063007.
- Swerdlow N.R., Shilling P.D., Breier M., Trim R.S., Light G.A., Marie R.S. Fronto-temporal-mesolimbic gene expression and heritable differences in amphetamine-disrupted sensorimotor gating in rats. *Psychopharmacology.* 2012;224(3):349-362. DOI 10.1007/s00213-012-2758-1.
- Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology.* 2008;199(3):331-388. DOI 10.1007/s00213-008-1072-4.
- Weber M., Chang W.L., Breier M.R., Yang A., Millan M.J., Swerdlow N.R. The effects of the dopamine D2 agonist sumanirole on prepulse inhibition in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010;20(6):421-425. DOI 10.1016/j.euroneuro.2010.02.011.
- Yeomans J.S., Lee J., Yeomans M.H., Steidl S., Li L. Midbrain pathways for prepulse inhibition and startle activation in rat. *Neuroscience.* 2006;142(4):921-929. DOI 10.1016/j.neuroscience.2006.06.025.