

Межлинейные различия по эмоциональным и весовым параметрам у крыс с кататоническим типом реагирования и крыс Вистар

Т.А. Алехина , Р.В. Кожемякина

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

При отборе животных по поведению наблюдаются прямой селективный эффект и изменения в неспецифических стрессорных функциях. В селекционируемой линии появляются новые поведенческие формы, отличающиеся от отбираемых форм по селекционному критерию. В линии ГК (генетическая кататония) в большом количестве стали рождаться «нервные» крысы. Селекционный критерий предполагает отбор по признаку длительного каталептического застывания, однако «нервные» особи характеризуются повышенным уровнем моторной возбудимости: побежками, прыжками и вокализацией. Основной целью настоящей работы было определение фенотипических параметров у крыс линии ГК и выделение главных компонент изменчивости по эмоциональным и весовым показателям. Контролем служили крысы из исходной популяции Вистар. Измеряли время каталептического застывания, уровень возбудимости животных, артериальное давление, акустический рефлекс вздрагивания, судорожную активность, массу сердца, почек, надпочечников, селезенки. Применяли методы многомерного анализа: факторный анализ и метод главных компонент. В исследуемом поколении крыс ГК подтверждена склонность к застыванию в спокойной обстановке и после действия сильного аудиогенного раздражителя, отмечены более интенсивные реакции вздрагивания, умеренная гипертензия, более высокий относительный вес сердца и надпочечников. Выделены две основные компоненты изменчивости: амплитуда вздрагивания (PC1) и морфофункциональная изменчивость (PC2). Определено различное расположение точек у особей Вистар и ГК в координатах первых главных компонент. Получено подтверждение генетического единства реакций застывания и «нервности» с помощью метода главных компонент. Показано, что в PC2 абсолютные показатели массы сердца, почек, надпочечников и селезенки вносят отрицательный вклад при положительных значениях таких показателей, как застывание и «нервность». В этой же компоненте отмечено усиление реакций застывания и «нервности» при положительной корреляции с относительной массой сердца и надпочечников. Обсуждаются различия по знакам вкладов во вторую компоненту морфофункциональной изменчивости.

Ключевые слова: модель кататонии; селекция; рефлекс вздрагивания; артериальное давление; эпилепсия; вес органов; многомерный анализ.

Interstrain differences in emotional and weight indices in GC rats with catatonic response and Wistar rats

T.A. Alekhina , R.V. Kozhemjakina

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

In selecting rats for behavior, we observe a direct natural effect and affect the nonspecific stress function. In this process, new behavioral phenotypes appear in the strain under selection. They differ from the selected forms in the selection criterion. In the GC strain, a large proportion of the so-called nervous rats emerge. The criterion presumes the selection for the long cataleptic freezing character, whereas the nervous rats display elevated motor excitement: running, jumping, and vocalization. The main purpose of our study was to assess phenotypic indices in GC rats (abbreviated from genetic and catatonia) and recognize principal components of variability for emotional and weight indices. Rats of the ancestral Wistar population were taken as control. The following indices were measured: time of cataleptic freezing, excitement level, blood pressure, acoustic startle response, seizure activity, and weights of the heart, kidneys, adrenals, and spleen. Multivariate analysis methods were applied: factor analysis and principal component analysis. We confirmed the inclination of GC rats of the generation studied to freezing in quiet surrounding and after a strong acoustic stimulus. More pronounced startle responses, moderate hypertension, and larger weights of the heart and adrenals were noted. Two principal variability components were recognized: startle amplitude (PC1) and morphofunctional variability (PC2). The figure shows different locations of Wistar and GC individuals in principal component coordinates. The principal component method confirmed the genetic relationship between the startle and nervousness responses. It was shown that in PC2 the indices of heart, kidney, adrenal, and spleen weight exert negative effects, whereas the effects of startle and nervousness were positive. In the same component, an increase in the startle and nervousness responses positively correlates with the relative weights of the heart and adrenals. Differences in the directions of the contributions to the second component of morphofunctional variability are discussed.

Key words: model of catatonia; selection; startle-reflex; arterial pressure; epilepsy; organ weights; multidimensional analysis.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Алехина Т.А., Кожемякина Р.В. Межлинейные различия по эмоциональным и весовым параметрам у крыс с кататоническим типом реагирования и крыс Вистар. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(4):452-458. DOI 10.18699/VJ18.382

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Alekhina T.A., Kozhemjakina R.V. Interstrain differences in emotional and weight indices in GC rats with catatonic response and Wistar rats. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(4):452-458. DOI 10.18699/VJ18.382 (in Russian)

Received 10.03.2017

Accepted for publication 12.03.2018

© AUTHORS, 2018

 e-mail: alek@bionet.nsc.ru

При отборе животных по сложным признакам участвуют регуляторные системы организма, что отражается на изменении поведения особей селекционируемых линий (Беляев, 1962; Беляев, Бородин, 1982). Так, оказалось, что в ходе селекции на сохранение неподвижной позы (катаlepsии) у крыс линии ГК (от слов «генетическая» и «катаlepsия») стали появляться высоко возбудимые («нервные») животные, которых в англоязычной литературе называют jerky – с рывковыми движениями и jumping – прыгающие (Javelot et al., 2011; Himmler et al., 2013). Начиная с 40-го поколения селекции линии ГК доля таких животных к 70-му поколению селекции увеличилась до 62 % (рис. 1). Появление нового признака ассоциировано с гормональными изменениями. В первом поколении селекции крысы ГК не отличались от исходной популяции Вистар по уровню кортикостерона – одного из основных маркеров стрессорной реактивности. В 17-м поколении уровень этого гормона при стрессе был снижен (Шульга и др., 1996); в 45-м он снизился в состоянии покоя (Амстиславский и др., 2000); в 65-м поколении в спокойном состоянии он повысился более чем в два раза по сравнению с исходной популяцией Вистар (Алехина и др., 2016). При этом шло нарастание доли животных с «нервными» реакциями в линии ГК (Чугуй и др., 2007), в последнем, 76-м, поколении селекции у 90 % крыс линии ГК наблюдалась «нервность».

«Нервные» реакции в кататонической линии выражаются в повышенной пугливости, вокализации, пароксизмальных побегках (Чугуй и др., 2007), «раздражительной агрессивности» (Nikulina et al., 1987), более интенсивных реакциях вздрагивания (Попова и др., 1999), агрессивных страха (Алехина и др., 2016). К сопутствующим признакам можно отнести умеренную гипертонию, расстройство сна (Оганесян и др., 1990), нарушение эстральной цикличности (Клочков и др., 2011), дисбаланс стероидных гормонов (Шульга и др., 1996).

Известно, что отбор крыс по эмоциональным параметрам – уровням тревожности (линии HAV-LAB), дефекации (линии MR-MNR), обучаемости условной реакции активного избегания (линии RHA-RLA), фоновому уровню артериального давления (линии SHR-WKY), артериального давления при эмоциональном стрессе (линии HISAГ-WAG) – ассоциирован с разными гормональными профилями. В состоянии стресса происходит активация системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГНС) путем усиления секреции кортикотропин-релизинг-гормона, через него – секреции АКТГ и стимуляции синтеза кортикостерона. Показана стимуляция двух последних звеньев ГГНС в линиях HAV vs LAB (по уровням АКТГ и кортикостерона) (Salome et al., 2006), в MR vs MNR (по уровню АКТГ) (Kosti et al., 2006), в SHR vs Wistar (по уровню кортикостерона) (Roman et al., 2004) и у ГК vs Вистар (по уровню кортикостерона) (Алехина и др., 2016). В линиях RHA/Verh vs RLA/Verh (Ferté et al., 1995) и HISAГ vs Вистар (Maslova et al., 1998) обнаружено снижение содержания стресс-зависимого гормона при развитии стресса. Наряду с этим у интактных животных указанных линий после нескольких десятков поколений отбора были обнаружены различия в весе сердца, почек, надпочечников, селезенки и тимуса (Hlavacova et al.,

2006; Redina et al., 2006; Salome et al., 2006; Редина и др., 2014). Выявление различий между селекционируемой и исходной линиями по стресс-зависимым параметрам может быть использовано как один из подходов к изучению физиологических механизмов эмоциональной реактивности у особей этих двух моделей (Ramos, Mormede, 1998).

Основной задачей настоящего исследования было проанализировать различия между параметрами эмоциональной реактивности животных (по параметрам катаlepsического застывания, реакциям «нервности», вздрагивания, артериального давления, на сильный акустический сигнал) и массой внутренних органов при помощи многомерного анализа у крыс линии ГК 77-го поколения селекции и у крыс из исходной популяции Вистар.

Материалы и методы

Экспериментальные животные. Исследования выполнены на крысах-самцах линий Вистар ($n = 8$) и ГК ($n = 10$) 77-го поколения селекции. Крысы обеих линий родились в июле 2015 г. (с разбросом по датам рождения в 10 дней) и были включены в опыт в четырехмесячном возрасте. Животных содержали в виварии ФИЦ ИЦиГ СО РАН при свободном доступе к воде и корму. Все процедуры на крысах проведены в соответствии с рекомендациями Комиссии по биоэтике ИЦиГ СО РАН и Европейского парламента и Совета Европейского Союза (директива 2010/63/EU от 22 сентября 2010 года).

Тест на застывание (катаlepsию). Животных рассаживали по одному в клетку и через сутки начинали тестирование. Осторожно, без резких движений, помещали крысу в угол клетки, с помощью тестера приподнимали ее за морду в вертикальную стойку и измеряли время пассивного сохранения крысой этой насильственно приданной ей позы. Предрасположенными к катаlepsии считали тех животных, которые застывали дольше 10 с. Тестирование проводилось не менее трех раз в неделю. Когда крысы ГК стали проявлять «нервные» реакции, регистрировали время застывания у них при проведении тестером по прутьям клетки. У одной и той же крысы одновременно фиксировали и время застывания, и «нервные» реакции.

Тест на «нервность». Наряду с тестированием на застывание оценивали «нервную» реакцию. Если животное при касании тестера вздрагивает или совершает побегки и мечется по клетке, то присваивали 1 балл; если крыса спокойно реагирует на тестер, обнюхивает или грызет его, то ставили 0 баллов.

Тестирование аудиогенной эпилепсии. Использовали камеру из оргстекла с пластиковым полом размером 50 × 50 × 50 см и закрепленным с внутренней стороны электрическим звонком (сила звука – 110 дБ, частота – 60 Гц). Время тестирования с включенным звуком – в пределах 1 мин. Оценку реакции производили по балльной системе: 0 – отсутствие двигательного возбуждения; 1 – беспорядочные прыжки и бег; 2 – двухволновый припадок; 3–4 – клонико-тонические судороги. Измеряли время постиктальной катаlepsии в секундах. Использовали видеокамеру Panasonic HDC-SD40.

Реакции в Startle-боксе. Акустический рефлекс вздрагивания исследовали в аппарате Startle Response (TSE Equipment). Аппарат представляет собой звукопрони-

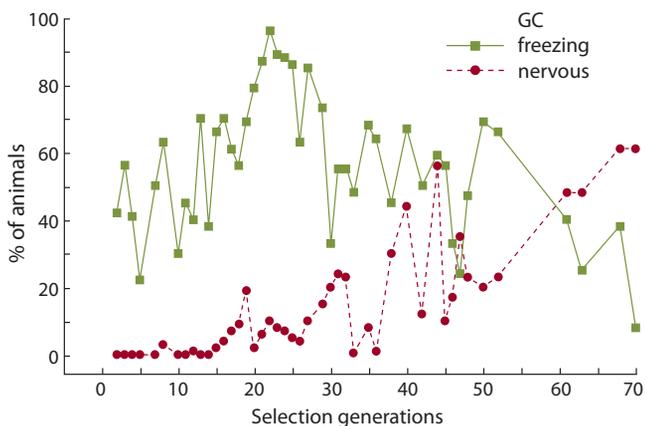


Fig. 1. Variation of the percentages of freezing and nervous animals during the selection of GC rats.

цаемый бокс с чувствительной платформой, на которую помещается рестрикционная клетка. Период адаптации длился 3 мин (белый шум, 65 дБ). Затем давали 10 звуковых сигналов (белый шум 40 мс, 115 дБ). Длительность интервалов между сигналами – 15 с. Колебание платфор-

мы регистрировалось автоматически, цифровые величины силы давления на платформу переносились на компьютер. Амплитуду вздрагивания определяли как максимальное давление на платформу, деленное на массу тела животного. Показатель «привыкания старт-реакции» вычисляли как разницу между (амплитудой вздрагивания-1 минус амплитуду вздрагивания-10), деленную на амплитуду вздрагивания-1.

Измерение артериального давления (АД) выполняли сфигмографическим методом, при котором регистрируются колебания сосудистой стенки артерии хвоста (Pfeffer et al., 1971) под эфирным наркозом. Спустя неделю после измерения АД в покое определяли АД в узких трубках без наркоза (стресс при ограничении подвижности) через 15 и 30 мин.

Вес органов. Декапитацию проводили при помощи гильотины в состоянии эфирного наркоза, измеряли массу сердца, почек и надпочечников на электронных весах (серии SK/SK-D/SK-WP).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Различия по поведенческим и физиологическим параметрам (реакции застывания, «нервности», амплитуда вздрагивания, артери-

Table 1. Phenotypic indices in Wistar and GC rats

Character	Wistar (n = 8)	GC (n = 10)	Confidence (LSD test)
Freezing, s	1.13 ± 0.74	8.2 ± 2.9	p < 0.05
Nervousness score	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	p > 0.05
Startle-1/body weight	1.83 ± 0.34	1.91 ± 0.41*	»
Startle-2/body weight	1.56 ± 0.26	1.96 ± 0.36*	»
Startle-3/body weight	1.39 ± 0.23	2.01 ± 0.42*	»
Startle-4/body weight	1.12 ± 0.21	1.62 ± 0.38*	»
Startle-5/body weight	1.16 ± 0.22	1.73 ± 0.39*	»
Startle-6/body weight	1.14 ± 0.26	1.74 ± 0.41*	»
Startle-7/body weight	1.36 ± 0.36	1.71 ± 0.38*	»
Startle-8/body weight	1.43 ± 0.30	1.72 ± 0.32*	»
Startle-9/body weight	1.38 ± 0.33	1.92 ± 0.46*	»
Startle-10/body weight	1.53 ± 0.36	1.83 ± 0.49*	»
BP under anesthesia, mmHg	128.6 ± 4.8	139.2 ± 3.4	p = 0.08
BP after 15 min, mmHg	146.9 ± 3.6	160.9 ± 5.3	p = 0.05
BP after 30 min, mmHg	155.0 ± 5.1	176 ± 5.7	p < 0.02
Audiogenic seizure score	0.38 ± 0.38	0.50 ± 0.27	p > 0.05
Postictal catalepsy, s	113.4 ± 35.8	251.5 ± 32.6	p = 0.01
Body weight, g	460.9 ± 12.1	300.9 ± 8.4	p = 0.000
Heart weight, g	1.54 ± 0.06	1.15 ± 0.04	»
Kidney weight, g	3.45 ± 0.09	2.23 ± 0.04	»
Adrenal weight, mg	68.1 ± 3.1	58.3 ± 2.31	p < 0.05
Spleen weight, g	1.31 ± 0.04	0.93 ± 0.04	p = 0.000
Heart/body weight (×10 ⁻³)	3.3 ± 0.1	3.8 ± 0.1	p > 0.05
Kidneys/body weight (×10 ⁻³)	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	»
Adrenals/body weight (×10 ⁻³)	0.148 ± 0.01	0.195 ± 0.01	p = 0.001
Spleen/body weight (×10 ⁻³)	2.85 ± 0.10	3.09 ± 0.09	p > 0.05

* F(1, 160) = 6,6; p = 0,01; n, number of animals.

альное давление, припадки, длительность каталепсии, масса внутренних органов) оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа в программе ANOVA по LSD-критерию. Достоверность изменений направления реакций по акустическому рефлексу вздрагивания определяли по двухфакторному дисперсионному анализу. Идентификацию основных факторов изменчивости фенотипических параметров проводили при помощи метода главных компонент (РСА).

Результаты

Тест на застывание. Время сохранения неподвижной позы у крыс ГК было в три раза выше, чем у крыс Вистар ($p < 0.05$) (табл. 1). Однако время застывания крыс ГК не достигало выбранного ранее критерия – 10 с. Иными словами, в линии ГК доминирующей реакцией в тесте стало «нервное» реагирование, а доля «застывающих» крыс снизилась до 10 % (см. рис. 1).

Тест на «нервность». Крысы Вистар реагировали на тестер спокойно, и каждой из них было присвоено 0 баллов. Крысы ГК, напротив, проявляли пугливость, каждой из них было присвоено по 1 баллу (см. табл. 1).

Тестирование аудиогенной эпилепсии. Не было обнаружено различий по числу припадков и их интенсивности, вызванных звуковым раздражителем у крыс Вистар и ГК (см. табл. 1). Длительность постиктальной каталепсии после выключения звука у крыс ГК была почти в два раза выше, чем у крыс Вистар (см. табл. 1). Каталептическое застывание проявлялось у особей ГК при отсутствии приступов. У животных популяции Вистар не наблюдалось каталептического застывания, если у них не было припадков.

Реакции в startle-боксе. По абсолютным размерам амплитуды стартл-реакции (10 звуковых сигналов) межлинейных различий по LSD-критерию не найдено. Однако по относительным значениям этого показателя у крыс ГК она была повышена в каждой точке в среднем на 32 % ($F(1, 160) = 6.6; p = 0.01$). Различия подтверждают повышенную реакцию «нервности» у крыс с наследственной кататонией.

Измерение артериального давления. Выявлена тенденция к повышенному уровню АД у крыс ГК по сравнению с Вистар под эфирным наркозом ($p = 0.08$) и через 15 мин после помещения животного в узкую трубку ($p = 0.05$). Значимый подъем уровня АД у животных линии ГК ($p < 0.05$) по сравнению с контролем был обнаружен через 30 мин после начала эксперимента (см. табл. 1).

Вес органов. В возрасте четырех месяцев масса крыс ГК была ниже на 35 % по сравнению с крысами Вистар, как и масса внутренних органов (сердца, почек и надпочечников). Значимые отличия ГК от Вистар выявлены и по относительной массе органов у крыс ГК. По сравнению с Вистар у крыс ГК было отмечено существенное увеличение массы сердца и надпочечников (см. табл. 1).

Метод главных компонент (РСА). Из 41 исследуемого признака у крыс ГК и Вистар выявлены две основные компоненты изменчивости. Они взяли на себя более половины общей дисперсии по изучаемым признакам: РС1 – 44.7 % и РС2 – 19.3 %. Большую положительную нагрузку в первую компоненту внесли вклады по реакци-

ям вздрагивания. Этот фактор был назван «амплитудой вздрагивания» (табл. 2).

Основной вклад во вторую компоненту, РС2, сформирован за счет вкладов таких показателей, как длительность

Table 2. Contributions of phenotypic indices to the first two components

Index	PC1 (44.7 %)	PC2 (19.3 %)
1. Freezing, s	-0.22	0.58
2. Nervousness score	-0.10	0.93
3. Startle-1	-0.31	-0.46
4. Startle-2	-0.52	-0.06
5. Startle-3	-0.84	-0.20
6. Startle-4	-0.92	-0.20
7. Startle-5	-0.82	-0.06
8. Startle-6	-0.93	-0.14
9. Startle-7	-0.87	-0.21
10. Startle-8	-0.85	-0.32
11. Startle-9	-0.87	-0.16
12. Startle-10	-0.82	-0.27
13. Startle 1-5	-0.88	-0.28
14. Startle 6-10	-0.93	-0.24
15. Startle-1/body weight	-0.50	-0.08
16. Startle-2/body weight	-0.57	0.32
17. Startle-3/body weight	-0.85	0.15
18. Startle-4/body weight	-0.91	0.10
19. Startle-5/body weight	-0.84	0.23
20. Startle-6/body weight	-0.92	0.13
21. Startle-7/body weight	-0.93	0.06
22. Startle-8/body weight	-0.95	0.04
23. Startle-9/body weight	-0.87	0.13
24. Startle-10/body weight	-0.84	0.02
25. Startle 1-5/body weight	-0.90	0.17
26. Startle 6-10/body weight	-0.96	0.08
27. Habituation	0.05	-0.10
28. BP under anesthesia, mmHg	-0.04	0.55
29. BP after 15 min, mmHg	-0.19	0.57
30. BP after 30 min, mmHg	-0.37	0.62
31. Audiogenic seizures	0.18	-0.06
32. Postictal catalepsy	-0.40	0.45
33. Body weight	0.06	-0.98
34. Heart weight	0.04	-0.81
35. Kidney weight	0.03	-0.95
36. Adrenal weight	0.03	-0.59
37. Spleen weight	-0.12	-0.85
38. Heart/body weight	-0.05	0.65
39. Kidneys/body weight	-0.16	0.11
40. Adrenals/body weight	-0.02	0.73
41. Spleen/body weight	-0.43	0.44

Note: Contributions of indices ($p < 0.50$) are shown in boldface.

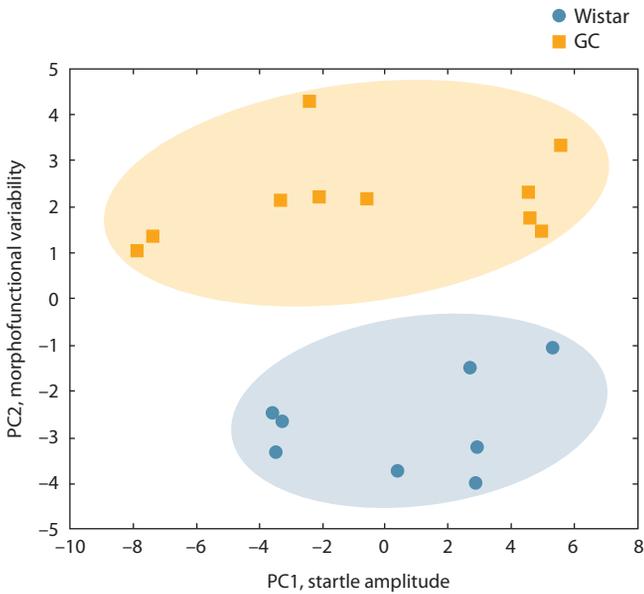


Fig. 2. The distribution of Wistar and GC in coordinates of principal components PC1 (startle amplitude) and PC2 (morphofunctional variability).

застывания, выраженность «нервности», АД под наркозом и при стрессе, масса тела, сердца, почек, надпочечников и селезенки. Вторую главную компоненту назвали «морфофункциональной изменчивостью» (см. табл. 2).

На рис. 2 показано, что пространства – «облака», сформированные из вкладов признаков по оси морфофункциональной изменчивости. Это означает, что такие параметры, как застывание, «нервность», АД и масса исследуемых органов, взаимозависимы и различаются по расположению.

Обсуждение

Подтверждена «кататоническая» структура по ряду фенотипических признаков у крыс линии ГК в 77-м поколении селекции. Взятые в исследование параметры указывают на склонность крыс к каталептическому застыванию в домашней клетке, большую длительность постиктальной каталепсии, повышенную амплитуду реакций вздрагивания, сниженный вес тела и более высокий вес сердца и надпочечников. Значительная часть основных фактов была получена на ранних поколениях селекции (Попова и др., 1999; Алехина и др., 2016), что подтверждает наследуемость этих признаков.

У крыс линии ГК в 77-м поколении селекции еще раз было подтверждено наличие «нервных» реакций, что можно рассматривать у них как повышенный уровень тревожности. В линии НАВ (high anxiety-related behavior), селектированной по признаку проявления тревожных реакций, выявлены разнонаправленные отклонения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и в симпатoadrenalовой (САС) системах: установлены гиперреактивность в ГГНС и гипореактивность в САС. При этом был определен более высокий вес надпочечников у крыс линии НАВ по сравнению с крысами LAB (low anxiety-related behavior) (Salome et al., 2006). Такие же фенотипи-

ческие корреляты показаны и в линии ГК, селектируемой по длительности пассивно-оборонительной реакции застывания (Алехина и др., 2016). Схожесть результатов, обусловленных селекцией на тревожность и вызванные стрессом кататонические реакции, говорит об общих звеньях в физиологических механизмах, свойственных линиям ГК и НАВ, несмотря на разные критерии отбора. По-видимому, связующим звеном является повышенная общая возбудимость нервной системы, которая выражается в тревожных реакциях в линии НАВ и «нервных» реакциях в линии ГК.

Метод главных компонент позволяет объединить все исследуемые параметры, включая эмоциональные и весовые. Из суммы показателей были выделены две независимые компоненты, охватывающие более 60 % общей изменчивости. По содержанию они были обозначены нами как амплитуда вздрагивания (PC1) и морфофункциональная изменчивость (PC2). Названные компоненты являются автономными. Так, к разным компонентам относятся параметры «вздрагивания» и реакции «нервности». Этот факт объясняет снижение реакций вздрагивания и повышение уровней возбудимости на определенном этапе селекции у крыс в линии со стереотипиями (Колпаков и др., 2000). Физиологические механизмы реакций вздрагивания и стрессорных реакций также отличаются. При вздрагивании как рефлексе реагируют кохлеарные (слуховые) ядра мозга, которые находятся в его стволовой части, а при повышенной возбудимости при стрессе происходит активация верхних отделов центральной нервной системы, включая лимбические структуры и лобную кору.

Еще одно подтверждение генетического единства реакций застывания и «нервности» мы получили при помощи метода главных компонент. Оба эти параметра внесли достоверный положительный вклад в компоненту PC2. Это означает, что несмотря на их поведенческую противоположность – отсутствие двигательных реакций при застывании и повышение моторной возбудимости при проявлении «нервности», – они оказались взаимозависимы и однонаправленны. Этот факт свидетельствует о едином ядре каталептического застывания и «нервности» у крыс линии ГК (Чугуй и др., 2007). Нужно обратить внимание на то, что абсолютные и относительные весовые показатели в компоненте PC2 имеют разные знаки. Абсолютные показатели массы сердца, почек, надпочечников и селезенки вносят отрицательный вклад в PC2. Следовательно, снижение массы этих органов ассоциировано с усилением реакций застывания и «нервности». В то же время усиление этих реакций положительно коррелирует с относительной массой сердца и надпочечников (так как все эти параметры вносят в PC2 положительный вклад). В наших работах показано, что селекция на кататонию привела к снижению веса животных в линии ГК (Клочков и др., 2011; Алехина и др., 2016). Вместе с тем повышение относительного веса сердца и надпочечников представляется закономерным процессом при таких состояниях, как гипертония и «нервность». Измененная пропорция весовых показателей надпочечников стала результатом длительной селекции у крыс ГК (Алехина и др., 2016). Сходные результаты, приведшие к отклонениям в весе надпочечников, отмечены и на других селекционных мо-

делях, отбираемых по эмоциональным признакам (Plyusnina, Oskina, 1997; Redina et al., 2006; Salome et al., 2006; Solberg et al., 2006). Из анализа структуры PC2, т. е. знака и величины вкладов исследованных признаков в нее, следует, что при общем снижении веса тела и органов у крыс, селекционируемых на кататонию, уменьшение веса тела у них выражено значительно сильнее, чем снижение массы сердца и надпочечников.

Показано, что «облако» параметров, сформированное из вкладов признаков линии ГК, расположено выше «облака» Вистар по оси PC2 и не пересекается с ним (см. рис. 2). Судя по значениям параметров в PC2, эти признаки отражают уровень стрессорной реактивности и весовые показатели внутренних органов, участвующих в стрессовых реакциях. Это свидетельствует об ассоциации описанных выше признаков в организме и отличии их вкладов у крыс линий ГК и Вистар.

Таким образом, у крыс линии ГК, прошедших длительный процесс селекции, была подтверждена «кататоническая» структура поведения: показаны наследственные реакции каталепсии в покое и при стрессе и реакции «нервности». Эта структура поведения ассоциирована с умеренной гипертонией и увеличенной массой сердца и надпочечников по сравнению с крысами из исходной популяции Вистар.

Acknowledgments

This study was supported by State Budgeted Project 0324-2018-0016 and the Russian Foundation for Basic Research, project 17-04-01631. Use of the equipment of the Shared Access Center was supported by the Russian Ministry of Education and Science, project RFMEFI62117X0015. The authors are grateful to researchers of the Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk) Dr. Sci. (Biol.) V.M. Efimov, Cand. Sci. (Biol.) A.V. Kharlamova, and Cand. Sci. (Biol.) Yu.E. Herbeck for valuable discussion.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Alekhina T.A., Palchikova N.A., Kozhemjakina R.V., Prokudina O.I. Destabilization signs in behavioral and somatovegetative parameters of rats selected for catatonia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(1):28-33. DOI 10.18699/VJ16.103. (in Russian)
- Amstislavsky S.Ya., Bulygina V., Maslova L.N., Alekhina T.A., Barykina N.N., Chuguy V.F., Popova N.K., Kolpakov V.G. Effect of cross-fostering on some physiological and behavioral features in Wistar and GC (genetically cataleptic) rat strains. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova* = I.M. Sechenov Physiological Journal. 2000;86(12):1630-1637. (in Russian)
- Belyaev D.K. On some problems of correlative variability and their implications for the theory of evolution and breeding animals. *Izvestiya SO AN SSSR* = Bulletin of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences. 1962;10:111-124. (in Russian)
- Belyaev D.K., Borodin P.M. The impact of stress on the genetic variability and its role in evolution. In: *Evolutionary Genetics*. Leningrad: Leningrad State University Publ., 1982;35-59. (in Russian)
- Chuguy V.F., Kolpakov V.G., Barykina N.N. Catalepsy and "nervousness" in rats: results of replicated selection. *Genetika* = Genetics (Moscow). 2007;43(2):276-279. (in Russian)

- Ferré P., Fernández-Teruel A., Escorihuela R.M., Driscoll P., Corda M.G., Giorgi O., Tobeña A. Behavior of the Romans/Verh high- and low-avoidance rat lines in anxiety tests, relationship with defecation and self-grooming. *Physiol. Behav.* 1995;58:1209-1213.
- Himmler B.T., Stryjek R.S., Modlinska K., Derksen S.M., Pisula W., Pellis S.M. How domestication modulates play behavior: a comparative analysis between wild rats and a laboratory strain of *Rattus norvegicus*. *J. Comp. Psychol.* 2013;127(4):453-464. DOI 10.1037/a0032187.
- Hlavacova N., Bakos J., Jezova D. Differences in home cage behavior and endocrine parameters in rats of four strains. *Endocr. Regul.* 2006;40(4):113-118.
- Javelot H., Weiner L., Terramorsi R., Rougeot C., Lalonde R., Messaoudi M. Efficacy of chronic antidepressant treatments in a new model of extreme anxiety in rats. *Depress. Res. Treat.* 2011;1-10. DOI 10.1155/2011/531435.
- Klochkov D.V., Alekhina T.A., Prokudina O.I. Age-specific features of estrous cycles and folliculogenesis in GC female rats selected by catatonic reactivity. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011; 151(2):219-222. (in Russian)
- Kolpakov V.G., Alekhina T.A., Barykina N.N., Chuguy V.F., Popova N.K. Physiological manifestations of the action of a gene regulating predisposition to a pendulum-like movements in rodents. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova* = I.M. Sechenov Physiological Journal. 2000;86(1):33-40. (in Russian)
- Kosti O., Raven P.W., Renshaw D., Hinson J.P. Intra-adrenal mechanisms in the response to chronic stress: investigation in rat model of emotionality. *J. Endocrinol.* 2006;189:211-218. DOI 10.1677/joe.1.06638.
- Maslova L.N., Shishkina G.T., Bulygina V.V., Markel A.L., Naumenko E.V. Brain catecholamines and the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system in inherited arterial hypertension. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1998;28(1):38-44.
- Nikulina E.M., Popova N.K., Kolpakov V.G., Alekhina T.A. Brain dopaminergic system in rats with a genetic predisposition to catalepsy. *Biogenic Amines.* 1987;4(4-6):399-406.
- Oganesian G.A., Khomutetskaya O.E., Bogoslovskii M.M., Karmanova I.G., Kolpakov V.G., Barykina N.N. The wakefulness-sleep cycle in rats with a genetic predisposition to catalepsy. *Zhurnal Evolyutsionnoy Biokhimii i Fiziologii* = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 1990;26(3):376-382. (in Russian)
- Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Flochlich E.D. Validity of an indirect tailcuff method for determining systolic arterial pressure in un-anesthetized normotensive rats. *J. Lab. Clin. Med.* 1971;78:962-975.
- Plyusnina I.Z., Oskina I.N. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness towards humans. *Physiol. Behav.* 1997;61(3):381-385.
- Popova N.K., Barykina N.N., Plyusnina I.Z., Alekhina T.A., Kolpakov V.G. Manifestation of fear response in rats genetically predisposed to various kinds of defense behavior. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova* = I.M. Sechenov Physiological Journal. 1999;85(1):99-104. (in Russian)
- Ramos A., Mormede P. Stress and emotionality: a multidimensional and genetic approach. *Neurosci. Behav. Rev.* 1998;22(1):33-57.
- Redina O.E., Mashanova N.A., Efimov V.M., Markel A.L. Rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH strain) display specific QTL for blood pressure and for body and kidney weight on chromosome 1. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006;33:456-464.
- Redina O.E., Smolenskaya S.E., Abramova T.O., Markel A.L. Genetic loci for spleen weight and blood pressure in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Molekulyarnaya Biologiya* = Molecular Biology (Moscow). 2014;48(3):407-415. (in Russian)
- Roman O., Seres J., Pometlova M., Jurcovicova J. Neuroendocrine or behavioral effects of acute or chronic emotional stress in Wistar Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats. *Endocr. Regul.* 2004;38(4):151-155.

Salome N., Vitart O., Lesage J., Landgraf R., Vieau D., Laborie C. Altered hypothalamo-pituitary-adrenal and sympatho-adrenomedullary activities in rats bred for anxiety: central and peripheral correlates. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:724-735. DOI 10.1016/j.psyneuen.2006.02.002.

Shulga V.A., Barykina N.N., Alekhina T.A., Kolpakov V.G. Some physiological characteristics of genetic predisposition of rats to

cataplexy. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Physiological Journal*. 1996; 82(10-11):77-83. (in Russian)

Solberg L.C., Baum A.E., Ahmadiyah N., Shimomura K., Li R., Turek F.W., Takahashi J.S., Churchill G.A., Redei E.E. Genetic analysis of the stress-responsive adrenocortical axis. *Physiol. Genomics*. 2006;27:362-369. DOI 10.1152/physiolgenomics.00052.2006.