

Использование модели половой активации для фенотипирования самцов линий мышей и крыс с закрепленными селекцией нарушениями поведения

М.А. Тихонова, Т.Г. Амстиславская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Половое поведение относится к числу биологически высокозначимых форм поведения. Особый интерес вызывает начальный этап, половое возбуждение, поскольку именно оно запускает весь комплекс событий и остается наименее изученным элементом данного поведения. Половые дисфункции возникают вследствие возрастной инволюции, стрессорных воздействий, побочного действия психотропных веществ, являются симптомами различных неврологических и психических расстройств. При моделировании и изучении различных патологий на животных и эффектов психотропных средств исследование полового поведения представляется актуальным и важным этапом. В данной работе с помощью оригинальной, разработанной ранее модели половой активации самцов было проведено фенотипирование животных с наследственно обусловленной предрасположенностью к катаlepsии и изучена взаимосвязь катаlepsии с выраженностью половой активации. Показана взаимосвязь главного гена предрасположенности к катаlepsии с выраженностью половой мотивации, но не гормональной составляющей полового возбуждения (повышением уровня тестостерона в плазме крови при предъявлении рецептивной самки). У мышей линии ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy), предложенных как модель депрессии, выявлено снижение уровня половой мотивации, в то время как у крыс линии ГК (генетическая катаlepsия), в которой на данном этапе селекции преобладают высоковозбудимые животные, соответствующие по проявлениям маниакальному полюсу биполярных расстройств, наблюдается повышение выраженности половой мотивации. Результаты исследования хорошо согласуются с клиническими данными о снижении либидо у больных депрессией и гиперсексуальности пациентов с биполярным расстройством.

Ключевые слова: мужское половое поведение; мышь; крыса; половая активация; половая мотивация; тестостерон; катаlepsия; селекционные модели психопатологии; аффективные расстройства.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Тихонова М.А., Амстиславская Т.Г. Использование модели половой активации для фенотипирования самцов линий мышей и крыс с закрепленными селекцией нарушениями поведения. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):413-419. DOI 10.18699/VJ15.054

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Tikhonova M.A., Amstislavskaya T.G. Phenotyping the males of mouse and rat strains with genetically defined behavioral disturbances in a model of sexual activation. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4):413-419. DOI 10.18699/VJ15.054

DOI 10.18699/VJ15.054

УДК 575.21:591.551

Поступила в редакцию 02.07.2015 г.

Принята к публикации 22.07.2015 г.

© АВТОРЫ, 2015

 e-mail: mar-a-tikh@mail.ru; mar_tikh@bionet.nsc.ru; amst@bionet.nsc.ru

Phenotyping the males of mouse and rat strains with genetically defined behavioral disturbances in a model of sexual activation

M.A. Tikhonova, T.G. Amstislavskaya

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia
Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Sexual behavior is one of the biologically highly relevant types of behavior. Sexual arousal, or an initial stage of sexual behavior, is of particular interest since it triggers all the following events but still remains the least known element of this behavior. Sexual dysfunctions are caused by aging, stress, or side effects of psychotropic drugs; they are symptoms of a variety of neurological and psychiatric disorders. Therefore, the study of sexual behavior appears to be an important step in modeling various animal pathologies and the effects of psychotropic drugs. We have performed phenotyping of animals with hereditary predisposition to catalepsy using our previous development, a model of male sexual arousal, and examined the relationship between catalepsy and sexual arousal. The main gene for a high predisposition to catalepsy was shown to be associated with the expression of sexual motivation, but not with the hormonal component of sexual arousal (increase in plasma testosterone levels following exposure to a receptive female). ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy) mice, proposed as a model of depression, had a decreased manifestation of sexual motivation, while male GC (Genetic Catalepsy) strain rats had enhanced sexual motivation. Noteworthy, highly excitable GC strain animals corresponding to the manic pole of bipolar disorders prevail at the current stage of breeding. Our results are in a good agreement with clinical data that indicate reduced libido in depressed patients and hypersexuality in people with bipolar disorder.

Key words: male sexual behavior; mouse; rat; sexual activation; sexual motivation; testosterone; catalepsy; selective models of psychopathology; affective disorders.

Половое поведение относится к числу биологически высокозначимых форм поведения, является составной частью процесса размножения и представляет собой определенную последовательность поведенческих актов. Большинство исследователей разделяют половое поведение на appetentную и consumatorную фазы. Appetentное поведение – это подготавливающее, поисковое, оно позволяет животному достичь контакта с объектом цели; consumatorное поведение имеет место уже при контакте со стимулом (Pfaus, 1999). Самцы крыс и мышей в appetentной фазе могут демонстрировать следующие формы поведения: бесконтактная (психогенная) половая активация, преследование самки, аногенитальное обнюхивание и т. д. Особый интерес вызывает начальный этап, половое возбуждение, поскольку именно оно запускает весь комплекс событий в развитии полового поведения. В то же время половая мотивация остается наименее изученным элементом данного поведения (Амстиславская, Осипов, 2003).

Половые дисфункции у мужчин классифицируют в зависимости от их проявления в цикле сексуального реагирования (нарушения либидо, возбуждения (эректильная дисфункция), оргазма (преждевременные или задержки эякуляции; аноргазмия)) (Rösing et al., 2009). Термин «половая дисфункция» описывает нарушения сексуального желаяния и психологических, эндокринных, сосудистых и неврологических параметров, присущих нормальному половому поведению (Baldwin, 2004). Возможные причины половых дисфункций многообразны: возрастная инволюция, депрессия, тревожные состояния, стресс, неврологические расстройства (поражения головного и спинного мозга, повреждения срамного нерва), а также эндокринные и соматические заболевания (гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипер- и гипотиреоз, болезнь Аддисона, атеросклероз, артериальная гипертензия), побочное действие нейротропных, гиполлипидемических и антигипертензивных, мочегонных, нейро- и психотропных препаратов (Rösing et al., 2009). Таким образом, при моделировании и изучении различных патологий на животных и эффектов психотропных средств исследование полового поведения представляется актуальным и важным этапом.

Ранее нами была предложена и валидирована модель для изучения процессов половой активации самцов мышей и крыс (Amstislavskaya, Popova, 2004). В условиях, исключающих контакт между животными (рецептивная самка отделена от самца прозрачной перфорированной перегородкой), оцениваются выраженность половой мотивации по поведению самцов в течение 10 мин, а также гормональной активации, которую можно определить по подъему уровня тестостерона в плазме крови, происходящему у большинства изученных линий мышей и крыс на 20–40-й мин предъявления рецептивной самки. Время пребывания самца у перегородки, когда он перемещается вдоль нее, обнюхивает ее, встает на задние лапы, касаясь перегородки двумя лапами или одной передней, всовывает нос в отверстие или грызет их края в попытках преодолеть перегородку и проникнуть к самке, служит основной поведенческой характеристикой половой мотивации,

а число подходов к перегородке отражает в большей степени двигательную активность и общее возбуждение животного (Amstislavskaya, Popova, 2004). Следует отметить, что параллели этим процессам были обнаружены у мужчин (Roney et al., 2007). С использованием модели половой активации нами были изучены возрастные аспекты угасания половой мотивации при естественном и ускоренном старении на линиях крыс Вистар и OXYS, различающихся темпом старения (Белоусова и др., 2009; Амстиславская и др., 2010; Amstislavskaya et al., 2010; Tikhonova et al., 2014).

Было выявлено, что линия крыс ГК (генетическая каталепсия), созданная в ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска в ходе многолетней селекции на предрасположенность к одному из видов пассивно-оборонительного поведения, каталепсии, характеризуется рядом депрессивно-подобных черт, что позволило предложить ее как удобную и адекватную модель для изучения механизмов действия антидепрессантов и развития депрессии (Колпаков и др., 2004; Kulikov et al., 2006). Каталепсия, или реакция замирания, представляет собой обратимое непроизвольное обездвиживание с пластическим мышечным тонусом и у лабораторных животных определяется как невозможность скорректировать внешне приданную позу (Sanberg et al., 1988). У человека каталепсия утратила свой изначальный оборонительный смысл, в чрезмерно выраженной форме она сохранилась как симптом ряда психических и нервных заболеваний, таких как шизофрения и депрессия.

Для дальнейшего изучения генетической структуры предрасположенности к каталепсии и ее взаимосвязи с депрессивно-подобным состоянием под руководством доктора биологических наук А.В. Куликова в ИЦиГ СО РАН на другом виде лабораторных грызунов, мышах, были созданы линии ASC/Icg и AKR.CBA-D13Mit76. Линия мышей ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy) была получена путем селекции на высокую предрасположенность к каталепсии из популяции бэккроссов между мышами некаталептической линии AKR/J и каталептической линии CBA/LacJ (Kulikov et al., 2008). Как и крысы линии ГК, мыши линии ASC обладают рядом признаков депрессивно-подобного состояния (Базовкина и др., 2005). Более того, с помощью микросателлитного картирования была установлена генетическая структура предрасположенности к каталепсии, которая включает в себя один главный ген и ряд генов-модификаторов, и определена локализация главного гена каталепсии в дистальном фрагменте хромосомы 13 (61–70 cM) (Kulikov et al., 2008). Этот фрагмент был перенесен от линии CBA на геном линии AKR, и была получена конгенная линия AKR.CBA-D13Mit76.

Известно, что у большинства пациентов с депрессией наблюдаются те или иные половые расстройства, и потеря либидо – одно из характерных проявлений депрессивных расстройств (Clayton, Montejo, 2006). В то же время взаимосвязь каталепсии с половыми дисфункциями не ясна. Целью настоящей работы было изучение проявлений половой активации у животных с высокой генетической предрасположенностью к каталепсии.

Материалы и методы

Животные. Эксперименты были проведены на половозрелых самцах мышей инбредных линий АКР/J и СВА/LacJ, а также селекционированных в ИЦиГ СО РАН линий ASC/Icg и АКР.СВА-D13Mit76; половозрелых самцах крыс аутбредной линии Вистар и селекционированной в ИЦиГ СО РАН линии ГК. Тестирование животных проводили в возрасте 4,5–5 мес.

Животных содержали при естественном освещении и стандартных условиях (при температуре 18–22 °С и относительной влажности 50–60 %) в виварии ИЦиГ СО РАН. Полноценный корм и воду они получали без ограничения. Содержание животных и экспериментальные процедуры соответствовали правилам NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Были приложены все усилия для минимизации числа животных и их страданий.

Модель исследования половой активации самцов мышей и крыс. Перед началом опыта самцов мышей рассаживали по одному в металлические клетки размером 29 × 15 × 10 см, разделенные пополам прозрачной перегородкой с небольшими отверстиями, на 3 дня для снятия групповых эффектов и адаптации к новым условиям. Тестирование в рамках модели «половая активация» проводили между 14:00 и 17:00 местного времени. За 5 мин до тестирования металлические крышки экспериментальных клеток менялись на прозрачный пластик, что было необходимо для наблюдения за животными. Далее в течение 10 мин тестировалась спонтанная активность самца на пустой отсек. Затем в соседний отсек помещали рецептивную самку и в течение 10 мин регистрировали число и время подходов самца к перегородке (Amstislavskaya, Porova, 2004; Тихонова и др., 2010).

Исследование полового мотивационного поведения самцов крыс проводили в вечернее время с 19:00 до 21:00 при красном свете в стандартной пластиковой клетке (52 × 33 × 20), разделенной на два отсека прозрачной перфорированной перегородкой, через которую могут происходить обонятельные и визуальные контакты между животными. Перед тестированием каждого самца изолировали в такой клетке на трое суток для снятия группового эффекта. Непосредственно перед тестированием клетку с самцом переносили в соседнее помещение и после 5 мин адаптации к новым условиям в течение следующих 10 мин оценивали спонтанную активность самца около перегородки. Затем в соседний отсек помещали рецептивную самку и в течение 10 мин регистрировали время активного исследования самцом перегородки и количество подходов к ней (Amstislavskaya, Porova, 2004).

При тестировании самцов мышей использовали овариэктомированных самок мышей (беспородных и линии СВА) с гормонально вызванным эструсом. Всем группам самцов предъявляли одинаковое количество беспородных и линейных самок. При тестировании самцов крыс использовали овариэктомированных самок крыс линии Вистар с гормонально вызванным эструсом. Кастрацию самок производили согласно общепринятой методике под общим наркозом (avertin, 2,5 %-й р-р). В эксперимент самки допускались не ранее чем через 3 недели после операции и при условии, что у них не наблюдалось воспалительных процессов и возобновления циклических

изменений в матке и влагалище, которые определялись по исследованию вагинального мазка.

Для стимуляции эструса самкам мышей за 48 ч до тестирования подкожно вводили масляный раствор β-эстрадиола («Sigma», США) (40 мкг/животное), за 24 ч повторно вводили β-эстрадиол (20 мкг/животное), а за 2–4 ч до тестирования – масляный раствор прогестерона («Дальхимфарм», Хабаровск, Россия) (500 мкг/животное). Эструс у овариэктомированных самок крыс вызывали последовательным подкожным введением за 48 ч до тестирования масляного раствора эстрадиола (100 мкг/животное) и за 4 ч до тестирования – прогестерона (750 мкг/животное). Объем вводимой жидкости составлял 0,2 мл/животное. Рецептивность самок подтверждали вагинальным мазком и выраженностью лордозной реакции в день теста.

Тестирование социального интереса. Для разграничения полового мотивационного поведения и социального интереса наряду с сексуально значимым стимулом (рецептивной самкой) в экспериментальных сериях использовали социальный стимул (овариэктомированную самку). Исследование социального поведения по отношению к овариэктомированной самке также проводилось в тесте с перегородкой. В других сериях был проведен отдельный тест социального взаимодействия с ювенильным самцом. В этом случае в клетку экспериментального самца подсаживали ювенильного беспородного самца (возраст 3–4 нед). Использование при тестировании ювенильного интродера позволяет минимизировать агрессивную компоненту взаимодействия и предоставить тестируемому самцу стимулы социального характера. Социальное взаимодействие включает: обнюхивание головы, тела, гениталий и хвоста партнера, груминг и следование. Регистрировали продолжительность социальных контактов. Время теста – 10 мин (Henry et al., 2008; Тихонова и др., 2010).

Определение уровня тестостерона в плазме крови. Для оценки гормональной составляющей половой активации проводили забор крови для измерения уровня тестостерона, который осуществляли в обычных условиях (базальный уровень) и на фоне половой активации. Самцов мышей через 20 мин после предъявления рецептивной самки в соседнем отсеке декапитировали и собирали кровь. Для определения исходного уровня гормона брали интактных самцов мышей, находившихся в тех же экспериментальных условиях, но без предъявления рецептивной самки. У самцов крыс образцы крови брали из хвоста, обрезая 3–4 мм его кончика под легким (1 мин) эфирным наркозом, через 20 мин после предъявления в соседний отсек самки (т.е. после 35 мин суммарной экспозиции при красном свете). Для определения исходного уровня гормона, предшествующего половой активации, кровь брали из хвоста через 35 мин после пребывания самца при красном освещении в тестовых условиях (Amstislavskaya, Porova, 2004).

Кровь брали в пробирку, обработанную гепарином, центрифугировали 9 мин со скоростью 4000 об./мин, отбирали плазму и хранили ее при –20 °С. Уровень тестостерона определяли набором ИФА («Хема-Медика», Москва, Россия) согласно рекомендациям производителя.

Статистическая обработка результатов. Полученные данные выражали как $M \pm m$ и сравнивали с помощью

одно- или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В качестве независимых факторов в двухфакторном анализе различий по уровням тестостерона были взяты эффекты генотипа линий («генотип») и условий половой активации («активация»). Для анализа данных по параметрам поведенческой составляющей половой активации использовали двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA). Различия между отдельными группами оценивали с помощью *post-hoc*-сравнений с применением теста LSD Fisher.

Результаты

Мы изучили выраженность половой активации у самцов мышей, характеризующихся генетически обусловленной предрасположенностью или резистентностью к каталепсии. Показано достоверное влияние факторов «генотип» ($F(3,34) = 8,2, p < 0,001$), «предъявление рецептивной самки» ($F(1,34) = 83,2, p < 0,001$) и их взаимодействия ($F(3,34) = 6,5, p < 0,01$) на основной показатель выраженности половой мотивации, время у перегородки (рис. 1, а). У самцов мышей родительской некаталептической линии AKR/J выраженность половой мотивации была значительно ниже, чем у самцов мышей родительской каталептической линии CBA/Lac. У мышей линии ASC значение этого параметра было промежуточным. У мышей конгенной линии AKR.CBA-D13Mit76 уровень половой мотивации был выше, чем у AKR, и ниже, чем у CBA (рис. 1, а).

Выявлено достоверное влияние факторов «генотип» ($F(3,34) = 9,9, p < 0,001$), «предъявление рецептивной самки» ($F(1,34) = 25,7, p < 0,001$), но не их взаимодействия ($F(3,34) = 2,5, p > 0,05$) на число подходов самца к перегородке, которое отражает двигательную активность и общее возбуждение животного (рис. 1, б). Обнаружено достоверное влияние фактора «предъявление рецептивной самки» ($F(1,72) = 15,42, p < 0,001$), но не «генотип» ($F(3,72) = 2,4, p > 0,05$) или взаимодействия факторов ($F(3,72) < 1$) на уровень тестостерона в плазме крови самцов мышей (рис. 1, в). Достоверное повышение уровня тестостерона в условиях половой активации наблюдалось только у самцов мышей линии CBA ($p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем), что свидетельствует об изменении в гормональной регуляции полового поведения у самцов мышей других исследованных линий.

В то же время достоверного влияния фактора «генотип» ($F(3,33) = 2,2, p > 0,05$) на показатель социального интереса, время социального взаимодействия с ювенильным самцом обнаружено не было. Время взаимодействия составило $204,3 \pm 16,1$, $188,1 \pm 26,9$, $120,8 \pm 25,1$ и $175,0 \pm 32,8$ с для мышей линий CBA/Lac, ASC, AKR.CBA-D13Mit76 и AKR/J соответственно. Это указывает на специфичность выявленных различий, связанных с реакцией на сексуальный стимул, в модели половой активации.

Показатели половой активации у крыс линии ГК, другой модели генетической предрасположенности к каталепсии, также отличались от контроля, крыс линии Вистар. Было обнаружено достоверное влияние факторов «генотип» ($F(1,36) = 33,8, p < 0,001$), «предъявление партнера» ($F(2,36) = 90,8, p < 0,001$) и их взаимодействия ($F(2,36) = 13,2, p < 0,001$) на основной показатель вы-

раженности половой мотивации, время у перегородки (рис. 2, а). У самцов некаталептической контрольной линии Вистар время у перегородки, за которой находилась рецептивная самка, было достоверно выше, чем при спонтанной активности на пустой отсек ($p < 0,001$), а также при предъявлении за перегородкой социального стимула, нерцептивной кастрированной самки ($p < 0,01$). В то же время показатели половой мотивации и социального интереса у крыс линии ГК были повышены по сравнению с крысами Вистар: время, проведенное у перегородки при предъявлении и рецептивной, и нерцептивной самок, было достоверно выше у крыс ГК, чем у соответствующих групп самцов Вистар ($p < 0,001$). У крыс ГК также были выявлены различия в реакции на социальный и сексуальный стимулы ($p < 0,05$).

Аномальная реакция крыс ГК на социальный стимул была подтверждена и в тесте на социальное взаимодействие. Показано достоверное влияние фактора «генотип» ($F(1,16) = 5,5, p < 0,05$) на время социального взаимодействия с ювенильным самцом. Время взаимодействия составило $171,0 \pm 27,8$ и $247,3 \pm 20,0$ с для крыс линий Вистар и ГК соответственно.

Продемонстрировано достоверное влияние факторов «генотип» ($F(1,36) = 12,6, p < 0,01$), «предъявление партнера» ($F(2,36) = 35,9, p < 0,001$), но не их взаимодействия ($F(2,36) = 1,9, p > 0,05$) на число подходов самцов крыс к перегородке (рис. 2, б). Показатели самцов ГК при предъявлении и сексуального, и социального стимулов были достоверно выше, чем у крыс Вистар ($p < 0,05$), но не различались между собой ($p > 0,05$).

Обнаружено достоверное влияние фактора «предъявление партнера» ($F(2,36) = 3,49, p < 0,05$), но не «генотип» ($F(1,36) < 1$) или взаимодействия факторов ($F(3,36) < 1$) на уровень тестостерона в плазме крови самцов крыс (рис. 2, в). Достоверное повышение уровня тестостерона наблюдалось только у самцов Вистар при предъявлении сексуального, но не социального стимула ($p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем), в то время как у крыс ГК достоверных различий между группами не выявлено, хотя и имеется тенденция к повышению уровня тестостерона при предъявлении рецептивной самки ($p = 0,07$).

Обсуждение

Выраженность половой мотивации у мышей родительской некаталептической линии AKR была значительно ниже, чем у мышей родительской каталептической линии CBA, а у мышей ASC и AKR.CBA-D13Mit76 значение этого параметра было промежуточным. Таким образом, аллельный вариант фрагмента хромосомы 13 линии CBA, где расположен главный ген высокой предрасположенности к каталепсии, связан с высоким уровнем половой мотивации, в то время как гены-модификаторы из генома линии AKR обуславливают его снижение у мышей линий ASC и AKR.CBA-D13Mit76. Между родительскими линиями AKR и CBA, а также линиями ASC и AKR.CBA-D13Mit76 не было обнаружено генетического разнообразия по выраженности социального поведения. Это свидетельствует в пользу того, что наблюдаемая разница в выраженности половой мотивации обусловлена именно различием в проявлении сексуального, а не социального интереса.

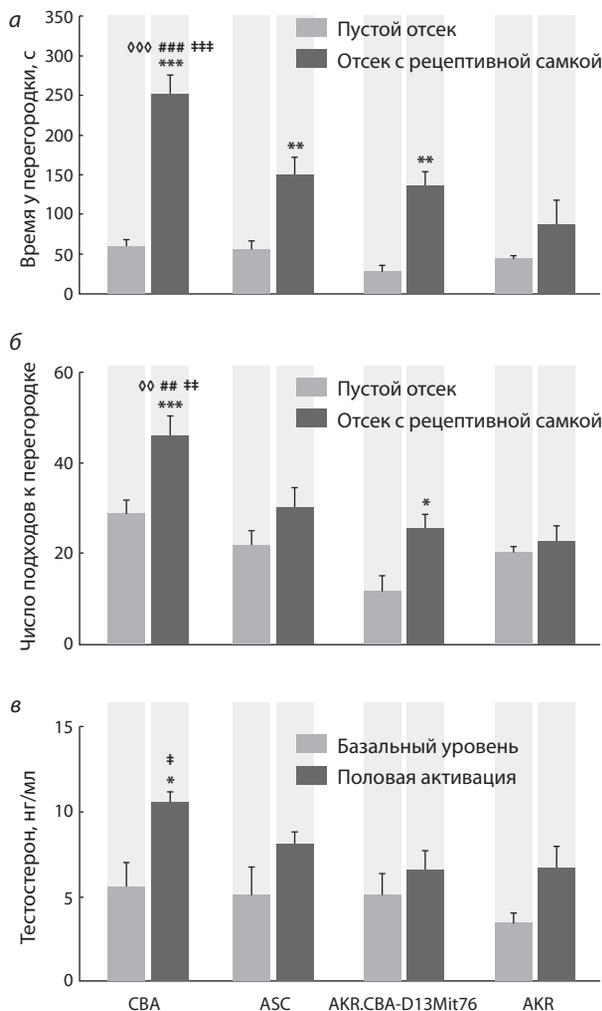


Рис. 1. Сравнение выраженности половой активации у самцов мышей линий ASC, AKR.CBA-D13Mit76 и родительских линий AKR и CBA по времени (а), проведенному у перегородки, за которой находится сексуальный партнер (рецептивная самка) (а), числу подходов к перегородке (б) и подъему уровня тестостерона (нг/мл) в плазме крови после 20 мин предъявления рецептивной самки (в).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с пустым отсеком/базальным уровнем; † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$; ††† $p < 0,001$ по сравнению с активностью/уровнем тестостерона самцов AKR при предъявлении рецептивной самки; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$ по сравнению с активностью самцов ASC при предъявлении рецептивной самки; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ по сравнению с активностью самцов AKR.CBA-D13Mit76 при предъявлении рецептивной самки.

Можно предположить следующий механизм закрепления предрасположенности к сниженной половой мотивации у мышей линии ASC в ходе селекции на каталепсию. Большим количеством экспериментально-генетических исследований было показано, что отбор по какому-либо одному признаку приводит к появлению других, так называемых коррелятивных признаков и функций. Хотя различные депрессивно-подобные характеристики распределены у мышей родительских линий случайным образом и непосредственно не ассоциируются с предрасположенностью к каталепсии, в ходе селекции на предрасположенность к каталепсии все эти «депрессивные» черты родительских линий концентрируются

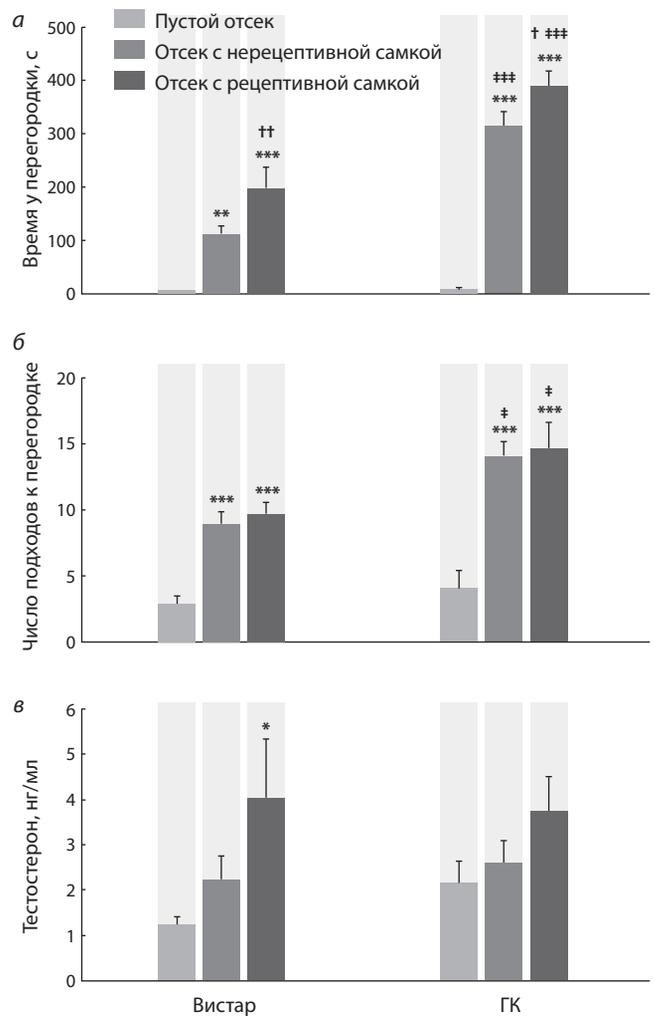


Рис. 2. Сравнение выраженности половой активации у самцов крыс ГК и Вистар по времени (а), проведенному у перегородки, за которой находится социальный или сексуальный стимул (нерецептивная или рецептивная самка) (а), числу подходов к перегородке (б) и подъему уровня тестостерона (нг/мл) в плазме крови после 20 мин предъявления соответствующего стимула (в).

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по сравнению с пустым отсеком/базальным уровнем; † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$ по сравнению с социальным стимулом; ‡ $p < 0,05$; ‡‡ $p < 0,01$; ‡‡‡ $p < 0,001$ по сравнению с активностью/уровнем тестостерона соответствующей группы самцов Вистар.

в селекционированной линии (Базовкина и др., 2005). По-видимому, выявленное в данном исследовании снижение половой мотивации у мышей линии ASC также является коррелятивным признаком наряду с другими депрессивно-подобными чертами. Снижение проявлений половой мотивации у мышей линии ASC согласуется с литературными данными о нарушениях определенных параметров полового поведения в рамках других моделей депрессивно-подобных состояний (Ferreira-Nuno et al., 2002; Gronli et al., 2005; Wang et al., 2007) и клиническими данными (Clayton, Montejo, 2006).

У крыс линии ГК в отличие от мышей линии ASC не было выявлено снижения выраженности половой

мотивации. Основным показателем половой мотивации самцов – время, проведенное у перегородки, отделяющей его от рецептивной самки. Самцы ГК провели достоверно больше времени у загородки по сравнению с самцами контрольной «нормальной» родительской линии Вистар. Реакция на социального партнера (кастрированную самку) также была более значимой у самцов крыс ГК, чем у самцов Вистар. В тесте на социальный интерес крысы ГК также характеризовались увеличением времени взаимодействия с социальным партнером (ювенильным самцом) по сравнению с крысами Вистар. Таким образом, как крысы линии ГК, так и мыши линии ASC характеризуются нарушениями половой мотивации, однако в рамках этой модели они носят другой характер (повышение выраженности половой мотивации и социального интереса). Это может быть связано с тем, что на настоящем этапе селекции в популяции крыс ГК преобладают гиперкинетические высоковозбудимые животные, поведение которых сходно с симптомами маниакального полюса биполярных расстройств, а процент животных, проявляющих каталепсию, значительно снизился (Алехина и др., 2006; Рязанова и др., 2012). Следует отметить, что гиперсексуальность является характерной чертой биполярного расстройства (Adelson, 2010).

Реакция повышения уровня тестостерона на самку представляет собой гормональный ответ на половой стимул. Уровень тестостерона в плазме крови в значительной степени зависит от интенсивности его секреции клетками Лейдига семенников, гормональная активность которых наследственно обусловлена. Ранее в таких же модельных условиях при отсутствии непосредственного контакта между самцом и самкой было показано, что эндокринный ответ семенников самцов мышей на сексуальный стимул зависит от генотипа особи и обусловлен иными механизмами, чем те, которые регулируют поведение при половой мотивации (Амстиславская, Храпова, 2002). Нам не удалось выявить взаимосвязь между предрасположенностью к каталепсии и уровнем тестостерона в плазме крови как в условиях покоя, так и на фоне половой активации. Достоверное повышение в ответ на предъявление рецептивной самки было зафиксировано у животных как с предрасположенностью к каталепсии (мыши линии СВА), так и без нее (крысы линии Вистар). В то же время у крыс линии ГК наблюдалась тенденция к повышению уровня тестостерона при предъявлении сексуального стимула, что указывает, по-видимому, на смещение пика подъема уровня гормона по времени по сравнению с крысами Вистар.

В заключение с помощью оригинальной модели половой активации самцов было проведено фенотипирование животных с наследственно обусловленной предрасположенностью к каталепсии и изучена взаимосвязь каталепсии с выраженностью половой активации. Показана взаимосвязь главного гена предрасположенности к каталепсии с выраженностью половой мотивации, но не гормональной составляющей полового возбуждения. У мышей линии ASC, предложенной как модель депрессии, выявлено снижение уровня половой мотивации, в то время как у крыс линии ГК, в которой на данном этапе селекции преобладают высоковозбудимые животные, поведение

которых по проявлениям соответствует маниакальному полюсу биполярных расстройств, наблюдается повышение выраженности половой мотивации, что соотносится с клиническими данными о гиперсексуальности при биполярных расстройствах.

Благодарности

Работа выполнена на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных (ЦГР) ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010), частично поддержана бюджетным проектом VI.53.2.4 ИЦиГ СО РАН. Авторы выражают благодарность сотрудникам ИЦиГ СО РАН д.б.н. А.В. Куликову и к.б.н. Т.А. Алехиной за сотрудничество и предоставление животных уникальных линий для экспериментов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Алехина Т.А., Петрова Г.В., Барыкина Н.Н., Прокудина О.И., Чугуй В.Ф., Сахаров Д.Г., Колпаков В.Г. Изменения нейроэндокринологической системы у крыс каталептической линии ГК. Влияние онтогенеза и числа поколений селекции. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2006;92(4):499-505.
- Амстиславская Т.Г., Гладких Д.В., Белоусова И.И., Маслова Л.Н., Колосова Н.Г. Возрастные аспекты сексуального поведения самцов крыс с различным темпом старения. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2010;60(5):552-559.
- Амстиславская Т.Г., Осипов К.В. Половая активация самцов крыс: поведение и гормональный ответ. *Бюл. СОРАМН*. 2003;3:112-114.
- Амстиславская Т.Г., Храпова М.В. Влияние генотипа на поведенческую и гормональную компоненты половой активации самцов мышей. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2002;133:548-551.
- Базовкина Д.В., Куликов А.В., Кондаурова Е.М., Попова Н.К. Селекция на предрасположенность к каталепсии усиливает депрессивно-подобное поведение у мышей. *Генетика*. 2005;41:1222-1228.
- Белоусова И.И., Гладких Д.В., Железова А.И., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Амстиславская Т.Г. Возрастные аспекты репродуктивной функции самцов крыс с обычным и ускоренным темпом старения. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2009;95(11):1258-1267.
- Колпаков В.Г., Куликов А.В., Алехина Т.А., Чугуй В.Ф., Петренко О.И., Барыкина Н.Н. Кататония или депрессия? Линия крыс ГК – генетическая животная модель психопатологии. *Генетика*. 2004;40(6):827-834.
- Рязанова М.А., Игонина Т.Н., Алехина Т.А., Прокудина О.И. Увеличение доли «нервных» животных в ходе селекции на кататонию: участие в кататонических реакциях центральных адренорецепторов. *Генетика*. 2012;48:1328-1335.
- Тихонова М.А., Отрошенко Е.А., Куликов А.В. Влияние хронического введения флуоксетина на выраженность полового мотивационного и социального поведения мышей линии ASC. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2010;96(2):163-172.
- Adelson S. Psychodynamics of hypersexuality in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry*. 2010;38:27-45.
- Amstislavskaya T.G., Popova N.K. Female-induced sexual arousal in male mice and rats: behavioral and testosterone response. *Horm. Behav.* 2004;46(5):544-550.
- Amstislavskaya T.G., Maslova L.N., Gladkikh D.V., Belousova I.I., Stefanova N.A., Kolosova N.G. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on sexually motivated behavior in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010;96(2):211-216.
- Baldwin D.S. Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2004;3(5):457-470.

- Clayton A.H., Montejo A.L. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *Clin. Psychiatry*. 2006;67:33-37.
- Ferreira-Nuno A., Overstreet D.H., Morales-Otal A., Velazquez-Moctezuma J. Masculine sexual behavior features in the Flinders sensitive and resistant line rats. *Behav. Brain Res.* 2002;128:113-119.
- Gronli J., Murison R., Fiske E., Bjorvatn B., Sorensen E., Portas C.M., Ursin R. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiol. Behav.* 2005;84(4):571-577.
- Henry C.J., Huang Y., Wynne A., Hanke M., Himler J., Bailey M.T., Sheridan J.F., Godbout P.J. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia. *J. Neuroinflamm.* 2008;5(15):1-14.
- Kulikov A.V., Kolpakov V.G., Popova N.K. The genetic cataleptic (GC) rat strain as a model of depressive disorders. *Animal Models in Biological Psychiatry*. Ed. A. Kaluev. N.Y.: Nova Sci. Publ. Inc., 2006.
- Kulikov A.V., Bazovkina D.V., Kondaurova E.M., Popova N.K. Genetic structure of hereditary catalepsy in mice. *Genes Brain Behav.* 2008;7(4):506-512.
- Pfaus J.G. Revisiting the concept of sexual motivation. *Annu. Rev. Sex Res.* 1999;10:120-156.
- Roney J.R., Lukaszewski A.W., Simmons Z.L. Rapid endocrine responses of young men to social interactions with young women. *Horm. Behav.* 2007;52(3):326-333.
- Rösing D., Klebingat K.J., Berberich H.J., Bosinski H.A., Loewit K., Beier K.M. Male sexual dysfunction: diagnosis and treatment from a sexological and interdisciplinary perspective. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009;106:821-828.
- Sanberg P.R., Bunsey M.D., Giordano M., Norman A.B. The catalepsy test: Its ups and downs. *Behav. Neurosci.* 1988;102:748-759.
- Tikhonova M.A., Yu C.H., Kolosova N.G., Gerlinskaya L.A., Maslennikova S.O., Yudina A.V., Amstislavskaya T.G., Ho Y.J. Comparison of behavioral and biochemical deficits in rats with hereditary defined or D-galactose-induced accelerated senescence: evaluating the protective effects of diosgenin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014;120:7-16.
- Wang D., Noda Y., Tsunekawa H., Zhou Y., Miyazaki M., Senzaki K., Nabeshima T. Behavioural and neurochemical features of olfactory bulbectomized rats resembling depression with comorbid anxiety. *Behav. Brain Res.* 2007;178:262-273.