

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, К. С. ЛУСАРАРЯН, Э. М. АРЗАНУՆՈՐ

К МЕТОДИКЕ ИЗУЧЕНИЯ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ МЫШЕЙ, ВЫЗВАННОГО ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ

Известно, что агрессивность, драчливость у разных видов лабораторных животных можно вызвать изоляцией, путем хирургического вмешательства, введением определенных веществ, электростимуляцией и т. д.

Теоретической предпосылкой использования реакции драчливости в качестве экспериментальной модели для изучения психотропных средств являются появившиеся в последние годы работы, свидетельствующие об изменении обмена катехоламинов и серотонина в центральной нервной системе при стрессах [3, 4, 6—10, 12].

Драка («бой») между мышами или крысами, вызванная электрическим раздражением через решетчатый пол, одна из наиболее распространенных и воспроизводимых моделей эмоционального возбуждения животных. Принцип общепринятых методов в основном сводится к следующему. Пары животных (мыши, крысы) помещаются в камеру, пол которой собран из металлических стержней, служащих электродами. Животное, становясь на соседние стержни, замыкает цепь. Через определенные промежутки времени в пол подается ток определенных параметров. Отмечается частота появления эпизодов драчливости [2, 4, 5, 8, 9, 11, 12].

Видоизменением является метод Зайдлера [1], предусматривающий предварительное повышение возбудимости животных: в течение 2—3 сек пара мышей подвергается через пол раздражению током в 20—30 в, наносимым с частотой 3—4/сек. Такое «фоновое» раздражение способствует повышению агрессивности животных. Признаком готовности к бою является характерная поза—стойка на задних лапках. Последующее кратковременное включение тока напряжением в 15 в вызывает драку между мышами.

Как в работе Я. И. Зайдлера, так и во всех отмеченных выше, для вызывания боя использовался не градированный ток, а ток определенных параметров.

Основным отличием предлагаемой нами модификации от общепринятых методов является применение градированного раздражения для вызывания «боя» между животными.

Методика Камеры для электростимуляции представляют собой пластиковые коробки с прозрачной передней стенкой. Размеры камеры: длина—11 см, ширина 5 см, высота 17 см. Решетчатый пол собран из стержней из нержавеющей стали, расположенных параллельно, на расстоянии 0,3 см друг от друга. Соседние стержни присоединены к разным полюсам. Источником электрического раздражения служил ток городской сети в 50 герц, поступающий в трансформатор, на выходах которого можно получить напряжение от 5 до 40 в. Коммутатор позволял включать как все камеры одновременно, так и каждую в отдельности. По ходу опыта ток подавался в камеры или через прерыватель (при «фоновом» раздражении) или непрерывно.

В опыт были взяты мыши обоего пола весом 25—35 г. Животные отбирались за 24 часа до опыта по способности реагировать на однократное раздражение электрическим током через решетчатый пол. Мыши, не реагирующие подпрыгиванием при раздражении током в 15 в, исключались из опыта. Отобранные животные изолировались друг от друга до следующего дня, на следующий день они попарно рассаживались по камерам (всего 9 камер).

Опыт начинался с определения возбудимости животных («пороги»). С этой целью в камеры на 1 сек последовательно подавался ток напряжением в 5, 10, 15, 20, 25 в с интервалом в 10 сек между раздражениями. Реакция мышей визуально отмечалась в баллах: слабое вздрагивание—1 балл, подпрыгивание и писк—2 балла, драка—3 балла.

После трехминутного перерыва приступали к изучению поведения животных. С этой целью на каждой третьей минуте животные подвергались «фоновому» раздражению током в 37 в, поступающим в камеры с частотой 4/сек в течение 3 сек. В результате часть животных принимала характерную позу (рис. 1). Затем на 15-ой, 30-ой и

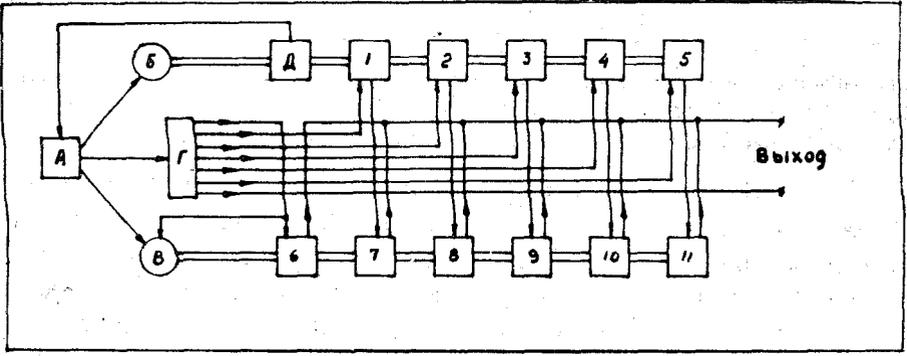


Рис. 1. Характерная поза мышей после «фоновом» раздражения током в 37 в, наносимым с частотой 4/сек в течение 3 сек. Последующее односекундное раздражение токами меньшего напряжения вызывает драку.

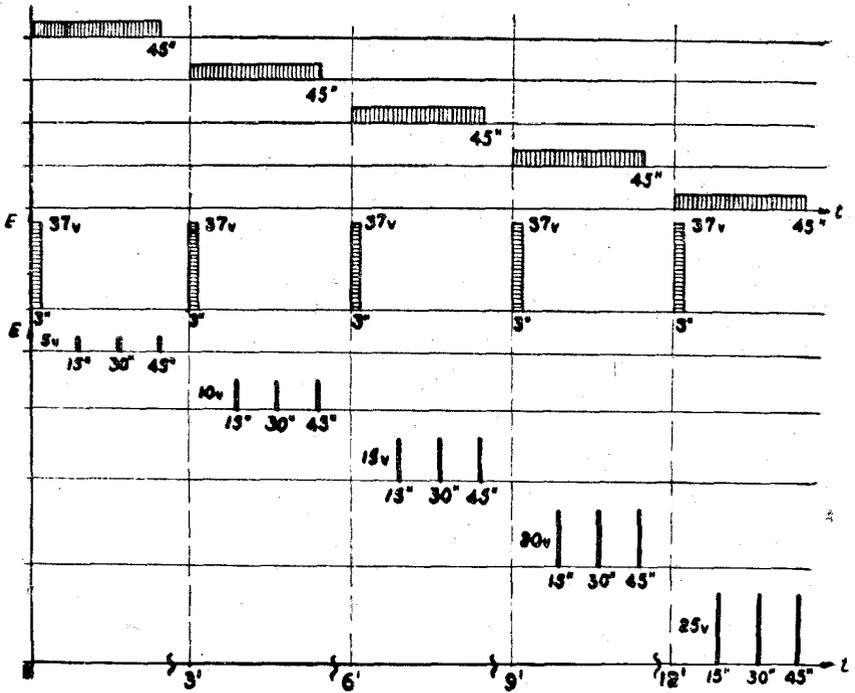
45-ой секундах в камеры непрерывно в течение 1 сек подавался ток определенного напряжения. Напряжение тока возрастало после каждого «фоновом» раздражения от 5 до 10, 15, 20 и 25 в. Отмечалось в % число драчливых пар при данной интенсивности тока.

На рис. 2 представлены принципиальная схема генератора программированного импульса (I) и временная диаграмма формирования импульсов (II).

После определения исходных порогов возбудимости и драчливости животные были разделены на 2 группы по 6—7 пар в каждой. Для оценки возможностей предлагаемой методики нами использован аминазин (коммерческий, 2,5% раствор), влияние которого на эмоциональные реакции общеизвестно. Аминазин вводился подкожно по 10 мг/кг. В контрольной группе животные получали подкожно физиологический раствор. Повторные определения порогов возбудимости и драчливости проводили спустя 1/2, 1, 3 и 5 час после введения препаратов. При оценке результатов данные, полученные в эти сроки



I



II

Рис. 2. Схема генератора программируемых импульсов (I) и временная диаграмма формирования импульсов (II). 1. А—схема «Пуска и стопа». Б—датчик времени, $t=45$ сек. В—датчик времени, $t=1$ сек и $t=0,25$ сек. Г—источник напряжений, $E_1=37$ v, $E_2=5$ v, $E_3=10$ v, $E_4=15$ v, $E_5=20$ v, $E_6=25$ v. Д—датчик автоматического «стопа» после окончания цикла импульсов. 1—5—контакты с разрешающим временем: 1— t раз= $0 \div 45''$; 2— t раз= $3' \div 3'45''$; 3— t раз= $6' \div 6'45''$; 4— t раз= $9' \div 9'45''$; 5— t раз= $12' \div 12'45''$. 6—прерыватель $f=4$ импульса в сек. $E_1=37$ v. 7—11—контакты с разрешающим временем: 7— $E_2=5$ v, 8— $E_3=10$ v, 9— $E_4=15$ v, 10— $E_5=20$ v, 11— $E_6=25$ v, $t=1$ сек во всех случаях.

(прерывистые линии на рис. 3), сравнивались с данными, полученными до введения препарата (сплошные линии на рис. 3) у этих же животных. Изменения возбудимости в подопытной группе сопоставлялись также с изменениями в контрольной.

Результаты исследований. При определении порогов возбудимости, как видно из рис. 3а, в контрольной группе мышей через $1/2$, 1, 3 и 5 часов после инъекции физиологического раствора наблюдается некоторое повышение чувствительности животных к электрическому раздражению: мыши реагируют на токи меньшего напряжения, чем до инъекции. Кривые «порогов» возбудимости слегка сдвигаются влево и вверх (прерывистые линии, рис. 3а).

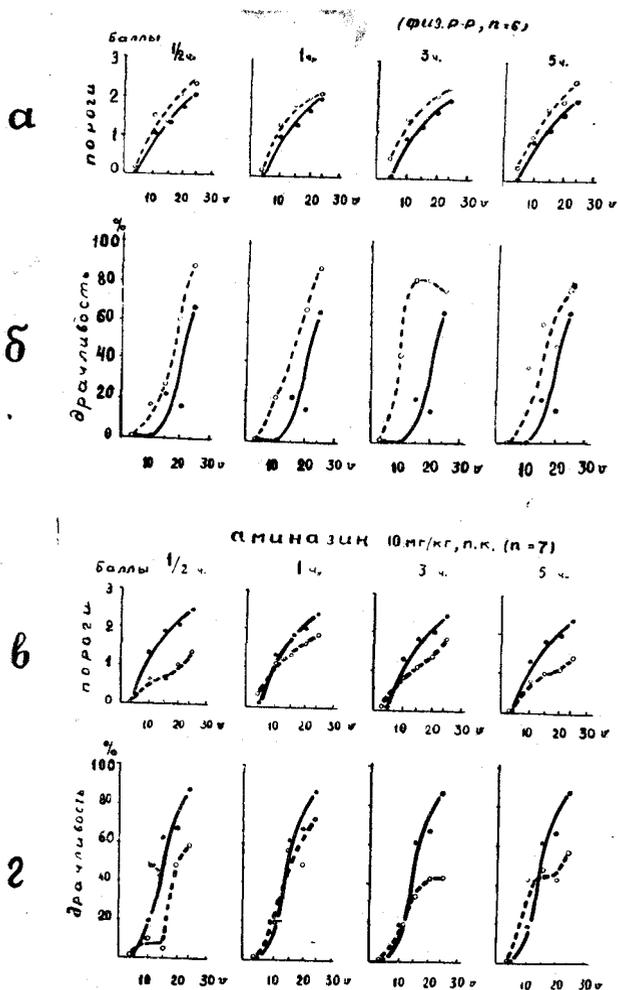


Рис. 3. Изменение чувствительности и агрессивности мышей после введения физиологического раствора (а, б) и после аминазина (в, г). По горизонтали напряжение электрического тока, подаваемого в камеры; «а» и «в»—по вертикали величина «порогов» в баллах, высчитанная делением суммы баллов на число пар; «б» и «г»—по вертикали в % число пар мышей, у которых наблюдалась драка. Сплошная линия—реакция животных до введения испытуемого вещества, прерывистая—в разные сроки после его введения.

Как видно из рис. 3б, у этих же животных драка при повторных раздражениях наблюдается при меньших напряжениях тока и чаще, чем в начале опыта (до физиологического раствора). Кривая «драчливости» сдвигается влево и вверх, что свидетельствует о повышении агрессивности, особенно через 3 часа от начала опыта.

Итак, в контрольной группе по ходу опыта наблюдалось повышение возбудимости и агрессивности.

Как видно из рис. 3в, мыши, получившие аминазин уже через $\frac{1}{2}$ часа на электрическое раздражение реагируют слабо. Даже раздражение в 25 в вызывает реакцию, не превышающую в среднем 1,5 балла. Пониженная чувствительность сохраняется более 5 час., кривая порогов как через $\frac{1}{2}$ часа, так и 1, 3 и 5 час. сдвинута вниз и вправо (в сторону сильных раздражений).

У этих же животных драка наблюдается реже и при раздражении токами большего напряжения, чем до введения аминазина. Кривая «драчливости» сдвигается вправо и вниз, что особенно заметно через 3 и 5 час. после введения препарата (рис. 3г).

Таким образом, аминазин отчетливо понижает чувствительность мышей к электростимуляции и подавляет их агрессивность. Угнетающее действие аминазина особенно наглядно при сопоставлении изменений, наблюдаемых после введения препарата, с изменениями в контрольной группе (рис. 3а, б и 3в, г).

Обсуждение результатов. Разработанная нами методика, в отличие от методов, описанных ранее, на наш взгляд, имеет принципиальные отличия и преимущества. Во-первых, предлагаемая модификация предусматривает определение чувствительности мышей к электрическому току разного напряжения в течение всего опыта (определение «порогов»), что позволяет контролировать изменения рефлекторной реакции до определения агрессивности животных. Во-вторых, для вызывания драки используется ток возрастающего напряжения, т. е. применяется градуированное раздражение от 5 в до 25 в. Такой диапазон раздражений позволяет уловить малейшие сдвиги агрессивности как в сторону усиления, так и ослабления.

Как уже было сказано, в контрольной группе по ходу опыта наблюдалось постепенное повышение чувствительности мышей к току и усиление агрессивности, особенно заметное через 3 и 5 час., что едва ли обусловлено самой инъекцией или действием физиологического раствора. Скорее всего в данном случае мы имеем дело с явлениями суммации. Не исключено, что в другой популяции животных это усиление реакции на электрическое раздражение будет менее выраженным.

Аминазин, типичный нейролептик, в наших опытах вызывает отчетливое понижение чувствительности животных к току и угнетает их агрессивность. Эти наблюдения не противоречат литературным данным [2, 5, 8, 11].

Итак, предложенная методика предусматривает использование градуированного раздражения как для определения сохранности чувстви-

тельности животных к току, так и для определения степени их агрессивности. Такая модификация, по-видимому, окажется особенно целесообразной для определения сдвигов при введении препаратов в небольших дозировках. Методика может использоваться при изучении веществ как угнетающего, так и возбуждающего действия.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 21.V 1970 г.

Ռ. Ռ. ՍԱՅՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Կ. Ս. ԼՈՒՍԱՐԱՐՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆԻ

ԷԼԵԿՏՐԱԳՐԳՈՒՄԱՆ Ի ՊԵՏԱՍԽԱՆ ՄԿՆԵՐԻ ԱԳՐԵՍԻՎ ՎԱՐՔԱԳԻԾԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՄԱՆ ՄԵԹՈԴԻ ՇՈՒՐՁԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ի պատասխան էլեկտրական գրգռման կենդանիների ագրեսիվ վարքագիծը հանդիսանում է պսիխոտրոպ նյութերի ուսումնասիրման հանրահայտ մոդել: Առաջարկվում է մեթոդի նոր տարբերակ, որը հայտնի մեթոդների համեմատությամբ ունի հետևյալ առավելությունները. 1) կենդանիների գրգռականությունը որոշվում է ամբողջ փորձի ընթացքում, և 2) ագրեսիվ վարքագիծը, որ առավել կարևոր է, խթանվում է աստիճանաբար աճող էլեկտրական հոսանքի միջոցով: Այս ձևափոխումը հնարավորություն է տալիս ուսումնասիրել դեղանյութերի ավելի փոքր քանակների ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зайдлер Я. И. Фармакология и токсикология, 23, 3, 272—273, 1960.
2. Chen G., Bohner B., Bratton A. C. Arch. int. Pharmacodyn. 142, 1—2, 30—34, 1963.
3. Bliss E. L., Zwanziger J. J. Psychiat. Res., 4, 189—198, 1966.
4. Bliss E. L., Aillon J., Zwanziger J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 164, 1, 122—134, 1968.
5. Brunaud M., Siou G. In „Neuro-Psychopharmacology“, Ed. P. B. Bradley, P. Deniker, C. Radouco-Thomas. Amsterdam, pp. 282, 1959.
6. Goldberg M. E., Salama A. I. Biochem. Pharmac. 18, 2, 532—534, 1969.
7. Levi R., Maynert E. W. Biochem. Pharmac. 13, 4, 615—621, 1964.
8. Maynert E. W., Levi R. J. Pharmacol. Exp. Ther. 143, 1, 90—95, 1964.
9. Moore K. E., Lariotiere E. W. Biochem. Pharmac. 13, 7, 1098, 1964.
10. Schaeppryver de A., Preziosi P., Scapagnini U. Br., J. Pharmac. Chemother., 35, 3, 460—467, 1969.
11. Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A., Cook L., Mattis P. A., Fellows E. J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 1, 28—34, 1959.
12. Thierry A. M., Javoy F., Glowinski J., Kety S. S. J. Pharmacol. Exp. Ther. 163, 1, 163—171, 1968.