



Биолог. журн. Армении, 3 (69), 2017

## РАЗЛИЧИЯ В ПОВЕДЕНИИ МЫШЕЙ И КРЫС В УСЛОВИЯХ СВОБОДНОГО ВЫБОРА НОВИЗНЫ

Г.Т. САРКИСОВ, Н.Э. АКОПЯН, Л.М. КАРАПЕТЯН, А.М. МАНУКЯН

Научный центр зоологии и гидроэкологии НАН РА  
лаборатория физиологии поведения животных  
*sarkgagik@graffiti.net*

Изучали различия в поведении нелинейных мышей и крыс в условиях свободного выбора новизны.

Показано, что лабораторные мыши по ряду показателей исследовательской активности (продолжительность пребывания в светлом отсеке, количество вертикальных стоек climbing и их длительность, число заходов в центр светлого отсека, продолжительность пребывания в центре) достоверно превосходят крыс. При этом установлено, что в условиях используемой модели исследовательского поведения крысы превосходят мышей по показателям rearing и grooming.

*Мыши – крысы – межвидовые различия – исследовательское поведение*

Ուսումնասիրվել են ոչ գծային մկների և առնետների վարքագծի տարբերությունները նորության ազատ ընտրության պայմաններում:

Ցույց է տրված, որ լաբորատոր մկները հետազոտական վարքագծի մի շարք ցուցանիշներով (լուսավոր բաժանմունքում գտնվելու տևողություն, climbing ուղղահայաց դիրքերի քանակություն և տևողություն, լուսավոր բաժանմունքի կենտրոն մուտք գործելու քանակություն, կենտրոնում գտնվելու տևողություն) զգալի գերազանցում են առնետներին: Ընդ որում բացահայտված է, որ հետազոտական վարքագծի կիրառվող մոդելի պայմաններում մկները զիջում են առնետներին rearing և grooming ցուցանիշներով:

*Մկներ – առնետներ – միջտեսակային տարբերություններ – հետազոտական վարքագիծ*

Differences in the behavior of non-linear mice and rats in conditions of free choice of novelty were studied.

It is shown that laboratory mice on a number of indicators of research activity (duration of stay in the bright compartment; number and duration of vertical climbing racks number of visits in the center of the light compartment; length of stay in the centre) were significantly superior to rats. It was found that in the conditions used in the model of the exploratory behavior, rats are superior to mice in terms of rearing and grooming.

*Mice – rats – inter specific differences – exploratory behavior*

В последние годы возрос интерес к изучению поведенческих различий между двумя традиционными объектами лабораторных исследований – мышами и крысами. В ряде исследований установлено преимущество крыс в сравнении с мышами в пространственном и двигательном научении, в половом и социальном пове-

дении, тем не менее отмечается преимущество мышей в количестве исследовательских реакций [2, 8, 9, 11-13,18].

В целом общий итог этих исследований образно отражен в названии одной из работ: “Mice are not little rats” [11].

В арсенале методов изучения поведения лабораторных грызунов (мыши, крысы) заметное место занимают тесты, ориентированные на естественное поведение животных в незнакомой среде и позволяющие оценить их исследовательские и защитные реакции. Обычно поведение животных в этих тестах рассматривается как спонтанное поведение в условиях умеренного стресса. К традиционным поведенческим моделям данного типа относятся: “открытое поле”, “норковая камера”, “крестообразный приподнятый лабиринт”, “СУОК-тест”, “темно-светлая камера” [1, 4, 5, 10]. Они широко используются в современной психофармакологии при решении задач скрининга лекарственных препаратов. Кроме этого, данные тесты могут быть использованы для оценки типологических, половых и межвидовых различий в поведении животных. Последний круг задач представляется в настоящее время достаточно актуальным.

Все указанные традиционные тесты предполагают схему исследования по принципу “навязанной” новизны – животное непосредственно помещается в незнакомую обстановку.

Схема проведения опытов в наших исследованиях предполагает, что объект исследования – крыса или мышь предварительно помещается в комфортный для норных животных затемненный отсек. После периода адаптации открывается доступ в открытое пространство и имеется возможность тестировать степень конфликта между потребностью животного в получении новой информации (выход из экологически предпочитаемого темного замкнутого укрытия в “открытое поле”) и потребностью “самосохранения”, которое инициирует оценку новой ситуации с точки зрения потенциальной опасности для организма (реакция тревоги).

Таким образом, настоящие исследования посвящены изучению межвидовых различий в поведении мышей и крыс в условиях, приближенных к тем, которые характерны при взаимодействии животного с новизной в естественной среде обитания.

**Материал и методика.** Эксперименты выполнены на 35 нелинейных половозрелых белых крысах обоих полов массой 120-160 г и 34 нелинейных половозрелых белых мышах обоих полов массой 20-22 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при фиксированном (12 ч.) световом режиме в однополах группах по 4 особи в клетках размером 50×30×15 см. Воду и корм животные получали без ограничений. Тестирование поведения проводилось в дневное время в промежутке между 12:00 – 15:00 часами.

Предлагаемая экспериментальная модель исследовательского поведения (ЭМИП) представляет из себя гибридный вариант “темно-светлой камеры” и “открытого поля” (рис. 1) [6].

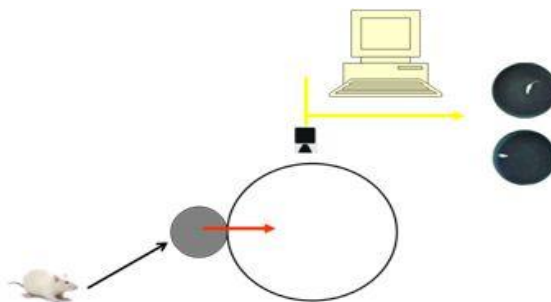


Рис. 1. Общая схема исследования

Установка представляет собой круглую арену – светлый отсек диаметром 80 см, высотой стенок 45 см и малый круглый темный отсек, снабженный плотно подогнанной открывающейся наверх крышкой. Отсеки сообщаются между собой через отверстие в перегородке, которая имеет выдвижную вертикальную дверцу. Установка располагается на высоте 90 см над уровнем пола. Над ареной установлена аналоговая видеокамера, фиксирующая поведение животного. Аналоговый сигнал, полученный от камеры с помощью TV-тюнера, преобразуется в цифровой и сохраняется в виде видеофайла на жёстком диске.

Животное помещается в малый отсек камеры, после чего он закрывается сверху крышкой. При этом дверца в перегородке между отсеками была плотно закрыта. В полной темноте животное адаптируется к темному отсеку. Привыкание длится 300 с. Далее дверца в перегородке открывается и последующее наблюдение за поведением животного длится до 300 с.

Заметим, что установка предполагает возможность ее использования как тест "открытое поле" (ситуация "навязанной" новизны) – животное сразу же помещается в центр большого, светлого отсека при закрытой дверце в перегородке между отсеками.

Эксперименты проводятся в условиях естественного освещения.

После каждого животного установка тщательно промывается водой и высушивается.

В ходе наших экспериментов автоматически и методом клавишного ввода регистрируется комплекс следующих поведенческих показателей:

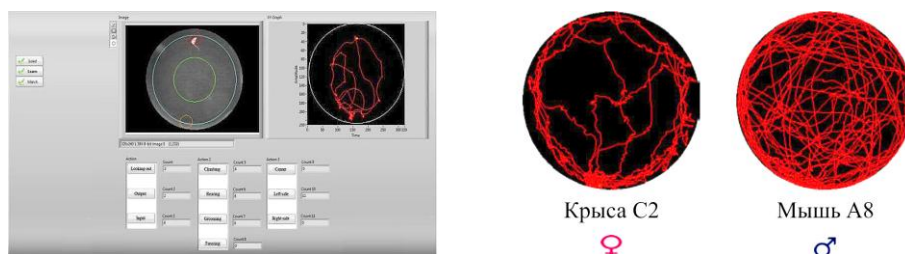
I. Показатели, регистрируемые методом ручного ввода: число и продолжительность выглядываний из стартового отсека ("укрытия"); латентный период первого выглядывания; число выходов в открытое поле; латентный период первого выхода в открытое поле из стартового отсека; число возвратов в "укрытие"; латентный период первого возврата; число заходов в центр поля; число и продолжительность вертикальных стоек с упором на борт арены (climbing); число и продолжительность вертикальных стоек в воздухе (rearing); продолжительность левосторонних перемещений; продолжительность правосторонних перемещений; число и продолжительность актов умыывания (grooming); число и продолжительность неподвижного состояния или замирания (freezing).

II. Показатели, регистрируемые автоматически: суммарное время нахождения в светлом отсеке; суммарное время нахождения в центре поля и на периферии (центр поля рассматривается как круг радиусом, равным половине радиуса всего открытого поля); пройденный путь за фиксированное время в динамике; скорость движения и ускорение движения.

Таким образом, все опыты сохраняются в виде видеофайлов, дающих возможность неоднократного просмотра полученного экспериментального материала.

Для последующей обработки и анализа полученных данных нами была использована технология "машинное зрение", которая в общем случае включает цифровые устройства ввода/вывода, компьютерные системы, предназначенные для интерпретации визуальной информации, а также практического использования результатов этой интерпретации. Заметим, что эта технология является неотъемлемой частью современных систем искусственного интеллекта.

Для изучения поведенческих реакций животных с применением "машинного зрения" применительно к описанной установке была разработана программа BehaviorVision AM (рис.2) с использованием программного продукта компании National Instruments (NI) Lab VIEW and NI Vision [www.ni.com].

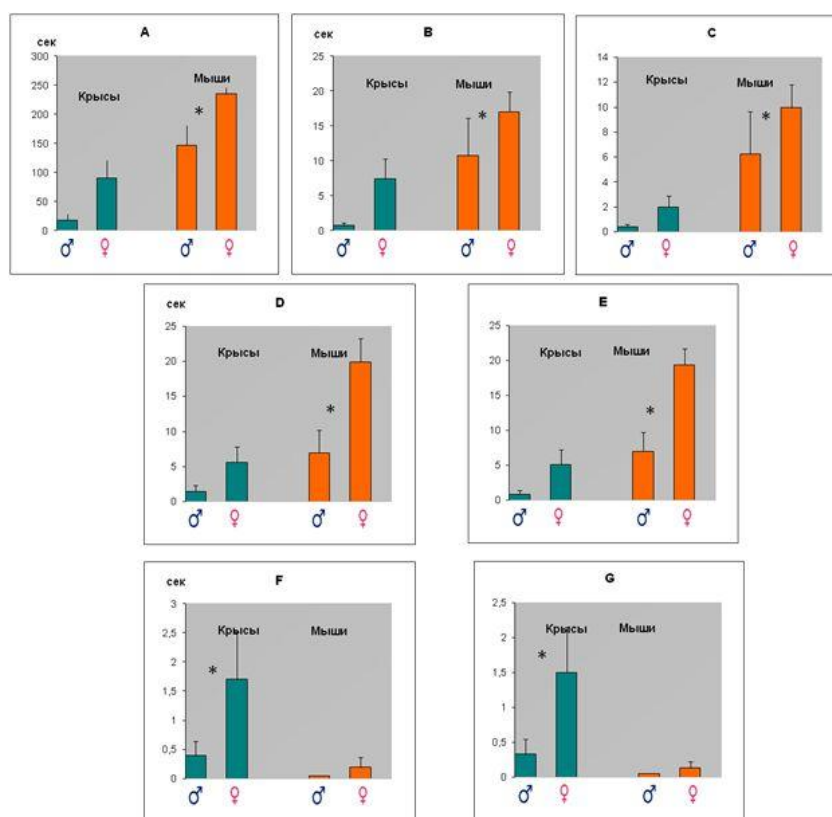


**Рис. 2.** Главное окно программы BehaviorVision AM и пример визуализации треков крысы и мыши в условиях ЭМИП с использованием этой программы.

Полученный экспериментальный материал поведенческих данных обрабатывали с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. При статистическом анализе результатов значения параметров поведения использовали две группы (самцы и самки), где показатели самок нормировали к показателям самцов, что представлено в виде соответствующих графиков. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Работа с животными проводилась в соответствии с правилами “Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах” (Директива 2010/63/EU).

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов экспериментов, проведенных в условиях ЭМИП, выявил определенные различия в поведении крыс и мышей. Обнаружено, что лабораторные мыши по ряду ключевых показателей исследовательской активности заметно превосходят крыс (рис. 3 А, В, С).



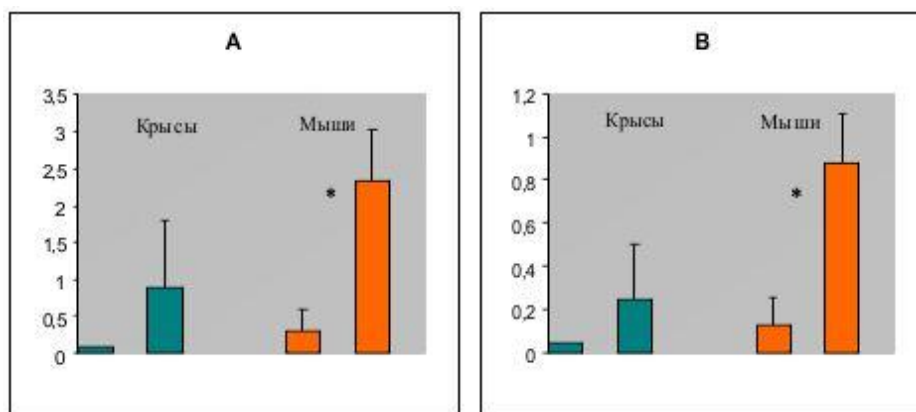
**Рис. 3.** Основные показатели исследовательских реакций в ЭМИП у крыс и мышей. А – время пребывания в светлом отсеке; В – длительность пребывания в центре светлого отсека; С – число заходов в центр. D – длительность стоек climbing; E – количество стоек climbing; F - длительность стоек rearing; G - количество стоек rearing; \* -  $p < 0,05$ .

В наших опытах вертикальная активность животных в зависимости от типа стоек (climbing или rearing) по-разному проявлялась у мышей и крыс. (рис 3. D, E, F, G). Заметим, что стойки climbing характеризуют ориентировочно-исследовательские реакции, связанные с состоянием тревожности, тогда как rearing – спокойное поведение. Так, стрессорные воздействия на животных перед тестированием усиливают

стойки climbing, тогда как анксиолитики (диазепам, флесиноксан и т.д.) снижают их число [15-17]. Под влиянием глутаминовой кислоты (анксиолитик) у крыс уменьшается число стоек climbing, одновременно увеличивается количество стоек без опоры на борт (rearing) [7].

Выявлено, что вертикальная активность типа climbing менее выражена у крыс по сравнению с мышами (рис. 3. D, E). В то же время число стоек без опоры на борт установки – rearing менее выражено у мышей по сравнению с крысами (рис. 3. F, G). В отношении поведенческого показателя rearing сходные эффекты у крыс и мышей наблюдались в условиях СУОК-теста (СТ) [2, 14].

Следует заметить, что характер различий в организации поведения крыс и мышей во многом определяется конструктивными особенностями экспериментальной установки. Например, в уже упомянутой поведенческой модели тревоги – СУОК-тест (СТ), которая является в общем случае гибридом четырех наиболее популярных тестов – открытого поля, крестообразного приподнятого лабиринта, черно-белой камеры, ротарода в силу конструктивных особенностей невозможно оценить вертикальную активность типа climbing, впрочем как и пространственно-моторную асимметрию перемещения. Однако в условиях СТ было установлено, что смещенная активность – груминг – менее выражена в поведении мышей, чем крыс [2]. В наших же исследованиях при тестировании животных в условиях ЭМИП наблюдалась иная картина. Имели место слабые проявления груминга, в отдельных случаях смещенная активность у мышей превосходила таковую у крыс как по длительности, так и по количеству актов (рис. 4).



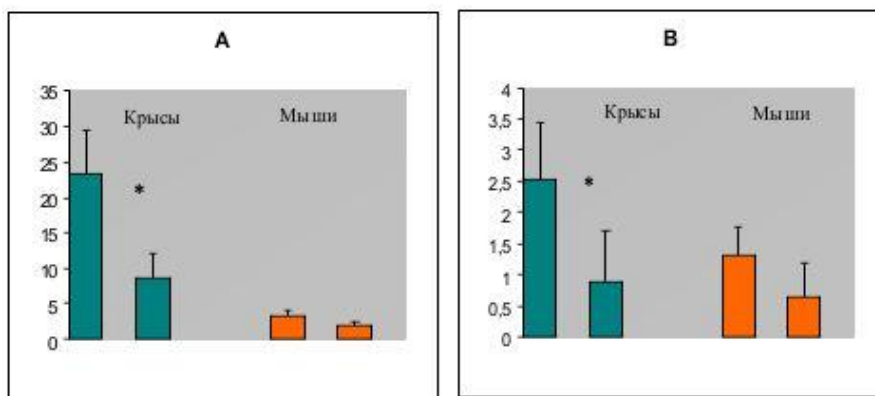
**Рис. 4.** Проявление груминга у крыс и мышей в условиях ЭМИП. А – суммарная длительность груминга (сек); В – количество актов груминга. \* -  $p < 0,05$ .

Учитывая, что груминг традиционно рассматривается как маркер стресса, можно думать, что ситуация “навязанной” новизны (тест СТ) является более стрессогенной для животных, чем ситуация, при которой у них есть выбор – исследовать новое или нет (ЭМИП).

Действительно, сходные с СТ различия в отношении груминга были обнаружены нами только при тестировании животных в условиях “навязанной” новизны (“открытое поле”) (рис. 5).

Как видно из рис. 5, крысы превосходят мышей как по числу актов груминга, так и по его длительности ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, следует учесть, что существенную часть периода тестирования в ЭМИП животное пребывает в замкнутом темном отсеке, и его поведенческие эффекты (прежде всего груминг) невозможны для визуальной регистрации. В этой связи следует заметить, что груминг грызунов может активироваться не только при стрессе, но и в комфортных условиях, при действии appetentного стимула, а также по мере габитуации [1].



**Рис. 5.** Проявление груминга у крыс и мышей в условиях “открытого поля” (ситуация “навязанной новизны”). А – суммарная длительность груминга (сек); В – количество актов груминга. \* -  $p < 0,05$ .

Таким образом, результаты, представленные в настоящей работе, позволяют считать, что используемый тест (ЭМИП) достаточно эффективен при анализе поведенческих различий лабораторных грызунов. Анализ межвидовых различий в поведении мышей и крыс выявил, что лабораторные мыши по наиболее ключевым показателям исследовательской активности (продолжительность пребывания в светлом отсеке; количество вертикальных стоек climbing и их длительность; число заходов в центр светлого отсека; продолжительность пребывания в центре) достоверно превосходят крыс. При этом установлено, что в условиях используемого теста крысы превосходят мышей по показателям rearing и груминга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза. Нейроэтология и нейрогенетика поведения. 1, 34-56, 2006.
2. Калуев А.В., Туохимаа П. Суок-тест – новая поведенческая модель тревоги. Нейронауки. 1, с. 17-23, 2005.
3. Калуев А.В. Поведенческая микроструктура аутогруминга как высокочувствительный маркер стресса. Neuroscience.ru (<http://www.neuroscience.ru/archive/index.php/t-255.html?s=e8f2356312c98b1eff2137ee6c12d3d6>). 2004.
4. Саркисов Г.Т., Саркисян Ж.С., Коваль И.Н., Карапетян Л.М., Мадатова И.Р. Индивидуальные особенности поведения крыс в “открытом поле” и радиально-симметричном лабиринте. Биолог. журн. Армении. 59, 1-2, 18-21, 2007.
5. Саркисов Г.Т., Саркисян Р.Ш., Карапетян Л.М., Акопян Н.Э., Саркисян Ж.С., Мадатова И.Р. Индивидуальные особенности поведения мышей в тесте “черно-белая камера”. Биолог. журн. Армении. 62, 1, 23-29, 2010.

6. Саркисов Г.Т., Саркисян Р.Ш., Манукян А.М., Карапетян Л.М., Акопян Н.Э. Исследование индивидуальных различий у животных с помощью видеотрекинга поведения. Тр. межд. конф. "Физиологические механизмы регуляции деятельности организма", 10-13 октября 2012, Ереван, с. 280-283, 2012.
7. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Чернышева Ю.В., Меркушенкова О.В. Сравнение нейротропных эффектов L-глутаминовой кислоты и ее нового производного гидрохлорида В-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, Глутарона). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 156, 12, с.745-748, 2013.
8. Crawley J.N., Paylor R. A proposed test battery and constellations of specific behavioral paradigms o investigata the behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice. Horm. Bhav. 31. p. 197-211, 1997.
9. Crawley J.N. Behavioural phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory fuctions, motor abilities, and specific behavioural tests. Brain Res. 835, p. 18-26, 1999.
10. File S.E. Factors controlling measures of anxiety and responces to novelty in the mouse. Behav. Brain Res.125, 151-157, 2001.
11. Frick K.M., Stillner E.T., Berger-Sweeney J. Mice are not little rats: species differences in a one-day water maze task. Neuroreport. 11. P. 3461-3465, 2000.
12. Gharbawie O.A., Whishaw P.A., Whishaw I.Q. The topography of three-dimensional exploration: a new quantification of vertical and horizontal exploration, postural support, and exploratory bouts in the cylinder test. Behav. Brain Res. 151, p. 125-135, 2004.
13. Jaramillo S., Zador A.M. Mice and rats achieve similar levels of performance in an adaptive decision-making task. Front. Syst. Neurosci. 8,173, 2014.
14. Kalueff A.V., Tuohimaa P. The Suok ("rope walking") murine test of anxiety. Brain Res. Protocols, 14, 87-99, 2005.
15. Rorgers R.J., Shepherd J.K. Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus maze and light/dark tests of anxiety in mice. Psychopharmacol. 113, p. 237-242, 1993.
16. Rodgers R.J., Cole J.C. The elevated plus-maze: pharmacology, methoidology and ethology: In: Ethology and Pharmacology, Eds Cooper S.J., Hendrie C.A, John Willey and Sons, Chichester. p. 9-44, 1994.
17. Rodgers R.J., Johnson N.J.T., Cole J.C., Dewar C.V. Plus-maze retest profile in mice: im-  
portance of initial stages of trail 1 and response to post-trial cholinergic receptor blockage. Pharmacol. Biochem. Behav. 54, 1, p. 41-50, 1996.
18. Whishaw I.Q., Metz G.A., Kolb B., Pellis S.M. Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal. Dev. Psychobiol. 39, p. 151-170, 2001.

Поступила 15.05.2017