

Влияние перманентной гипердофаминергии на целенаправленное поведение у крыс

Илья Суханов¹ , Артем А. Савченко , Алексей И. Борисов

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

Приглашенный доклад

ilia.sukhanov@gmail.com

Нарушения целенаправленного поведения – транзиторный феномен, сопровождающий множество различных нейropsychических расстройств. Несмотря на клиническую важность на сегодняшний день не существует одобренных фармакологических способов коррекции нарушений такого рода. Одной из причин сложившейся ситуации является то, что патофизиологические механизмы, в частности, нейромедиаторные, лежащие в основе дезорганизации целенаправленного поведения, остаются изученными недостаточно.

Цель исследования – изучение особенностей паттернов целенаправленного поведения у крыс в фармакологических и генетических моделях гипердофаминергии.

Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс. В качестве генетической модели гипердофаминергии использовали крыс, нокаутных по гену дофаминавого транспортера (DAT), белка, контролирующего обратный захват данного медиатора из синаптической щели. Для создания фармакологических моделей гипердофаминергии использовали ряд веществ, ингибирующих DAT, ваноксерин, CE-123, фонтурacetам etc. Все эксперименты проводили в 10 оперантных камерах для крыс, оборудованных кормушкой и педалью. Крыс, массу которых придерживали на уровне примерно 85-90% от исходной, обучали реакции нажатия на педаль за получение пищевого подкрепления. Целенаправленное поведение животных оценивали в

оперантном режиме «Возрастающее соотношение 3», при котором для получения каждого последующего подкрепления крысе было необходимо совершить на 3 оперантных реакции больше, чем для предыдущего. Для анализа использовали число подкреплений, полученных за 120-минутную сессию, а также локальную частоту оперантной реакции, то есть частоту нажатия на педаль для получения каждого из подкреплений.

Показано, что в обычных условиях частота нажатия на педаль уменьшается по мере увеличения нагрузки. Выключение ДАТ у генетически модифицированных крыс, а также действие высоких доз типичного ингибитора ДАТ приводит к существенной дезорганизации целенаправленного поведения у крыс: увеличение сложности задания сопровождается увеличением частоты нажатия на педаль. При этом введение атипичных ингибиторов ДАТ, ваноксерина, SE-123, приводит к увеличению частоты нажатия, но не сопровождается такого дезорганизацией паттернов ответа. Вероятно, обнаруженные различия между типичными и атипичными ингибиторами ДАТ определяются степенью увеличения уровня синаптического дофамина. Необходимы дальнейшие эксперименты, чтобы определить влияние других регулирующих белков дофаминовой нейротрансмиссии.