

## ЭТОСУКСИМИД ПОВЫШАЕТ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ МОТИВАЦИЮ И УЛУЧШАЕТ ЭПИЗОДИЧЕСКУЮ ПАМЯТЬ В ТЕСТЕ РАСПОЗНАВАНИЯ НОВОГО ОБЪЕКТА У КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АБСАНС-ЭПИЛЕПСИЕЙ

© 2020 г. Е. А. Федосова<sup>1</sup>, \*, А. Б. Шацкова<sup>1</sup>, К. Ю. Саркисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

\*E-mail: [ekaterina5fedosova@rambler.ru](mailto:ekaterina5fedosova@rambler.ru)

Поступила в редакцию 03.02.2020 г.

После доработки 24.03.2020 г.

Принята к публикации 30.05.2020 г.

В настоящей работе у крыс линий WAG/Rij и Wistar в возрасте 2 и 6 мес. исследовали эпизодическую память в тесте распознавания нового объекта. С целью подавления симптомов абсанс-эпилепсии и коморбидной депрессии крысам линии WAG/Rij в возрасте 6 мес. вводили этосуксимид (300 мг/кг, 14 дней, в/б). Тест распознавания нового объекта состоял из следующих фаз: фазы адаптации, фазы ознакомления (два одинаковых объекта), тестовой фазы 1 (знакомый и незнакомый объект 1) и тестовой фазы 2 (знакомый и незнакомый объект 2). Во время адаптационной фазы регистрировали исследовательскую активность (число стоек и выходов в центр поля). Тестирование эпизодической памяти проводили через 1 ч (тестовая фаза 1) и через 24 ч (тестовая фаза 2) после фазы ознакомления. Эпизодическую память оценивали по индексу распознавания нового объекта. Установлено, что у крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 мес. индекс распознавания нового объекта значимо не отличался, а в возрасте 6 мес. был значимо меньше аналогичного показателя у крыс Wistar. Крысы линии WAG/Rij проявляли пониженную исследовательскую мотивацию по сравнению с крысами Wistar только в возрасте 6 месяцев. Обнаружена положительная корреляция между индексом распознавания нового объекта и показателями исследовательской мотивации (числом стоек без опоры и числом выходов в центр поля). Этосуксимид подавлял пик-волновую активность, повышал исследовательскую мотивацию и улучшал эпизодическую память у крыс линии WAG/Rij. Результаты свидетельствуют о том, что нарушения эпизодической памяти в тесте распознавания нового объекта у крыс линии WAG/Rij могут быть следствием пониженной исследовательской мотивации как одного из симптомов депрессии, коморбидной абсанс-эпилепсии.

*Ключевые слова:* абсанс-эпилепсия, коморбидная депрессия, исследовательская мотивация, распознавание нового объекта, эпизодическая память, крысы линии WAG/Rij

DOI: 10.31857/S0869813920080051

Одной из актуальных проблем эпилептологии является исследование коморбидных психических расстройств. Ангедония, тревога, проблемы со сном и изменения аппетита отмечались у 71% пациентов с эпилепсией [1]. Самое распространенное коморбидное психиатрическое заболевание при конвульсивной эпилепсии — депрессия [1], которая снижает качество жизни пациентов в большей степени, чем сама эпилепсия [2, 3].

Для исследований различных форм конвульсивной и неконвульсивной эпилепсии широко используются экспериментальные модели эпилепсии, большинство из которых демонстрирует поведенческие нарушения, характерные для пациентов с эпилепсией [4]. Так, на моделях височной эпилепсии, воспроизводимых с помощью амигдалярного киндлинга и пилокарпина [5, 6], было показано, что формирование хронических конвульсивных судорожных припадков сопровождается возникновением коморбидных депрессивно-подобных поведенческих нарушений.

Абсанс-эпилепсию – неконвульсивную форму эпилепсии долгое время считали лишенной коморбидных расстройств [7]. Однако впоследствии было обнаружено, что у крыс линии WAG/Rij, генетической модели абсанс-эпилепсии, наблюдается хроническая умеренно выраженная депрессия (дистимия), коморбидная абсанс-эпилепсии [8–10]. Поведенческие симптомы коморбидной депрессии обнаружены также у другой генетической модели абсанс-эпилепсии – у крыс линии GAERS [11].

Первые одиночные пик-волновые разряды (ПВП) у крыс линии WAG/Rij появляются примерно в возрасте 2–3 мес., а к 5–6-месячному возрасту число и длительность ПВП увеличиваются [12, 13]. По мере усиления пик-волновой активности у этих животных формируется ярко выраженное депрессивно-подобное поведение [14, 15], о котором свидетельствуют такие особенности поведения, как пониженное предпочтение сахарозы в тесте потребления сахарозы (ангедония) и повышенный уровень иммобильности в тесте вынужденного плавания (поведенческое отчаяние). Различий между крысами линий WAG/Rij и Wistar в уровне тревожности не обнаружено в тестах свето-темнового выбора, социального взаимодействия и приподнятого крестообразного лабиринта [8]. Повышенный по сравнению с крысами Wistar уровень тревожности в тестах свето-темнового выбора и приподнятого крестообразного лабиринта проявляли только крысы линии WAG/Rij, чувствительные к аудиогенной стимуляции [16].

Во всем многообразии психических патологий, сопутствующих конвульсивным формам эпилепсии, наиболее распространены жалобы пациентов на нарушение когнитивных функций [17]: обучение и память, внимание, исполнительные функции, перцептивно-моторные функции и социальное узнавание [18]. Клинические данные свидетельствуют о том, что у пациентов с детской абсанс-эпилепсией также наблюдаются когнитивные нарушения, в том числе, нарушения зрительного внимания и исполнительных функций по сравнению со здоровыми детьми [19].

Вопрос о том, имеются ли нарушения когнитивных функций у экспериментальных моделей данной патологии, остается неясным. Имеются единичные работы, посвященные исследованию когнитивных функций на экспериментальных моделях. У 5–6-месячных крыс линии WAG/Rij обнаружены нарушения воспроизведения следа памяти после выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [20]. Показано, что у крыс линии WAG/Rij значительно быстрее вырабатывается условный рефлекс активного избегания по сравнению с крысами Wistar, однако, сохранность выработанного рефлекса у них хуже по сравнению с крысами Wistar [21]. Рабочая память при обучении с использованием радиального 8-лучевого лабиринта у крыс линии WAG/Rij не отличается от таковой у трех неэпилептических инбредных линий крыс (BN/Cpb, ACI, и G/Cpb) [22]. В тесте на долгосрочную память в установке платформа с отверстиями наибольшее число ошибок обнаружено у крыс линий WAG/Rij и G/Cpb, у которых наблюдаются ПВП на ЭЭГ [22]. Вместе с тем имеются данные, указывающие на отсутствие нарушений обучения и памяти в тесте УРПИ у крыс линии WAG/Rij 6-месячного возраста [23]. Таким образом, данные о том, имеются ли когнитивные нарушения у крыс линии WAG/Rij, противоречивы и освещают только один аспект когнитивной сферы – обучение и память, оставляя за рамками исследовательскую мотивацию, без высокого уровня которой невозможна успешная реализация когнитивных функций.

Исследовательская мотивация у животных проявляется в виде исследовательской активности, показателями которой могут служить число стоек без опоры и число выходов в центр открытого поля. Показано, что в тесте открытое поле у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar меньше число обоих показателей исследовательской активности, что указывает на низкий уровень исследовательской мотивации, стимулируемой новизной (novelty-driven exploratory motivation). Пониженный уровень исследовательской мотивации проявляется также в виде быстрой потери интереса к исследованию новой обстановки (потеря интереса/агедония – симптомы депрессивного расстройства) [8]. Подавление ПВР с помощью этосуксимида уменьшало проявление поведенческих симптомов депрессии, таких как повышенная иммобильность в тесте вынужденного плавания, пониженное предпочтение сахарозы и пониженная исследовательская активность в тесте открытого поля у крыс линии WAG/Rij, указывая на причинно-следственную связь между ПВР и депрессивно-подобными поведенческими нарушениями. Поведение крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, значимо не отличалось от поведения крыс Wistar [24, 25].

В нашей предыдущей работе [26] у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar были показаны нарушения эпизодической памяти в тестах распознавания нового объекта (РНО) и социального распознавания. Тест РНО основан на естественном для грызунов предпочтении новизны: животные предпочитают обследовать незнакомый объект по сравнению со знакомым [27, 28]. Установлено, что в возрасте 6 и 12 мес. у крыс линии WAG/Rij индекс распознавания нового объекта значимо меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс Wistar того же возраста. Введение антиабсансного препарата этосуксимида крысам линии WAG/Rij улучшало эпизодическую память у животных этой линии в обоих возрастах, вследствие чего различия индекса распознавания между крысами линии WAG/Rij и Wistar становились незначимыми. Существенно, что значимых различий индекса распознавания между крысами Wistar, которым вводили этосуксимид и крысам этой линии, которым вводили физиологический раствор, не обнаружено. Это свидетельствует о том, что этосуксимид не оказывает непосредственного влияния на эпизодическую память, а его эффект опосредован влиянием на пик-волновую активность [26].

Цель настоящей работы – проверка предположения о том, что нарушение эпизодической памяти у крыс линии WAG/Rij в тесте РНО может быть следствием пониженной исследовательской мотивации как одного из поведенческих проявлений депрессии, коморбидной абсанс-эпилепсии. Для этого в тесте РНО была проведена оценка эпизодической памяти и исследовательской активности у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar в возрасте 2 мес., когда пик-волновая активность и депрессивно-подобная симптоматика еще отчетливо не проявляются, и в возрасте 6 мес., когда ПВР и симптомы депрессии хорошо выражены. С целью подавления симптомов абсанс-эпилепсии и коморбидной депрессии использовали этосуксимид. Предполагалось, что подавление ПВР, вызываемое этосуксимилом, повысит исследовательскую мотивацию и приведет к улучшению эпизодической памяти у крыс линии WAG/Rij.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Экспериментальные животные.** Работа выполнена на крысах-самцах линий WAG/Rij и Wistar. Крысы содержались в стандартных условиях вивария по 4–5 особей в клетке (70 × 40 × 40 см) при свободном доступе к воде и пище в условиях естественного цикла день–ночь (день около 10 ч).

Данное исследование проведено в соответствии с международными правилами содержания и обращения с животными (Директива Европейского сообщества от

22 сентября 2010 г. — Directive 2010/63/EU) и принципами, изложенными в положениях Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН о работе с экспериментальными животными.

**Тестирование поведения.** Эпизодическую память и показатели исследовательской активности оценивали в тесте РНО в течение 5 дней у 5 групп крыс: 2-месячные крысы Wistar ( $n = 7$ ) и крысы линии WAG/Rij ( $n = 8$ ), 6-месячные крысы Wistar ( $n = 6$ ), крысы линии WAG/Rij ( $n = 8$ ) и крысы линии WAG/Rij ( $n = 11$ ), которым для подавления симптомов абсанс-эпилепсии и коморбидной депрессии вводили этосуксимид.

**Этосуксимид.** (Suxilep, JENAPHARM, GmbH&Co, KG, Jena, Германия) — антиабсансный препарат первого выбора. При длительном хроническом (4.5 мес.) и раннем (с 21-дневного до 5-месячного возраста) потреблении с питьевой водой он подавляет ПВП у крыс линии WAG/Rij более чем на 3 мес. после отмены [25]. При кратковременном хроническом (17 дней) потреблении этосуксимида с водой также наблюдали подавление абсанс-эпилепсии с коморбидной депрессией, но в меньшей степени, чем при длительном хроническом потреблении [24]. В настоящей работе этосуксимид вводили 6-месячным крысам линии WAG/Rij внутрибрюшинно в течение 14 дней в дозе 300 мг/кг/день. В указанной дозе этосуксимид эффективно блокирует ПВП и купирует симптомы коморбидной депрессии, не вызывая при этом нежелательных побочных эффектов (летаргия, атаксия, снижение потребления пищи), наблюдающихся при использовании более высоких доз препарата [25, 29]. Контрольным животным вводили физиологический раствор в том же объеме. В настоящем исследовании не показаны данные, полученные в тесте РНО у крыс Wistar, которым вводили этосуксимид, поскольку они были представлены в наших предыдущих работах. Было установлено, что на неэпилептических крысах Wistar этосуксимид не оказывает значимого влияния: не изменяет индекс распознавания нового объекта в тесте РНО [26], а также не влияет на показатели тревожности и исследовательской мотивации — число реакций груминга, стоек и выходов в центр открытого поля [24, 25]. В настоящей статье представлены только результаты влияния этосуксимида на показатели, характеризующие внимание, у крыс Wistar, так как эти данные ранее нами не рассматривались.

**Регистрация ЭЭГ.** Так как тест РНО проводился в течение 5 дней после прекращения введения этосуксимида, необходимо было выяснить, в течение какого времени после отмены препарата будет подавлена пик-волновая активность. Поэтому в данной работе была проведена регистрация ЭЭГ у 6-месячных крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид ( $n = 11$ ) и физиологический раствор ( $n = 8$ ) через 3 и 7 дней после отмены введения препарата. Электрофизиологические эксперименты были проведены на бодрствующих свободноподвижных животных в соответствии с описанным ранее методом [12]. Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью хронически вживленных эпидуральных электродов (миниатюрные винтики из нержавеющей стали). Они были вживлены под наркозом (хлоралгидрат, 400 мг/кг, внутрибрюшинно). Два электрода вживляли в симметричные точки черепа над фронтальными отделами коры (AP — +2.0, L — 2.5) и два электрода над затылочными отделами коры (AP — -6.0, L — 4.0). Индифферентный электрод располагался над мозжечком. Восстановительный послеоперационный период составлял как минимум 7 дней. На время регистрации ЭЭГ крысу помещали в прозрачную камеру из плексигласа размером 15 × 30 × 27 см. Для записи ЭЭГ использовали: 8-канальный беспроводной усилитель, многоканальный АЦП с USB-интерфейсом, а также компьютер с установленным программным обеспечением, необходимым для регистрации поступающего сигнала и хранения данных (формат данных — bdf). Интерфейс связи с ПК — беспроводной (Bluetooth). Длительность каждой записи составляла 3 ч. Регистрацию ЭЭГ проводили в одно и то же время: с 16.00 до 19.00, когда

максимально проявляется пик-волновая активность. Анализ записей ЭЭГ проводили off-line. Подсчитывали общее число, длительность и индекс ПВР.

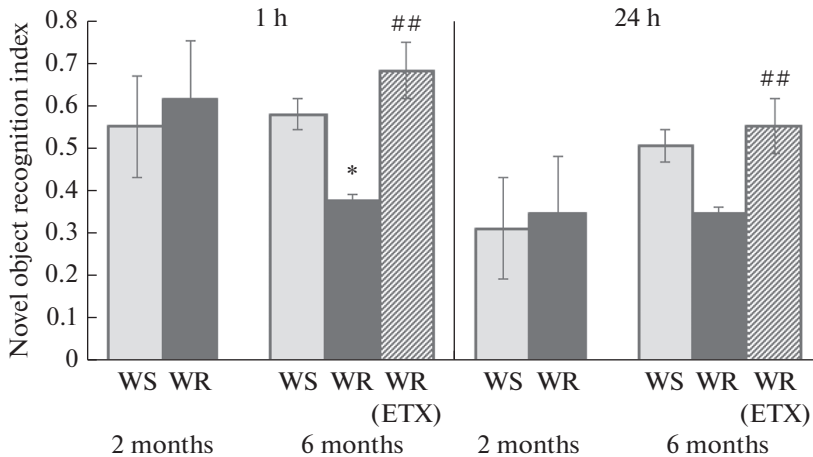
**Тест РНО.** Исследование проводили в квадратной арене (80 × 80 см). Объекты находились на одинаковом (20 см) расстоянии как от боковых стенок арены, так и друг от друга. Тест состоял из трехдневной фазы адаптации (A1, A2, A3), фазы ознакомления (T1) и тестовой фазы 1 (T2) и 2 (T3). В фазу адаптации крысу сажали в центр арены (без объектов) и в течение 5 мин регистрировали следующие показатели поведения: число стоек с опорой и без опоры, число выходов в центр, латентный период выхода в центр (с), число реакций груминга (короткие и длинные), число почесываний и величину полного пройденного пути (см). Данные показатели регистрировали и анализировали в программе RealTimer (Open Science, Россия) параллельно с регистрацией времени обследования каждого из объектов, визуализации треков и их последующего анализа с помощью программы EthoVision (версия 3.1). Видеорегистрация (видеокамера DCR-DVD7E, Sony Corporation) позволяла анализировать траекторию движения каждого животного в каждом опыте, а также дифференцировать реакции груминга на короткие (длительностью менее 3 с) и длинные (длительностью более 3 с), которые представляли собой неполные (незавершенные реакции или отдельные фрагменты) и полные (содержащие все последовательные компоненты) реакции груминга.

В фазу ознакомления животным предъявляли два одинаковых объекта (два куба). Через 1 ч проводили тестовую фазу 1, в которой оценивали кратковременную память [26]: один из знакомых объектов (ЗО) меняли на незнакомый объект (НО1 – пирамида). Через 24 ч после тестовой фазы 1 проводили тестовую фазу 2, в которой оценивалась долговременная память [26]: НО1 меняли на НО2 – цилиндр. В течение 5 мин регистрировали время исследования крысой каждого объекта. Перед каждым тестом арену и деревянные фигуры протирали 70%-ным этиловым спиртом. Исследованием объекта считали обнюхивание, когда нос животного находился на расстоянии не более 2 см от объекта. Степень предпочтения незнакомого объекта характеризует индекс распознавания (ИР), который рассчитывают по формуле:  $ИР = (\text{время обследования НО} - \text{время обследования ЗО}) / (\text{время обследования НО} + \text{время обследования ЗО})$  [26, 27].

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для оценки фактора возраст и фактора линия крыс использовали двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA). Обработку тех показателей, которые фиксировали многократно во время всех фаз эксперимента (стойки с опорой, латентный период выхода в центр, число коротких и длинных реакций груминга, число почесываний) осуществляли с помощью трехфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (three-way ANOVA one factor with repeated measures). Для оценки влияния этосуксида на повторно регистрируемые показатели у 6-месячных крыс линии WAG/Rij использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVA with repeated measures). Определение различий между средними значениями показателей проводили по post-hoc критерию Ньюмена–Кеулса (Newman–Keuls test). Существование связи между индексом распознавания в тестовую фазу 1 (ИР1) и показателями исследовательской активности – числом стоек без опоры и числом выходов в центр в фазу адаптации, определяли по коэффициенту корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что в фазе ознакомления факторы линия крыс ( $F(1,25) = 2.30, p > 0.05$ ) и возраст ( $F(1,25) = 0.90, p > 0.05$ ) не оказывали статистически значимого влияния на длительность исследования правого и



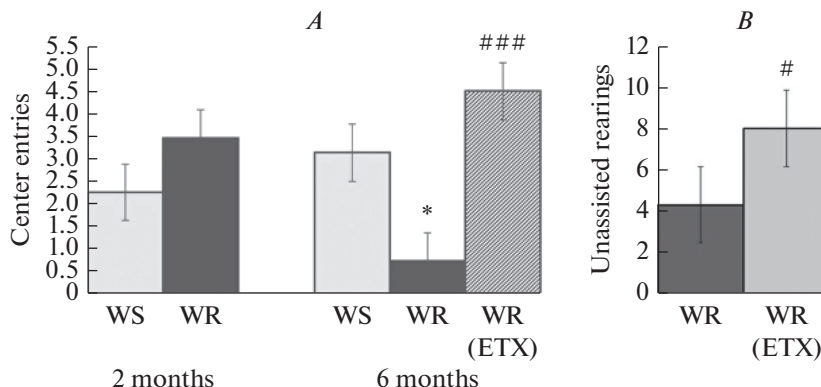
**Рис. 1.** Индекс распознавания нового объекта через 1 и 24 ч после предъявления двух одинаковых объектов. WS – крысы Wistar, WR – крысы линии WAG/Rij, которым вводили физиологический раствор (контрольная группа), WR(ETX) – крысы линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид (опытная группа). \* $p < 0.05$  у 6-месячных WR по сравнению с WS того же возраста. \*\* $p < 0.01$  у опытной группы WR по сравнению с контрольной.

**Fig. 1.** Novel object recognition index 1 h and 24 h after presentation of two identical objects. WS – Wistar rats, WR – WAG/Rij rats subjected to saline treatment (control group), WR(ETX) – WAG/Rij rats subjected to ethosuximide treatment (experimental group). \* $p < 0.05$  in 6-month-old WR compared with age-matched WS. \*\* $p < 0.01$  in the experimental group of WR compared with controls.

левого куба. У всех исследованных групп крыс не наблюдали статистически значимых различий между временем исследования правого и левого объектов. Однофакторный дисперсионный анализ также показал, что группа крыс линии WAG/Rij, которой вводили этосуксимид, не отличалась от животных данной линии, которым вводили физиологический раствор, ни по времени исследования правого ( $F(1,17) = 4.38$ ,  $p = 0.08$ ), ни по времени исследования левого куба ( $F(1,17) = 2.04$ ,  $p = 0.19$ ). Это говорит о том, что исходное предпочтение правой или левой фигуры отсутствовало.

Для ИР1 двухфакторный дисперсионный анализ показал значимость фактора линия крыс ( $F(1,25) = 3.43$ ,  $p < 0.05$ ) и возраст ( $F(1,25) = 5.76$ ,  $p < 0.05$ ). В возрасте 2 мес. у крыс линии WAG/Rij данный показатель статистически значимо не отличался от такового у крыс Wistar ( $F(1,13) = 0.83$ ,  $p > 0.05$ ) (рис. 1). Однако в возрасте 6 мес. ИР1 был меньше у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar аналогичного возраста ( $F(1,12) = 8.32$ ,  $p = 0.01$ ), а также по сравнению с 2-месячными крысами линии WAG/Rij ( $F(1,14) = 9.83$ ,  $p < 0.01$ ) (рис. 1).

В отличие от ИР1 для индекса распознавания в тестовой фазе 2 (ИР2) двухфакторный дисперсионный анализ показал отсутствие значимости факторов линия крыс ( $F(1,25) = 0.59$ ,  $p > 0.05$ ) и возраст ( $F(1,25) = 1.09$ ,  $p > 0.05$ ) (рис. 1). Статистически значимых отличий данного показателя не было установлено у 6-месячных крыс линии WAG/Rij по сравнению с 2-месячными ( $F(1,14) = 0.94$ ,  $p = 0.3$ ) и 6-месячными крысами Wistar ( $F(1,12) = 3.38$ ,  $p = 0.08$ ), а также у 6-месячных крыс Wistar по сравнению с 2-месячными ( $F(1,11) = 1.96$ ,  $p = 0.18$ ). По данным однофакторного дисперсионного анализа введение этосуксимида значимо увеличивало ИР1 ( $F(1,17) = 11.45$ ,  $p < 0.01$ ) и ИР2 ( $F(1,17) = 14.97$ ,  $p < 0.01$ ) у крыс линии WAG/Rij по сравнению с животными той же линии, которым вводили физиологический раствор (рис. 1).



**Рис. 2.** Число выходов в центр арены и число стоек без опоры. *A* – число выходов в центр. WS – крысы Wistar, WR – крысы линии WAG/Rij, которым вводили физиологический раствор (контрольная группа), WR(ETX) – крысы линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид (экспериментальная группа). \* $p < 0.05$  у 6-месячных WR по сравнению с WS того же возраста. ### $p < 0.001$  у экспериментальной группы WR по сравнению с контрольной. *B* – влияние этосуксимида на число стоек без опоры у 6-месячных WR. # $p < 0.05$  у экспериментальной группы WR по сравнению с контрольной.

**Fig. 2.** The number of center entries and the number of unassisted rearings. *A* – the number of center entries. WS – Wistar rats, WR - WAG/Rij rats subjected to saline treatment (control group), WR(ETX) – WAG/Rij rats subjected to ethosuximide treatment (experimental group). \* $p < 0.05$  in 6-month-old WR compared with age-matched WS. ### $p < 0.001$  in the experimental group of WR compared with controls. *B* – effect of ethosuximide on the number of unassisted rearings in 6 month-old WR rats. # $p < 0.001$  in the experimental group of WR compared with controls.

Предъявление незнакомого предмета – одно из событий, запускающих исследовательскую активность, важными показателями которой являются число выходов в центр арены и число стоек без опоры, зарегистрированные во время трехдневной фазы адаптации, когда животные исследуют незнакомую для них арену. Двухфакторный дисперсионный анализ показал значимость фактора линия крыс ( $F(1,25) = 1.70$ ,  $p = 0.02$ ) и отсутствие значимости фактора возраст ( $F(1,25) = 0.70$ ,  $p = 0.41$ ) для такого показателя, как число выходов в центр арены в фазу адаптации. У крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 мес. данный показатель не отличался от такового у крыс Wistar ( $F(1,13) = 1.00$ ,  $p = 0.34$ ) (рис. 2*A*), в то время как в возрасте 6 мес. наблюдали статистически значимые различия по числу выходов в центр арены между крысами линий WAG/Rij и Wistar ( $F(1,12) = 11.81$ ,  $p < 0.01$ ) (рис. 2*A*).

По данным однофакторного дисперсионного анализа у крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, число выходов в центр арены было значимо больше, чем у животных той же линии, которым вводили физиологический раствор ( $F(1,17) = 12.30$ ,  $p < 0.01$ ), то есть, антиабсансный препарат нивелировал межлинейные различия по этому показателю (рис. 2*A*).

Для другого показателя исследовательской активности – числа стоек без опоры на стенку арены – в фазе адаптации значимым по данным двухфакторного дисперсионного анализа являлся фактор возраст ( $F(1,25) = 2.01$ ,  $p = 0.02$ ), а незначимым – фактор линия крыс ( $F(1,25) = 0.94$ ,  $p = 0.28$ ). Число стоек без опоры у 6-месячных животных было меньше, чем у 2-месячных как у крыс линии WAG/Rij, так и у крыс Wistar. Однако уровня статистической значимости изменение данного показателя достигало только у крыс линии WAG/Rij ( $F(1,14) = 10.59$ ,  $p < 0.01$ ). У 6-месячных крыс Wistar число стоек без опоры было также меньше, чем у 2-месячных, однако, это

различие не достигало уровня статистической значимости ( $F(1,11) = 3.41, p = 0.09$ ). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что у крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, число стоек без опоры было больше по сравнению с контрольной группой, которой вводили физиологический раствор ( $F(1,17) = 3.18, p = 0.02$ ) (рис. 2B).

Была установлена значимая ( $p < 0.05$ ) положительная корреляция между ИП1 и числом стоек без опоры у крыс Wistar в возрасте 2 ( $r = 0.81$ ) (рис. 3A) и 6 мес. ( $r = 0.67$ ) (рис. 3C) и у крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 ( $r = 0.77$ ) (рис. 3B) и 6 мес. ( $r = 0.73$ ) (рис. 3D), включая группу крыс линии WAG/Rij, которой вводили этосуксимид ( $r = 0.76$ ) (рис. 3E).

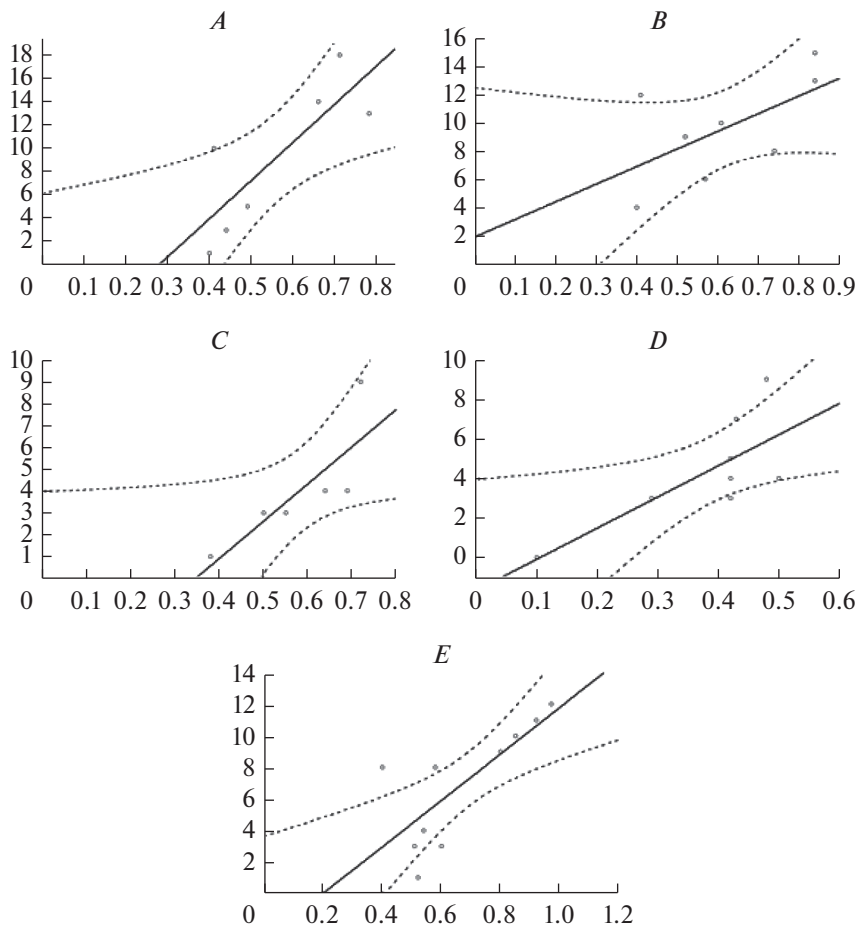
Была также установлена значимая ( $p < 0.05$ ) положительная корреляция между ИП1 и числом выходов в центр арены у крыс Wistar в возрасте 2 ( $r = 0.90$ ) (рис. 4A) и 6 мес. ( $r = 0.91$ ) (рис. 4C) и у крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 ( $r = 0.57$ ) (рис. 4B) и 6 мес. ( $r = 0.49$ ) (рис. 4D), включая группу WAG/Rij, которой вводили этосуксимид ( $r = 0.56$ ) (рис. 4E).

Схожую картину возрастных изменений наблюдали у такого поведенческого показателя, как число стоек с опорой (табл. 1) в фазах адаптации, ознакомления и тестирования. В первый день тестирования этот показатель был статистически значительно меньше как у 6-месячных крыс линии WAG/Rij, так и у 6-месячных крыс Wistar по сравнению с 2-месячными крысами линий WAG/Rij ( $F(1,14) = 18.174, p < 0.001$ ) и Wistar ( $F(1,11) = 10.11, p < 0.01$ ) соответственно. Однако это различие было в большей степени выражено у крыс линии WAG/Rij (в 10.3 раза меньше), чем у крыс Wistar (в 7.4 раза меньше). Меньшее число стоек с опорой было зарегистрировано на третий день тестирования у крыс линии WAG/Rij в возрасте 6 месяцев по сравнению с 2-месячными животными той же линии ( $F(1,14) = 4.72, p = 0.03$ ) (табл. 1). При этом в отличие от числа стоек без опоры введение этосуксимида существенно не повлияло на данный показатель ( $F(1,17) = 2.07, p = 0.15$ ) (табл. 1).

Способность к распознаванию нового объекта в тесте РНО существенно зависит не только от уровня исследовательской активности животных, но и от их внимания. С целью анализа различий в избирательной направленности на исследование объектов, характеризующей внимание, проводили видеорегистрацию треков передвижения крыс при предъявлении им объектов (рис. 5A–D). Кроме этого, для количественной оценки внимания использовали следующие показатели: число посещений пустой части арены и полный пройденный путь в те дни эксперимента, когда животным предъявляли объекты – в фазу ознакомления и фазу тестирования 1 и 2. Чем быстрее крысы подходили к объектам, чем больше времени исследовали новый (незнакомый) объект по сравнению с уже знакомым и чем меньше посещали пустую часть арены, тем больше внимания они проявляли по отношению к исследуемым объектам (рис. 5A, C, D). Отсутствие избирательной направленности на исследование объектов и частые посещения пустой части арены, напротив, служили показателями дефицита внимания (рис. 5B).

Избирательную направленность на исследование объектов (внимание) оценивали по доле времени, в течение которого крысы исследовали объекты (в % от общего времени тестирования). Установлено, что в Т2 у 6-месячных крыс линии WAG/Rij этот показатель внимания ( $6.7 \pm 2.5\%$ ) был меньше ( $p < 0.01$ ), чем у крыс Wistar, которым вводили физиологический раствор ( $19.5 \pm 2.5\%$ ) или этосуксимид ( $19.0 \pm 3.4\%$ ), а также у крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид ( $20 \pm 2.7\%$ ). При этом время исследования незнакомого объекта у крыс линии WAG/Rij было в среднем в 1.5 раза больше, чем время обследования знакомого объекта, в то время как у крыс Wistar с введением физиологического раствора или этосуксимида, а также у крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, время исследования незнакомого объекта было в среднем в 4, 3.8 и 3.2 раза больше, чем исследование зна-



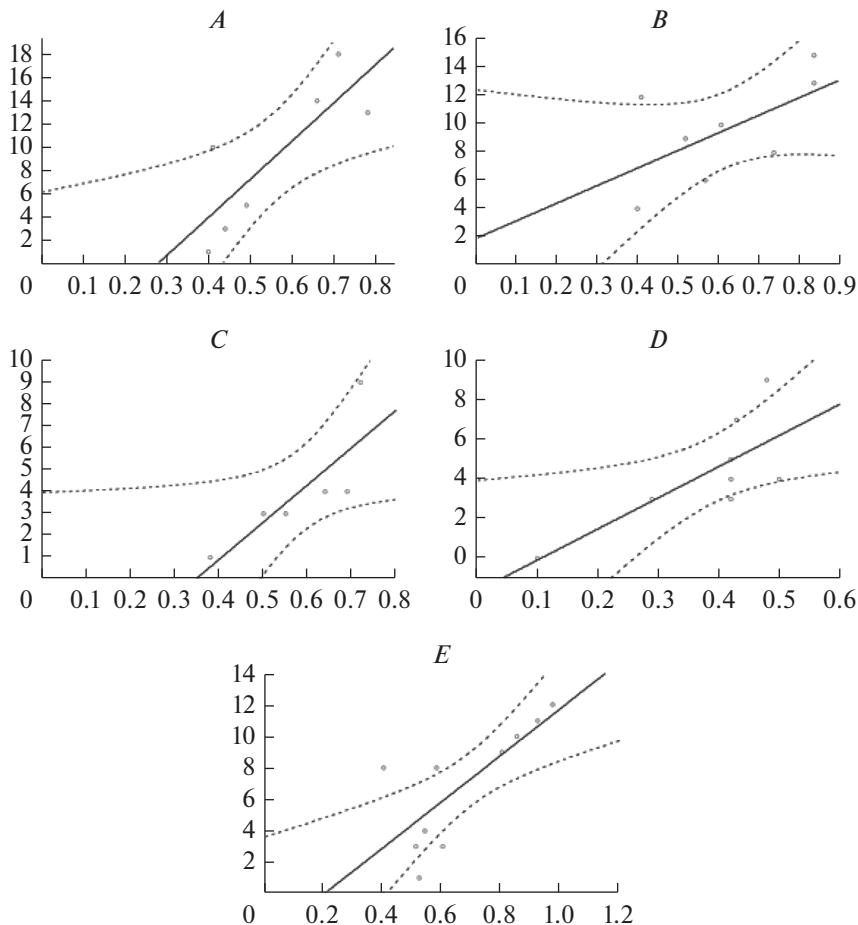


**Рис. 3.** Связь между ИР 1 и числом стоек без опоры. По оси абсцисс – индекс распознавания, по оси ординат – число стоек без опоры. Коэффициенты корреляции Пирсона: *A* – у 2-месячных крыс Wistar,  $r = 0.81$ . *B* – у 2-месячных крыс линии WAG/Rij,  $r = 0.77$ . *C* – у 6-месячных крыс Wistar,  $r = 0.67$ . *D* – у 6-месячных крыс линии WAG/Rij,  $r = 0.73$ . *E* – у 6-месячных крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид,  $r = 0.76$ .

**Fig. 3.** Correlation between RI 1 and the number of unassisted rearings. Abscissa – recognition index, ordinate – the number of unassisted rearings. Pearson correlation coefficients: *A* – in 2-month-old Wistar rats,  $r = 0.81$ . *B* – in 2-month-old WAG/Rij rats,  $r = 0.77$ . *C* – in 6-month-old Wistar rats,  $r = 0.67$ . *D* – in 6-month-old WAG/Rij rats,  $r = 0.73$ . *E* – in 6-month-old ethosuximide-treated WAG/Rij rats,  $r = 0.76$ .

комого. Введение этосуксимида не оказало значимого влияния на показатели внимания у неэпилептических крыс Wistar: на долю времени, в течение которого крысы исследовали объекты (в % от общего времени тестирования), а также на предпочтение исследования незнакомого объекта по сравнению со знакомым.

Согласно данным двухфакторного дисперсионного анализа для числа посещений пустой части арены в фазу ознакомления и в фазу тестирования 1 и 2 была показана высокая значимость только одного фактора – линия крыс ( $F(1,25) = 1.55$ ,  $p = 0.03$ ) (табл. 1). Так, данный показатель у крыс линии WAG/Rij был больше, чем у крыс Wistar в возрасте как 2 ( $F(1,13) = 7.78$ ,  $p = 0.04$ ), так и 6 мес. ( $F(1,12) = 9.12$ ,



**Рис. 4.** Связь между ИР 1 и числом выходов в центр арены. По оси абсцисс – индекс распознавания, по оси ординат – число выходов в центр. Коэффициенты корреляции Пирсона: *A* – у 2-месячных крыс Wistar,  $r = 0.90$ . *B* – у 2-месячных крыс линии WAG/Rij,  $r = 0.57$ . *C* – у 6-месячных крыс Wistar,  $r = 0.91$ . *D* – у 6-месячных крыс линии WAG/Rij,  $r = 0.49$ . *E* – у 6-месячных крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид,  $r = 0.56$ .

**Fig. 4.** Correlation between RI 1 and the number of center entries. Abscissa – recognition index, ordinate – the number of center entries. Pearson correlation coefficients: *A* – in 2-month-old Wistar rats,  $r = 0.90$ . *B* – in 2-month-old WAG/Rij rats,  $r = 0.57$ . *C* – in 6-month-old Wistar rats,  $r = 0.91$ . *D* – in 6-month-old WAG/Rij rats,  $r = 0.49$ . *E* – in 6-month-old ethosuximide-treated WAG/Rij rats,  $r = 0.56$ .

$p = 0.02$ )) (табл. 1, рис. 5*A, C*). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что у крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, число посещений пустой части арены было значимо меньше ( $F(1,17) = 29.86, p < 0.001$ ) по сравнению с животными той же линии, которым вводили физиологический раствор, в те дни эксперимента, когда крысам предъявлялись объекты (табл. 1, рис. 5*D*). Этосуксимид не оказал значимого влияния на число посещений пустой части арены во время предъявления объектов у крыс линии Wistar ( $A(1,14) = 2.1, p > 0.05$ ) (рис. 5*C*).

Для полного пройденного пути в фазу ознакомления и фазу тестирования 1 и 2 двухфакторный дисперсионный анализ продемонстрировал значимость обоих

**Таблица 1.** Показатели поведения ( $M \pm m$ ) в тесте распознавания нового объекта  
**Table 1.** Behavioral measures ( $M \pm m$ ) in the novel object recognition test

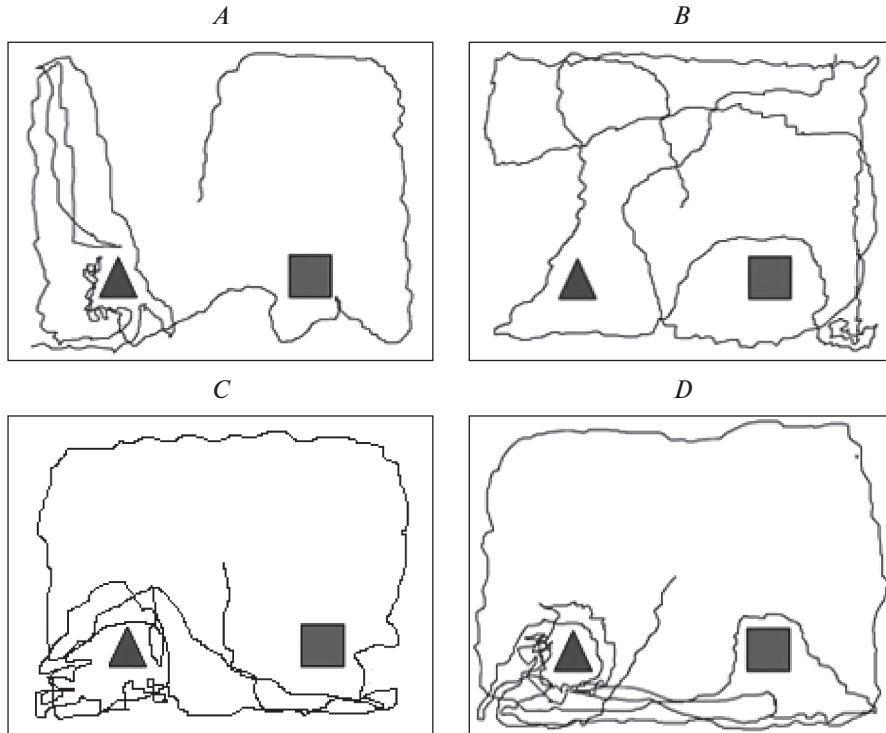
Показатели поведения Behavioral measures		Фаза тестирования Test phase	2 месяца 2 months		6 месяцев 6 months		
			WS	WR	WS	WR	WR(ETX)
Число стоек с опорой Number of assisted rearings		A1	11.7 ± 1.6	13.7 ± 1.5	4.3 ± 1.7 <sup>XX</sup>	3.5 ± 1.5 <sup>XXX</sup>	2.0 ± 0.6
		A3	5.1 ± 1.3	6.9 ± 1.2	2.5 ± 1.4	1.9 ± 1.2 <sup>X</sup>	1.2 ± 0.6
Число посещений пустой части арены Number of entries to the empty part of the arena		T1 + T2 + T3	4.1 ± 1.4	8.6 ± 1.1*	1.2 ± 0.7	3.7 ± 0.6*	0.5 ± 0.1 <sup>###</sup>
Величина полного пройденного пути, м Total distance moved, m		T1 + T2 + T3	2.7 ± 0.3	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.4	4.2 ± 0.2 <sup>X*</sup>	3.9 ± 0.2
Латентный период выхода в центр арены, с Latency of center entries, s		A1	138 ± 33	169 ± 30	130 ± 36	284 ± 31*	113 ± 25 <sup>##</sup>
		A2	199 ± 33	215 ± 31	170 ± 36	265 ± 31	121 ± 29 <sup>#</sup>
		A3	209 ± 34	226 ± 32	269 ± 37	288 ± 32	163 ± 28 <sup>#</sup>
Число реакций грумминга Number of grooming reactions	Короткие Short	A1	3.7 ± 0.6	2.5 ± 0.6	0.7 ± 0.2 <sup>XX</sup>	0.6 ± 0.2 <sup>X</sup>	0.4 ± 0.2
		A2	4.0 ± 0.9	3.0 ± 0.8	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.1 ± 0.1 <sup>#</sup>
		A3	3.1 ± 0.6	1.7 ± 0.5	0.3 ± 0.1 <sup>X</sup>	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2
	Длинные Long	T2	3.6 ± 0.8	3.6 ± 0.7	0.3 ± 0.1 <sup>X</sup>	0.1 ± 0.1 <sup>XX</sup>	0.09 ± 0.07
		T3	3.3 ± 0.6	4.0 ± 0.6	0.2 ± 0.1 <sup>XX</sup>	0.4 ± 0.2 <sup>XXX</sup>	0.4 ± 0.2
		T3	1.4 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.8 ± 0.5	2.9 ± 0.4 <sup>X*</sup>	2.0 ± 0.2 <sup>#</sup>
Число почесываний Number of scratching		A1	0.3 ± 0.3	8.0 ± 0.9 <sup>***</sup>	0.0 ± 1.1	0.5 ± 0.4 <sup>XXX</sup>	0.5 ± 0.2
		A3	0.1 ± 0.1	1.1 ± 0.5	0.8 ± 0.6	1.5 ± 0.6	0.4 ± 0.2 <sup>#</sup>
		T1	1.7 ± 0.3	2.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4 <sup>X</sup>	0.4 ± 0.2 <sup>XX</sup>	1.6 ± 0.2 <sup>#</sup>
		T2	0.1 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3 <sup>X</sup>	0.7 ± 0.3

Число стоек без опоры и число выходов в центр арены представлены на рис. 2. WS – крысы Wistar, WR – крысы линии WAG/Rij, которым вводили физиологический раствор (контрольная группа), WR(ETX) – крысы линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид (опытная группа). <sup>X</sup> $p < 0,05$ ; <sup>XX</sup> $p < 0,01$ ; <sup>XXX</sup> $p < 0,001$  у 6-месячных крыс по сравнению с 2-месячными животными той же линии; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  у WR по сравнению с WS того же возраста; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$  у опытной группы WR по сравнению с контрольной.

The number of unassisted rearings and center entries is presented in Fig. 2. WS – Wistar rats subjected to saline treatment (control group), WR(ETX) – WAG/Rij rats subjected to ethosuximide treatment (experimental group). <sup>X</sup> $p < 0.05$ ; <sup>XX</sup> $p < 0.01$ ; <sup>XXX</sup> $p < 0.001$  in 6-month-old rats compared with 2-month-old rats of the same strain; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  in 6-month-old WR compared with age-matched WS. # $p < 0.05$ ; ## $p < 0.01$ ; ### $p < 0.001$  in experimental group of WR compared with controls.

факторов – линия крыс ( $F(1,25) = 3.00$ ,  $p < 0.05$ ) и возраст ( $F(1,25) = 4.87$ ,  $p < 0.05$ ) (табл. 1). Полный пройденный путь был больше у 6-месячных крыс линии WAG/Rij по сравнению как с 6-месячными крысами Wistar ( $F(1,12) = 5.27$ ,  $p = 0.02$ ), так и с 2-месячными крысами той же линии ( $F(1,14) = 3.94$ ,  $p = 0.04$ ) (табл. 1).

Латентный период выхода в центр (с) у 6-месячных крыс линии WAG/Rij был больше, чем у крыс Wistar того же возраста в первый день тестирования ( $F(1,12) = 5.27$ ,  $p = 0.02$ ) (табл. 1). У крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, данный показатель был меньше в первые три дня тестирования (фаза адаптации) по сравнению с крысами той же линии, получавшими физиологический раствор (табл. 1). Причем, в первый день тестирования (A1) различия достигали высокого уровня статистической значимости ( $F(1,17) = 30.916$ ,  $p < 0.001$ ), во второй день (A2) – достаточного уровня ( $F(1,17) = 14.52$ ,  $p < 0.01$ ), а на третий день тестирования (A3) разли-



**Рис. 5.** Примеры треков передвижения крыс по арене в течение 5 мин тестирования. *A* – 6-месячная крыса Wistar, *B* – 6-месячная крыса линии WAG/Rij, *C* – 6-месячная крыса Wistar, которой вводили этосуксимид, *D* – 6-месячная крыса линии WAG/Rij, которой вводили этосуксимид. Квадратом обозначен пол arenas. Пирамида – незнакомый объект, куб – знакомый объект. Крыса Wistar, которой вводили физиологический раствор (*A*), крыса Wistar, которой вводили этосуксимид (*C*), и крыса линии WAG/Rij, которой вводили этосуксимид (*D*), избирательно исследовали незнакомый объект, а крыса линии WAG/Rij, которой вводили физиологический раствор (*B*), не демонстрировала избирательного исследования объектов и предпочтение незнакомого объекта.

**Fig. 5.** Examples of the movement tracks of rats in the arena within 5 minutes of testing. *A* – 6-month-old Wistar rat, *B* – 6-month-old WAG/Rij rat, *C* – 6-month-old ethosuximide-treated Wistar rat, *D* – 6-month-old ethosuximide-treated WAG/Rij rat. The square indicates the floor of the arena. Pyramid – an unfamiliar object, cube – a familiar object. Wistar rat (*A*), ethosuximide-treated Wistar rat (*C*) and ethosuximide-treated WAG/Rij rat (*D*) selectively investigated an unfamiliar object, saline-treated WAG/Rij rat (*B*) did not demonstrate a selective investigation of the objects and the preference for an unfamiliar object.

чия достигали наименьшего уровня статистической значимости ( $F(1,17) = 6.01, p = 0.02$ ) (табл. 1).

Число коротких (неполных) реакций груминга уменьшалось с возрастом как у крыс линии WAG/Rij, так и у крыс Wistar (табл. 1), причем, возрастные изменения данного показателя в фазе адаптации были выражены в большей степени у крыс Wistar, чем у крыс WAG/Rij. Так, в первый день тестирования у 6-месячных крыс линии WAG/Rij число коротких реакций груминга было значимо меньше по сравнению с 2-месячными животными той же линии ( $F(1,14) = 6.72, p = 0.02$ ) (табл. 1). Данный показатель также был значимо меньше у 6-месячных крыс Wistar по сравнению с 2-месячными ( $F(1,11) = 10.58, p = 0.01$ ), но различия между двумя возрастными группами в большей степени были выражены у крыс Wistar, чем у крыс WAG/Rij. На

третий день тестирования у крыс Wistar в возрасте 6 месяцев было меньше число коротких реакций груминга по сравнению с 2-месячными животными ( $F(1,11) = 7.40$ ,  $p = 0.04$ ) (табл. 1). В фазу тестирования 1 и 2 у крыс обеих линий – WAG/Rij и Wistar также было значимо меньше число коротких реакций груминга в 6-месячном возрасте по сравнению с 2-месячным (табл. 1). В фазу тестирования 1 число коротких реакций груминга было меньше у 6-месячных крыс линии WAG/Rij по сравнению с 2-месячными ( $F(1,14) = 12.53$ ,  $p < 0.01$ ). У крыс Wistar данный показатель также был меньше в возрасте 6 мес. по сравнению с 2-месячными животными ( $F(1,11) = 7.02$ ,  $p = 0.02$ ) (табл. 1). В фазу тестирования 2 возраст-зависимое уменьшение числа коротких реакций груминга было обнаружено у крыс линии WAG/Rij ( $F(1,14) = 17.572$ ,  $p < 0.001$ ) и у крыс Wistar ( $F(1,11) = 15.40$ ,  $p < 0.01$ ). Введение этосуксимида повлияло на число коротких реакций груминга только на второй день тестирования: их число было значимо меньше у той группы крыс линии WAG/Rij, которой вводили этосуксимид, по сравнению с животными с введением физиологического раствора ( $F(1,17) = 5.95$ ,  $p = 0.03$ ) (табл. 1).

Различия в числе длинных (полных) реакций груминга были обнаружены только в фазу тестирования 2 (табл. 1). Данный показатель был больше у 6-месячных крыс линии WAG/Rij как по сравнению с крысами Wistar аналогичного возраста ( $F(1,12) = 17.66$ ,  $p < 0.01$ ), так и по сравнению с 2-месячными крысами линии WAG/Rij ( $F(1,14) = 15.23$ ,  $p < 0.01$ ). Введение этосуксимида уменьшало число длинных реакций груминга у крыс линии WAG/Rij по сравнению с контрольной группой животных данной линии ( $F(1,17) = 5.54$ ,  $p = 0.03$ ) (табл. 1).

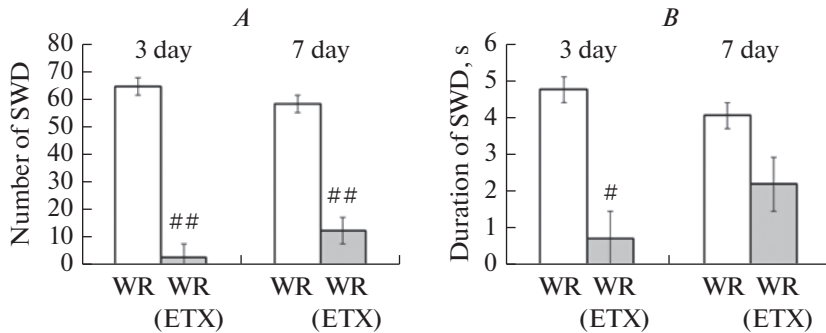
Число почесываний в первый день тестирования было значимо больше у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar (табл. 1). Эту картину наблюдали как в возрасте 2 ( $F(1,13) = 17.892$ ,  $p < 0.001$ ), так и 6 месяцев ( $F(1,12) = 10.21$ ,  $p < 0.01$ ). В фазу ознакомления ( $F(1,14) = 6.37$ ,  $p = 0.04$ ) и в фазу тестирования 1 число почесываний было меньше у 6-месячных крыс Wistar по сравнению с 2-месячными ( $F(1,11) = 10.63$ ,  $p < 0.01$ ), а также у 6-месячных крыс линии WAG/Rij по сравнению с 2-месячными животными этой линии ( $F(1,14) = 12.62$ ,  $p < 0.01$ ). У крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, данный показатель был меньше на третий день тестирования ( $F(1,17) = 4.59$ ,  $p = 0.04$ ) и, напротив, больше в фазу ознакомления ( $F(1,17) = 10.09$ ,  $p < 0.01$ ), по сравнению с животными с введением физиологического раствора (табл. 1).

Двухфакторный дисперсионный анализ показал значимость фактора этосуксимида ( $F(1,6) = 66.269$ ,  $p < 0.001$ ) и отсутствие значимости фактора день ( $F(1,6) = 0.36$ ,  $p > 0.05$ ) для числа ПВР. Введение этосуксимида значимо уменьшало данный показатель как на 3-и сутки после отмены инъекций ( $F(1,6) = 15.11$ ,  $p < 0.01$ ) (рис. 6A), так и на 7-е сутки ( $F(1,6) = 14.47$ ,  $p < 0.01$ ) у крыс линии WAG/Rij по сравнению с животными той же линии, которым вводили физиологический раствор (рис. 6A).

Для длительности ПВР двухфакторный дисперсионный анализ также показал значимость фактора этосуксимида ( $F(1,6) = 17.77$ ,  $p < 0.01$ ) и отсутствие значимости фактора день ( $F(1,6) = 0.31$ ,  $p > 0.05$ ). У крыс линии WAG/Rij на 3-и сутки после отмены инъекций этосуксимида средняя длительность ПВР была значимо меньше ( $F(1,6) = 6.73$ ,  $p = 0.02$ ) по сравнению с контрольной группой, которой вводили физиологический раствор (рис. 6B). При этом статистически значимых различий на 7-е сутки после отмены введения препарата между контрольной и экспериментальной группами крыс не наблюдали ( $F(1,6) = 2.14$ ,  $p = 0.10$ ) (рис. 6B).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В фазе ознакомления в тесте РНО ни одна из исследованных групп животных не проявляла предпочтение правого или левого объекта. Это говорит о том, что было



**Рис. 6.** Влияние хронического введения этосуксимида на число (A) и среднюю длительность (B) пиковых разрядов у крыс линии WAG/Rij. WR – крысы линии WAG/Rij, которым вводили физиологический раствор (контрольная группа), WR(ETX) – крысы линии WAG/Rij с введением этосуксимида (опытная группа). # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  у опытной группы WR по сравнению с контрольной.

**Fig. 6.** Effect of chronic ethosuximide treatment on the number (A) and duration (B) of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. WR – WAG/Rij rats subjected to saline treatment (control group), WR(ETX) – WAG/Rij rats subjected to ethosuximide treatment (experimental group). # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$  – in the experimental group of WR compared with controls.

выполнено одно из важнейших условий проведения теста РНО – отсутствие выраженного предпочтения одной из двух одинаковых фигур.

ИР1 и ИР2 у 2-месячных крыс линии WAG/Rij значимо не отличались от данных показателей у крыс Wistar, что указывает на отсутствие нарушений эпизодической памяти у крыс линии WAG/Rij данного возраста. У крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 мес. не было обнаружено выраженных симптомов абсанс-эпилепсии на ЭЭГ [12]. Ранее было показано, что в тесте принудительного плавания значимых различий по длительности иммобильности между 2-месячными крысами линий WAG/Rij и Wistar не выявлено, что говорит об отсутствии симптомов депрессии в поведении у крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 мес. [21]. Таким образом, у крыс линии WAG/Rij в возрасте 2 мес. отсутствие хорошо выраженной пик-волновой активности и коморбидной депрессии сопровождается отсутствием нарушений как кратковременной, так и долговременной эпизодической памяти.

В возрасте 6 мес. ИР1 был меньше у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar аналогичного возраста и по сравнению с крысами линии WAG/Rij в возрасте 2 мес. Это свидетельствует о нарушении кратковременной эпизодической памяти у крыс линии WAG/Rij, что, вероятно, связано с экспрессией хорошо выраженных ПВР на ЭЭГ и симптомов депрессивно-подобного поведения у крыс линии WAG/Rij в 6-месячном возрасте [8, 14, 15]. В отличие от ИР1 различий в ИР2 не было обнаружено у 6-месячных крыс линии WAG/Rij по сравнению с 2-месячными животными той же линии и 6-месячными крысами Wistar. Это указывает на отсутствие нарушений долговременной эпизодической памяти в возрасте 6 мес. Примечательно, что ИР2 во всех группах был несколько меньше, чем ИР1, однако, ни в одной экспериментальной ситуации это различие не достигало уровня статистической значимости. Это свидетельствует о том, что на второй день тестирования у всех групп животных в одинаковой степени снижается интерес к исследованию нового объекта. Другими словами, наблюдается сходная динамика снижения интереса к исследуемому объекту у всех тестируемых групп животных.

У крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, был больше как ИР1, так и ИР2 по сравнению с животными той же линии с введением физиологического раствора.

Это указывает на то, что данный антиабсансный препарат улучшает как кратковременную, так и долговременную эпизодическую память у крыс линии WAG/Rij.

Предполагалось, что возможной причиной нарушений эпизодической памяти у крыс линии WAG/Rij с абсанс-эпилепсией и коморбидной депрессией может быть пониженный уровень исследовательской мотивации, который является одним из наиболее заметных поведенческих признаков депрессии. Помещение животного в незнакомую арену приводит к столкновению двух мотиваций: исследовательской мотивации, вызываемой новизной обстановки, и мотивации страха (тревоги), вызываемой умеренным стрессогенным воздействием (открытое, хорошо освещенное пространство). Баланс между исследовательской мотивацией и мотивацией страха определяет текущее поведение животного в арене. Вертикальная активность (стойки без опоры), осуществляемая животным в более опасной части арены — ближе к ее центру, свидетельствует о преобладании в поведении исследовательской мотивации, направленной на исследование новой обстановки [30]. Было установлено отсутствие отличий числа стоек без опоры и выходов в центр арены между крысами линий WAG/Rij и Wistar в возрасте 2 мес. Это отражает проявление нормальной исследовательской активности у крыс линии WAG/Rij в этом возрасте, когда отсутствуют выраженная пик-волновая активность и признаки депрессивно-подобного поведения. В возрасте 6 месяцев число выходов в центр арены у крыс линии WAG/Rij становится значимо меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс Wistar. Другой показатель исследовательской активности (число стоек без опоры) также был меньше у 6-месячных крыс линий WAG/Rij и Wistar по сравнению с 2-месячными животными тех же линий. У крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, число обоих показателей исследовательской активности по сравнению с крысами той же линии с введением физиологического раствора, было значимо больше. В настоящей работе установлено, что стойки без опоры и выходы в центр арены во время стадии адаптации являются достаточно надежными поведенческими маркерами (предикторами) успешности последующего распознавания нового объекта в тесте РНО. Это подтверждается наличием значимой положительной корреляции между ИР1 и числом стоек без опоры у крыс Wistar и у крыс WAG/Rij, а также наличием значимой положительной корреляции между ИР1 и числом выходов в центр арены как у крыс Wistar, так и у крыс WAG/Rij. Другими словами, была обнаружена положительная корреляция между эпизодической памятью в тесте РНО и показателями исследовательской мотивации.

Тест РНО не требует специального предварительного обучения, способность отличить незнакомый объект от знакомого, в основном, определяется вниманием — направленной активностью животного на исследование предъявляемых объектов: двух одинаковых во время фазы ознакомления и знакомого/незнакомого во время тестовой фазы 1 и 2. Дефицит исследовательской мотивации проявится, в том числе, снижением внимания и увеличением отвлекаемости при решении задачи [31]. Число посещений пустой части арены у крыс линии WAG/Rij было больше, чем у крыс Wistar в возрасте как 2, так и 6 мес. Полный пройденный путь был также больше у крыс WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar в возрасте 6 месяцев. Подобное отвлечение от исследования объектов (вместо повышенного интереса к объекту) может рассматриваться как дефицит внимания (исходя из вышеизложенного определения). Крысы линии WAG/Rij чаще посещали ту часть арены, в которой отсутствовали объекты, они активно перемещались по арене, не оказывая предпочтения ни одному из исследуемых объектов. Внимание крыс линии WAG/Rij к предъявляемым предметам было слабо выражено: животные проводили

меньше времени рядом с объектами по сравнению с крысами Wistar и крысами WAG/Rij, которым вводили этосуксимид. Введение этосуксимида значительно уменьшало число посещений пустой части арены у крыс линии WAG/Rij по сравнению с животными той же линии, которые получали физиологический раствор. Это указывает на то, что препарат, по всей видимости, уменьшал отвлекаемость при решении задачи, то есть улучшал внимание у крыс линии WAG/Rij.

Общее время исследования объектов в T2 (в % от времени тестирования) у 6-месячных крыс WAG/Rij было меньше, чем у крыс Wistar, которым вводили физиологический раствор или этосуксимид, а также у крыс WAG/Rij, которым вводили этосуксимид. При этом крысы линии WAG/Rij исследовали незнакомого объект в течение меньшего времени, чем крысы Wistar, которым вводили физиологический раствор или этосуксимид, а также крысы линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид. Это указывает на отсутствие предпочтения незнакомого объекта по сравнению со знакомым у крыс WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar, а также крысами линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид. Отсутствие избирательной направленности на исследование незнакомого объекта (отсутствие предпочтения незнакомого объекта по сравнению со знакомым) также указывает на дефицит внимания у крыс WAG/Rij.

С этим выводом согласуются результаты, полученные ранее в тесте сложный лабиринт с пищевым подкреплением, в котором на фоне пищевой депривации проводилась выработка у крыс пищедобывательного навыка. Скорость достижения критерия обученности при выполнении прямой задачи в сложном лабиринте была значительно меньше у крыс опытной группы (WAG/Rij), чем у контрольной группы (Wistar). При этом число ошибок (возврат в предыдущие отсеки лабиринта), которые могут свидетельствовать о дефиците внимания, было значительно больше у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar [32].

В нашем предыдущем исследовании [26] наряду с тестом РНО был проведен тест социального распознавания, схема которого идентична тесту РНО, но в качестве объектов для распознавания были использованы 21-дневные ранее незнакомые крысы-самцы той же линии, что и исследуемые животные. Тест социального распознавания был нами проведен для того, чтобы выяснить, может ли быть связана пониженная исследовательская мотивация, выявленная в тесте РНО, с природой исследуемого объекта (одушевленный/неодушевленный), так как взаимодействие с живыми крысятами имеет более высокую биологическую значимость для животных, чем исследование неодушевленных предметов. Индекс социального распознавания у 6-месячных крыс линии WAG/Rij был меньше, чем у крыс Wistar как через 1 ч, так и через 24 ч после фазы ознакомления, что свидетельствует о нарушении как кратковременной, так и долговременной памяти у генетической модели абсанс-эпилепсии [26]. Кроме того, в тесте социального распознавания у 6-месячных крыс линии WAG/Rij наблюдали также дефицит внимания, который оценивали по общему времени исследования живого объекта в фазе ознакомления. Полное время исследования 21-дневного крысенка было значительно меньше у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar. Более того, у крыс WAG/Rij наблюдали такую форму поведения, как социальное избегание — отказ от исследования живого объекта, что говорит о пониженной исследовательской мотивации [26]. Таким образом, независимо от природы объекта у крыс линии WAG/Rij с генетической абсанс-эпилепсией и коморбидной депрессией наблюдают пониженную исследовательскую мотивацию по сравнению с крысами, лишенными пик-волновой активности и симптомов депрессии (крысы Wistar).

В первый день тестирования латентный период выхода в центр арены у 6-месячных крыс линии WAG/Rij был больше, чем у крыс Wistar того же возраста. У крыс WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, данный показатель был меньше в первые



три дня тестирования по сравнению с крысами этой же линии, получавшими физиологический раствор. Аналогичные данные были получены ранее в тесте сложный лабиринт с пищевым подкреплением: средняя величина латентного периода выхода из стартового отсека была больше у крыс WAG/Rij на 56% относительно крыс Wistar. При переучивании величина латентного периода выхода из стартового отсека у крыс WAG/Rij также была больше на 67% относительно контрольных крыс Wistar [32]. Эти данные также свидетельствуют о пониженной исследовательской мотивации у крыс линии WAG/Rij.

Стойки с опорой, в отличие от стоек без опоры, осуществляемые животным в более безопасной части арены, возле бортиков, интерпретируются большинством исследователей как показатель тревожности (сдвиг поведения животного в сторону мотивации страха (тревожности)) [30]. Наблюдала зависимость от возраста уменьшение числа стоек с опорой в первый и третий день тестирования. Это различие было в большей степени выражено у крыс линии WAG/Rij, чем у крыс Wistar. Число коротких реакций груминга уменьшалось с возрастом как у крыс WAG/Rij, так и у крыс Wistar как в фазу адаптации, так и в дни тестирования. Число почесываний в первый день тестирования было значимо больше у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar. Эта картина особенно отчетливо проявлялась в возрасте 2 мес. В фазе ознакомления число почесываний было меньше у 6-месячных животных обеих линий по сравнению с 2-месячными. Причем, у крыс линии WAG/Rij эта особенность поведения была выражена в большей степени, чем у крыс Wistar. Можно предположить, что указанные поведенческие показатели – стойки с опорой, короткие (неполные) реакции груминга [33] и почесывания могут отражать уровень тревожности, уменьшение которого с возрастом было выражено в большей степени у крыс линии WAG/Rij, чем у крыс Wistar. Повышенный уровень тревожности был ранее установлен у 2-месячных крыс WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar аналогичного возраста в тестах на тревожность с использованием установок светотемновая камера и открытое поле [21].

Различия по числу длинных (полных) реакций груминга были обнаружены только в последний день тестирования (Т3). Данный показатель был больше у 6-месячных крыс WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar аналогичного возраста и по сравнению с 2-месячными крысами WAG/Rij. Число длинных (полных) реакций груминга отражает привыкание к экспериментальной ситуации, которая, вероятно, становится комфортной для животных [33]. Так как различия по этому показателю были зарегистрированы в заключительной фазе тестирования, можно предположить, что они связаны с утратой интереса к исследованию объектов у крыс линии WAG/Rij в возрасте 6 месяцев, когда депрессивно-подобные симптомы в поведении у них хорошо выражены [8, 14, 15]. С этим предположением согласуются полученные ранее данные о том, что эффект повторного тестирования в открытом поле на число пересеченных квадратов, стоек и выходов в центр поля (величина снижения двигательной и исследовательской активности) был больше выражен у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar. Это свидетельствует о различиях в привыкании к новой ситуации между крысами линий WAG/Rij и Wistar и указывает на более низкую эмоциональную реактивность (эмоциональность) у 6-месячных крыс линии WAG/Rij [8].

Введение этосуксимида значимо уменьшало число и длительность ПВП на 3-и сутки после отмены инъекций у крыс WAG/Rij по сравнению с животными той же линии, которым вводили физиологический раствор. На 7-е сутки число ПВП остается также меньше у крыс линии WAG/Rij, которым вводили этосуксимид, по сравнению с крысами этой же линии с введением физиологического раствора, в то время как средняя длительность разрядов восстанавливается. Эти данные свидетельствуют о том, что те крысы линии WAG/Rij, которым вводили препарат, были практи-

чески полностью лишены пик-волновой активности — основного симптома абсанс-эпилепсии — во все дни проведения теста РНО.

Ранее было показано, что этосуксимид не обладает собственной антидепрессантной активностью, не связанной с его подавляющим влиянием на ПВР [24, 25]. Об этом свидетельствует тот факт, что кратковременное (17 дней) и длительное (4.5 мес.) хроническое введение этосуксимида не оказывало антидепрессантно-подобного эффекта на неэпилептических крыс Wistar: у них не наблюдали изменений потребления/предпочтения сладкого раствора по сравнению с водой (тест потребления сахарозы) и уровня иммобильности (тест принудительного плавания) [24, 25]. Кроме того, этосуксимид не оказывал влияния на эпизодическую память у крыс Wistar [26]. Это дает основание полагать, что у крыс линии WAG/Rij симптомы депрессии во все дни тестирования были также подавлены, о чем свидетельствовало повышение уровня исследовательской мотивации, продемонстрированное в тесте РНО.

Таким образом, данные, полученные в настоящей работе, позволяют заключить, что выявленные нарушения эпизодической памяти в тесте РНО у крыс линии WAG/Rij могут быть следствием пониженной исследовательской мотивации как одного из симптомов депрессии, коморбидной абсанс-эпилепсии. Уровень исследовательской активности (число стоек без опоры и выходов в центр арены) у животных в фазе адаптации может служить прогностическим показателем успешности последующего распознавания нового объекта в тесте РНО.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kanner A.M.* Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol. Psychiatry.* 54: 388–398. 2003.
2. *Chen B., Choi H., Hirsch L.J., Katz A., Legge A., Buchsbaum R., Detynecki K.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 76: 24–31. 2017.
3. *Mula M., Sander J.W.* Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.* 30: 555–567. 2007.
4. *Brooks-Kayal A.R., Bath K.G., Berg A.T., Galanopoulou A.S., Holmes G.L., Jensen F.E., Kanner A.M., O'Brien T.J., Whittemore V.H., Winawer M.R., Patel M., Scharfman H.E.* Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. *Epilepsia.* 54(4): 44–60. 2013.
5. *Chen S.D., Wang Y.L., Liang S.F., Shaw F.Z.* Rapid amygdala kindling causes motor seizure and comorbidity of anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Front. Behav. Neurosci.* 10: 129. 2016.
6. *Xie W., Cai L., Yu Y., Gao L., Xiao L., He Q., Ren Z., Liu Y.* Activation of brain indoleamine 2, 3-dioxygenase contributes to epilepsy-associated depressive-like behavior in rats with chronic temporal lobe epilepsy. *J. Neuroinflamm.* 11: 41. 2014.
7. *Vergnes M., Marescaux C., Boehrer A., Depaulis A.* Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? *Epilepsy Res.* 9: 97–104. 1991.
8. *Sarkisova K., van Luijckelaar G.* The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 35(4): 854–876. 2011.
9. *Sarkisova K.Yu., Midzyanovskaya I.S., Kulikov M.A.* Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behav. Brain Res.* 2003. 144: 211–226. 2003.
10. *van Luijckelaar G., Sarkisova K., Midzyanovskaya I., Tolmacheva E.* Stress vulnerability and depressive symptoms in genetic absence epileptic rats. In: *New Research on Epilepsy and Behavior.* N.Y. Nova Science Publ. Inc. 211–278. 2007.
11. *Jones N.C., Salzberg M.R., Kumar G., Couper A., Morris M.J., O'Brien T.J.* Elevated anxiety and depression-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy, suggesting common causation. *Exp. Neurol.* 209: 254–260. 2008.
12. *Gabova A.V., Sarkisova K.Yu., Fedosova E.A., Shatskova A.B., Morozov A.A.* Developmental changes in peak-wave discharges in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 50: 245–252. 2020.
13. *Coenen A.M., van Luijckelaar E.L.* The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1: 297. 1987.
14. *Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Мидзяновская И.С., Бирюкова Л.М., Фоломкина А.А., Базян А.С.* Нейрохимические механизмы депрессивноподобного поведения у крыс линии WAG/Rij. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 63(3): 303–315. 2013. [*Sarkisova K.Yu., Kulikov M.A., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Midzyanovskaya I.S.,*

- Birioukova L.M., Folomkina A.A., Bazyan A.S.* Neurochemical mechanisms of depression-like behavior in WAG/Rij rats. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 2013. 63(3): 303–315 (In Russ)].
15. *Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Кудрин В.С., Мидзяновская И.С., Бирюкова Е.В.* Возрастные изменения в поведении, в содержании моноаминов, их метаболитов и в плотности D1 и D2 дофаминовых рецепторов в структурах мозга у крыс линии WAG/Rij с депрессивноподобной патологией. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 64(6): 668–685. 2014. [*Sarkisova K.Y., Kulikov M.A., Kudrin V.S., Midzyanovskaya I.S., Birioukova L.M.* Age-related changes in behavior, in monoamines and their metabolites content, and in density of D1 and D2 dopamine receptors in the brain structures of WAG/Rij rats with depression-like pathology. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 64(6): 668–685. 2014. (In Russ)].
  16. *Sarkisova K.Yu., Kulikov M.A.* Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures. *Behav. Brain Res.* 166: 9–18. 2006.
  17. *Jacobs C.S., Willment K.C., Sarkis R.A.* Non-invasive cognitive enhancement in Epilepsy. *Front. Neurol.* 10: 167. 2019.
  18. *Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D.* Neuropsychological assessment. 5<sup>th</sup> ed. Oxford Univer. Press. 2012.
  19. *Cheng D., Yan X., Gao Z., Xu K., Zhou X., Chen Q.* Common and distinctive patterns of cognitive dysfunction in children with benign epilepsy syndromes. *Pediatr. Neurol.* 72: 36–41. 2017.
  20. *Гецова В.М., Орлова Н.В., Фоломкина А.А., Базян А.С.* Низкие дозы дисульфирама и L-ДОФА односторонне модифицируют типологические особенности поведения двух линий крыс Wistar и WAG/Rij. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 53 (5): 656–662. 2003. [*Getsova V.M., Orlova N.V., Folomkina A.A., Bazyan A.S.* Low doses of disulfiram and L-DOPA evoke synergic modifications in behavior of two rat strains Wistar and WAG/Rij. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 53 (5): 656–662. 2003. (In Russ)].
  21. *Fedosova E.A., Sarkisova K.Yu., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Bazyan A.S.* Behavioral and neurochemical characteristics of two months old WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Intern. J. Clinic Exper. Neurol.* 3(2): 32–44. 2015.
  22. *Inoue M., Peeters B.W.M.M., van Luijtelaaar E.L.J.M., Vossen J.M.H., Coenen A.M.L.* Spontaneous occurrence of spike-wave discharges in five inbred strains of rats. *Physiol. Behav.* 48(1): 199–201. 1990.
  23. *Karson A., Utkan T., Balç F., Arıcıoğlu F., Ates N.* Age-dependent decline in learning and memory performances of WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Behav. Brain Funct.* 8: 51. 2012.
  24. *Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Фоломкина А.А.* Оказывает ли антиабсансный препарат этосуксимид антидепрессантный эффект? *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 61(2): 227–235. 2011. [*Sarkisova K.Yu., Kulikov M.A., Folomkina A.A.* Does antiabsence drug ethosuximide exert antidepressant effect? *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 61(2): 227–235. 2011. (In Russ)].
  25. *Sarkisova K.Yu., Kuznetsova G.D., Kulikov M.A., van Luijtelaaar G.* Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia.* 51: 146–160. 2010.
  26. *Leo A., Citraro R., Tallarico M., Iannone M., Fedosova E., Nesci V., De Sarro G., Sarkisova K., Russo E.* Cognitive impairment in the WAG/Rij rat absence model is secondary to absence seizures and depressive-like behavior. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 94: 109652. 2019.
  27. *Antunes M., Biala G.* The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure and its modifications. *Cogn. Process.* 13: 93–110. 2012.
  28. *Mazarati A., Jones N.C., Galanopoulou A.S., Harte-Hargrove L.C., Kalynchuk L.E., Lenck-Santini P.P., Medel-Matus J.S., Nehlig A., de la Prida L.M., Sarkisova K., Veliskova J.* A companion to the preclinical common data elements on neurobehavioral comorbidities of epilepsy: a report of the TASK3 behavior working group of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. *Epilepsia Open.* 3(1): 24–52. 2018.
  29. *Blumenfeld H., Klein J.P., Schridde U., Vestal M., Rice T., Khera D.S., Bashyal C., Giblin K., Paul-Laughinghouse C., Wang F., Phadke A., Mission J., Agarwal R.K., Englot D.J., Motelow J., Nersesyan H., Waxman S.G., Levin A.R.* Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia.* 49(3): 400–409. 2008.
  30. *Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Башкатова В.Г.* Определение уровня тревожности у крыс: расхождение результатов в тестах “открытое поле”, “крестообразный придонный лабиринт” и тесте Фогеля. *Бюл. эксп. биол. мед.* 155(3): 7–12. 2013. [*Sudakov S.K., Nazarova G.A., Alekseeva E.V., Bashkatova V.G.* Estimation of the level of anxiety in rats: differences in results of open-field test, elevated plus-maze test, and Vogel’s conflict test. *Bull. Exp. Biol. Med.* 155(3): 295–297. 2013. (In Russ)].
  31. *Dalgleish T., Watts F.N.* Biases of attention and memory in disorders of anxiety and depression. *Clinic Psychol. Rev.* 10(5): 589–604. 1990.
  32. *Малышев А.В., Захаров А.М., Саркисова К.Ю., Дубынин В.А.* Реверсивное обучение у крыс линии WAG/Rij с депрессивноподобным поведением. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 62(5): 580–590. 2012. [*Malyshov A.V., Zakharov A.M., Sarkisova K.Yu., Dubynin V.A.* Reverse learning in WAG/Rij rats with depression-like behavior. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 62(5): 580–590. 2012. (In Russ)].

33. *Kalueff A.V., Tuohimaa P.* The grooming analyses algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *J. Neurosci. Methods.* 143(2): 69–77. 2005.

### **Ethosuximide Increases Investigatory Motivation and Improves Episodic Memory in the Novel Object Recognition Test in WAG/Rij Rats with Genetic Absence Epilepsy**

**E. A. Fedosova<sup>a,\*</sup>, A. B. Shatskova<sup>a</sup>, and K. Yu. Sarkisova<sup>a</sup>**

*<sup>a</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

*\*e-mail: ekaterina5fedosova@rambler.ru*

In the present study, episodic memory was investigated in the novel object recognition test in WAG/Rij and Wistar rats at the age of 2 and 6 months. In order to suppress spike-wave seizure activity and depressive-like comorbidity WAG/Rij rats, at the age of 6 months, were injected ethosuximide (300 mg/kg, 14 days, i/p). Novel object recognition test consisted of 3 phases: adaptation phase, familiarization phase (two identical objects), testing session 1 (familiar and novel object 1) and testing session 2 (familiar and novel object 2). In adaptation phase, investigatory activity (number of rearings and center entries) was recorded. Recognition memory was tested with a delay of 1h (testing session 1) and 24h (testing session 2), after familiarization phase. Episodic memory was assessed using novel object recognition index. It has been found that recognition index in WAG/Rij rats, at the age of 2 months, did not differ significantly, but at the age of 6 months, it differ significantly from the corresponding measure in Wistar rats. WAG/Rij rats exhibited reduced investigatory motivation compared with Wistar rats at the age of 6 months only. A positive correlation was found between recognition index and investigatory motivation (number of unassisted rearings and center entries). Ethosuximide suppressed spike-wave seizures, increased investigatory motivation and improved episodic memory in WAG/Rij rats. Results suggest that episodic memory impairments in WAG/Rij rats are a consequence of reduced investigatory motivation as one of the symptom of depression co-morbid to absence epilepsy.

*Keywords:* absence epilepsy, comorbid depression, investigatory motivation, novel object recognition, episodic memory, WAG/Rij rat

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Федосова Е.А., Шацкова А.Б., Саркисова К.Ю. Этосуксимид повышает исследовательскую мотивацию и улучшает эпизодическую память в тесте распознавания нового объекта у крыс линии WAG/Rij с генетической абсанс-эпилепсией. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(8): 974–993.

DOI: 10.31857/S0869813920080051

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Fedosova E.A., Shatskova A.B., Sarkisova K.Yu. Ethosuximide Increases Investigatory Motivation and Improves Episodic Memory in the Novel Object Recognition Test in WAG/Rij Rats with Genetic Absence Epilepsy. *Russian Journal of Physiology.* 106(8): 974–993.

DOI: 10.31857/S0869813920080051