

ФОРМИРОВАНИЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

© 2024 Н. М. Сурина^{1,*}, С. Н. Кондратова¹, Г. М. Николаев¹, И. Б. Федотова¹,
И. И. Полетаева¹

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: Opera_ghost@inbox.ru

Поступила в редакцию 15.05.2024 г.

После доработки 22.06.2024 г.

Принята к публикации 24.06.2024 г.

Трудности в обучении – достаточно частое сопутствующее осложнение пациентов с диагнозом «эпилепсия». Взаимосвязь предрасположенности к эпилепсии и способности к обучению представляется важной проблемой. В работе стояла задача проанализировать, как различается способность к обучению у крыс с различной предрасположенностью к рефлекторной аудиогенной эпилепсии (АЭ). Оценивали успешность формирования навыка условно-рефлекторной реакции активного избегания (УРАИ) в челночной камере у крыс 3 линий. Это были крысы, предрасположенные к аудиогенной эпилепсии – линия Крушинского-Молодкиной (КМ), линия «4» (селектированная из популяции F2 гибридов линии КМ и нечувствительных к звуку Вистар) и крысы линии «0», селектированные на отсутствие аудиогенной эпилепсии из той же популяции (т.е. эти линии, диаметрально отличаются по предрасположенности к аудиогенной эпилепсии, но имеют сходный генетический фон). Обучение проводилось непрерывно в течение 5 дней (20 предъявлений в день). Эксперименты показали достоверно более успешное усвоение данного навыка у крыс линии «0»: суммарно за 5 дней обучения УРАИ критерия обученности (70% УРАИ в день) достигли 75% животных. Показатели линии «4» были промежуточными – 41.7%, и только 1 из 12 крыс линии КМ (8.3%) обучилась по данному протоколу. Таким образом, удалось выявить более успешное обучение у крыс, селектированных на отсутствие судорог в ответ на сильный звук (линия «0») по сравнению с крысами линий КМ и «4» (демонстрирующих тонические судороги максимальной интенсивности в ответ на звуковую стимуляцию). Наиболее слабое усвоение навыка выявлено у линии КМ, селекция которой на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии была значительно более длительной, чем у крыс линии «4».

Ключевые слова: аудиогенная эпилепсия, линия Крушинского–Молодкиной, линия «0», линия «4», крысы, условный рефлекс активного избегания, межсигнальные реакции

DOI: 10.31857/S0869813924070071, **EDN:** BDQFQH

Принятые сокращения: АЭ – аудиогенная эпилепсия; КМ – крысы линии Крушинского-Молодкиной; УРАИ – условная реакция активного избегания; УС – условный стимул; БС – безусловный стимул; ЛПП – латентный период; МСР – межсигнальные реакции.

ВВЕДЕНИЕ

Аудиогенная эпилепсия (АЭ) грызунов – феномен, описанный впервые более 100 лет назад, по-прежнему требует внимания нейрофизиологов, поскольку линии животных с высокой предрасположенностью к АЭ – ценная модель для исследования эпилептогенеза [1]. Аномальную реакцию грызунов на сильный звук можно предположительно рассматривать как аномально усиленную видоспецифическую реакцию избегания [2]. Следует отметить, что несмотря на большое число исследований механизмов АЭ и реакций предрасположенных к АЭ животных на фармакологические агенты, четких данных о способности таких животных к обучению условно-рефлекторной реакции избегания (УРАИ) удара электрического тока мало [3], хотя роль эпилептогенеза на обучаемость другим навыкам оценивается достаточно успешно, например, [4, 5]). Во многих исследованиях оценивают не особенности обучения предрасположенных к судорогам животных, а влияние собственно состояния после судорожных припадков на обучаемость, например [6, 7]), при этом следует учитывать, что точный момент окончания судорожного припадка не всегда возможно определить.

Следует также отметить, что если в популяциях человека нарушения способности к обучению встречаются в 2–10% случаев, то у больных эпилепсией эта доля достигает 25% [8, 9], что и определяет значимость подобных исследований.

Таким образом, особый интерес представляет анализ способности к обучению у крыс нескольких генетических групп с различной предрасположенностью к АЭ. Крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) – старейшая в мире линия крыс, селектированная на АЭ, с максимальной экспрессивностью и пенетрантностью признака среди аналогичных линий. К линии КМ есть «собственный контроль» со сходным генетическим фоном – это линии «0» и «4». Эти линии были селектированы на отсутствие АЭ и на высокую предрасположенность к АЭ на основе популяции F2-гибридов от скрещивания крыс линии КМ с крысами аутбредной популяции Вистар (специально отобранными на отсутствие проявлений АЭ) [10]. Селекцию крыс этих новых линий начали около 15 лет назад, они имеют сходный генетический фон друг с другом и частично с линией КМ [11]. Отметим также, что линия КМ разводится независимо от исходной популяции Вистар, начиная с конца 1940 г., то есть более 70 лет. При селекции крыс на отсутствие АЭ наибольшую «сложность» представляет выведение линии «0», поскольку полное отсутствие эпилептиформной реакции в ответ на действие звука обнаруживается в каждом поколении не более чем у 50% животных.

Задачей настоящего исследования было оценить показатели усвоения навыка УРАИ у крыс трех генотипов с различной предрасположенностью к АЭ – инбредной линии КМ, а также у крыс линий «0» и «4».

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные животные. В обеих сериях экспериментов, описанных в настоящей работе, были использованы крысы-самцы трех линий – КМ ($n = 12$), «4» ($n = 12$), и «0» ($n = 12$) в возрасте 6 месяцев. Животные содержались в клетках по 6 особей; с кормом (фирма Лабораторкорм) и водой *ad lib*, без предварительной процедуры хендлинга. Предрасположенность к АЭ оценивали в условных баллах по принятому стандарту [12] в 3-месячном возрасте. У крыс линий КМ и «4» чувствительность к звуку была максимальной (балл «4», тонические судороги всего тела и конечностей), в то время как у всех крыс линии «0», использованных в эксперименте, АЭ судорог не было [10].

Эксперименты по обучению УРАИ проводили у 6-месячных животных. В 1-й серии было использовано 12 крыс линии КМ, 10 крыс линии «4» и 12 крыс линии «0» ($n = 12$), во второй – по 12 животных каждой из линий.

Схема опыта: обучение УРАИ проводили в экспериментальной камере (60 x 30 x 30 см) с двумя отделениями и электрифицированным полом. Условным стимулом (УС) было включение света (400 люкс, 1-я серия опытов) или звука (80 дБ, который не вызывал судорог АЭ у крыс линий КМ и «4», 2-я серия опытов). Следует отметить, что судороги у крыс линий КМ и «4» провоцируются при громкости звука в 120 дБ. Безусловным стимулом (БС) была подача электрического тока на решетчатый пол одной из половин экспериментальной камеры (сила тока около 0.6 мА).

Процедура формирования УРАИ: через 20–30 с после помещения животного в камеру включали УС (изолированное действие 10 с), после чего включали БС (совместное с УС действие длилось 10 с). Переход крысы в безопасное отделение камеры выключало оба стимула. УРАИ считали выполненной, если животное переходило в безопасное отделение до включения БС. Каждому животному давали 20 предъявлений в день с оценкой доли (в %) выполненных УРАИ и межсигнальных реакций (т.е. переходов в другой отсек в отсутствие стимулов). В первой серии обучение проводили 7 дней, во второй – 5 дней. Вручную фиксировали латентный период (ЛП) перехода крысы в безопасный отсек на УС и/или БС. Длительность межстимульного интервала составляла около 30 с. Эксперименты проводились ежедневно. Регистрировали также проявление не только УРАИ, но и «реакции избавления», когда животное переходило в безопасный отсек только в ответ на включение тока (в таких случаях их ЛП оказывалось больше 10 с).

Статистическая обработка данных. Использовалась программа GraphPad Prism 8. 01 с применением двухфакторного ANOVA (факторы «день обучения» и «линия») с *post hoc* LSD анализом по Тьюки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1-я серия опытов. Поскольку результаты по успешности обучения УРАИ крыс трех линий в целом совпадают (с более успешным обучением крыс линии «0»), подробные данные по серии 1 не приводятся. Следует, однако, отметить важные различия в реакциях крыс, выявленные в двух сериях. В серии 1 крысы обеих линий за 7 дней обучения (УС – включение света) не достигли критерия обученности (75% УРАИ в опытный день), но было отмечено, что крысы линии «0» обучались более успешно. В то же время в этой серии опытов был выявлен принципиально важный феномен – у пяти крыс линии КМ и одной крысы линии «4» во время межстимульного интервала наблюдались клонические и/или тонические судорожные припадки по «аудиогенному» типу. Такие припадки происходили преимущественно в первые дни обучения (с 1-го по 3-й), но у одной крысы линии КМ они продолжались регулярно до 6-го дня обучения (при ежедневных экспериментах). Отметим, что этот феномен, выявленный только у чувствительных к звуку крыс, наблюдался впервые.

2-я серия опытов. В данной серии УС служило включение звука. В каждый из пяти дней обучения ЛП перехода в противоположный отсек камеры был наибольшим у крыс линии КМ, а наименьшим – у крыс линии «0» (рис. 1). Если ЛП оказывался больше 10 с, то это означало, что переход был совершен в ответ на включение тока (БС), если ЛП был короче 10 с, то это была реакция на УС (звук).

Двухфакторный ANOVA показателей ЛП перехода в безопасный отсек выявил достоверное влияние фактора «линия» ($F_{2,165} = 88.26, p < 0.001$) и фактора «день обучения» ($F_{4,165} = 34.91, p < 0.001$). Различия в ЛП между показателями ЛП крыс линий КМ и «4» были недостоверными только в 3-й и 4-й дни обучения, тогда как в остальные дни у крыс линии «4» ЛП был достоверно короче, чем у КМ, что свидетельствует об их более эффективном усвоении навыка по сравнению с КМ. У крыс линии «0» во все дни обучения ЛП был высоко достоверно короче, чем у КМ и «4».

Основные показатели, отражающие обучаемость условной реакции активного избегания – это сокращение числа реакций избавления (переходов в ответ на БС) и возраста-

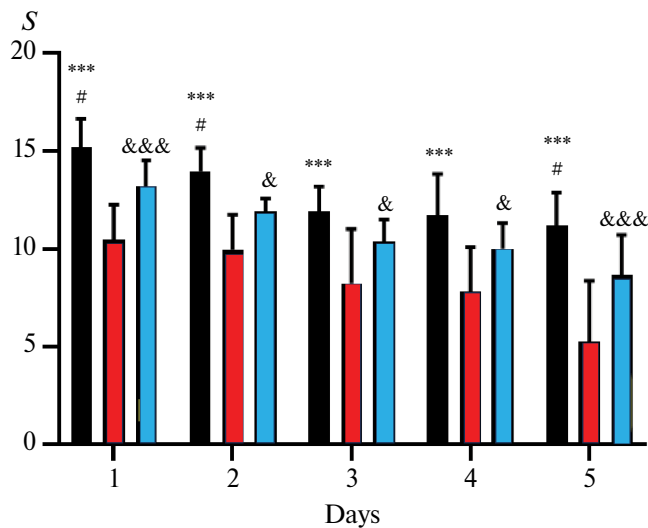


Рис. 1. Средние величины латентного периода. Ордината – с, среднее ± ошибка среднего перехода животного в безопасный отсек челночной камеры у крыс 3-й линии; абсцисса – дни опытов. Черные столбики – крысы линии КМ, красные – линии «0», синие – линии «4». *** – достоверные отличия от показателей линии «0», $p < 0.001$; # – достоверные отличия от показателей линии «4», $p < 0.05$, & &&& – достоверные отличия от показателей линии «0», $p < 0.05$ и 0.001 соответственно (двухфакторный ANOVA, *post hoc* LSD по Тьюки).

ние числа реакций избегания (переходов в ответ на УС); а также укорочение латентного периода этой реакции. Для оценки процесса обучения (перехода животного в безопасный отсек в ответ на УС) следует также проанализировать динамику проявлений межсигнальных реакций (МСР), т.е. переходов в другой отсек камеры без получения УС и /или БС (т.е. в интервалах времени, когда ни УС, ни БС не подавали) (рис. 2). Экспрессия МСР отражает формирование у животного условно-рефлекторной реакции на «контекст», т.е. на обстановку теста. В данном исследовании долю МСР в ходе формирования УРАИ определяли как отношение числа проб, после которых были отмечены МСР, к общему числу проб в данный день (число проб – 20). Двухфакторный ANOVA данных по доле МСР выявил достоверное влияние фактора «линия», $F_{2,165} = 32.62, p < 0.001$, и фактора «день обучения», $F_{4,165} = 58.34, p < 0.001$. В 1- и 2-й дни обучения статистически значимые межлинейные различия по доле МСР между тремя группами крыс отсутствовали, т.е. выполнение реакции «на контекст» было сходным. В 3- и 4-й дни у крыс КМ доля МСР была достоверно выше, чем у «0» (причем на 4-й день эта доля значимо отличалась и от показателя линии «4»). На 5-й день обучения у крыс «0» доля МСР была достоверно меньше, чем у КМ и «4», а наибольшая величина этого показателя была у КМ. ANOVA выявил различия и по фактору «линия» ($F_{2,165} = 32.62, p < 0.001$), и по фактору «день обучения» ($F_{4,165} = 58.34, p < 0.001$). В первый день обучения доли МСР (проявления при 20 сочетаний УС – БС) у 3 линий не различались, а доли МСР у КМ vs «0» были достоверно разными, начиная с 3-го дня обучения (3-й день – $p < 0.05$, 4- и 5-й дни – $p < 0.0001$). Интересно отметить, что по этому показателю крысы линии «4» в 3–5-е дни обучения занимали «промежуточное положение» (рис. 2). У них было достоверно меньше МСР, чем у КМ (4-й и 5-й дни $p < 0.001$) и немного больше, чем у крыс линии «0» (5-й день – $p < 0.05$). МСР, т.е. условно-рефлекторные реакции на контекст были более четко выражены у крыс линии КМ, а их угашение (как проявление ассоциативных способностей) протекало у них медленнее, чем у крыс «4» и «0».

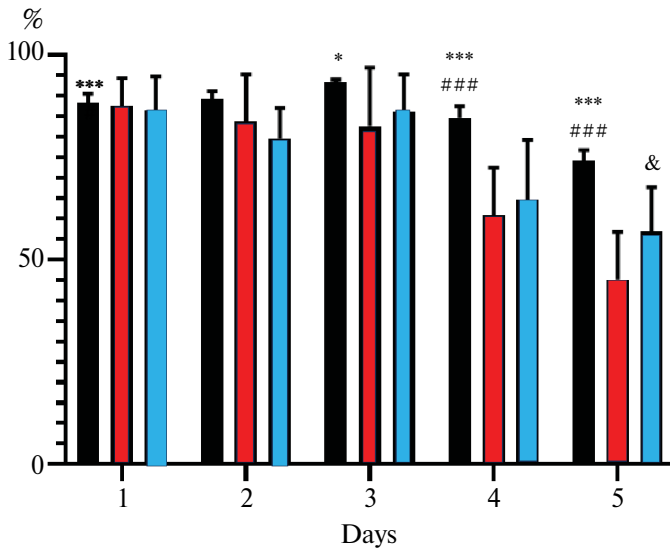


Рис. 2. Доли межсигнальных реакций при ежедневных сочетаниях условного и безусловного стимулов у крыс 3 линий. Обозначения, как на рис. 1. Черные столбики – крысы линии КМ, красные – линии «0», синие – линии «4». *, *** – достоверные отличия от линии «0», $p < 0.05$ и 0.001 соответственно; ### – достоверное отличие от линии «4», $p < 0.001$; & – достоверное отличие от линии «0», $p < 0.05$ (двухфакторный ANOVA с *post hoc* LSD по Тьюки).

Двухфакторный ANOVA (с *post hoc* LSD по Тьюки) для долей МСР выявил различия и по фактору «линия» ($F_{2,165} = 32.62, p < 0.001$), и по фактору «день обучения» ($F_{4,165} = 58.34, p < 0.001$). В 1- и 2-й дни обучения статистически значимые межлинейные различия по доле МСР между тремя группами крыс отсутствовали. В 3–5-е дни у крыс КМ доля МСР была достоверно выше, чем у «0». На 5-й день обучения у крыс «0» доля МСР была достоверно меньше, чем у «4», а наибольшая величина этого показателя была у КМ.

Реакция избегания – это переход животного в другую часть камеры в ответ на звуковой сигнал. Кривые обучения (рис. 3) построены по долям этих реакций в каждый из дней обучения. Наибольшая доля (%) успешных реакций избегания во все дни обучения была у крыс линии «0», у крыс КМ увеличения этого показателя к пятому дню не произошло.

Двухфакторный ANOVA выявил достоверное влияние на данный признак фактора «линия» ($F_{2,165} = 48.29, p < 0.001$) и фактора «день обучения» ($F_{4,165} = 39.10, p < 0.001$). Рис. 3 показывает, что на 5-й день доля УРАИ была достоверно наименьшей у крыс КМ и наибольшей – у «0».

Суммарно за 5 дней обучения УРАИ критерия обученности (70% УРАИ в день) достигли 9 из 12 крыс линии «0» (т.е. 75% животных), 5 из 12 крыс линии «4» (41.7%), и 1 из 12 крыс линии КМ (8.3%). Иными словами, крысы линии «0» обучались более успешно, чем крысы двух других линий. По тесту ϕ Фишера (оценка разности альтернативных долей) в линии «0» было достоверно больше особей, достигших критерия обученности, чем в линии КМ ($p < 0.001$) и чем в линии «4» (тенденция). У крыс КМ показатели обученности были самыми низкими (по этому показателю они достоверно отличались и от линии «4», $p < 0.05$).

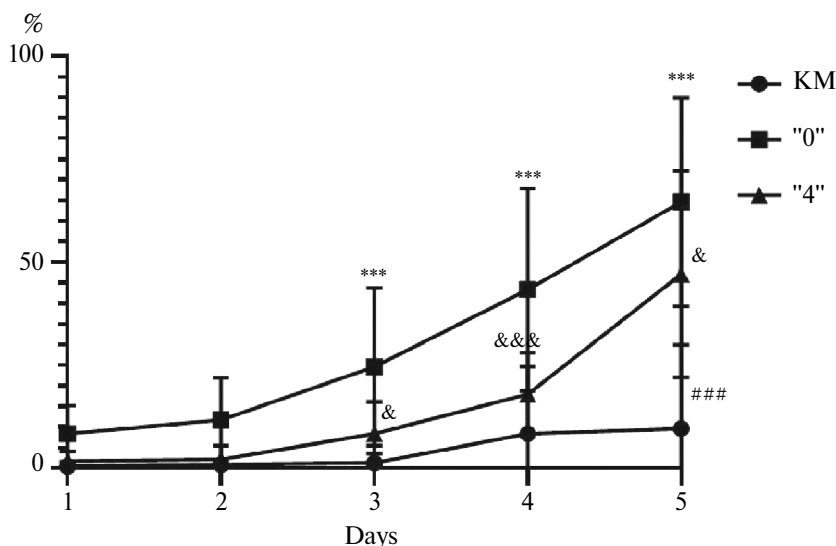


Рис. 3. Кривые обучения УРАИ крыс 3 линий. Ордината – доли УРАИ от 20 предъявлений сочетания УС-БС, (%), по оси абсцисс- дни опытов. *** – достоверность отличия от показателей линии KM, $p < 0.001$, # – достоверность отличия показателей линии KM от линии «4» & && – достоверность отличия показателей линии «4» от таковых линии «0» (двухфакторный ANOVA, *post hoc* LSD тест по Тьюки).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, несмотря на различия в динамике формирования УРАИ, данные двух серий экспериментов дали в целом сходные результаты – обучение УРАИ у крыс линии «0» было более результативным, чем у крыс KM и «4», что можно считать четко установленным фактом. То обстоятельство, что в 1-й серии опытов у крыс KM в межсигнальных интервалах обнаруживались судорожные припадки, тогда как во 2-й серии этот феномен отсутствовал, можно отнести за счет эпигенетических эффектов, связанных с высокой инбредностью крыс KM [13]. Мы не можем не учитывать также, что использование в 1-й серии опытов включения света в качестве УС могло иметь провоцирующее влияние на развитие судорог по типу АЭ (новый тип стимуляции, вызвавшей активацию поведения).

Следует также отметить, что несмотря на высокую интенсивность припадков АЭ у крыс линии «4» (тестированных за 3 месяца до настоящих экспериментов), не отличающуюся от таковой линии KM, их обучаемость УРАИ была несколько выше, чем у KM. Это можно объяснить тем, что у линий «0» и «4» общий генетический фон был более сходным, чем генетический фон KM. Иными словами, эти данные лишний раз подчеркивают важность учета полигенного определения АЭ у крыс и феномена влияния генетической предрасположенности к АЭ на формирование условно-рефлекторной защитной реакции у крыс заслуживает дальнейшего анализа.

Динамика ЛПП перехода в безопасный отсек по дням обучения также свидетельствует о более быстрой реакции крыс линии «0» даже в первый день обучения, когда у многих животных преобладали реакции избавления (т.е. реакции на подачу тока, а не на УС). Эти данные позволяют говорить о более успешной адаптации крыс «0» к условиям среды по сравнению с KM и «4» – т.е. о торможении у них реакции на «контекст» и развитием реакции на УС. В литературе по обучению крыс конкретно условно-рефлекторным реакциям на удар тока этот аспект обучаемости анализируется мало, поскольку основное

внимание авторы уделяют динамике торможения контекстуальных реакций с использованием преимущественно односторонней реакции избегания и оценкой роли структур переднего мозга в экспрессии этих признаков [14]. Следует упомянуть, что ранее были проведены сходные эксперименты по сравнению обучаемости УРАИ у крыс КМ и крыс линии «0», но первичные данные по ним утеряны. Однако более успешная обучаемость крыс линии «0» была обнаружена и в том исследовании.

Проблему предрасположенности к АЭ следует рассматривать отдельно от влияния собственно судорог на обучаемость, поскольку генетическая предрасположенность к АЭ связана с особенностями генома и транскриптома животных соответствующих генотипов [15–17].

Формирование УРАИ у крыс бразильской линии Wistar Audiogenic Rat (WAR) [18] также показало, что они обучались значительно менее успешно, чем контрольная исходная популяция Вистар. Это сопоставимо с данными, полученными в представленном исследовании. У крыс GEPR (предрасположенных к АЭ, выведенных из популяции Sprague-Dowley) было продемонстрировано менее успешное обучение (но не УРАИ, как таковой) [19]. Можно предположить, что у крыс с предрасположенностью к АЭ особенности формирования стресс-реакции на серийное раздражение влияют и на ассоциативные процессы. Но, как показано в представленной работе, у крыс КМ и «4» реакции на контекст (т.е. межсигнальные реакции) формируются достаточно успешно. Возможно, что существенную роль в различиях по формированию УРАИ играют особенности развития стресс-реакции. Уровень кортикостерона в плазме крови у крыс линии «0» в фоне (т.е. без действия звука) был значимо выше, чем у крыс КМ [20]. Возможно, что особенности стрессорной реакции линии «0», сформировавшиеся в ходе отбора на отсутствие АЭ, и были тем фактором, который обусловил преимущество крыс «0» в выработке УРАИ. Следует также отметить, что действие звука, не вызывающее судорог у крыс «0» и Вистар, не сопровождается подъёмом уровня кортикостерона, в то время как у крыс линии КМ через 30 мин после судорог такой подъем происходит [20]. Можно предположить, что действие звука *per se* не вызывает стресс-реакции. Однако в целом связь обучаемости УРАИ и АЭ остается важной проблемой для патофизиологии. Ранее мы привели ряд доказательств того, что феномен АЭ может быть следствием наличия у грызунов врожденной интенсивной реакции избегания сильных звуков [2], что также следует рассматривать при оценке обнаруженных особенностей обучению УРАИ в настоящем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперименты с крысами трех линий по выработке реакции активного избегания удара электрического тока в челночной камере позволили выявить более успешное обучение у крыс линии «0» (селектированной на отсутствие судорог в ответ на сильный звук) по сравнению с крысами линий КМ и «4», у которых действие интенсивной звуковой стимуляции вызывает тонические судороги максимальной интенсивности.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (Н. М. С., И. Б. Ф., И. И. П.), сбор данных (С. Н. К., Н. М. С., Г. М. Н.), обработка данных (С. Н. К., Н. М. С., И. И. П.), написание и редактирование манускрипта (И. И. П., Н. М. С.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова № 121032500080–8. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по биоэтике Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, протокол № 12 от 12.03.2014 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ross KS, Coleman JR (2000) Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 639–653.
2. Fedotova IB, Surina NM, Nikolaev GM, Revishchin AV, Poletaeva II (2021) Rodent Brain Pathology, Audiogenic Epilepsy. *Biomedicines* 9(11): 1–14.
3. Castro GP, Medeiros DC, Guarnieri LO, Mourão F.G, Pinto HPP, Pereira GS, Moraes MFD (2017) Wistar audiogenic rats display abnormal behavioral traits associated with artificial selection for seizure susceptibility. *Epilepsy Behav* 71: 243–249.
4. Плескачева МГ, Зорина ЗА, Николенко ДЛ, Вольфер ДП, Костына ЗА, Липп ХП (2002) Поведение в водном тесте Морриса крыс линии Крушинского – Молодкиной, селекционированных на повышенную судорожную готовность. *Журн высш нерв деят* 52(3): 356–365. [Pleskacheva MG, Zorina ZA, Nikolenko DL, Wolfer DP, Kostyna ZA, Lipp HP (2002) Behavioral impairments in Morris water maze in rats selectively bred for audiogenic seizure susceptibility (Krushinsky-Molodkina strain). *Zh Vyssh Nerv Deiat Im IP Pavlova* 52(3): 356–365. (In Russ)].
5. Smolensky IV, Zubareva OE, Kalemenev SV, Lavrentyeva VV, Dyomina AV, Karepanov AA, Zaitsev AV (2019) Impairments in cognitive functions and emotional and social behaviors in a rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Behav Brain Res* 372: 112044. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112044>
6. van der Staay J, Teun Schuurman T, van Reenen CG, Korte SM (2009) Emotional reactivity and cognitive performance in aversively motivated tasks: a comparison between four rat strains. *Behav Brain Funct* 5: 50.
7. Garcia-Cairasco N, Umeoka EHL, Cortes de Oliveira JA (2017) The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives. *Epilepsy Behav* 71: 250–273.
8. Beghi M, Cornaggia CM, Frigeni B, Beghi E (2006) Learning disorders in epilepsy. *Epilepsia* 47: 14–18.
9. Subramaniam SR, Khoo CS, Raymond AA, Che Din N, Syed Zakaria SZ, Tan HJ (2020) Prevalence and factors of verbal learning and memory dysfunction in patients with epilepsy – A single centre study. *J Clin Neurosci* 73: 31–36.
10. Федотова ИБ, Костына ЗА, Сурина НМ, Полетаева ИИ (2012) Селекция лабораторных крыс по признаку «отсутствие предрасположенности к аудиогенному судорожному припадку». *Генетика* 48(6): 685–691. [Fedotova IB, Kostyna ZA, Surina NM, Poletaeva II (2012) Laboratory rat selection for the trait "the absence of audiogenic seizure proneness". *Genetika* 48(6): 685–691. (In Russ)].
11. Poletaeva II, Surina NM, Kostina ZA, Perepelkina OV, Fedotova IB (2017) The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years. *Epilepsy Behav* (71, Part B): 130–141.
12. Семиохина АФ, Федотова ИБ, Полетаева ИИ (2006) Крысы линии Крушинского – Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. *Журн высш нерв деят* 56(2): 249–267. [Semiokhina AF, Fedotova IB, Poletaeva II (2006) Rats of Krushinsky-Molodkina strain: studies of audiogenic epilepsy, vascular pathology, and behavior. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 56(3): 298–316.]
13. Иванов ПА, Семиохина АФ, Рысков АП (1989) Геномная дактилоскопия крыс *Rattus norvegicus*. Новый подход к генетическому маркированию. *Генетика* 25(2): 238–249. [Ivanov PL, Semiokhina AF, Ryskov AP (1989) DNA fingerprinting of *Rattus norvegicus*: a new approach in genetic analysis. *Genetika* 25(2): 238–249.]
14. Izquierdo I, Furini CR, Myskiw JC (2016) Fear Memory. *Physiol Rev* 96(2): 695–750. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2015>

15. *Damasceno S, Gómez-Nieto R, García-Cairasco N, Herrero-Turrión MJ, Marín F and López DE* (2020) Top Common Differentially Expressed Genes in the Epileptogenic Nucleus of Two Strains of Rodents Susceptible to Audiogenic Seizures: WAR and GASH/Sal. *Front Neurol* 11:33. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00033>
16. *Chuvakova LN, Funikov SY, Rezvykh AP, Davletshin AI, Evgen'ev MB, Litvinova SA, Fedotova IB, Poletaeva II, Garbuz DG* (2021) Transcriptome of the Krushinsky-Molodkina audiogenic rat strain and identification of possible audiogenic epilepsy-associated genes. *Front Mol Neurosci* 14:738930. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.738930>
17. *García-Peral C, Ledesma MM, Herrero-Turrión MJ, Gómez-Nieto R, Castellano O, López DE* (2023) Proteomic and bioinformatic tools to identify potential hub proteins in the audiogenic seizure-prone hamster GASH/Sal. *Diagnostics* 13: 1048. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061048>
18. *Castro GP, Medeiros DC, Guarnieri LO, Mourão FAG, Pinto HPP, Pereira GS, Moraes MFD* (2017) Wistar audiogenic rats display abnormal behavioral traits associated with artificial selection for seizure susceptibility. *Epilepsy Behav* 71(Pt B): 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.039>
19. *Holmes GL, Thompson JL, Marchi TA, Gabriel PS, Hogan MA, Carl FG, Feldman DS* (1990) Effects of seizures on learning, memory, and behavior in the genetically epilepsy-prone rat. *Ann Neurol* 27(1): 24–32. <https://doi.org/10.1002/ana.410270106>
20. *Fedotova IB, Nikolaev GM, Perepelkina OV, Belosludtseva NV, Mironova GD, Poletaeva II* (2018) Study of Uridine Effect on the Development of Audiogenic Tonic Seizures in Krushinsky-Molodkina Strain Rats. *Dokl Biol Sci* 481(1): 125–127. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040014>

Active Avoidance Learning in Rats with Different Audiogenic Epilepsy Proneness

N. M. Surina^{a,*}, S. N. Kondratova^a, G. M. Nikolaev^a, I. B. Fedotova^a, and I. I. Poletaeva^a

^a*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

**e-mail: Opera_ghost@inbox.ru*

The success of the formation of the conditioned reflex reaction of two-way avoidance in the shuttle chamber in rats of 3 strains was evaluated. These were rats predisposed to audiogenic epilepsy – the Krushinsky-Molodkina strain rats (KM), "4" strain (selected from a population of F2 hybrids of the KM strain and sound-insensitive Wistars) and rats of "0" strain, selected for the absence of audiogenic epilepsy from the same population (i.e. these strains, diametrically different in audiogenic epilepsy proneness, possessing a similar genetic background). Experiments have shown significantly more successful assimilation of this skill in rats of the "0" strain.

Keywords: audiogenic epilepsy, Krushinsky-Molodkina strain rats, "0" strain, "4" strain, rats, active avoidance learning, inter-signal reactions