

Н.В. Мамылина, В.И. Павлова

**Физиологические аспекты
поведенческой активности животных
в условиях эмоционального стресса**

Монография

Челябинск, 2013

УДК 591.5
ББК 28.903,13
М 22

Н.В. Мамылина, В.И. Павлова Физиологические аспекты поведенческой активности животных в условиях эмоционального стресса: монография – Челябинск: Изд-во ЗАО «Цицеро», 2013. – 298 с.

ISBN 978-5-91283-367-0

В монографии рассмотрены физиологические аспекты поведенческой активности животных в условиях эмоционального стресса. Уделяется внимание общей характеристике поведенческих реакций организма, молекулярным механизмам поведенческой активности при эмоциональном стрессе. Дано общее представление о нейромодуляторных системах мозга, рецепторах кортикостероидов, являющихся сигнальными системами стресса и адаптации, современных механизмах гипоксических состояний, сопровождающих стресс, и их роли в поведенческих реакциях организма человека и животных. Приведены результаты физиологических исследований влияния острого и хронического эмоционального стрессов на поведенческий статус организма животных, а также его коррекция препаратом церулоплазмином.

Изложенный материал будет полезен студентам биологических и психологических факультетов высших учебных заведений при подготовке и сдаче экзаменов по различным дисциплинам.

Рецензенты:

С.Л. Сашенков, д.м.н., проф. ФГБОУ ВПО
«Челябинская государственная медицинская академия»

А.В. Ненашева, д.б.н., проф. ФГБОУ ВПО
«Южно-Уральский государственный университет»

ISBN 978-5-91283-367-0

© Н.В. Мамылина, 2013

© В.И. Павлова, 2013

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Общая характеристика поведенческих реакций организма.....	7
1.1. Молекулярные механизмы поведенческой активности при эмоциональном стрессе.....	7
1.2. Общая характеристика нейромодуляторных систем мозга	26
1.3. Рецепторы кортикостероидов в мозгу как сигнальные системы стресса и адаптации	34
1.4. Механизмы развития гипоксических состояний при стрессе	40
Резюме по первой главе	58
Глава 2. Изучение поведенческой активности животных, перенесших эмоционально- болевой стресс	60
2.1. Подходы к оценке поведенческой активности животных.....	60
2.2. Экспериментальные животные и моделирование эмоционально-болевого стресса	63
2.3. Методики изучения этологических показателей животных	65
2.3.1. Тест «открытое поле».....	65
2.3.2. Тест потребления сахарозы	65
2.3.3. Приподнятый крестообразный лабиринт	65
2.3.4. Определение структуры и параметров плавательного поведения животных в тесте принудительного (форсированного) плавания.....	66

2.3.5. Многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний у животных	67
2.3.6. Методы статистической обработки результатов исследования.....	70
2.4. Результаты исследования поведенческой активности животных, перенесших эмоционально- болевой стресс	70
Резюме по второй главе	117
Глава 3. Влияние острого и хронического эмоционального стресса на поведенческий статус животных.....	119
3.1. Поведенческая активность животных, перенесших острый и хронический гипокинетический стрессы	119
3.2. Влияние длительного эмоционального стресса на выработку и сохранение оборонительного условного рефлекса	142
3.3. Поведенческая активность животных, перенесших длительный эмоциональный стресс перенаселения (скученности)	171
Резюме по третьей главе	179
Глава 4. Влияние предварительного введения препарата церулоплазмина на поведенческий статус животных, перенесших острый и хронический эмоциональный стрессы....	182
4.1. Влияние предварительного введения препарата церулоплазмина на поведенческую активность животных, перенесших эмоционально-болевой стресс	182
4.2. Влияние предварительного введения церулоплазмина на поведенческую активность животных, перенесших гипокинезию	211
4.3. Современные подходы к фармакологической коррекции поведенческого статуса животных	242
Резюме по четвертой главе	256
Заключение	258
Библиографический список	275

Введение

На современном этапе развития общества проблема влияния эмоциональных стрессов различной этиологии на состояние здоровья человека вообще и его поведенческую активность, в частности, особенно актуальна [76, 87, 90, 92, 95, 97, 98, 115, 128, 138]. Чрезмерная эмоциональная нагрузка приводит к развитию аффективных расстройств и патологических состояний у людей, что проявляется в нарушении их поведенческого статуса. Широкое распространение в настоящее время различных психических отклонений, являющихся следствием длительно действующих стрессов, одними из многочисленных проявлений которых являются тревожность и расстройство поведения, остро ставит проблему изучения нейробиологических механизмов влияния длительных стрессов на организм человека или животных с целью коррекции наблюдающихся расстройств.

При воздействии стресса в динамике эмоционально-стрессовой реакции можно выделить ряд стадий, проявляющихся преобладанием или снижением программ поведения, в основе которых лежат положительные или отрицательные эмоции. В первом случае эмоции могут расцениваться как проявление психической адаптации к стрессу, во втором – как ослабление или даже срыв механизмов адаптационной защиты организма. Но следует отметить, что любые проявления психической адаптации животных достигаются все-таки ценой усилия напряжения в системах, поддерживающихся гомеостаз организма. Логично предположить, что определенная нормализация гомеостатического баланса организма при действии пролонгированных стрессов может достигаться за счет психической дезадаптации, одним из проявлений которой служат депрессив-

ные состояния животных и торможение их ориентировочно-исследовательской деятельности.

Психическая адаптация организма животных к действию пролонгированных стрессов достигается сложными перестройками нейромедиаторного, гормонального обменов в головном мозге, которые приводят в конечном итоге к глубоким общесоматическим нарушениям и депрессивным состояниям ЦНС. Развитие депрессивных состояний у крыс, на наш взгляд, обусловлено ослаблением или даже истощением резервных возможностей их организма в ответ на действие стресса. В данной монографии представлены результаты многолетних исследований поведенческого статуса организма животных, перенесших острый (эмоционально-болевой) и хронический (гипокинезия и стресс скученности) стрессы, а также возможность коррекции поведенческой активности с помощью профилактического введения церулоплазмина.

Глава 1. Общая характеристика поведенческих реакций организма

1.1. Молекулярные механизмы поведенческой активности при эмоциональном стрессе

В настоящее время накоплено большое количество феноменологических фактов, происходит эволюция понимания стресса, углубление знаний о механизмах его развития и его значимости для состояния здоровья [14, 18, 37]. Разработаны и получили экспериментально-прикладное подтверждение концепция эмоционального стресса, эконейрокардиологическая, психогенетическая психонейроиммунологическая теории и др. [3, 5, 17, 19, 143] Психоэмоциональный стресс в настоящее время является «болезнью индустриального общества», основу которой составляет связь процессов адаптации и дезадаптации с психосоматическими заболеваниями. Современный подход к пониманию проблемы стресса можно рассматривать как мультидисциплинарный: различные аспекты проблемы стресса исследуются во всем мире биологами, физиологами, медиками, психологами, социологами, экологами и т.д.

Значительным достижением исследования стресса являются работы, в которых показано генетически обусловленное различие в устойчивости к стрессу, определяемое морфохимическими особенностями нейронов гиппокампа, хвостатого ядра и сенсомоторной коры [2, 3, 15, 22, 24, 28]. Выдвинутые психонейроиммунологическая и психогенетическая концепции эмоционального стресса представляют определенную систематизацию накопленных фактов в рамках функционирования физиологических систем.

Подобная систематизация важна для понимания патогенеза дисфункций, которые вызывает стресс, но, по мнению Н.В. Дмитриевой [37], оставляет открытыми вопросы физиологии запуска реакции стресса, механизмы трансформации психического переживания субъектом стрессогенной ситуации в психосоматические дисфункции. Довольно заметные успехи получены при использовании некоторых пептидов, в частности ПВДС, субстанции Р, оказывающих существенное адаптогенное влияние.

Главной этиологической основой эмоционального стресса, является, как правило, конфликтная ситуация [3, 5, 39, 107, 124]. Согласно этой модели, стресс возникает, когда существует определённый дисбаланс между пониманием индивидом задач и его возможностями справиться с ними.

Известно, что экспрессия гена *c-fos* наблюдается в условиях острого и хронического эмоционального стресса. В работе S. Matsuda [224] показаны особенности паттернов экспрессии протоонкогена *c-fos* при стрессогенных воздействиях острого и хронического характера. Помещение мышей в условия острой конфликтной ситуации, в которой особи одного вида проявляли агрессию друг к другу, привело у них к сохраняющемуся в течение 24 часов усилению экспрессии гена *c-fos* в ряде лимбических структур и подкорковых ядрах. При хроническом эмоциональном стрессе у животных даже через сутки наблюдалась стойкая индукция гена *c-fos* в обонятельной луковице, поясной коре, гиппокампе, всех отделах гипоталамуса, перегородке, миндалине (кроме центрального ядра), лобных отделах коры и в стволе мозга. После хронического стресса наблюдается более выраженная активация гена *c-fos* по сравнению с эффектом острого эмоционального стресса.

S. Rivest, C. Rivier [240] исследовали экспрессию ранних генов в мозге при эмоциональном стрессе, вызванном электрокожным раздражением и введением ИЛ-1. Инъекция ИЛ-1 и воздействие электрического тока вызвали в парвоцеллюлярном отделе паравентрикулярного ядра гипоталамуса значительное усиление экспрессии гена *c-fos*, а также увеличение содержания мРНК раннего гена *c-fos* и протоонкогена NGFI-B. Полагают, что роль ранних генов, по видимому, заключается в передаче сигнала, активирующего гипо-

таламо – гипофизарно – надпочечниковую ось, клеткам парвоцеллюлярных отделов паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Количество кортиколиберина, выделяющегося при эмоциональном стрессе в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и, следовательно, степень активации ранних генов определяют степень выраженности гормонального ответа. Показано, что биологическая активность ИЛ-1 и индукция ранних генов значительно усиливается непосредственно после стрессорных нагрузок [42, 127, 149].

Кроме того, в модуляции нейрогуморальных и иммуноэндокринных механизмов эмоционального стресса наряду с глюкокортикоидами участвуют цитокины, в частности-интерлейкин-1 (ИЛ-1). В условиях эмоционального стресса ИЛ-1 усиливает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [46, 149]. Так при эмоциональном стрессе, вызванном иммобилизацией животных, происходит выраженное усиление синтеза интерлейкина-1 макрофагами и увеличение его концентрации в крови. В исследованиях [120, 121] установлено, что ИЛ-1 β и ИЛ-2 при эмоциональном стрессе снижают у крыс язвообразование в желудочно-кишечном тракте.

Цитокины кроме нейротрофических функций влияют на поведение. Например, периферический ИЛ-1 индуцируя синтез ИЛ-6, ПГЕ2 в головном мозге, оказывает влияние на поведение. ИЛ-6 индуцирует депрессию, сомногенность, анорексию. ИЛ-4 и ИЛ-10, наоборот, оказывают стимулирующее влияние на поведение. Экзогенно введённый эритропоэтин стимулирует когнитивные функции: память, внимание, восприятие, мышление и др. Интерлейкин-1 и интерлейкин-6 участвуют в механизмах регуляции экспрессии ранних генов в мозге. Интерлейкин-1 индуцирует активацию гена *c-fos* в гипоталамусе крыс [50, 121]. В процессе активации ранних генов ключевую роль играет фосфорилиция тирозина тирозинкиназой, данный фермент активируется не только интерлейкином-1, но и фактором некроза опухоли [47, 149].

Усиление экспрессии гена *c-fos* при интенсивном болевом воздействии, вызванном растяжением толстого кишечника (коло ректальной дистензии) у крыс, выявлено в ряде лимбических структур мозга: в миндалине, гипоталамусе, инфраламбической и прелимбической коре, в голубом пятне, таламусе, латеральной

парабрахиальной области, а также в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса, ядре одиночного тракта и центральной миндалине [48, 149, 198]. В результате интенсивной болевой стимуляции – внутримышечной инъекции растительного масла, содержащего горчицу, количество мРНК гена *c-fos* увеличивается в паравентрикулярных, дорсомедиальных и латеральных ядрах гипоталамуса, таламусе, гиппокампе и коре больших полушарий. Были изучены особенности экспрессии ранних генов в условиях электрического раздражения кожных покровов и структур мозга. Увеличение содержания мРНК *c-fos* в мозжечке, гиппокампе и коре мозга выявлено в условиях неизбежной болевой стимуляции электрическим током в камере с электродным полом [5, 6, 52, 206, 211]. Ко 2-му и 4-му дню ноцицептивной стимуляции экспрессия *c-fos* в мозжечке и коре мозга снижается, а в гиппокампе остается без изменений. Кортикотропин, подобно другим гормонам, также усиливает индукцию ранних генов. Показано, что белковый продукт раннего гена *c-fos* регулирует экспрессию генов, кодирующих кортикотропин-рилизинг фактор, нейротензин, энкефалин, соматостатин [54, 149, 203-205].

Данные о влиянии нейромедиаторов на экспрессию гена *c-fos* при стрессе противоречивы. Считают, что паттерны экспрессии гена *c-fos* при остром эмоциональном стрессе не зависят от уровня стероидов в крови и сообщают, что адреналэктомия не изменяет базальную экспрессию гена *c-fos* в коре, гипоталамусе и гиппокампе. Отмечают, что после адреналэктомии отмечается индукция гена *c-fos* в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, содержащих кортиколиберин и вазопрессин [213, 214, 245].

К.Ю. Саркизовой и соавт. (2002) показано, что состояние депрессии, вызываемой стрессом (ситуация вынужденного плавания), приводило к экспрессии гена *c-fos* в трех структурах мозга (фронтальная кора, *nucleus accumbens*, стриатум), являющихся терминальными областями трех дофаминергических систем мозга – мезокортикальной, мезолимбической и нигростриарной [133, 216]. Экспрессию гена *c-fos* не наблюдали в гиппокампе, являющемся терминальной областью мезогиппокампальной дофаминергической системы мозга, и в септуме. Так, у крыс Wistar экспрессия гена *c-fos* в *nucleus accumbens* была наибольшая и досто-

верно выше, чем в стриатуме (наименьшая) и во фронтальной коре (имела промежуточные значения). У контрольных крыс, не подвергнутых вынужденному плаванию, экспрессию гена *c-fos* не наблюдали ни в одной из структур мозга.

Основываясь на данных литературы [133, 217, 223], пониженный уровень двигательной, исследовательской активности и реакций груминга в тесте открытого поля, повышенная депрессивность в тесте вынужденного плавания и пониженное потребление раствора сахарозы (агедония) можно объяснить снижением уровня катехоламинов, прежде всего дофамина, в мозге. Так, при повышении активности дофаминергической и норадренергической систем мозга уровень двигательной, исследовательской активности и число реакций груминга увеличивался, а при снижении активности этих нейрохимических систем мозга – уменьшался. Нарушение мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга приводило также к психомоторной заторможенности (замедление процессов инициации двигательных реакций, затруднение переключения с одной реакции на другую и т.п.). Установлено, что состояние депрессии, вызываемой хроническим «мягким» стрессом, сопровождается снижением плотности дофаминергических D₂-рецепторов в *nucleus accumbens*. Обнаружено, что вещества, повышающие содержание дофамина и норадреналина в мозге, снижают уровень депрессивности (время пассивного плавания в тесте Порсолта) и увеличивают время активного плавания, а вещества, повышающие содержание серотонина в мозге, увеличивают общее время плавания. Вещества, повышающие содержание дофамина, норадреналина и серотонина в мозге, оказывают влияние на все три показателя, регистрируемые в этом тесте [133, 221]. Полагают, что тревожность связана с бензодиазепин-ГАМК-ергической системой мозга [14, 229]. Понижение активности бензодиазепиновой системы мозга должно привести к снижению активности дофаминергической системы, так как обе эти системы функционируют синергично, а эффекты бензодиазепиновой системы реализуются через взаимодействие с дофаминергической системой [133].

Экспрессию гена *c-fos* К.Ю. Саркизова и соавт. (2002) использовали для выявления структур мозга, активируемых при вы-

зываемой стрессом депрессии (ситуация вынужденного плавания) с целью выяснения, в каких структурах мозга возникают нейрохимические изменения при депрессивном состоянии. Данные литературы свидетельствуют о том, что с помощью экспрессии гена *c-fos* могут быть выявлены структуры мозга, активируемые при действии звуковых и световых стимулов, при избирательном воздействии с помощью фармакологических веществ на определенные нейрохимические системы мозга. Обнаружены также различия в интенсивности экспрессии гена *c-fos* в одних и тех же структурах мозга при действии незнакомых и знакомых стимулов одинаковой модальности [133, 222]. Показано, что выполнение различных поведенческих реакции (*escape* или *avoidance*) в водном и тесте на тревожность (приподнятый Т-образный лабиринт) приводило к экспрессии гена *c-fos* в разных структурах мозга [133]. Экспрессия гена *c-fos*, вызванная состоянием депрессии (ситуация вынужденного плавания), указывала на участие трех структур мозга (фронтальная кора, *nucleus accumbens*, стриатум), являющихся терминальными областями трех дофаминергических систем мозга (мезокортикальной, мезолимбической, нигростриарной), в механизмах формирования депрессивного состояния у крыс.

Кортикотропин-рилизинг гормон (CRH, кортиколиберин) является не только мощным активатором гипофиз-адреналовой системы, но и нейрохимическим регулятором висцеральных процессов и приспособительного поведения [163]. CRH сочетает в себе функции не только нейрогормона, но и модулятора и даже медиатора, способного в условиях стресса интегрировать все компоненты ответной реакции и тем самым определять стратегию приспособительной деятельности [163, 165, 231].

В паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса, от которого берут начало гипоталамо-аденогипофизарный и гипоталамо-нейрогипофизарный тракты обнаружено самое крупное скопление нейросекреторных элементов, продуцирующих CRH. В паравентрикулярном ядре половину всех синапсов образуют ГАМК-иммунореактивные терминали аксонов, идущие из других структур мозга. Тормозной для гипоталамо-адренортикальной системы является и опиоидная система, также тесно взаимодейст-

вующая с CRH-структурами гипоталамуса и всеми моноаминергическими подкорковыми системами. В гипоталамусе она представлена β -эндорфином, который вместе с АКТГ образуется при стрессе из единого предшественника проопиомеланокортина. В гипоталамусе локализовано также большое количество терминалей, содержащих другие опиоидные пептиды, которые тормозят как секрецию CRH, так и секрецию норадреналина в голубом пятне [165, 234]. Таким образом, CRH является основным регулятором стресса, детально изучено участие этого нейрогормона в отдельных стрессорных перестройках, в частности, роль CRH во взаимодействии с симпатoadреналовой (САС) и гипофиз-адреналовой (ГАС) системами при организации стрессорных реакций на разные воздействия.

Физиологическое действие CRH на клетки опосредуется специфическими рецепторами, которые к настоящему времени идентифицированы на периферии, в мозгу и клонированы. Локализованы CRH-рецепторы практически во всех структурах мозга, хотя и с различной плотностью. С использованием лиганд-связывающей техники, а затем и метода *in situ* гибридизации мРНК показано, что экспрессия CRH-R1-рецепторов активно осуществляется в неокортексе, особенно в префронтальной и энторинальной коре, а также в обонятельных структурах, гиппокампе, миндалевидном комплексе, мозжечке и сенсорных релейных ядрах. При этом CRH-R2-рецепторы сконцентрированы в дорсальных ядрах шва и центральном сером веществе, а также интерпедункулярном ядре, где очень мало CRH-1-рецепторов, в то время как CRH-R1-рецепторы имеют плотную локализацию в верхних ножках мозжечка и вентральной тегментальной области. Тот факт, что экспрессия CRH-R1 выявляется в гипофизе в основном в передней и промежуточной долях, позволяет считать, что с ними связана регуляция секреции АКТГ и других гормонов стресса. Есть основания считать, что локализация CRH-R2-рецепторов в вентромедиальном ядре связывается с регуляцией автономных процессов и главным образом с пищевым поведением. И, наконец, плотная локализация CRH-R1-рецепторов в структурах переднего мозга свидетельствует об их преимущественном значении в регуляции приспособительного поведения [163, 236].

Не до конца изученными остаются и механизмы действия CRH, реализуемые разными рецепторами, которые относятся к числу мембранотропных рецепторов, взаимосвязаны с G-белками и последующей активацией или ингибированием аденилатциклазы и цАМФ [163]. Вполне вероятно, что с этим связана и причастность разных рецепторов к возбуждающим или тормозным процессам в разных структурах мозга.

В голубом пятне и в гипоталамусе, CRH может быть локализован с энкефалином, а также с галанином, нейропептидом Y, холицистокинином, соматостатином и другими пептидами, участвующими в каскадной регуляции стресса. Взаимодействуя друг с другом, они либо усиливают, либо ослабляют развитие стрессорного ответа, создавая таким путем сложную систему стресс-активационных или стресс-лимитирующих механизмов регуляции эндокринных и висцеральных компонентов периферической адаптации [163, 238].

Автор теории стресса G.P. Chrousos et al. (1998) сформулировал представление о том, что в условиях, несущих угрозу гомеостазу, происходит быстрая активация симпатoadреналовой и гипофиз-адреналовой систем, возникающая вследствие одновременного запуска двух взаимодействующих друг с другом центров. Один из них расположен в продолговатом мозге – в голубом пятне (*locus coeruleus*), которое, является самым крупным скоплением норадренергических нейронов и основным подкорковым центром регуляции САС. Второй центр локализован в ПВЯ гипоталамуса, где сконцентрировано основное скопление CRH-нейронов, регулирующих гормональную функцию ГАС. При активации этих центров стрессорными воздействиями одновременно усиливается секреция катехоламинов и кортикостероидов мозговым и корковым слоями надпочечников, и с их участием регулируются все компоненты стрессорного ответа. Однако в любом случае в роли пускового фактора используется CRH как «первый медиатор стресса» и в то же время как интегратор основных адаптационных систем [218, 241]. Способствуют этому широкие связи CRH-продуцирующих нейронов гипоталамуса с катехоламинергическими структурами, контролирующими висцеральные функции. Синтезируемые в них катехоламины коло-

кализованы с CRH, либо катехоламинергические нейроны оплетены плотной сетью CRH-терминалей, что способствует организации единого регуляторного контура, объединяющего нервные и эндокринные звенья в единую нейроэндокринную систему [163].

Поведенческая реакция организма на изменение условий окружающей среды является обязательным компонентом его адаптации. При этом наблюдается усиление ориентировочно-исследовательской и локомоторной активности, что важно для распознавания внешних воздействий и выработки дальнейшей программы поведения. Подобный поведенческий ответ обычно стереотипен и оценивается как стрессорное поведение, которое наряду с эндокринными и висцеральными реакциями служит важным показателем стрессореактивности [101, 242]. CRH-структуры гипоталамуса играют ключевую роль в реализации этих форм приспособительного поведения, которые легко воспроизводятся путем введения нейрогормона экспериментальным животным.

Уже в 1982 г. сразу же после открытия CRH при его внутривенном или внутрижелудочковом введении крысам было выявлено дозозависимое усиление двигательной и исследовательской активности и увеличение эмоциональности в «открытом поле» [163]. При этом удалось отметить, что действие нейрогормона не всегда связано с активацией ГАС и возникает даже после ее выключения. Важно и то, что активирующее влияние CRH на исследовательское поведение может быть зарегистрировано лишь у нативных животных, которые предварительно не подвергались каким-либо воздействиям. Если животные были уже стрессированы, то у них в ответ на введение CRH происходит снижение исследовательской активности и возникает неподвижность как проявление тревоги и страха. На основании этого многие авторы сделали вывод о том, что CRH может считаться медиатором стресс-индуцированной тревожности, которая является основным проявлением психического стресса. В начальную фазу развития стресса CRH служит активатором и медиатором реализации возбуждения, а дальнейшее развитие тревоги связано, скорее всего, с вовлечением иных нейрохимических механизмов и других структур мозга. По мнению П.В. Симонова [139], афферентный стимул

вначале активирует ретикулярную формацию ствола и кору головного мозга, что приводит к возникновению первой неспецифической фазы поведенческого ответа. Затем кора снижает свое активирующее влияние на подкорковые неспецифические системы и усиливает возбудимость лимбических структур, а через них и неокортекса.

Этому способствует также разное восприятие поступающих в мозг сигналов, разная их оценка, а также разная способность особи формировать программу поведенческого ответа, в результате чего стрессорная реакция приобретает характерное своеобразие и становится индивидуализированной. Анализ всех этих сложных вопросов создал представление о существовании в мозгу сложных систем «переработки информации» (processing systems) [209, 243], которые могут состоять из разных структур мозга, вступающих друг с другом в динамическое взаимодействие. Обязательным участником этого интегративного процесса всегда является медиальная префронтальная кора, участвующая в обеспечении связей между соматомоторными и висцеромоторными функциями, а также базальные ганглии и лимбические структуры, создающие при стрессе соответствующие регуляторные контуры для адресного прохождения сигналов к исполнительным системам. Основными транзитными станциями в них всегда являются миндалина и гиппокамп, которые имеют мощные афферентные связи с гипоталамусом, а также с вегетативными ядрами ствола мозга, и активно вовлекаются в регуляцию стрессорного ответа. Обширная информация от этих структур, в том числе и от медиальной части префронтальной коры, следует в основном через вентральный компонент септума, образующего своеобразный «дымоход» для сигналов, идущих к подкорковым структурам. Все это в конечном итоге создает оптимальные условия для анализа биологической значимости раздражителя и последующего выбора поведенческой стратегии. В осуществлении всех этих процессов, как оказалось, существенная роль принадлежит и CRH-структурам, расположенным за пределами гипоталамуса и образующим самостоятельный экстрагипоталамический контур [163].

В регуляции стресса ключевую роль играют лимбические структуры и особенно амигдала [228]. Разрушение центрального

и латерального ядер амигдалы снижает развитие стрессорного ответа и увеличивает экспрессию мРНК CRH как в самой амигдале, так и в ПВЯ. С другой стороны, стимуляция центрального и кортикального ядер амигдалы усиливает секрецию гормонов ГАС и изменяет вектор стрессорного поведенческого ответа. Это свидетельствует об активационном влиянии данной структуры на гипоталамус, которое осуществляется прежде всего ее прямыми влияниями на нейросекреторные центры [202]. Известно также, что через амигдалу в гипоталамус следуют и сигналы от норадренергических центров, особенно голубого пятна, вентральной медуллы, а также от парабрахиальных ядер, ядер шва, черной субстанции и других областей мозга, для которых амигдала служит терминальным полем и местом взаимодействия CRH со многими медиаторами и нейрогормонами, благодаря чему происходит замыкание еще одного регуляторного контура, связанного с эмоциональной окраской стрессорного ответа.

Участвуя в развитии поведенческих реакций, амигдала выполняет главную роль в формировании тех ответов, в основе которых лежат эмоциональные проявления страха и тревоги. В их развитии основную роль отводят CRH-структурам, локализованным в медиальном, латеральном, кортикальном и особенно центральном ядрах, а также в амигдало-гиппокампальной области. Учитывая, что эти ядра участвуют в регуляции при стрессе висцеральных и эндокринных функций, следует полагать, что интеграция эмоций с данными компонентами стресса формируется именно здесь. По мнению И.А. Грея [202], амигдала является первичным звеном, в котором происходит программирование стрессорного ответа и организация многих поведенческих его проявлений с участием CRH-структур.

При остром стрессе происходит высвобождение CRH из ткани амигдалы, что приводит к некоторому снижению его уровня, однако после завершения воздействия содержание нейрогормона быстро нормализуется. При длительном стрессе с гиперпродукцией кортикостероидов заметного изменения уровня CRH в лимбических структурах не отмечено, и это некоторые авторы связывают с тем, что гормональный ингибиторный сигнал либо не оказывает негативного влияния на CRH-структуры амигдалы,

либо не является для них достаточно эффективными. Не следует забывать, что амигдала является кортикостероид-чувствительной структурой и имеет большое число глюкокортикоидных рецепторов, которые выявлены в большинстве CRH-иммунореактивных нейронов, локализованных как в центральном ядре амигдалы, так и в амигдало-гиппокампальной области и других ядрах амигдалы.

Причастность гиппокампа к регуляции поведения не вызывает сомнения. Эта структура – одна из важнейших в организации мыслительной деятельности, обучения, памяти, эмоций, мотиваций а также разных форм психопатологий [64]. Но не было получено достаточно четких клинических и экспериментальных данных, подтверждающих участие гиппокампа в организации эмоций. Работы, направленные на выявление участия гиппокампа в механизмах эмоций и мотиваций, в основном связаны с измерением реакции страха, обусловленного контекстными и неконтекстными стимулами [64]. Эти работы выполнены на простых поведенческих моделях, в которых животным предъявляются задачи по своей сложности несопоставимые с интеллектуальной деятельностью человека и не позволяющие корректно моделировать ситуации, в которых человек проявляет те или иные эмоции. Кроме того, в данных моделях используется достаточно ограниченный по своим возможностям анализ поведения и психоэмоциональных проявлений у животных. Например, ориентировочно-исследовательская активность, как правило, измеряется суммарным количеством совершенных в опыте вертикальных стоек и нюханий с характерными движениями носа и вибрисс, а уровень страха – числом застываний и количеством дефекаций. В то же время многолетние исследования, проводившиеся в лаборатории В.Н. Костенковой [64] на различных животных (от рыб до приматов), выявили существование у них гораздо более богатого репертуара поведенческих реакций, отражающих активное и пассивное отношение к ситуации.

Установлено, что запуск любого типа активно-оборонительного поведения имеет в основе активацию холинергической системы, а истощение моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина) в мозгу ведет к развитию состояния депрессии и страха [34]. Считается, что за взаимодействие медиаторов и форми-

рование устойчивого равновесия их активности во многом ответственна стриопаллидарная система мозга, в то время как за сохранение картины распределения этой активации отвечает гиппокамп, имеющий множество восходящих и нисходящих связей. На наш взгляд, не исключена причастность гиппокампа к системе, ответственной за модуляцию психоэмоционального состояния крыс, в проявлениях их поведенческой активности в результате острого эмоционального стресса.

Дорсальный гиппокамп принимает непосредственное участие в проявлении психоэмоциональных реакций, индивидуальный портрет которых у каждого типа животных определяется морфофункциональной конструкцией системы, ответственной за организацию эмоционального состояния [64].

Э.В. Бейер и соавт. (2001) показали, что стрессирование в течение 4 дней при помещении в резервуар с водой сопровождалось активацией гиппокампа, о чём свидетельствовало усиленное расходование гликогена его клетками, интенсификация в них пластического обмена (по возрастанию уровня РНК и изменению морфометрических характеристик гиппокампальных нейронов) [15]. Функциональная роль гиппокампа в ответ на стресс, очевидно, сводилась к повышению стрессорной готовности животных. П.В. Симоновым и соавт. [137] показано, что возбуждение гиппокампа неизменно наблюдалось в ситуации поведенческой неопределенности и тревоги, на что указывали данные прямой регистрации нейрональной активности в поле СА1 гиппокампа крыс, которая четко модифицировалась в стрессорной обстановке.

В гиппокампе CRH является возбуждающим медиатором и индуцирует фосфорилирование белков, ответственных за обучение и память [183]. Большое значение играет гиппокамп в регуляции ГАС при стрессе. Его стимуляция усиливает гормональный стрессорный ответ и потенцирует стресс-вызванную экспрессию мРНК CRH в мелкоклеточных нейронах ПВЯ. В то же время введение CRH в гиппокамп тормозит секрецию АКТГ и кортикостероидов, что свидетельствует о тормозной функции этой структуры на ГАС при стрессе. Гиппокамп имеет высокую чувствительность к кортикостероидным гормонам и считается одной из самых стероидсенситивных структур. Он содержит и самое большое число

рецепторов как глюко-, так и минералокортикоидного типа. Под влиянием кортикостероидов, особенно в условиях стресса, в его нейронах, локализованных в полях СА1 и СА3, а также в зубчатой извилине, быстро происходят нейродегенеративные изменения, приводящие к развитию психопатологии.

При психоэмоциональных воздействиях в организации стрессорного ответа принимают участие и базальные ганглии, в основном стриатум и бледный шар. Дорсальная часть стриатума ответственна за организацию двигательного компонента поведенческого ответа и традиционно считается центром сенсомоторной интеграции [183], а так как изменение двигательной активности является обязательным компонентом любой стрессорной реакции, то стриатум играет ключевую роль в интеграции эмоциональных и моторных компонентов поведенческой программы. Располагаясь между корой и подкоркой, стриатум осуществляет их взаимодействие благодаря своим многочисленным афферентным и эфферентным связям, играя роль своеобразного коллектора, необходимого для отбора информации. Способствует этому сложная нейрохимическая гетерогенность данной структуры, дающая возможность улавливать и выделять наиболее важные «сообщения», в соответствии с которыми формируется далее адекватная поведенческая стратегия. Поэтому в последние годы стриатум включают в число структур, образующих «систему подкрепления» или», систему «обратной связи» в поведенческом звене стрессорного ответа. При этом стриатум приобретает ключевую роль в индивидуализации стрессорной реакции, возникающей как следствие индивидуального восприятия сигналов, так и за счет формирования индивидуальной поведенческой программы ответной реакции организма на факторы среды. Стриатум является своеобразным «рецептивным полем», где CRH участвует в передаче сигналов и формировании тех программ, которые позволяют этой структуре играть важную роль в организации поведенческой стратегии [111].

CRH, вероятно, усиливает выброс дофамина в стриатуме. Определение уровня катехоламинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии позволило выявить существенные линейные различия, свидетельствующие о разной скорости

обмена дофамина в стриатуме этих животных. Содержание дофамина у пассивных крыс было значительно выше, а уровень его метаболитов существенно ниже, чем у активных особей. Введение CRH снижало содержание дофамина в стриатуме крыс обеих линий, однако это снижение было больше выражено у крыс KLA, что на фоне возросшего уровня метаболитов свидетельствовало о повышении скорости кругооборота данного медиатора. В гипоталамусе содержание дофамина и норадреналина не имело линейных различий и не менялось после введения CRH. Это подтверждает мысль о том, что поведенческие эффекты нейрогомона связаны не с гипоталамическим, а с экстрагипоталамическим уровнем регуляции. Здесь CRH взаимодействует не только с дофаминергическими, но и с опиоидными структурами, которые входят в состав подкрепляющих систем мозга. Вероятно, именно в этом следует искать причины формирования поведенческих программ по типу «старт"- или «стоп"- ответа, а также организации поведенческих ответов при положительных и отрицательных эмоциональных воздействиях.

Известно, что острый стресс всегда сопровождается усилением активности гипоталамического звена CRH - системы с массивным выбросом этого нейрогомона в спинномозговую жидкость. При этом более чем в 3 раза увеличивается содержание CRH в крови и значительно возрастает содержание окситоцина и вазопрессина [207]. В то же время в срединном возвышении содержание мРНК CRH под действием кратковременного стрессирования снижается, что свидетельствует о том, что в условиях острого стресса возрастает секреция CRH гипоталамическими нейросекреторными клетками. Это подтверждается и данными о повышении экспрессии мРНК CRH в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, особенно в его мелкоклеточной части. Длительное стрессирование снижает содержание CRH в гипоталамусе и в аденогипофизе и изменяет чувствительность кортикотропоцитов к нейрогомону. Кроме того, при повторном стрессе в срединном возвышении постепенно нарастает число терминалей, содержащих вазопрессин, и в их плотных гранулах возрастает соотношение данного нанопептида с CRH. Изменение профиля нейрохимических регуляторов стресса может касаться и нейротензина,

холецистокинина, субстанции P, соматостатина, бомбезина, а также опиоидов, т.е. всех тех факторов, которые часто колокализованы с CRH в одних и тех же нейронах. Все эти процессы регулируются и кортикостероидами, которые по механизму «обратной связи» воздействуют на них, выполняя функции «выключателя» стресс-индуцируемых механизмов.

Для исследования кортикальных механизмов программирующей деятельности мозга в организации поведенческих актов кошек Г.А. Куликов и соавт. (1995) [73] провели анализ импульсной активности нейронов сенсомоторной коры мозга животных перед выполнением ими ряда поведенческих задач. В первой серии экспериментов каждое животное тестировали на выполнение 3-6 задач при регистрации с помощью пучка микроэлектродов. Результаты анализа показали, что при выполнении животным любой деятельности наблюдалась стабилизация параметров активности нейронов перед её началом, что проявлялось в уменьшении вариабельности числа импульсов от попытки к попытке по сравнению с таковой в покое. Сравнение параметров нейронной активности сенсомоторной коры перед выполнением 6 задач свидетельствовало о том, что для каждой из них была характерна своя совокупность трёх параметров: среднего числа импульсов перед попыткой, числа межимпульсных интервалов, с наибольшей частотой встречаемых в течение данного периода, и значения этого интервала. Для вызванной активности нейронов были отмечены различия ответов на условные сигналы, когда они обуславливали движения к разным кормушкам. Различия проявлялись в интенсивности разрядов на условные сигналы в соответствии с разным направлением движения. При выполнении условной реакции мордой эти нейроны изменяли свою активность только после начала движения. Наибольшая частота разрядов отмечалась у этих клеток как раз перед дифференцированием с использованием условных движений лапой. Наблюдалась также топографическая региональность данного феномена. При регистрации нейронов в области передней сигмовидной извилины была выявлена обратная зависимость. В этой зоне нейроны отвечали на условные сигналы при выполнении условного движения головой и изменяли активность только после начала ответного дви-

жения лапой. Активность перед выполнением этих задач значительно отличалась по своим параметрам. При этом большая частота разрядов выявлялась перед выполнением задачи с движением головой [73]. Авторами было установлено, что увеличение неустойчивости поведенческой ситуации как при уменьшении частоты подкрепления, так и при уменьшении числа правильных реакций приводило к достоверному возрастанию вариабельности активности нейронов сенсомоторной коры. Напротив, в ходе формирования условного рефлекса отмечалась стабилизация активности на новом для данного нейрона уровне, т.е. стабилизация поведенческой ситуации коррелировала с постепенной стабилизацией нейронной активности, характерной для соответствующей деятельности животного. Во второй серии экспериментов животные были обучены совершать в течение одного опыта движение постановки лапы на опору в ответ на предъявление звукового сигнала сначала одной конечностью, а затем другой. При исследовании активности нейронов в случае их нахождения в ипси- и контрлатеральном полушариях относительно рабочей конечности авторами было обнаружено, что 118 из 375 клеток достоверно изменили частоту разрядов перед соответствующими движениями. 64 нейрона имели частоту выше перед контрлатеральным движением по сравнению с ипсилатеральным, а 54 нейрона – наоборот. Для решения вопроса о том, насколько особенности распределения активности нейронов были связаны с настройкой на определённое движение, из экспериментальной ситуации был исключен фактор, настраивающий животное на реакцию определённой конечностью. Для этого два кота были дополнительно обучены движению одной лапой на тональный стимул, а другой – на световой. Случайное равновероятное предъявление стимулов устраняло отличия в активности двух полушарий перед попытками и приводило к появлению значительного числа ошибок. В ответ на условный сигнал эти нейроны имели реципрокный характер реакций при тестировании в двух разных ситуациях. В ипсисостоянии наблюдалось угнетение активности, а при смене лапы и переходе в контрлатеральное состояние тот же сигнал вызывал реакции возбуждающего типа. Полученный авторами материал свидетельствовал о том, что процесс перехода от одной задачи к

другой характеризовался закономерными изменениями активности нейронов в тех отделах мозга, которые участвовали в реализации данного вида деятельности. Авторы также обнаружили, что в зависимости от своего фонового состояния нейрональная сеть могла по-разному отвечать на один и тот же условный сигнал. В целом полученные авторами результаты свидетельствовали об отражении в активности нейронов сенсомоторной коры перед осуществлением деятельности предуготовленности животного к этой деятельности. Для каждого типа деятельности существовала определённая совокупность параметров фоновой активности, которая формировалась при выработке навыка. Формирование этих параметров происходило только у нейронов, непосредственно участвующих в организации данной деятельности. Это свидетельствовало о существовании топографической региональности отражения процессов предуготовленности в активности нейронов. При стабильном выполнении задачи варибельность разряда нейрона до условного сигнала снижалась, что минимизировало число возможных ошибок. Значительная варибельность параметров фоновой активности была характерна для ситуаций с низкой вероятностной определённостью. Это могло являться почвой как для появления ошибочных реакций, так и для выбора большого числа вариантов соответствующих реакций на изменяющиеся условия внешней среды, что являлось важным фактором при решении нестереотипных задач [73].

В исследовании А.В. Михайлова (1995) [108] изучалось участие структур стриато-таламо-кортикальной системы в инструментально-оборонительном условном рефлексе. В организации условного рефлекса участвуют многоуровневые системные механизмы, одной из таких систем является стриато-таламо-кортикальная система, разрушение, электрическая или химическая стимуляция отдельных нервных образований которой вызывает частичное или полное нарушение положительных и тормозных условных рефлексов. Важнейшим подкорковым интегративным центром этого комплекса ядер является хвостатое ядро (ХЯ), а выходным эфферентным отделом – вентральные ядра зрительного бугра. Исследования были проведены на котках, поведенческая задача которых в ответ на включение условного сигнала при

реализации инструментально-оборонительного рефлекса состояла в подъёме передней лапы, закреплённой в манжетке, и размыкании цепи болевого электрокожного раздражения. В хронических микроэлектродных экспериментах была зарегистрирована спайковая активность у 131 нейрона ХЯ и 97 клеток ядер таламуса. Формирование и реализация упроченного инструментально-оборонительного условного рефлекса у кошек сопровождалась появлением целенаправленной произвольной двигательной реакции с латентным периодом до 2000 мс. Ответы со скрытым периодом, превышающим 700 мс, регистрировались в 471 случае. В процессе выработки условного рефлекса было зарегистрировано формирование как активационных, так и тормозных условнорефлекторных ответов у нейронов ХЯ и ядер таламуса. Анализ взаимокорреляционных связей между следовой фоновой клеточной активностью двух структур, которая предшествовала правильному выполнению животными условнорефлекторной двигательной реакции, позволил авторам выявить несколько видов сформировавшихся взаимоотношений. Первую группу образовали 17 пар нейронов, анализ следовой импульсации у которой не выявил предпочтительной активационной или тормозной связи. Во второй группе (19 пар клеток) преобладали тормозные влияния из ХЯ на биоэлектрическую активность нейронов таламуса. В третьей группе нейронов было 16 пар, для импульсации которых была характерна активационная связь. Клетки рассмотренных групп были обнаружены А.В. Михайловым в различных отделах неостриатума, однако нейроны с определённой и постоянной по знаку сонастройкой их биоэлектрической активности (вторая и третья группы) оказались наиболее характерными для дорсального отдела ХЯ (около 90%) от общего числа исследованных единиц, а для вентрального – лишь 40%. О вовлечении структур стриато-таламо-кортикальной системы в реализации тормозного условного рефлекса свидетельствовал анализ следовой биоэлектрической активности, отводимой при подаче серии дифференцированных раздражителей. Полученные А.В. Михайловым данные указывали, то в ответ на включение тормозного сигнала для зарегистрированных нейронов ХЯ и таламуса был характерен иной паттерн реакции в сравнении с их вызванной активностью

на положительный условный сигнал. Анализ фоновой активности, зарегистрированной автором, выявил более низкую частоту следования потенциалов действия у нейронов ХЯ в сравнении с импульсацией, отводимой от клеток вентральных ядер таламуса, что, по мнению А.В. Михайлова, определялось особенностями внутреннего строения ядер и их афферентацией [108].

Таким образом, полученные А.В. Михайловым результаты позволили утверждать, что стриато-таламо-кортикальная система является морфологической основой для участия ХЯ и ядер таламуса в инструментально-оборонительном условнорефлекторном поведении. Перестройки в эфферентном импульсном потоке от ядер вентрального таламуса на кору и от нейронов хвостатого ядра подтвердили предположение о вовлечении структур стриато-таламо-кортикальной системы в механизмы внутреннего торможения. Существенно, что нейроны, показывающие предпочтительные, однонаправленные связи между биоэлектрической активностью неостриатума и таламуса, были зарегистрированы автором в различных отделах ядра. Однако наибольшая часть таких единиц находилась в дорсальном отделе неостриатума, что могло быть обусловлено морфологическими связями структур, которые формируют дорсальную стриато-таламо-кортикальную подсистему, связанную с выполнением моторной программы [108].

1.2. Общая характеристика нейромодуляторных систем мозга

Нейрофизиологической основой исполнительных реакций, в том числе участвующих в реализации поведенческих актов, являются нейронные сети и межнейронные синаптические связи. Последние строго специфичны в отношении организованных в них рецепторов и выделяемых медиаторов. Терминали нейромедиаторных систем миелинизированы, поэтому нервный импульс

по ним проходит очень быстро (50 м/с). Кроме того, миелин изолирует аксон от окружающих клеток и позволяет передавать информацию строго адресно, от одного нейрона к другому. Быстрая передача информации обеспечивается наличием постсинаптических ионотропных рецепторов – Na^+ - или Cl^- -каналов, генерирующих ВПСП (возбуждающий постсинаптический потенциал) или ТПСР (тормозной постсинаптический потенциал) [11].

Только четыре нейромедиаторные системы в силу особенностей организации их рецепторного аппарата способны к реализации быстрых исполнительных процессов: глутаматергическая, ГАМК-ергическая, холинергическая и глициновая системы.

Известны два типа ГАМК рецепторов: ГАМК_А-рецептор и ГАМК_В-рецептор. ГАМК-ергическая система генерирует ТПСР через ГАМК_А-рецептор – Cl^- -канал. В ГАМК_А-рецепторе содержатся пять субъединиц или сайтов, с ними взаимодействуют различные биологически активные вещества. Первый сайт – ГАМК-сайт, с которым связываются сама ГАМК и ее специфические агонисты и антагонисты. Второй сайт – бензодиазепиновый, третий – пикротоксиновый, с которым соединяются и конвульсанты. Четвертый сайт – барбитуратный, с ним предположительно связывается также этанол. Пятый сайт – нейростероидный. Отмеченные сайты являются аллостерическими взаимными регуляторами. Хлорный канал открывается при взаимодействии ГАМК с собственным сайтом, остальные сайты усиливают или уменьшают это взаимодействие. С другой стороны, ГАМК-сайт сам является аллостерическим регулятором других сайтов.

ГАМК_А - рецептор содержит метаболическую компоненту – нейростероидный сайт. Нейростероиды – это аналоги стероидных гормонов, взаимодействующие с рецепторами поверхностной мембраны клетки. Стероидные гормоны, растворимые в липидах вещества, проходят через липидную мембрану внутрь клетки, соединяются с внутриклеточными стероидными рецепторами: прогестероновыми, глюкокортикоидными, минералокортикоидными и эстрогенными рецепторами – и модифицируют экспрессию генов. В отличие от этого взаимодействие нейростероидов с ГАМК_А-рецептором запускает процесс оксигенации, который превращает некоторые внутриклеточные метаболиты в лиганды внутриклеточных

стероидных рецепторов. Взаимодействие лигандов с внутриклеточными рецепторами индуцирует модификацию экспрессии генов. Следовательно, взаимодействие ГАМК с рецептором может запускать трансдукционный сигнал, что подчеркивает роль ГАМК_A-рецептора во внутриклеточных метаболических процессах. Имеются работы [11, 245], в которых показано, что взаимодействие бензодиазепинов с бензодиазепиновым сайтом активирует протеинкиназу С, которая, в свою очередь, индуцирует экспрессию с-Fos-гена. Но протеинкиназа С не вовлекается в процессы, индуцируемые нейростероидами, поэтому можно предположить, что ГАМК_A-рецептор имеет как минимум 2 сайта для реализации метаболических реакций.

ГАМК_B - рецептор является метаботропным рецептором, вызывает медленную гиперполяризацию, закрывая Ca²⁺-каналы или открывая K⁺-каналы.

Нейромодуляторные системы мозга млекопитающих являются неспецифическими диффузными (паракринными) системами, для которых характерно диффузное распределение терминалей внутри конкретных структур мозга и распределение рецепторов на клетках-мишенях [161]. Нейроны диффузных нейромодуляторных систем, например моноаминов, компактно расположены в конкретных структурах – источниках среднего мозга, а их немиелинизированные терминали в виде восходящих влияний иннервируют большое число структур промежуточного и переднего мозга вместе с корой больших полушарий. Так, например, дофаминергические нейроны локализованы в черной субстанции и вентральной тегментальной зоне, серотонинергические нейроны – в ядрах шва, норадренергические нейроны – в голубом пятне и т.д. К диффузным нейромодуляторам относятся также нейропептиды и нейрогормоны. Нейроны опиоидной системы и субстанции Р локализованы в задних рогах спинного мозга, а их немиелинизированные терминали в виде восходящих влияний иннервируют большое число структур промежуточного и переднего мозга, включая кору больших полушарий.

Скорость проведения импульсов по немиелинизированным волокнам невысока (0,5 м/с). Терминали этих волокон обладают варикозными расширениями, из которых секретуются нейро-

модуляторы на большую популяцию нервных клеток-мишеней [11]. Рецепторы нейромодуляторов, локализованных на клетках мишенях, называют metabotropными рецепторами, за исключением серотонинергического 5-HT₃-рецептора, который является ионотропным Ca²⁺-каналом.

Таким образом, основная функция metabotropных рецепторов диффузных модуляторных систем заключается в модификации внутриклеточной метаболической активности нейронов, которая специфична и хорошо воспроизводима. Т.е. диффузные нейромодуляторы через свои metabotropные рецепторы создают специфическую внутриклеточную молекулярно-химическую среду, которая контролирует пространственно временную топологию сети с помощью процессов фосфорилирования и модификации активности рецепторов и каналов нейронов. Процессы фосфорилирования запускают модификацию экспрессии генов, которая консолидирует топологию нейронной сети [11]. Следовательно, трансдукционный сигнал – это уникальный инструмент, созданный природой для трансляции быстрых исполнительных процессов мозга в медленные внутриклеточные метаболические процессы, приводящие к экспрессии генов. Модификации экспрессии генов – единственно известный на сегодняшний день механизм консолидации памяти, т.е. переноса информации из кратковременной памяти в долговременную. Трансдукционный сигнал, таким образом, становится ключевым моментом в процессах длительной модификации клеточных реакций, пластичности, обучения и памяти.

Рассмотрим функциональные особенности отдельных нейромодуляторных систем, которые управляют синаптической пластичностью, нейронными сетями и поведением, формируют эмоциональные состояния, тесно связанные с процессами подкрепления.

Дофамин. Является главным нейрохимическим модулятором, организующим и контролирующим процесс подкрепления, он оказывает свое действие на уровне структур мезолимбикокортикальной системы мозга. Известно пять подтипов дофаминергических рецепторов, ряд из которых находится в функциональном антагонизме друг с другом. Например, дофаминовые D₁- и D₅-рецепторы

ассоциируются с G_S -белками и увеличивают содержание цАМФ в клетках; дофаминовые D_2 -, D_3 и D_4 -рецепторы ассоциируются с G_I -белками и уменьшают содержание цАМФ в клетках.

Участие дофамина в процессах подкрепления было не раз подтверждено в опытах с самораздражением, которое оказалось наиболее эффективным при расположении стимулируемых электродов в вентральной тегментальной зоне (место происхождения дофаминергических нейронов) и при их локализации по ходу восходящих дофаминергических терминалей в передне-медиальном мозговом пучке и латеральном гипоталамусе [11, 226]. Использование блокаторов дофаминергической передачи тормозило или полностью подавляло реакцию самораздражения. Имеется также большое число работ, в которых показано, что первичные подкрепляющие характеристики многих наркотических веществ (психостимуляторы, никотин и др.) связаны с высвобождением дофамина в прилежащем ядре и фронтальной коре [193, 200]. Было высказано предположение, что уменьшение содержания дофамина в прилежащем ядре служит сигналом, направляющим поведение на поиск и прием наркотиков в периоды их отмены и абстиненции [11]. Снижение базового уровня дофамина в прилежащем ядре может стать причиной возникновения эмоционально отрицательного состояния и служить сигналом к поиску наркотических веществ для избавления от отрицательного состояния.

Дофамин играет ведущую роль в процессах подкрепления, представляя собой химический эквивалент положительных эмоции или, по образному выражению «молекулу удовольствия». Функциональное назначение и точка приложения дофамина в структуре целостного поведенческого акта многими авторами рассматриваются неоднозначно. Одни считают, что дофамин высвобождается в прилежащем ядре при действии естественных подкрепляющих раздражителей, другие полагают, что это происходит в ответ на условные раздражители, третьи – во время приобретения условным раздражителем сигнальных свойств, четвертые – в результате собственно подкрепляющих характеристик движений, пятые – благодаря возникновению эмоционально положительного состояния и т.д [11, 12, 185, 186].

Следует отметить, что усиление активности дофаминергической системы и формирование эмоционального подкрепляющего состояния происходят и при оборонительном поведении. В исследованиях А. С. Базяна и Г. А. Григорьяна (2006) [11] введение дисульфирама и L-ДОФА до и после выработки оборонительных условных рефлексов пассивного и активного избегания значительно усиливало процессы обучения и памяти. Крысы линии WAG/Rij, обладающие дефицитом активности дофаминергической системы, обучались и воспроизводили рефлексы пассивного и активного избегания хуже, чем контрольные крысы. Усиление активности дофаминергической системы у этих животных под влиянием дисульфирама и L-ДОФА улучшало процесс обучения и память в 7-8 раз [11]. Кроме того, накоплено много данных, согласно которым, высвобождение дофамина в прилежащем ядре происходит не только при позитивных событиях, но также при действии авersive раздражителей или стрессовых воздействий [200].

Использование дофаминергических антагонистов и резкое «истощение» дофамина в мозге не только снижало эмоционально подкрепляющие реакции организма, но и переводило его в дискомфортное состояние. Экспериментальной моделью такого состояния может служить галоперидоловая каталепсия. Галоперидол (неселективный антагонист D₂-дофаминовых рецепторов) в слабой дозе (0,25 мг/кг) вызывает типичную реакцию замирания ("freezing"), как это происходит при испуге или внезапном действии сильного раздражителя [11]. При большой дозе галоперидола (2,5 мг/кг) реакция замирания приобретала форму каталепсии в виде застывания ("оцепенения") в одной и той же позе на очень длительное время. У некоторых животных большая доза галоперидола вызывала ультразвуковую вокализацию, которая являлась этологическим проявлением панического состояния крыс.

Серотонин. По мнению большинства исследователей, серотонин – это основной нейрхимический передатчик, влияющий на формирование эмоционально отрицательных состояний организма, в том числе депрессивных, а также на импульсивное и агрессивное поведения [148, 151, 212]. Психофизиологические процессы формирования отрицательных состояний и участие в них серо-

тонина остаются невыясненными. Возможно, серотонин вовлекается в эти процессы двояко: во-первых, непосредственно при наступлении собственно отрицательных событий, и во-вторых, опосредованно – через его активирующие влияния на мотивационные механизмы мозга. Неспособность решить какую-нибудь задачу (например, добыть пищу или избавиться от действия вредного раздражителя и т.д.) приводит к возникновению отрицательного эмоционального состояния и росту активности серотонинергической системы мозга. Последняя модулирует характер синаптической передачи и изменяет активность потенциал зависимых каналов, реорганизуя таким путем пространственно-временную топологию нейронной сети и в итоге направляя поведение на совершение новых действий с целью устранения возникшей проблемы и эмоционально отрицательного состояния. Если проблема не разрешается при использовании новых попыток и/или накапливается очень много проблем, то выделение серотонина при каждой неудаче постепенно уменьшается, и в итоге его количество серьезно истощается. Содержание адреналина и норадреналина при этом остаются высокими. В результате снижения уровня серотонина в мозге, влияние его на мотивационные механизмы мозга ослабевает, активность последних падает, наступает потеря интереса к текущим и накопленным проблемам, апатия, адинамия, угнетенное состояние и даже депрессивное состояние. Параллельно с «истощением» серотонина из-за хронической неспособности субъекта решать возникающие проблемы «истощается» также содержание в мозге дофамина и ослабляются за счет этого формирование и экспрессия эмоционально положительного состояния. В результате возникает комбинированное влияние на эмоциональную сферу недостатков дофамина и серотонина, выражающееся в сдвиге положительно-отрицательного эмоционального баланса организма в сторону превалирования отрицательных состояний и возникновения депрессии как патологического состояния [11, 12].

В исследованиях А. С. Базяна и Г. А. Григорьяна (2006) [11] по влиянию имиπραмина на оборонительные условные рефлексy пассивного и активного избегания показано, что однократное введение интактным животным имипрамина перед обучением за 2 часа в дозе 15 мг/кг приводило к ухудшению процессов обуче-

ния и памяти. Хроническое в течение 21 суток введение имипрамина в дозе 15 мг/кг также вызывало отрицательное состояние, выраженное в резкой потере аппетита, и, как следствие, значительную потерю веса. Через 7 и 14 суток после отмены хронического введения имипрамина у животных возникало расслабленное седативное состояние, которое не влияло на воспроизведение рефлексов активного и пассивного избегания.

Полученные результаты позволили авторам предположить, что усиление серотонинергической системы мозга вызывало эмоционально отрицательное состояние, которое ухудшало формирование и консолидацию временных связей между условным и безусловным раздражителями. Лечебное действие антидепрессантов, вероятно, было связано с отменой имипрамина после его хронического введения. Возможно, седативные эффекты, вызванные отменой имипрамина, были связаны с модуляторным влиянием серотонинергической системы на другие системы мозга, например, при хронических влияниях трициклических антидепрессантов на пищевое дискриминантное поведение наблюдалось улучшение дифференцировок и снижение числа импульсивных реакций при общем уменьшении двигательной активности [11, 188]. Снижение импульсивности животных под влиянием трициклических антидепрессантов, по-видимому, было связано с их седативным эффектом и ослаблением пищевой мотивации.

Возможно, что эмоционально положительные состояния возникают при усилении активности дофаминергической и опиоидной систем и уменьшении активности серотонинергической системы мозга. Эмоционально отрицательные состояния связаны с усилением активности серотонинергической системы и уменьшением активности дофаминергической и опиоидной систем мозга. Можно утверждать, что серотонинергическая и дофаминергическая системы являются ключевыми системами, формирующими эмоциональные состояния, поэтому они приобретают оценочную функцию («хорошо/плохо») в контроле поведения и через нее влияют на механизмы усиления и ослабления сенсорно-моторных энграмм. Опиоидная система – первичная модулирующая система, сопутствующая наличному болевому раздражителю и связывающая его с системами, выполняющими оценочные функции.

1.3. Рецепторы кортикостероидов в мозгу как сигнальные системы стресса и адаптации

Свои быстрые эффекты кортикостероиды реализуют тотчас после взаимодействия с мембранами путем изменения их структуры и жесткости, что, прежде всего, влияет на транспорт электрогенных ионов и передачу сигналов мембранотропными нейрорхимическими регуляторами. При более длительном соприкосновении с клеткой они проникают внутрь и, проходя через цитоплазму, связываются со специфическими белками-рецепторами, и далее в виде гормон-рецепторных комплексов (ГРК) достигают ядер, усиливая экспрессию соответствующих генов мишеней. В этом случае возникающие изменения могут закрепляться длительно или даже постоянно, что снижает или повышает порог чувствительности реактивных структур к внешним сигналам и, соответственно, либо суживает, либо расширяет необходимые параметры гомеостаза [166].

Рассмотрим типы кортикостероидных рецепторов и их распределение в мозге. Кортикостероидные рецепторы по своей природе являются белками с очень высоким сродством к гомоспецифическим стероидным гормонам. К настоящему времени выявлены два типа кортикостероидных рецепторов, из которых I-й тип преимущественно связывается с минералокортикоидными гормонами (МР), а II-й тип - с глюкокортикоидными (ГР) [166, 239]. Кортикостерон, как основной гормон у грызунов, связывается с обоими типами рецепторов, но с разным сродством, которое характеризуется константой диссоциации (K_d). Поскольку константа диссоциации двух типов рецепторов сильно различается (K_d I-го типа рецепторов = 0,5 нМ, а K_d II-го типа рецепторов = 5 нМ), то уже в условиях базальной концентрации гормона в крови значительное число рецепторов I-го типа

оказываются связанными, в то время как рецепторы II-го типа насыщаются лишь во время циркадного или стрессорного подъема гормонального уровня [194, 195].

Как ГР, так и МР широко распространены во всех структурах мозга, хотя и неравномерно. Наибольшее число ГК сконцентрировано в гипоталамусе и гипофизе, тогда как МР локализованы, главным образом, в лимбических и переднемозговых отделах. При этом всеми исследователями отмечается, что наиболее стероид-сенситивной структурой является гиппокамп, который содержит самое большое число как ГР, так и МР. Локализованы они в основном в полях СА1 и СА 3, имеющих непосредственное отношение к регуляции функций ГАС и адаптивного поведения [166]. В гиппокампе МР обнаруживаются лишь в нейронах, а ГР – как в нейронах, так и в глии, где они с высокой аффинностью связываются как с природными, так и с синтетическими глюкокортикоидами, меньше с кортикостероном и совсем слабо с альдостероном. Связывание этих рецепторов с кортикостероидами параллельно подъему гормонального уровня в крови в утренние часы у людей и в вечерние часы у крыс, что свидетельствует о том, что ГР гиппокампа ответственны за регуляцию ГАС по механизму обратной связи. ГР занимают кортикостероидами лишь при достаточно высоком содержании гормонов в крови и именно они имеют отношение к завершению гормонального стрессорного ответа. Не случайно поэтому ГР преимущественно концентрируются в аденогипофизе, где синтезируется АКТГ, а также в парвоцеллюлярных нейронах паравентрикулярного и аркуатного ядер, продуцирующих кортиколиберин и вазопрессин. В умеренных количествах ГР найдены также в таламических ядрах, в амигдале и в разных отделах коры больших полушарий [166].

Стресс, введение глюкокортикоидов, адреналэктомия и другие условия, при которых изменяется содержание кортикостероидов в крови, влияют на уровень гормональных рецепторов в мозгу, причем для разных структур выявлен определенный паттерн этих изменений, часто различный для МР и ГР. Такие различия в чувствительности мозговых структур к воздействиям, снижающим или повышающим содержание кортикостероидных гормонов в крови, а также различный характер этих изменений для

ГР и МР свидетельствует не только об определенной специализации мозговых отделов к гормональным воздействиям, но и о разном участии кортикостероидных рецепторов в регуляции физиологических функций в условиях стресса.

Рассмотрим функциональную роль кортикостероидных рецепторов в структурах мозга. Кортикостероидные гормоны играют важную роль в адаптации организма к изменившимся условиям внешней среды, модулируя энергетический обмен, солевой гомеостаз, деятельность сердечно-сосудистой системы, иммунитет и воспалительные процессы в зависимости от силы и длительности стресса. С участием кортикостероидных гормонов регулируется и функция самой ГАС механизмами обратной связи, что имеет решающее значение для окончания стрессорного ответа. При этом гормоны осуществляют одновременную перестройку всех звеньев ГАС, замыкая контур регуляции внутри этой системы и оставляя ее открытой для сигналов из высших мозговых структур. Таким образом, изменяя деятельность аденокортикального, гипофизарного и гипоталамического звеньев ГАС, кортикостероиды выводят ее деятельность на уровень, соответствующий не только содержанию этих гормонов в крови, но и влиянию окружающей среды [166, 182].

Кортикостероиды, ингибирующие гормональный ответ при стрессе, действуют на разные звенья ГАС. Гипофиз, гипоталамус и гиппокамп являются наиболее вероятными участниками этого процесса, при этом основными мишенями тормозного действия кортикостероидных гормонов считается паравентрикулярное ядро (ПВЯ) гипоталамуса и кортикотропы гипофиза, в которых наиболее плотно локализованы ГР. Имплантация глюкокортикоидов в эти области подавляет индуцированный стрессом или адреналэктомией синтез кортиколиберина и вазопрессина в парвоцеллюлярных клетках ПВЯ и продуктов проопиомеланокортина в гипофизе [182, 219].

При фенотипической модификации базальной и стрессорной реактивности ГАС изменялось и количество самих рецепторов в гипофизе и гипоталамусе. В экспериментах, проведенных В.Г. Шаляпиной и соавт. (2000), у крыс, которым вводили кортизол в первые пять дней жизни, до полуторамесячного возраста было

снижено содержание кортикостерона в крови в исходном состоянии и при стрессе [162, 166]. В этот период жизни у них было снижено и рецепторное связывание меченого кортикостерона не только в гипоталамусе, но и в гиппокампе, стриатуме и фронтальной коре, что отражало снижение общего пула ГР в головном мозге. Следует обратить внимание на тот факт, что на фоне снижения общего количества ГР в мозгу их число в гипофизе возрастало. Сходная закономерность была выявлена и у крысят, в так называемый ареактивный период жизни, то есть в первые две недели после рождения, когда они не отвечали на стрессорную стимуляцию увеличением уровня кортикостерона в крови [162]. Крысы, которым неонатально вводили кортизол, после выхода ГАС из блокады характеризовались повышенной стрессорной реактивностью, которая сопровождалась снижением числа рецепторов кортикостероидов в гипофизе и их увеличением в гипоталамусе и гиппокампе. Все эти данные указывают на причастность кортикостероидных рецепторов гипоталамуса, гипофиза и гиппокампа к регуляции активности ГАС механизмами обратной связи.

Вероятно, сайты регуляции ГАС механизмами обратной связи широко распространены в мозгу и зависят от характера и длительности стресса. Так, имеется указание на то, что сайт, модулирующий секрецию АКТГ и кортикостерона у крыс при иммобилизационном стрессе, расположен в префронтальной коре, так как разрушение этой области или имплантация в нее кортикостерона ослабляла ответ ГАС на данный тип стресса [166].

Гиппокамп, который содержит большое количество как ГР, так и МР, - постоянный участник регуляции базальной и стрессиндуцированной активности ГАС. Полная билатеральная перерезка форникса, который является основным афферентным путем гиппокампа, не изменяла секрецию АКТГ в ответ на введение кортикостерона у адреналэктомированных крыс, а у интактных животных увеличивала содержание кортиколиберина и вазопрессина в ПВЯ, а также содержание АКТГ и кортикостерона в плазме крови [208]. Т.е., вентральный гиппокамп является областью приложения действия кортикостероидов на ГАС по механизму обратной связи. При некоторых пре- и постнатальных воздействиях, а также при старении, когда имело место уменьшение числа

рецепторов кортикостерона в гиппокампе, наблюдалось и соответствующее изменение активности ГАС [227, 244]. При этом снижение количества ГР в гиппокампе приводило к повышению стресс-реактивности и пролонгированию гормонального стрессорного ответа во времени. Увеличение же числа ГР в гиппокампе и фронтальной коре сопровождалось снижением стресс-реактивности ГАС и более быстрым ее постстрессорным выключением [166].

В настоящее время существует мнение о том, что в реализации эффектов кортикостероидных гормонов на поведение участвуют и соответствующие рецепторы других мозговых образований, причем основная роль в осуществлении мотивированных реакций отводится МР. Например, крысы, не имеющие возможность покинуть темную камеру, в которой их предварительно раздражали электрическим током, на протяжении 5-ти минутного теста находились в состоянии неподвижности, что отражало потерю контроля над ситуацией [166, 215]. В аналогичных экспериментах внутривенное введение блокаторов МР снижало время неподвижности, что выявляло роль МР в контроле мотивированного страхом замирания. Было показано, что реакция на новую обстановку модулировалась также через МР [166].

Как известно, кортикостероиды опосредуют и многие патологические эффекты, возникающие при длительном стрессе, ишемии или старении [166, 244]. Свое деструктивное действие кортикостероидные гормоны осуществляют в основном через ГР. Кортикостероидные гормоны вызывают гибель пирамидальных клеток гиппокампа, что способствует целому каскаду событий, приводящих к физиологическому дисбалансу и дальнейшей гибели клеток.

Существует несколько нервных путей, которые несут информацию о стрессе в ПВЯ гипоталамуса. Моносинаптический путь, образованный восходящими проекциями, по которому в ПВЯ поступает информация о состоянии висцеральных функций, связывает его с лимбическими структурами мозга. Свод, зубчатая извилина и кортикогипоталамический тракт являются афферентными путями из дорсального и вентрального гиппокампа к латеральному септуму, ядру конечной пластинки и вентромедиаль-

ному ядру гипоталамуса. МР и ГР, представленные в большинстве этих «релейных станций», способствуют модификации кортикостероидами лимбических влияний на активность ПВЯ, а также других гипоталамических ядер, связанных с регуляцией висцеральных функций [164].

По современным представлениям, рецепторы кортикостероидов входят в число регуляторных белков, которые используются каждой клеткой для регуляции транскрипции. Как и другие цитозольные белки, они синтезируются на рибосомах и далее циркулируют в клетках либо в виде мономеров, легко доступных протеолитическим ферментам, либо в связи с другими белками, предохраняющими их от расщепления. Чаще всего они формируют комплексы с белками теплового шока, которые при присоединении гормона к рецептору отщепляются, а рецепторный белок преобразуется в гормон-рецепторный комплекс (ГРК), способный транслоцироваться в ядро. В ядре ГРК взаимодействует с чувствительными генами-мишенями, экспрессия которых либо замедляется, либо ускоряется, изменяя синтез соответствующих мРНК [167, 177].

Начальным этапом взаимодействия кортикостероидов с рецепторами является их связывание с С-концевым доменом, именуемым гормонсвязывающим, он довольно консервативен, так как около 50% его аминокислотных остатков воспроизводится в рецепторах других стероидных гормонов [167].

Кортикостероидные рецепторы локализованы во всех мозговых структурах и обеспечивают трансформацию как быстрых негеномных, так и медленных геномных эффектов этих мощных клеточных регуляторов. Они экспрессируются на протяжении всей жизни индивидуума, и этот процесс легко управляется и во многом зависит от колебания гормонального уровня. При активации секреции кортикостероидов и повышении их содержания в крови по принципу обратной связи в основном угнетается синтез ГР, в то время как число МР может возрастать. Возникающие при этом изменения в соотношении низкоаффинных ГР и высокоаффинных МР играют решающую роль в изменении возбудимости нервных клеток и их адаптации к условиям окружающей среды. При этом МР, вероятно, более важны в осуществлении тонического влияния кортикостероидных гормонов, направленного на под-

держание гомеостаза, в то время как ГР больше причастны к физической регуляции функций и восстановлению гомеостатических параметров после стресса. Изменения в структуре рецепторов в результате мутационных перестроек в разных доменах могут изменить действие кортикостероидов на нервные клетки, осуществляя каскадным принципом перестройку в деятельности всей системы поддержания гомеостаза, которая в свою очередь может стать причиной развития болезней адаптации. В этой связи авторы обращаются к теории И.И. Шмальгаузена, согласно которой закрепление мутаций происходит лишь потому, что при этом реорганизуется весь ход развития с возникновением новых коррелятивных связей и новых свойств мутантного генотипа [166, 176].

Внешние факторы активируют секрецию кортикостероидных гормонов, формируя краткосрочную или длительную стрессорную реакцию. По своему развитию и времени завершения она индивидуализирована и во многом предопределена морфофункциональной организацией единой нейроэндокринной системы. От взаимодействия гормональных и нейрогормональных посредников в этой системе зависят функциональные пределы и пределы толерантности всех регуляторных систем, контролирующих гомеостаз. Их филогенетическая перестройка, однако, происходит на протяжении всей жизни индивидуума, и в этом основную роль играют кортикостероидные гормоны, с участием которых обеспечивается экспрессия генетического материала и совершаются кратковременные или постоянные перестройки в деятельности разных нервных структур [162, 168].

1.4. Механизмы развития гипоксических состояний при стрессе

Как показано в многочисленных исследованиях [29, 33, 103, 105, 158, 159] эмоциональный стресс различной этиологии сопровождается развитием в организме гипоксических состояний.

Гипоксия – широко распространенное явление, возникающее как в условиях дефицита кислорода во внешней среде, так и в результате разных патологических состояний, связанных с нарушением функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также транспортной функции крови. В конечном счете во всех случаях происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для поддержания функции метаболизма и структуры клетки [84].

В настоящее время накоплен огромный объем знаний о физиологических, биохимических и молекулярных механизмах гипоксии. Но до настоящего времени остаются нерешенными многие патогенетические аспекты гипоксии, а также вопросы, связанные с антигипоксической защитой организма. Это объясняется сложной динамикой данного процесса, вовлеченностью в него широкого спектра функционально-метаболических систем, контролирующих его как на организменном, так и на клеточном и молекулярном уровнях, а также множественностью лимитирующих этот процесс участков.

Рассмотрим биоэнергетический механизм гипоксии. Как известно, одним из решающих условий для возникновения гипоксических состояний является ограничение доставки кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, т.к. является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи – цитохромоксидазы. Поэтому дефицит кислорода в определенных условиях может приводить к необратимому подавлению активности этого фермента и как следствие к остановке дыхания и подавлению аэробного образования энергии. Снижение уровня макроэргов (АТФ и креатинфосфата (КФ)) считается одним из главных признаков гипоксии. Непосредственное взаимодействие кислорода с ферментами дыхательной цепи происходит только на терминальном (цитохромоксидазном) ее участке, поэтому сложилось представление, что именно этот участок лимитирует аэробную компоненту энергосинтезирующей функции митохондрий в условиях кислородной недостаточности. Это явление, сопровождающееся подавлением потребления кислорода, известно под названием тканевой, или биоэнергетической, гипоксии. Кинетические ха-

рактеристики цитохромоксидазы свидетельствуют об ее очень высоком сродстве к кислороду. Это означает, что инактивация фермента достигается лишь при очень низких концентрациях кислорода, которые в реальных условиях могут появляться, например, при аноксии [29, 84].

Л.Д. Лукьянова отмечает, что впервые понятие «тканевая гипоксия» было введено П. М. Альбицким еще в 1905 г. Под этим термином подразумевалось нарушение окислительных процессов в тканях под влиянием токсичных веществ (ядов). Позднее в классификациях Питерса и Ван Слайка это явление было названо гистотоксической анемией, хотя авторы вкладывали в это понятие тот же смысл, что и Альбицкий. Это понятие в дальнейшем было расширено, в результате под тканевой гипоксией стали подразумевать не только подавление ядами окислительной способности дыхательной цепи, но и ее инактивацию под влиянием эндогенных факторов, что выражалось в снижении способности ткани утилизировать кислород из окружающей среды, даже если он имелся в ней в избытке [83].

Синонимом тканевой гипоксии является термин «биоэнергетическая гипоксия», который раскрывает механизм ее происхождения, указывая на локализацию нарушений в системе дыхательной цепи митохондрий. Автор этого термина Д. Джонес (1981 г.), как и его предшественники, связывал биоэнергетическую гипоксию исключительно с необратимым ингибированием цитохромоксидазы в условиях аноксии. Однако еще в 1959 г. было обнаружено явление, названное гипоксическим парадоксом. Оказалось, что нарушения энергетического обмена начинаются раньше, чем достигается критическая концентрация кислорода, которая приводит к снижению его потребления, т. е. задолго до уменьшения активности цитохромоксидазы. Этот факт предполагает иные, нежели цитохромоксидаза, лимитирующие участки аэробного образования энергии при гипоксии и в силу традиционных представлений об ее ведущей роли в регуляции данного процесса не мог быть объяснен в то время. В последние 20 лет, однако, появились сведения, позволяющие понять это явление [29, 83].

В период с 1978 по 1991 г. Л.Д. Лукьяновой и соавт. были сформулированы представления о том, что гипоксия, вызванная

дефицитом кислорода в окружающей среде, – это фазный процесс, зависящий от тяжести и (или) длительности гипоксического воздействия и приводящий к комплексу функционально-метаболических нарушений в клетке, среди которых изменения энергетического обмена играют ведущую роль [84].

Оказалось, что наблюдаемые при гипоксии и характерные для нее нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи являются результатом ряда последовательно развивающихся изменений активности различных её ферментных комплексов. При этом изменения функции дыхательной цепи при гипоксии начинаются не на терминальном (цитохромном), а на субстратном ее участке, в области митохондриального ферментного комплекса (МХФК) I (НАД-зависимый путь окисления). В ответ на снижение концентрации кислорода происходит сначала усиление, а затем подавление активности НАД•Н-оксидазного пути окисления, приводящее к нарушению переноса электронов на участке НАД • Н - CoQ и сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования (1-я, компенсаторная стадия биоэнергетической гипоксии). При увеличении тяжести или длительности гипоксического воздействия нарушения электрон-транспортной функции дыхательной цепи последовательно распространяются от субстратного к цитохромному ее участку – на область цитохромов b-c (2-я стадия биоэнергетической гипоксии, сопровождающаяся декомпенсацией энергетического обмена) и в конце концов к цитохромоксидазе, которая инактивируется только в условиях аноксии (3-я, терминальная стадия биоэнергетической гипоксии). Таким образом, цитохромоксидаза не является лимитирующим звеном процесса в широком диапазоне значений концентраций кислорода вплоть до аноксической области, что обусловлено ее кинетическими свойствами (низкими значениями $K_M O_2$, определяющими ее высокое сродство к кислороду) [83].

В настоящее время причины инактивации МХФК I при гипоксии неизвестны. В связи с этим обсуждается несколько механизмов: 1) регуляция этого процесса активностью ферментов цикла трикарбоновых кислот и в первую очередь пируватдегидрогеназного комплекса; 2) роль в этом процессе внутриклеточного Ca^{2+} ; 3) роль внутриклеточного pH; 4) роль NO-радикалов,

возможность их комплексования с компонентами МХФК I и вытеснение ими негемового железа; 5) влияние активации свободнорадикальных процессов, обусловленной ингибированием при гипоксии оксидаз с высокими значениями $K_M O_2$; 6) взаимодействие эндогенных токсичных продуктов с гидрофобными участками комплекса [83]. Но все эти гипотезы не имеет экспериментальных подтверждений. Однако известно, что нарушения электрон-транспортной функции МХФК I при гипоксии обратимы. Причиной нарушений переноса электронов на участке цитохромов b-c является, видимо, утечка при гипоксии переносчиков CoQ и цитохрома c [83, 84].

Митохондриальные нарушения, возникающие при гипоксии, коррелируют с фазными изменениями в содержании различных компонентов адениннуклеотидного пула: АТФ, АДФ и АМФ. Для 1-й стадии характерно относительно небольшое (в пределах 10%) снижение содержания АТФ, отражающее его гидролиз, при этом наблюдается увеличение внутриклеточного уровня АДФ и соответственно уменьшение отношения АТФ/АДФ. На фоне продолжающегося небольшого падения уровня АТФ (10-15%) наблюдается увеличение внутриклеточного уровня АМФ, связанное с обращением аденилаткиназной реакции. При этом регуляторная роль отношения АТФ/АДФ постепенно ослабевает и сменяется контролем синтеза АТФ через отношение АТФ/АМФ. На 3-й стадии, для которой характерно линейное снижение содержания АТФ, контролирующая роль отношений АТФ/АДФ и АТФ/АМФ становится минимальной и происходит снижение суммы адениннуклеотидов и значений энергетического заряда [83].

Изменения в пуле адениннуклеотидов при гипоксии, которые являются результатом нарушений в системе транспорта электронов и окислительного фосфорилирования, предшествуют изменениям других функционально-метаболических параметров, контролирующей жизнедеятельность клетки. Например, увеличение проницаемости мембран и усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдаются только во время терминальной стадии. Экспериментальными исследованиями показано, что компенсаторная роль гликолиза в качестве поставщика

АТФ эффективна лишь на 1-й (компенсаторной) стадии биоэнергетической гипоксии. В терминальном периоде на фоне резкой активации гликолиза, последний не предотвращает падение уровня АТФ.

В тесной зависимости от внутриклеточного содержания АТФ находится способность клетки поддерживать специфические для нее энергозависимые функции (электрогенную, нейромедиаторную, рецепторную, сократительную, транспорт ионов и трансмембранные потенциалы, синтетические процессы, фагоцитоз и др.). Оказалось, что, несмотря на значительную вариабельность значений внутриклеточного содержания АТФ, характерную для интактных клеток, эти колебания, видимо, существенно не отражаются на функциональной активности и энергозависимые процессы поддерживаются на относительно стабильном стационарном уровне. Однако при снижении содержания АТФ до определенной фиксированной критической величины начинается резкое подавление любого энергозависимого процесса. При снижении внутриклеточного содержания АТФ всего на 25-30% интенсивность всех энергозависимых функций клетки падает на 75-80% от исходной величины [83].

В каскаде метаболических нарушений при гипоксии изменения в системе адениннуклеотидов играют ведущую роль. Поэтому анализ кинетической зависимости компонентов данной системы от концентрации кислорода приобретает особое прогностическое значение, так как позволяет установить область физиологической регуляции энергетического обмена, область срыва его регуляторных механизмов и переход к формированию патологического процесса, сопровождающегося ослаблением жизнедеятельности клетки. В противоположность этому такие параметры, как сумма адениннуклеотидов и энергетический заряд, могут быть использованы лишь в качестве предикторов номинальной стадии гипоксии, во время которой происходит подавление жизнедеятельности клетки.

Все вышеизложенное позволяет рассматривать гипоксию, возникающую в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом, как фазный процесс, который сопровождается нарушением функции митохондриальных ферментных ком-

плексов, что в конечном счете приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток.

Таким образом, дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к клеткам вовлекается в процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняя тем самым роль регулятора и модулятора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям [29, 83, 84].

Существенно, что необходимым условием для проявления и реализации регуляторной функции дыхательной цепи при гипоксии, выполняющей роль «кислородного сенсора» клетки и позволяющей последней дифференцировать изменения содержания кислорода в окружающей среде, является сохранение интегрированности внутриклеточных структур и взаимодействия между митохондриями и другими органеллами клетки.

Причиной митохондриальных нарушений, кроме дефицита кислорода, могут быть и токсические эффекты различных веществ экзогенного и эндогенного происхождения, называемых «ядами дыхательной цепи». Как уже указывалось выше, этот феномен был известен давно и под тканевой или биоэнергетической гипоксией раньше понимали только специфическое ингибирование цитохромоксидазы различными ядами (цианиды, азид, СО), которые подавляют перенос электронов на терминальном участке дыхательной цепи и способность фермента взаимодействовать с кислородом (химическая, гистотоксическая или цитотоксическая гипоксия). В настоящее время известно, что подавление переноса электронов различными токсичными веществами экзогенной или эндогенной природы может происходить в любом участке дыхательной цепи [83].

В настоящее время описано большое количество химических соединений (барбитураты, ротенон и пиерицидин, а также огромное количество эндогенных метаболитов и экзогенных веществ с ротенонподобным действием), которые обладают способностью подавлять активность МХФК I и благодаря этому нарушать транспорт электронов на участке НАД • Н-СоQ, эти соединения также обладают способностью взаимодействовать с гидрофобной площадкой этого комплекса. Очевидно, что изме-

нения, вызываемые этими веществами, аналогичны 1-й стадии биоэнергетической гипоксии [83].

Таким образом, очевидно, что понятие «гистотоксическая гипоксия» шире того определения, которое было принято до сих пор, так как она может возникать при инактивации специфическими ядами не только цитохромоксидазы, но и любого другого участка дыхательной цепи. Возможно, что токсичные метаболиты эндогенного происхождения, образующиеся при различного рода патологиях, выполняют роль таких «внутриклеточных ядов» и могут трансформировать функцию митохондриальных ферментов, способствуя развитию различных форм гистотоксической гипоксии. Важно, что эти нарушения могут происходить при отсутствии изменений в снабжении кислородом. Именно такой механизм лежит, видимо, в основе нарушений митохондриальной функции при гипероксигенации, а также при физических перегрузках (гипоксия напряжения) и лучевой болезни.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что описанные выше митохондриальные цитопатии лежат в основе многих генетически обусловленных полисистемных заболеваний, причем в первую очередь страдают наиболее энергозависимые органы: ЦНС (энцефалопатии, полиневропатии), сердце (кардиопатии), мышечная система (миопатии), почки, печень, эндокринная система и др. [83, 84]. При этом вместе с нарушениями функции дыхательной цепи может происходить подавление активности некоторых ферментов, участвующих в процессе биологического окисления на более ранних его стадиях. Например, возможны дефекты ферментов цикла Кребса, ингибирование адениннуклеотидтрансферазы – фермента митохондриальной мембраны, ответственного за трансмембранный перенос АТФ и АДФ, нарушения активности пируватдегидрогеназного и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, нарушение окисления длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) [83].

Рассмотрим гормонально - рецепторный контроль энергетического обмена при гипоксии. Согласно современным представлениям, существует тесное взаимодействие между энергетическим обменом, гормональным статусом и рецепторной системой клетки, которое может нарушаться при гипоксии. Например,

снижение содержания АТФ при гипоксии нарушает прежде всего энергозависимый процесс фосфорилирования- дефосфорилирования мембранных белков и липидов, который обеспечивает структурную целостность мембран. В результате активируются эндогенные фосфолипазы, которые нерегулируемым образом атакуют «плазматическую мембрану, способствуя распаду и потере мембранных фосфолипидов, увеличению текучести мембран и их селективной проницаемости. Благодаря этому происходят утечка из клетки K^+ и некоторых цитозольных ферментов и «накачивание» в неё Ca^{2+} , а также падение мембранного потенциала. Все это влияет на структурно-конформационное состояние рецепторов и их функцию [83].

Существуют более прямые связи между рецепторным аппаратом и энергетическим обменом. Кроме того, установлена связь между активацией гипофиз-адреналовой оси при воздействии экстремальных факторов, прежде всего гипоксии, и компенсаторным усилением сукцинатоксидазной системы клеток. Любая стрессорная реакция приводит к увеличению активности сукцинатдегидрогеназы уже через 30-60 с после воздействия, которое продолжается около 2 минут, и к вторичному ее всплеску через 6-8 минут. Эта активность коррелирует с выбросом адреналина и активацией аденилатциклазной системы и устраняется адreno-блокаторами [83].

Таким образом, можно говорить об общей концепции регуляции функций митохондрий, как и клетки в целом, не только макроэргическими соединениями, коферментами и метаболитами, но и гормонами и вторичными посредниками.

Все вышеизложенное позволяет рассматривать нарушения функции митохондриальных ферментных комплексов как базисный механизм, который реализуется и при прямом воздействии гипоксии на клетку, и опосредованно, через неспецифическую стресс-реакцию, вторично приводящую к энергетическим нарушениям.

Тканевоспецифические особенности аэробного образования энергии имеют принципиальное значение для формирования индивидуальной резистентности клетки к кислородной недостаточности. Фенотипическая вариабельность кинетических характеристик

МФХК I, коррелирующая с резистентностью организма к гипоксии, может быть результатом мутаций митохондриального генома. При этом особенностью биологического окисления является двойственный характер генетического кодирования (ядерной и митохондриальной ДНК) процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Гены митохондриальной ДНК кодируют 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи, а также 2 рибосомальные и 22 транспортные РНК. Все это предопределяет возможность многочисленных мутаций и широкую индивидуальную вариабельность свойств митохондриальных ферментов, что и объясняет значительные фенотипические различия и чувствительности животных к дефициту кислорода в окружающей среде [84].

Многочисленные данные свидетельствуют о возрастании роли НАД-зависимого окисления в энергетическом обмене мозга при адаптации, а также о том, что сохранение высокой активности именно этого пути имеет принципиальное значение в формировании индивидуальной резистентности мозга к дефициту кислорода.

В отличие от этого потенциальные возможности сукцинатаксидазного пути окисления, выполняющего компенсаторную функцию при острой гипоксии, снижаются после длительной адаптации, и использование этого пути в качестве механизма адаптации при длительном воздействии гипоксии ограничивается.

Одновременно у адаптированных к гипоксии животных происходит снижение электрон-транспортной активности дыхательной цепи при увеличении эффективности окислительного фосфорилирования (экономизация процесса энергообразования). С этим процессом коррелирует уменьшение количества цитохромов в митохондриях. Однако общее количество митохондрий в клетке, наоборот, увеличивается, что, видимо, компенсирует снижение количества дыхательных переносчиков в отдельных митохондриях. Увеличение массы митохондрий коррелирует с активацией синтеза нуклеиновых кислот и митохондриальных белков, предопределяющего увеличение мощности системы митохондрий при адаптации к гипоксии.

Таким образом, для длительной адаптации к гипоксии характерна экономизация процесса образования энергии за счет появления новой популяции митохондрий с новыми свойствами –

со сниженным содержанием дыхательных переносчиков на терминальном участке дыхательной цепи и более низкой их окислительной способностью, но работающих в более эффективном режиме, что достигается путем увеличения эффективности окислительного фосфорилирования. В целом оба эти процесса направлены на восполнение потерь АТФ, которое должно было бы происходить в условиях гипоксии [84].

Рассмотрим некоторые аспекты фармакологической коррекции гипоксических состояний. Ведущая роль митохондриальных нарушений в формировании полифункциональных патологий при гипоксии обозначает предупреждение потери внутриклеточного АТФ, т. е. сохранения энергосинтезирующей функции, в том числе восстановления и поддержания функции различных митохондриальных ферментных комплексов.

Тактика коррекции митохондриальных нарушений включает: 1) восстановление электрон-транспортной и сопрягающей функции НАД-зависимого участка дыхательной цепи; 2) активацию альтернативных НАД • Н-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков, обеспечивающих поступление электронов на цитохромный участок и поддерживающих его способность к образованию энергии; 3) восстановление электрон-транспортной функции цитохромного участка дыхательной цепи [83, 84].

Например, коррекция нарушений электрон-транспортной функции МХФК I достигается с помощью веществ, способных шунтировать перенос электронов на участке НАД • Н-CoQ, т. е. обладающих донорно-акцепторными свойствами. Такие свойства имеют многие производные хинонов (нафтохиноны, аминобензохиноны, ортохиноны и др.). В присутствии их формируются новые пути переноса восстановительных эквивалентов с вовлечением НАДФ-зависимых оксидоредуктаз и цитохромов дыхательной цепи. Вследствие этого происходит перераспределение концентраций метаболитов в НАД- и НАДФ-зависимых реакциях и связанных с ними системах, что обеспечивает регуляцию их влияния на гликолиз и цикл трикарбоновых кислот, а также нормализацию редокс-потенциала клетки. Однако из-за высокой токсичности большинство этих веществ не получило практического применения. Исключение составляют витамины К₁ и К₃ которые с

известными ограничениями применяются в качестве лекарственных средств при некоторых миопатиях, связанных с врожденной недостаточностью фермента [83].

Для этих же целей перспективно использование флавоноидсодержащих растительных препаратов, так как в молекуле флавоноидов имеется хинонная структура, которая придает этим веществам окислительно-восстановительные свойства и способность переноса электронов от дегидрогеназ и пиридиннуклеотидов через убихинон. Наряду с этим флавоноиды являются антиоксидантами. Главное же их преимущество перед синтетическими хинонами заключается в их малой токсичности. Для восстановления функции МХФК I дыхательной цепи применяют также никотинамид-витамин, входящий в структуру никотинамидадениннуклеотида (НАД), который является простетической группой большого количества дегидрогеназ, играющих большую роль в энергетическом обмене [83].

Антигипоксическими свойствами обладает и рибофлавин – структурный аналог простетической части флавопротеидов, содержащих в качестве коэнзима флавинмононуклеотид или флавинадениннуклеотид.

Другим подходом, способствующим сохранению электронтранспортной и сопрягающей функции цитохромного участка, является активация метаболических потоков, альтернативных НАД•Н-оксидазному пути, прежде всего сукцинатоксидазного пути. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет собой способ повышения устойчивости клетки к острой гипоксии [83].

Антигипоксические эффекты солей янтарной кислоты (сукцината натрия и сукцината аммония) усиливаются благодаря наличию у сукцинатсодержащих веществ антиоксидантных свойств, их способности модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез, и снижать в связи с этим ионную проницаемость мембран и выход K^+ из митохондрий по градиенту концентрации. Эти эффекты усиливаются также благодаря их участию в регуляции кальциевого обмена, катехоламинмиметическому антитератогенному, антитоксическому, гепатопротективному, антисклеротическому, антихолестеринемическому действию, способности

удалять избыток ацетил-СоА и тем самым снижать избыток липидов и их метаболитов. Таким образом, окисление сукцината вовлекает множество опосредованных, вторичных метаболических процессов, положительно влияющих не только на энергетику, но и на общий метаболизм организма [83, 84].

На поздних стадиях гипоксии, когда появляются нарушения переноса электронов на цитохромном участке дыхательной цепи, сопровождающиеся активацией процессов ПОЛ, нарушением проницаемости внешней и внутренней митохондриальных мембран, увеличением ионной и протонной проводимости и утечкой СоQ и цитохрома «с», коррекция энергосинтезирующей функции проводится с помощью эндогенных СоQ (убихинон) и цитохрома «с» [29].

Убихинон-10 известен как кардиотоническое средство для лечения ишемической болезни сердца. При экзогенном его введении он транспортируется к внутренним мембранам митохондрий и стабилизирует их, взаимодействуя с их липидными компонентами. В результате происходит восстановление активности СоQ -сукцинатоксидазы и НАД • Н-оксидазы, нормализация уровней АТФ, лактата, креатинфосфата, перекисей липидов, восстановление концентрации K^+ в клетках, активизация K^+ , Na^+ - насоса, подавление сократительной активности миокарда [29]

Убихинон-10 довольно широко применяется в настоящее время также в виде пищевых добавок: кэмбриджское питание (фирма «Виталайн»), биологически активные добавки к пище (корпорация «Нутрипауэр») и др.

Цитохром «с» также применяется в качестве антигипоксического средства при различных формах тяжелой гипоксии и ишемии. Однако в этих случаях он действует скорее всего как антиоксидант, выполняя роль челночного скэвенджера свободных радикалов (супероксидного аниона и гидроксильного аниона) и нормализуя благодаря этому редокс-потенциал клетки [83].

Среди других высокоэффективных средств коррекции функции энергетического аппарата в условиях гипоксии/ишемии следует также отметить креатинфосфат (неотон). Его положительное антигипоксическое действие связано, видимо, с компенсацией его дефицита в сердце в условиях кислородной недоста-

точности аналогично тому, как это имеет место при введении CoQ и цитохрома «с».

Поскольку восстановлению переноса электронов на цитохромном участке (МХФК III-IV) способствует витамин С (аскорбат), последний рекомендуется применять при тяжелой форме гипоксии [83]

Очевидно также, что терапевтические мероприятия, направленные на восстановление функции дыхательной цепи, не должны включать медикаменты, являющиеся ингибиторами различных МХФК и способствующие угнетению энергетического обмена (барбитураты, хлорамфеникол, некоторые анальгезирующие средства, производные вальпроевой кислоты и др.).

Все изложенное выше свидетельствует о том, что в настоящее время имеется реальная возможность фармакологической коррекции митохондриальных дисфункций, возникающих при дефиците кислорода.

В клинике, однако, целесообразно проведение комплексной фармакотерапии гипоксических состояний, так как диагностика степени и стадии гипоксических нарушений на системном уровне в настоящее время отсутствует. С этой целью перспективно применение комбинированных препаратов, обладающих антигипоксическими свойствами, что часто способствует потенцированию защитных эффектов. Практическое применение получили комбинированный препарат энергостим (смесь НАД⁺, цитохрома «с» и инозина), смеси сукцината и убихинона, сукцината и убинола, сукцината и цитохрома «с» [29].

Как уже отмечалось выше, мишенями для гипоксии могут быть не только ферменты дыхательной цепи, но и другие звенья процесса биологического окисления. Их коррекция также будет положительно влиять на энергетический обмен. Хорошо известно, что при гипоксии происходят нарушение метаболизма длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) и ограничение переноса их промежуточных продуктов в виде сложных эфиров (ацилкарнитин) через митохондриальную мембрану для последующей β-оксидации. В этих условиях развивается, как правило, карнитинная недостаточность, которая корригируется L-карнитин (элькар). Блокада карнитинзависимого окисления ЖК предот-

вращает также образование детергентных метаболитов, вызывающих повреждение клеточных мембран при гипоксии [83].

Другой механизм устранения последствий нарушения окисления ЖК при гипоксии – блокирование образования ацилкарнитиннов. Для этих целей успешно применяется милдронат. Ингибитором окисления ЖК является и предуктал - актиангинальный препарат, способствующий при ишемии переориентации метаболических потоков в сердце и усилению использования углеводов в аэробном гликолизе.

В настоящее время идет активный поиск регуляторов функции пируватдегидрогеназного и α -кетоглутаратного комплексов, а также корректоров цикла Кребса. Показано, например, что тиамин (липоевая кислота), являющийся составной частью коферментов субъединиц E_1 и E_2 пируватдегидрогеназного комплекса, катализирующего декарбоксилирование пирувата, восстанавливает его активность и тем самым – способность НАД \cdot Н окисляться в дыхательной цепи. Такими же свойствами обладает дихлороацетат. Для устранения нарушений карбоксилирования пирувата – процесса, имеющего особое значение для сердца и скелетных мышц, применяют биотин, являющимся коферментом ряда карбоксилаз, в частности пируваткарбоксилазы.

Таким образом, можно говорить о новом классе антигипоксантов, действие которых направлено на коррекцию процессов биологического окисления и на восстановление аэробной энергосинтезирующей функции клетки [83, 84].

В исследованиях В.Э. Цейликмана и соавт. (2005) показано, что повторные иммобилизации с интервалом в 72 часа между воздействиями сопровождались повышением чувствительности к острой гипоксической гипоксии и формированием поведенческих расстройств тревожно-депрессивного характера [158] Это сопровождалось приростом уровня циркулирующего ИЛ-6 при одновременном снижении содержания ИЛ-4 в крови. Обнаружены корреляционные связи между показателями поведенческого статуса и уровнем сывороточного ИЛ-4 у стрессированных животных [158].

Как известно, после завершения действия на организм экстремального раздражителя первоначальная катаболическая фаза стресса сменяется постстрессорной анаболической, обусловли-

вающей формирование структурного следа адаптации [102, 105, 106, 116]. В связи с этим для оптимизации адаптивных эффектов при повторных стрессорных воздействиях целесообразно удлинение временного интервала между отдельными стрессорными эпизодами. Авторами было показано, что увеличение промежутка между одночасовыми иммобилизациями с 24 до 72 часов не только устраняло стресс-индуцированную анемию, но еще и приводило к развитию эритроцитоза, сопровождающегося повышением содержания гемоглобина [158, 159]. Подобные изменения авторы однозначно интерпретировать затруднились. С одной стороны, активация эритрона могла отражать усиление мощности кислород-транспортных систем, достаточное для формирования устойчивости к гипоксии. С другой стороны, это могло быть связано с увеличенным потреблением кислорода органами и тканями в результате развития повышенной стрессорной реактивности, которая сопровождалась снижением переносимости гипоксических воздействий [158].

Установлено, что данный режим повторных иммобилизаций снижал латентность развития гипоксической комы и вызывал поведенческие расстройства, проявлявшиеся в увеличении количества дефекаций, возрастании уровня груминга при одновременном уменьшении количества локомоций. При этом авторами была обнаружена обратная корреляция между латентностью развития гипоксической комы и горизонтальной двигательной активностью животных в тесте «открытого поля» ($r_s = -0,71$, $p < 0,05$). Отмеченные этологические сдвиги сочетались с приростом активности церебральной каталазы на 25% и снижением в головном мозгу содержания вторичных молекулярных продуктов ПОЛ (кетодиенов и сопряженных триенов) в гептановой фазе, представленной преимущественно нейтральными липидами. При четырехкратном иммобилизационном стрессе повышенная чувствительность к острой гипоксии и анксиогенные расстройства развивались на фоне снижения уровня циркулирующего ИЛ-4 при одновременном приросте содержания сывороточного ИЛ-6 [158]. Авторы отмечали наличие у стрессированных животных обратной достоверной корреляционной связи между показателем груминга и количеством сывороточного ИЛ-4, а также то, что при

изученном режиме повторных стрессорных воздействий повышение уровня сывороточного ИЛ-6 не сопровождалось увеличением содержания некоторых ИЛ-6-зависимых гуморальных показателей. В частности, не было обнаружено увеличения содержания основного сывороточного антиоксидантного белка церулоплазмина, синтез которого активируется ИЛ-6. Несмотря на свойственное данному цитокину выраженное гипогликемизирующее действие, повторные иммобилизации сопровождались увеличением концентрации глюкозы и повышением уровня гликозилирования сывороточных белков.

Для четырехкратного иммобилизационного стресса снижение устойчивости к гипоксии сопровождалось развитием дислипидемии, проявлявшейся в уменьшении количества холестерина в α -липопротеиновой фракции при неизменном уровне сывороточных триглицеридов. Кроме того, повторные стрессорные воздействия вызвали интенсификацию ПОЛ в сыворотке крови (увеличилось на 13 % количество вторичных молекулярных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, в которой преимущественно содержатся фосфолипиды).

Авторы указывают, что несмотря на существенную стимуляцию эритрона, данный режим повторных иммобилизаций сопровождался сниженной устойчивостью к гипоксии, а согласно современным представлениям, активация нейроэндокринных механизмов стресса сама по себе потенцирует развитие тканевой гипоксии. Описанный вариант стрессорных воздействий авторы рассматривали как модель анксиогенных нарушений поведения, что подтверждалось фактом увеличения значения показателя дефекации и отражало тревожно-депрессивную природу этологических расстройств. В то же время подобные нарушения поведенческого статуса расценивались как следствие гипоталамической гиперпродукции кортиколиберина, который считается медиатором стрессогенной тревожности, вызывающим центральную активацию симпатoadrenalовой системы. Ранее отмеченная авторами гиперплазия эритрона представлялась компенсаторной реакцией, направленной на дополнительное обеспечение кислородом органов и тканей в условиях повышенной чувствительности к гипоксии. На поведенческом уровне такой компенсаторной реакцией являлось также сни-

жение количества локомоций. А так как наблюдаемые изменения поведенческого статуса развивались на фоне усиления каталазной активности и снижения интенсивности ПОЛ в ЦНС, то это могло отражать развивающееся при тканевой гипоксии угнетение митохондриальных ферментных комплексов [158]. В настоящее время доказана способность «эндокринных цитокинов» существенно влиять на особенности поведенческого статуса и чувствительность к гипоксии у стрессированных животных [58, 118, 120, 122, 158]. В пользу этого свидетельствовала обнаруженная В.Э. Цейликманом и соавт. (2005) в опытной группе обратная корреляционная связь между уровнем циркулирующего ИЛ-4 и показателем груминга. Кроме того, у стрессированных животных увеличение значения данного этологического параметра зарегистрировано на фоне снижения содержания ИЛ-4 в сыворотке крови. Существенно, что ИЛ-4 может ограничивать влияние глюкокортикоидных гормонов на ткани, а ИЛ-6 может активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. В связи с этим авторы отмечают, что характерные для повторных стрессорных воздействий изменения цитокинового профиля крови могли дополнительно повышать мощность центральных стресс-реализующих систем. Кроме того, большинство цитокинов способно ограничивать ряд метаболических эффектов стрессорных гормонов и авторы считают целесообразным обсуждать вопрос о возможности развития десенситизации органов и тканей к цитокинам в условиях анксиогенного стресса со сниженной устойчивостью к гипоксии [158, 159].

Известно, что гипогликемическое действие ИЛ-6 связано с его способностью ингибировать активность ключевого фермента глюконеогенеза - фосфоглицератдегидрогеназы [158]. По мнению В.Э. Цейликмана и соавт. (2005), в данном случае развивалась десенситизация гепатоцитов к действию ИЛ-6. Авторы обращают внимание на отсутствие достоверного прироста содержания ИЛ-6-зависимого белка сыворотки крови церулоплазмину у стрессированных животных. Последнее обстоятельство может иметь непосредственное отношение к обнаруженному увеличению уровня циркулирующих вторичных молекулярных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Так как в сыворотке крови ПОЛ осуществляется в основном в липопротеидных час-

тицах, то усиление липопероксидации в данном случае могло быть связано с появлением модифицированных липопротеидов. В свою очередь модифицированные липопротеиды способны усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов лейкоцитарными клетками, что приводило к дополнительному приросту их содержания в крови [158]. В целом полученные авторами результаты свидетельствуют о целесообразности дополнения традиционной характеристики гормонально-метаболического статуса у животных с повышенной чувствительностью к гипоксическому воздействию данными по изменению цитокинового спектра крови [158, 159].

Резюме по первой главе

Рассматривая общую характеристику поведенческих реакций организма человека и животных особую роль необходимо уделять их эмоциональности. Характер поведенческой активности во многом определяется окружающей обстановкой и наличием стрессорных факторов. С учётом накопленного большого количества феноменологических фактов происходит углубление знаний о механизмах влияния стресса на организм в целом и поведение в частности. Акцентируется внимание на мультидисциплинарности современного подхода к пониманию проблемы стресса.

В данной главе рассмотрены биохимические, физиологические аспекты поведенческой активности человека и животных в условиях эмоционального стресса. Особая роль отведена работам, в которых показано генетически обусловленное различие в устойчивости организма к стрессу с учётом морфохимических особенностей нейронов различных отделов мозга, нейромодуляторных систем и выделяемых ими медиаторов. Представлена общая характеристика нейромодуляторных систем мозга с акцентом на нейрофизиологическую основу исполнительных реакций, в том числе участвующих в реализации поведенческих актов.

Речь идёт о нейронных сетях и межнейронных синаптических связях, являющихся строго специфичными в отношении организованных в них рецепторов и выделяемых медиаторов.

В данной главе указано, что кортикостероидные гормоны служат важными рычагами управления защитно-приспособительной деятельности организма. По многообразию эффектов, которые они оказывают на эффекторные клетки, эти агенты трудно сравнить с другими нейрохимическими регуляторами гуморальной природы. С помощью данных гормональных посредников обеспечивается коррекция измененных стрессом висцеральных функций и поведения, а в постнатальном или раннем пренатальном онтогенезе модифицируется генетически детерминированная программа их развития.

Физиологические аспекты поведенческой активности человека и животных в условиях эмоциональной нагрузки изложены в соответствии с современными концепциями эмоционального стресса, представляющими определенную систематизацию накопленных фактов в рамках функционирования физиологических систем организма.

Указывается, что главной этиологической основой эмоционального стресса является конфликтная ситуация, приводящая к дисбалансу между пониманием стоящих перед индивидом задач и его возможностями справиться с ними, что является поводом для трансформации психического переживания субъектом стрессогенной ситуации в психосоматические дисфункции.

В данной главе описаны современные механизмы развития гипоксических состояний, сопровождающих эмоциональные стрессы различной этиологии, знание которых позволит глубже раскрыть молекулярные механизмы действия стресса на организм человека и животных и будет способствовать профилактике стрессорных повреждений.

Кроме того, наличие гипоксических состояний на фоне эмоционального стресса существенным образом видоизменяет поведенческий статус животных и человека, приводя к необратимым сдвигам на различных уровнях функционирования организма вплоть до депрессивных состояний.

Глава 2. Изучение поведенческой активности животных, перенесших эмоционально-болевого стресс

2.1. Подходы к оценке поведенческой активности животных

Согласно современным представлениям, повышение активности нейро-эндокринных механизмов стресса потенцирует развитие тканевой гипоксии [64, 83, 84]. В первую очередь страдают наиболее энергозависимые органы: головной мозг, сердце, мышечная система, почки, печень. Выявленное нами угнетение эритропоэза у животных при действии ЭБС [88], длительного эмоционального стресса скученности [94], а также компенсаторные реакции в системе эритронов в восстановительный период после 6-часового ЭБС, направленные на дополнительное обеспечение кислородом органов и тканей позволили предположить о возможном их влиянии на поведенческий статус животных. Последний может служить объективным критерием, отражающим влияния системы эритронов на проявление высшей нервной деятельности у животных.

Кроме того, к числу актуальных проблем физиологии высшей нервной деятельности относится вопрос о связи между типологическими особенностями поведения животных и устойчивостью их организма к действию стрессирующих факторов. По мнению [107], индивидуально-типологические особенности поведения отражают определенную специфику окислительных про-

цессов мозга и поэтому позволяют с известной вероятностью прогнозировать большую или меньшую устойчивость к циркуляторной гипоксии мозга как одной из причин патологии ЦНС.

Однако до конца неясно, какие же из поведенческих показателей наиболее значимы. Важнейшим поведенческим проявлением на внешний раздражитель является эмоция. Установлено, что отрицательные эмоции пассивно-оборонительного характера приводят к развитию и/или усугублению течения патологических синдромов различного генеза [66, 107]. Вместе с тем отмечена зависимость между степенью устойчивости к неблагоприятным воздействиям и исходной двигательной активностью животных. В литературе имеются также данные о том, что на выживаемость животных при тяжелых патологических состояниях влияют как их исходная эмоциональность, так и степень выраженности двигательной и поисковой активности [67, 107].

По нашему мнению, при выборе наиболее информативных характеристик нервной системы животных в ответ на действие ЭБС перспективна комплексная оценка поведения с использованием разных его показателей, полученных в нескольких поведенческих тестах, которые оценивают эмоциональный статус животных, а также их двигательную и поисковую активности. В связи с этим нам представилось интересным изучить влияние острого ЭБС на поведенческий статус животных и уровень их эмоционального реагирования. Современные этологические приемы исследования позволяют описывать условно- и безусловно-рефлекторное поведение животных в виде последовательности дискретных «ключевых» поз и двигательных актов, имеющих определенный биологический смысл. Так как в каждый определенный момент времени «принятие решения» и программа действия зависят от эндогенных состояний, текущей афферентации и прошлого опыта, представляющих в совокупности единый поток стимулов, внешних по отношению к системе, определяющей поведение, последовательность смены отдельных актов поведения имеет вероятностный характер [69, 126, 179]. Вероятность появления каждого очередного сравнительно элементарного акта в целостном поведенческом континууме должна зависеть от того, какой акт (акты) ему предшествовал. Кроме того, реальное пове-

дение разворачивается в непрерывном времени, причем смена поведенческих актов происходит дискретно.

Вероятностный характер смены поведенческих актов должен выявляться в поведении животного в новой, незнакомой ситуации. В эксперименте такую ситуацию можно воспроизводить, в частности, у крыс в условиях теста «открытое поле» и «приподнятого крестообразного лабиринта» (ПКЛ). Любые формы поведенческой деятельности, даже в новых незнакомых ситуациях подчинены некоторой программе, определяющей вероятностную стратегию поведения [133, 179]. При прогнозировании вероятностной стратегии поведения животных необходимо учитывать типологические особенности ВНД крыс, определяющие специфику организации индивидуального поведения.

Для оценки общей степени статистической упорядоченности процесса поведения уместно использовать показатель энтропии, отнесенный к поведению, или «энтропию поведения» [48]. При действии хронического стресса можно предположить существование значительной вариабельности энтропии любой формы поведения животных в зависимости от типологических особенностей их ВНД. В работе [48] показано, что заметные колебания вероятности свойственны лишь тем состояниям, которые не играют определяющей роли в организации структуры поведения животных, если не учитывать первые 30 с эксперимента, то процесс поведения является стационарным. В любой форме поведенческой деятельности может быть прослежена определенная статистическая упорядоченность, в качестве меры неупорядоченности случайного процесса принимают показатель энтропии, который, по мнению ряда авторов [48, 155] может служить общей характеристикой степени организации (упорядоченности) целостной поведенческой деятельности животных. Доказана также зависимость между уровнем энтропии поведения и индивидуальными особенностями организации ориентировочно-исследовательской деятельности у крыс в тесте «открытое поле».

Таким образом, показатель энтропии поведения мы считаем целесообразным использовать для характеристики типологических особенностей ВНД животных, степени организованности, упорядоченности (неупорядоченности) целостной поведенческой

деятельности. В этом случае влияние возбудимости ЦНС на поведение животных должно отразиться как на вероятностях появления отдельных актов, так и на структуре связей между ними.

2.2. Экспериментальные животные и моделирование эмоционально-болевого стресса

В различных сериях экспериментов было использовано 750 половозрелых крыс-самцов линии «Вистар» массой 180-200 г (в каждой группе по 10 животных). Животные содержались в виварии при температуре воздуха 23-24⁰ С в общих больших секциях с естественной сменой светового цикла или в стандартных клетках по 4-5 животных без ограничения подвижности, освещенности и доступа к воде и пище. Состав пищевого рациона включал молоко, зерно, хлеб, комбикорм, растительный жир. Все болезненные манипуляции, включая инъекции растворов, забор крови и исследуемого материала, проводили под ингаляционным наркозом, используя эфир. В постановке опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН (Протокол № 1, 3 сентября 2005 г.), требованиями Всемирного Общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Острый стресс воспроизводили у крыс линии Вистар по методике (O. Desiderato, 1974) [199] в форме так называемого невроза тревоги, продолжающегося 1 и 6 часов, а также два часа после 6-часового эмоционально-болевого стресса (ЭБС) и 1, 2, 5 суток после шестичасового ЭБС. Главными чертами этой модели ЭБС являются, во-первых, наличие конфликта между выработанным условным рефлексом избегания тока путём ухода на платформу и безусловным болевым раздражением на этой же платформе, во-вторых, напряжённое ожидание электроболевого воздействия, обусловлен-

ного тем, что электрические раздражения на платформе наносились через достаточно длительные и случайные промежутки времени. После завершения стрессирования животных забивали под лёгким эфирным наркозом.

Все экспериментальные животные перед ЭБС были разделены по показателю энтропии на три достоверно различающиеся группы: с исходно низким, средним и высоким уровнями энтропии. В дальнейшем ЭБС были подвергнуты крысы со средним уровнем энтропии, выявленным в предварительном тестировании в «открытом поле» и ПКЛ. Мы полагаем, что экспериментальная группа животных имеет генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы, что выражается в особенностях их поведения и реакции на острый стресс. Особенности реакции крыс на стресс будут обусловлены уровнем возбудимости их нервной системы, а также степенью фрустрации в ответ на данные режимы стрессирования.

Из-за высокого уровня эмоционального напряжения, вызванного ЭБС, животные неспособны гибко разнообразить свою ориентировочно-исследовательскую деятельность, что выражается в ее постепенном угнетении. Возможно, у животных, перенесших ЭБС, возникает повышенная «негативная эмоциональность», которая определяет уровень хаотичности их поведенческой деятельности. У этой категории животных энтропия поведения сохраняется на постоянном высоком уровне после воздействия стрессирующих факторов.

После острого ЭБС энтропия поведения крыс была минимальной по сравнению с восстановительным периодом после ЭБС, для которого стало характерным увеличение энтропии поведения. Но возрастание упорядоченности поведения крыс в результате восстановительного периода после стресса, его определенная структурированность и однообразность имеют весьма негативные последствия для организма животных, так как в поведенческом континууме крыс доминируют тормозные процессы, дестабилизирующие проявления их психических функций в целом.

2.3. Методики изучения этологических показателей животных

2.3.1. Тест «открытое поле»

Поведение животных наблюдали в открытом поле размером 80 x 80 см, расчерченном на квадраты 10 x 10 см в течение 5 минут. Поле было освещено ярким светом (100 Вт) на расстоянии 1 м от поверхности поля. Животных помещали в центр поля и фиксировали латентное время (с) первой пробежки с центрального квадрата, число пересеченных квадратов, время (с) и число грумингов и вставаний на задние лапы за 5 мин теста. После каждого животного поверхность открытого поля тщательно промывали водой и высушивали [2, 75].

2.3.2. Тест потребления сахарозы

В тесте потребления сахарозы крысу помещали на 15 мин в экспериментальную камеру и регистрировали количество выпитой жидкости (20%-ный раствор сахарозы) и число подходов к поилке. Потребление сахарозы определяли как разницу в массе (г) бутылки до и после теста. Животных не подвергали специальной процедуре пищевой или питьевой депривации [133].

2.3.3. Приподнятый крестообразный лабиринт

Приподнятый крестообразный лабиринт подробно описан в работе [22]. Лабиринт был приподнят над полом на 75 см и состоял из двух открытых рукавов (50 x 10 см) и двух закрытых с открытым верхом (50 x 10 x 40 см). Рукава располагались сим-

метрично вокруг прямоугольной центральной площадки размером 10 x 10 см, при этом идентичные рукава располагались напротив друг друга. Размеры входов в закрытые рукава составляли 10 x 20 см. В начале эксперимента каждое животное помещалось в центр лабиринта головой в сторону открытого рукава. В течение 5-минутного интервала регистрировали время пребывания в открытых рукавах лабиринта, число заходов в рукава лабиринта и число реакций свешиваний с открытых рукавов лабиринта (заглядывание за край площадки рукава). Уровень тревожности оценивали по времени, проводимому в открытых рукавах лабиринта, и числу реакций свешивания.

2.3.4. Определение структуры и параметров плавательного поведения животных в тесте принудительного (форсированного) плавания

Тестирование осуществляли на основе классической методики Порсолта [235] в более поздней модификации Е. В. Щетинина с соавт. [179], применившими биоритмологический подход к анализу плавательного поведения крыс. Каждую крысу помещали на 10 мин в сосуд, заполненный водой до отметки на высоте 30 см, температура воды соответствовала 24-25° С. Фиксировали длительность активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением), пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобилизации (отсутствие плавательных движений). Кроме того, подсчитывали число периодов активного плавания различной длительности и число самых коротких периодов иммобилизации длительностью до 6 с. Вычисляли коэффициент иммобилизации ($K_{им}$) как среднюю длительность иммобилизации в секундах за 1 минуту тестирования, а также индекс депрессивности, определяемый отношением числа самых коротких периодов иммобилизации к общему числу периодов активного плавания [69].

2.3.5. Многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний у животных

Нами был использован многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний (ТФС) у крыс, позволяющий дать комплексную характеристику индивидуального уровня тревожности животных и его изменений при многократном тестировании по совокупности поведенческих реакций, основанных на создании эмоциональных ситуаций [65, 66]. Подбор тестов для оценки ТФС осуществлен на основе следующих принципов: этологическая адекватность для выявления эмоциональных состояний страха и тревоги, исключение грубого инструментального воздействия, легкая воспроизводимость и немедленная оценка. В основу подбора положены две основные ситуации, в которых крысы демонстрируют ответы, связанные с проявлением страха и тревоги: 1) столкновение с незнакомым неживым объектом или ситуацией (тесты I и V); 2) действие руки экспериментатора (тесты VI-IX). ТФС у крыс оценивали в баллах по следующей шкале, содержащей критерии: 1) латентный период (ЛП) спуска с высоты (0-3 баллов); 2) ЛП прохождения через отверстие (0-3 баллов) 3) ЛП выхода из «домика» (0-3 баллов); 4) ЛП выхода из центра открытого поля (0-3 баллов); 5) пачение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещенности, 0-3 баллов); 6) пачение-2 (на действие руки экспериментатора, 0-3 баллов); 7) затаивание (0-3 баллов); 8) вокализация (0-3 баллов); 9) прижимание ушей (0-3 баллов). Для всех тестов, входящих в состав шкалы у крыс, были установлены единые пределы изменения выраженности ответной реакции: от 0 до 3 баллов (дискретное ранжирование с интервалом 1 балл). Большая оценка в баллах соответствовала более выраженной ответной реакции у животного, и, следовательно, более высокому тревожно-фобическому уровню (табл. 1).

Таблица 1

Шкала
для оценки тревожно-фобических состояний у крыс

I. Латентный период t (с) спуска с высоты:

баллы	Интервал времени (с)
0	0-30
1	30-60
2	60-180
3	не спускается за 180 с

II. Латентный период t (с) прохождения через отверстие:

0	0-30
1	30-60
2	60-180
3	Не проходит за 180 с

III. Латентный период t (с) выхода из «домика»:

0	0-15
1	15-30
2	30-180
3	Не выходит за 180 с

III. Латентный период t (с) выхода из центра открытого поля:

0	0-15
1	15-30
2	30-60
3	Не выходит за 60 с

IV. Пячение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещенности):

0	Отсутствует
1	0-0,5 квадрата
2	0,5-2 квадрата
3	более 2 квадратов

- VI. Пячение-2 (на действие руки экспериментатора):
- 0 - отсутствует при поглаживании и приближении руки,
 - 1 - возникает при поглаживании,
 - 2 - возникает при приближении руки,
 - 3 - сохраняется после прекращения действия раздражителя.

VII. Затаивание:

- 0 - отсутствует при поглаживании и приближении руки,
- 1 - наблюдается при поглаживании,
- 2 - наблюдается при приближении руки,
- 3 - сохраняется после прекращения действия раздражителя.

VIII. Вокализация:

- 0 - отсутствует при поглаживании и приближении руки,
- 1 - возникает при поглаживании,
- 2 - возникает при приближении руки,
- 3 - сохраняется после прекращения действия раздражителя.

IX. Прижимание ушей:

- 0 - отсутствует при поглаживании и приближении руки,
- 1 - отмечается при поглаживании,
- 2 - отмечается при приближении руки,
- 3 - сохраняется после прекращения действия раздражителя.

Если при обследовании у животного наблюдаются спонтанные реакции VII, VIII и IX, то за проявление каждой из них к оценке добавляли дополнительно 3 балла; если при выполнении тестов II и III у животного отмечаются колебания, то к оценке добавляли дополнительно 0,5 балла.

Порядок следования тестов был всегда одинаков: от I к IX.

Для всех тестов, входящих в состав шкалы у крыс, были установлены единые пределы изменения выраженности ответной реакции: от 0 до 3 баллов (дискретное ранжирование с интервалом 1 балл). Большая оценка в баллах соответствовала более выраженной ответной реакции у животного, и, следовательно, более высокому тревожно-фобическому уровню.

2.3.6. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программы Excel 2000 и STATISTICA 8.0. Ввиду малого объема выборки для проверки гипотезы о наличии или отсутствии различий между опытными и контрольной группами использовали непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. Рассчитывали M среднее, различия считались достоверными при $P < 0,05$. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа по Спирмену (r_s) [20, 30].

2.4. Результаты исследования поведенческой активности животных, перенесших эмоционально- болевой стресс

Поведенческую активность животных оценивали в тесте «открытое поле» с применением актографа, результаты представлены в таблицах 2,3.

Таблица 2

Влияние острого эмоционально-болевого стресса на поведенческую активность животных в тесте открытое поле (на периферии)

Сроки / показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Груминг	Дефекация
Контроль	47,4±5,2	13,4±1,2	2,9±0,5	3,7±0,7	1,6±0,3
ЭБС 1 час	24,1±2,1* **	4,4±0,5** *	0,8±0,2***	2,7±0,4	2,9±0,5*
ЭБС 6 час.	22,2±3,1* **	4,4±0,7** *	0,8±0,3***	2,8±0,4	3,0±0,1** *
ЭБС 6 час.+1сут.	25,3±1,8* **	5,3±0,3** *	1,1±0,1***	2,9±0,3	2,7±0,4*
ЭБС 6 час.+2 сут.	27,8±1,6* **	5,5±0,4** *	1,5±0,2**	3,1±0,3	2,5±0,5
ЭБС 6 час.+5 сут.	46,3±5,0	13,2±1,3	2,8±0,4	3,5±0,5	1,5±0,3

Примечание: достоверность отличий от контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблица 3

Влияние острого эмоционально-болевого стресса
на поведенческую активность животных в тесте открытое поле
(в центре)

Сроки / показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Груминг	Дефекация
Контроль	5,1±0,3	2,2±0,2	1,1±0,4	2,3±0,2	-
ЭБС 1 час	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.+1сут.	2,9±0,2 ***	1,9±0,1	1,4±0,2	1,0±0,1***	-
ЭБС 6 час.+2 сут.	3,2±0,1***	1,6±0,3	2,0±0,1***	1,0±0,1***	1,3±0,2
ЭБС 6 час.+5 сут.	5,0±0,4	2,1±0,2	1,0±0,3	2,2±0,2	-

Примечание: достоверность отличий от контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001

После 1 часа ЭБС на периферии «открытого поля» количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 49,2% (p<0,001); число стоек – на 67,0% (p<0,001); стереотипных актов умывания – на 27,0% (p<0,05); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 72,4% (p<0,001) на фоне увеличения в 1,8 раза (p<0,05) количества дефекаций.

После 6 часов ЭБС на периферии «открытого поля» количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 53,2% (p<0,001); число стоек – на 67,0% (p<0,001); стереотипных актов умывания – на 25,0% (p<0,05); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 72,4% (p<0,001) на фоне увеличения в 1,9 раза (p<0,001) количества дефекаций.

После 6 часов ЭБС и одних суток восстановления на периферии количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 46,6% (p<0,001); число стоек – на 60,4%

($p < 0,001$); стереотипных актов умывания – на 21,6% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем на 62,1% ($p < 0,001$) на фоне увеличения в 1,7 раза ($p < 0,05$) количества дефекаций. После 6 часов ЭБС и одних суток восстановления на периферии поля количество пересечений увеличилось на 13,9%; число стоек – на 20,5% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 3,6%; количество заглядываний в отверстия по сравнению с 6-часовым ЭБС – на 37,5% ($p < 0,05$) на фоне уменьшения на 10,0% количества дефекаций.

После 6 часов ЭБС и двух суток восстановления на периферии открытого поля количество пересечений уменьшилось на 41,4% ($p < 0,001$); число стоек – на 58,9% ($p < 0,001$); актов умывания – на 16,2%; количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем на 48,3% ($p < 0,01$) на фоне увеличения на 56,3% ($p < 0,01$) количества дефекаций. После 6 часов ЭБС и двух суток восстановления на периферии поля количество пересечений увеличилось на 25,2% ($p < 0,05$); число стоек – на 25,0% ($p < 0,05$); актов умывания – на 10,7%; количество заглядываний в отверстия по сравнению с шестичасовым ЭБС – на 87,5% ($p < 0,05$) на фоне уменьшения на 16,7% ($p < 0,05$) количества дефекаций (табл. 2).

После 6 часов ЭБС и пяти суток восстановления на периферии поля все исследованные параметры достоверно не отличались от контроля.

После ЭБС крысы на протяжении тестирования находились на периферии открытого поля и в центр не выходили. Вертикальная двигательная активность их представлена только стойками с опорой на стенку поля (тенденция к «манежному» бегу в открытом поле). В центре «открытого поля» поведенческая активность животных была зафиксирована после следующих сроков стрессирования. После 6 часов ЭБС и одних суток восстановления количество пересечений уменьшилось на 43,1% ($p < 0,001$); число стоек – на 13,6%; актов умывания – на 56,5% ($p < 0,001$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем на 27,3% ($p < 0,05$) на фоне отсутствия дефекаций (табл. 3).

После 6 часов ЭБС и двух суток восстановления в центре поля количество пересечений уменьшилось на 37,3% ($p < 0,001$);

число стоек – на 27,3% ($p < 0,05$); актов умывания – на 56,5% ($p < 0,001$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем на 81,8% ($p < 0,001$), количество дефекаций составило в среднем $1,3 \pm 0,2$ на фоне их отсутствия у контрольных животных.

После 6 часов ЭБС и пяти суток восстановления в центре поля все исследованные параметры возвратились к уровню контроля.

Многие исследователи, анализируя поведение грызунов в «открытом поле», отмечали, что усиление тревожности является фактором, снижающим двигательную активность животных [89, 178]

Результаты нашего исследования, проведенного на разных моделях (эмоционально-болевого стресса, стресса скученности (перенаселения), гипокинезии) согласуются с этими выводами. В частности, нами была выявлена повышенная тревожность животных, перенесших ЭБС. Горизонтальная двигательная активность животных (пересечения, заглядывания в отверстия) была сниженной на периферии «открытого поля» в результате действия острого ЭБС во все исследованные периоды. Интенсивность смещенной активности (число актов груминга), отражающей конфликт мотиваций страха и исследования, выше у крыс, характеризующихся повышенной частотой выходов и стоек в центральных зонах «открытого поля», а также увеличенным числом обследованных отверстий. У крыс после ЭБС число актов груминга оставалось пониженным по сравнению с контролем на фоне сниженной двигательной активности. Мы считаем, что это обусловлено страхом, который животные испытывали после острого стресса, а также снижением ориентировочно-исследовательской активности в результате действия стресса и восстановительного периода после стресса. Подобная структура поведения сохранилась на протяжении всех сроков стрессирования, отражая конфликт проявлений ориентировочно-исследовательской активности, с одной стороны, и страха – с другой. В результате действия острого ЭБС крысы были сильно напуганы, высокотревожны, а в результате восстановительного периода после ЭБС доля страха в репертуаре поведенческой активности животных

снижалась, наступала апатия, депрессивноподобные реакции. Последние, на наш взгляд, могли являться следствием привыкания к ожиданию стрессорирующего фактора и своеобразной «ценой» адаптации к нему. Повышенный уровень страха, на наш взгляд, приводил к снижению ориентировочно-исследовательской активности животных, характер которой в результате действия острого ЭБС и восстановительного периода после стресса различался. В результате воздействия острого ЭБС ориентировочно-исследовательская активность была нивелирована гипервозбудимостью животных, а через 1 и 2 суток после ЭБС – фрустрацией, с одной стороны, и апатией – с другой. В течение пяти суток после ЭБС все исследованные параметры поведенческой активности животных достоверно не отличались от данных контрольной группы крыс.

Известно, что исследовательские реакции и груминг являются компонентами положительных эмоциональных состояний, связанных с активностью специализированных, положительно подкрепляющих мозговых структур «награды-удовольствия». В частности, показано, что исследовательские реакции и груминг можно вызвать слабой стимуляцией тех же самых мозговых структур, при более сильной стимуляции которых возникает реакция самостимуляции – экспериментально моделируемое положительное эмоциональное состояние удовольствия [133]. При стимуляции отрицательных эмоциогенных структур «избегания-наказания» исследовательские реакции и груминг не возникали. Поэтому обнаруженное нами снижение уровня исследовательской активности и уменьшение числа реакций груминга у крыс, перенесших кратковременный, пролонгированный эмоциональные стрессы и длительный восстановительный период являются косвенными показателями агедонии, обусловленной снижением активности (возбудимости) положительных эмоциогенных структур мозга.

Стадии хронического стресса у крыс можно определить как стадии разных поведенческих ответов на действие одних и тех же стрессорирующих факторов, отличающихся продолжительностью.

Реакция крыс на стресс была обусловлена уровнем возбудимости их нервной системы, а также степенью фрустрации в усло-

виях данного режима стрессирования. Эмоциональная устойчивость являлась наиболее значимым фактором, определяющим тип реагирования на стресс. Она подразумевала формирование необходимой в данной ситуации степени эмоционального возбуждения. У животных с оптимальным уровнем эмоциональной устойчивости чаще формировалась реакция адекватного ответа.

Мы считаем, что степень повреждающего действия стресса на организм животных во многом зависит от того, как животное воспринимает ситуацию, в которую его помещают, т.е. наличием обратной связи в системе «стимул – реакция», взаимодействием средового и субъективного факторов. Животные с различными стилями приспособления воспринимали одни и те же эмоциональные воздействия (эмоционально-болевые, а также касающиеся ограничения территории и подвижности) по-разному. Следовательно, вероятностная стратегия поведения животных позволила, на наш взгляд, более точно прогнозировать влияние острого и хронического стрессов на организм животных как на молекулярном, биохимическом уровнях, так и на визуальном. Моделирование поведения животных в условиях стресса позволило более корректно предсказать характер адаптационного процесса на уровне отдельных органов, систем, организма в целом, возможные срывы психической адаптации с целью коррекции негативных последствий влияния острых и хронических психоэмоциональных стрессов на организм.

В длительной изоляции возникает «фиксация» и иногда гиперинтенсификация программы агрессивного поведения, которое не корректируется ситуационными факторами. Последствием пролонгированного стресса является утрата способности поддерживать нормальные внутривидовые коммуникативные связи в сообществе. Это может проявиться в комплексной патологии поведения животных, проявляющейся специфически у разных крыс (агрессивность, тревожность, нейтральность, нарушение общей реактивности, исследовательского поведения, обучения).

Таблица 4

Влияние острого эмоционально-болевого стресса на поведенческую активность животных
в тесте приподнятого крестообразного лабиринта

Сроки стресса/ показатели	1	2		3	4	5	
		открытые	закрытые			открытые	закрытые
Контроль	3,8±0,4	76,5±5,4	58,5±4,2	83,6±5,5	5,4±0,6	10,5±0,9	9,9±1,4
ЭБС 1 час	3,6±0,5	31,9±2,9 [#]	80,4±4,6 ["]	58,4±2,7 [#]	3,6±0,5 [*]	2,1±0,3 [#]	2,6±0,2 [#]
ЭБС 6 час.	4,2±0,4	23,0±2,3 [#]	90,7±8,5 [*]	54,2±4,1 [#]	2,5±0,2 [#]	1,8±0,3 [#]	2,2±0,4 [#]
ЭБС 6 час.+1 сут.	2,5±0,2 [*]	45,2±4,7 [#]	73,2±4,2 [*]	74,6±6,1	3,0±0,3 [#]	2,8±0,3 [#]	1,0±0,3 [#]
ЭБС 6 час.+2 сут.	2,4±0,3 [*]	49,4±3,3 [#]	70,4±4,9	75,7±4,8	3,2±0,3 ["]	4,1±0,1 [#]	-
ЭБС 6 час.+5 сут.	3,8±0,4	75,6±4,9	57,8±4,6	82,9±5,7	5,4±0,6	10,1±0,8	9,8±1,3

Продолжение таблицы 4

Сроки стресса / показатели	6		7		8		9
	открытые	закрытые	открытые	закрытые	открытые	закрытые	
Контроль	8,5±0,9	8,3±0,7	7,1±0,9	5,1±0,6	2,7±0,4	1,5±0,2	45,0±3,3
ЭБС 1 час	3,0±0,3 [#]	2,5±0,2 [#]	2,2±0,1 [#]	2,4±0,2 [#]	2,2±0,1	3,0±0,1 [#]	67,7±3,8 [#]
ЭБС 6 час.	3,4±0,3 [#]	2,6±0,3 [#]	2,4±0,4 [#]	2,6±0,3 ["]	2,2±0,3	3,2±0,5 [#]	66,3±3,8 [#]
ЭБС 6 час.+1 сут.	5,0±0,3 [#]	2,0±0,3 [#]	-	1,0±0,4 [#]	1,3±0,3 ["]	0,8±0,4	61,6±4,6 ["]
ЭБС 6 час.+2 сут.	0,8±0,3 [#]	2,0±0,4 [#]	0,40±0,2 [#]	0,4±0,2 [#]	0,20±0,1 [#]	1,8±0,3	60,2±3,7 ["]
ЭБС 6 час.+5 сут.	8,5±0,7	8,2±0,8	7,0±0,9	5,1±0,6	2,6±0,3	1,5±0,2	44,4±3,2

Примечание: достоверность отличий от контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: *-p<0,05; «-p<0,01; #- p<0,001. Цифрами обозначены следующие показатели: 1-латентный период ухода из центра (с); 2-время в рукавах (с); 3- общее время движений (с); 4- количество пересечений центральной площадки; 5- число заходов в рукава; 6- число свешиваний с рукавов; 7- количество стоек в рукавах; 8-количество умываний в рукавах; 9- время, проведенное на центральной площадке (с).

Как указано выше, после 1 и 6-часовых ЭБС в поведении животных было отмечено общее двигательное беспокойство, возбуждение, снижение ориентировочно-исследовательского поведения, свидетельствующие о повышении энтропии поведения. Через 1 и 2 суток от начала ЭБС наблюдали повышение тревожности крыс, двигательное беспокойство несколько уменьшилось, появились признаки торможения ряда проявлений психической деятельности. В этот период животные стали ещё менее активно проявлять ориентировочно-исследовательскую деятельность, появились элементы апатии, депрессивноподобного состояния.

Результаты тестирования животных в ПКЛ, перенесших ЭБС, представлены в таблице 4. При тестировании в ПКЛ стрессированные крысы проводили достоверно большее время в закрытых рукавах по сравнению со временем нахождения в открытых рукавах и в центре ПКЛ, что, по нашему мнению, являлось компенсаторной реакцией на ЭБС на поведенческом уровне.

У животных, перенесших 1-часовой ЭБС, латентный период (ЛП) ухода из центра ПКЛ уменьшен на 5,3%; время пребывания в открытых рукавах (ОР) ПКЛ уменьшилось на 58,3% ($p < 0,001$), а время пребывания в закрытых рукавах (ЗР) ПКЛ увеличилось на 37,4% ($p < 0,01$); общее время движений (ОВД) животных по лабиринту сократилось на 30,1% ($p < 0,001$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 33,3% ($p < 0,05$), число заходов в ОР и ЗР уменьшилось соответственно на 80,0% ($p < 0,001$) и 73,7% ($p < 0,001$), число свешиваний с рукавов снизилось на 64,7% ($p < 0,001$) и 69,9% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 69,0% ($p < 0,001$) и 52,0% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с контролем. Количество стереотипных актов умывания в ОР уменьшилось на 18,5% и в 2,0 раза ($p < 0,001$) увеличилось в ЗР по сравнению с контролем. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 50,4% ($p < 0,001$). Аналогичную, но ещё более выраженную тенденцию имели поведенческие характеристики крыс после 6 часов ЭБС (табл. 4).

У животных, перенесших 6-часовой ЭБС, ЛП ухода из центра ПКЛ увеличен на 10,5%; время пребывания в ОР ПКЛ уменьшилось на 69,9% ($p < 0,001$), а время пребывания в ЗР ПКЛ увеличи-

лось на 55,1% ($p < 0,05$); ОВД животных по лабиринту сократилось на 35,2% ($p < 0,001$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 53,7% ($p < 0,001$), число заходов в ОР и ЗР уменьшилось соответственно на 82,9% ($p < 0,001$) и 77,8% ($p < 0,001$), число свешиваний с рукавов снизилось на 60,0% ($p < 0,001$) и 68,7% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 66,2% ($p < 0,001$) и 48,0% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с контролем. Количество актов умывания в ОР уменьшилось на 18,5% и в 2,1 раза ($p < 0,001$) увеличилось в ЗР по сравнению с контролем. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 47,3% ($p < 0,001$).

У животных, перенесших 6-часовой ЭБС после одних суток восстановления, ЛП ухода из центра ПКЛ уменьшен на 34,2% ($p < 0,05$); время пребывания в ОР ПКЛ уменьшилось на 40,9% ($p < 0,001$), а время пребывания в ЗР ПКЛ увеличилось на 25,1% ($p < 0,05$); ОВД животных по лабиринту сократилось на 10,8%, количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 44,4% ($p < 0,001$), число заходов в ОР и ЗР уменьшилось соответственно на 73,3% ($p < 0,001$) и 89,9% ($p < 0,001$), число свешиваний с рукавов снизилось на 41,2% ($p < 0,001$) и 75,9% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 80,0% ($p < 0,001$) в ЗР по сравнению с контролем. Количество актов умывания в ОР уменьшилось на 51,9% ($p < 0,01$) и на 46,7% ($p < 0,01$) – в ЗР по сравнению с контролем. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 36,9% ($p < 0,01$) (табл.4).

У животных, перенесших 6-часовой ЭБС после одних суток восстановления, ЛП ухода из центра ПКЛ был уменьшен на 40,5% ($p < 0,001$); время пребывания в ОР ПКЛ увеличилось на 96,5% ($p < 0,001$), а время пребывания в ЗР ПКЛ уменьшилось на 19,3% ($p < 0,05$); ОВД животных по лабиринту увеличилось на 37,6% ($p < 0,01$), количество пересечений центральной площадки увеличилось на 20,0% ($p < 0,05$), число заходов в ОР увеличилось на 55,6% ($p < 0,01$), а в закрытые – уменьшилось на 54,5% ($p < 0,01$), число свешиваний с ОР увеличилось на 47,1% ($p < 0,001$), а с закрытых – уменьшилось на 23,1% ($p < 0,05$); число вертикальных стоек уменьшилось на 61,5% ($p < 0,01$) в ЗР по сравнению с шес-

тичасовым ЭБС. Количество актов умывания в ОР уменьшилось на 40,9% ($p < 0,05$), а в закрытых – на 75,0% ($p < 0,001$) по сравнению с шестичасовым ЭБС. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период было меньше на 7,1% по сравнению с 6-часовым ЭБС.

У животных, перенесших 6-часовой ЭБС после двух суток восстановления, ЛП ухода из центра ПКЛ уменьшен на 36,8% ($p < 0,05$); время пребывания в ОР ПКЛ уменьшилось на 35,4% ($p < 0,001$), а время пребывания в ЗР ПКЛ увеличилось на 20,3% ($p < 0,05$); ОВД животных по лабиринту сократилось на 9,4%, количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 40,7% ($p < 0,01$), число заходов в ОР уменьшилось на 60,9% ($p < 0,001$), число свешиваний с рукавов снизилось на 90,6% ($p < 0,001$) и 75,9% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 94,4% ($p < 0,001$) и 92,0% ($p < 0,001$) в ОР и ЗР по сравнению с контролем. Количество актов умывания в ОР уменьшилось на 92,6% ($p < 0,001$) и увеличилось на 20,0% – в ЗР по сравнению с контролем. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 33,8% ($p < 0,01$).

У животных, перенесших 6-часовой ЭБС после двух суток восстановления, ЛП ухода из центра ПКЛ уменьшен на 42,9% ($p < 0,001$); время пребывания в ОР ПКЛ увеличилось в 2,1 раза ($p < 0,001$), а время пребывания в ЗР ПКЛ уменьшилось на 22,4% ($p < 0,05$); ОВД животных по лабиринту увеличилось на 39,7% ($p < 0,01$), количество пересечений центральной площадки увеличилось на 28,0% ($p < 0,05$), число заходов в ОР увеличилось в 2,2 раза ($p < 0,001$), число свешиваний с ОР уменьшилось на 76,5% ($p < 0,001$), а с закрытых – на 23,1% ($p < 0,05$); число вертикальных стоек уменьшилось на 83,3% ($p < 0,001$) в ОР, а в ЗР – на 84,6% ($p < 0,001$) по сравнению с шестичасовым ЭБС. Количество актов умывания в ОР уменьшилось на 90,9% ($p < 0,001$), а в закрытых – на 43,7% ($p < 0,01$) по сравнению с шестичасовым ЭБС. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период было меньше на 9,2% по сравнению с шестичасовым ЭБС (табл. 4).

У животных, перенесших 6-часовой ЭБС после пяти суток восстановления все исследованные показатели достоверно не от-

личались от контроля. Таким образом, окончательная нормализация поведенческих параметров у крыс после 5-суточного восстановительного периода после стресса произошла, что свидетельствует об обратимости сдвигов на молекулярном уровне в различных структурах головного мозга, ответственных за осуществление нейрогуморального контроля всех функций организма. Сразу после острого ЭБС наблюдался дисбаланс психических функций организма животных.

Высокий уровень тревожности животных после острого ЭБС и двух суток восстановления после него отражался в низких значениях времени, проведенного в открытых рукавах лабиринта, числа выглядываний из открытых и закрытых рукавов, количества свешиваний с рукавов, традиционно относимых к показателям тревожного поведения.

В результате ЭБС неоднократно при помещении животных в «открытое поле» и центральную площадку ПКЛ нами была зафиксирована форма пассивного поведения «фризинг» (замирание) – животные прижимались к полу, сидели неподвижно или изредка медленно поворачивали голову. Существует немало данных, позволяющих предположить, что фризинг является своеобразным поведенческим проявлением страха. Но следует отметить что через 1-2 суток от начала ЭБС продолжительность фризинга стала неуклонно нарастать с 30с до 300с, иногда заторможенность чередовалась с нецеленаправленным двигательным возбуждением. Подобная форма пассивного поведения животных была отмечена нами на моделях стресса скученности и гипокинезии, но степень выраженности данной формы поведения превалировала у животных, перенесших эмоционально-болевой стресс. Это свидетельствует о том, что болевой фактор является определяющим и усугубляющим изменение характера поведенческой активности животных, подвергнутых эмоциональному стрессу.

Большинство крыс, перенесших острое стрессирование, проявили выраженное психологическое напряжение при тестировании в открытом поле и в ПКЛ, которое выражалось в повышенной возбудимости, страхе, снижении элементов ориентировочно-исследовательского поведения на фоне общего двигательного беспокойства. Можно предположить, что описанный выше

способ организации поведения обусловлен высокой степенью возбудимости крыс, фрустрации после короткого, но напряжённого эмоционально-болевого стрессирования. Из-за повышенного уровня эмоционального напряжения и страха (ожидание очередного удара электрическим током) крысы были неспособны гибко разнообразить свою ориентировочно – исследовательскую деятельность, что являлось, на наш взгляд, компенсаторной реакцией на поведенческом уровне.

У крыс, перенесших 1 и 6-часовые ЭБС, само поведение носило агрессивный характер, наблюдались выраженные колебания энтропии поведения. Воздействие 6-часового ЭБС на животных не только значительно ограничило их поведенческий репертуар, спектр переходов в другие формы поведения, но приводило к доминированию консервативной стратегии поведения.

В целом изменения в поведении крыс после ЭБС могут рассматриваться в двух аспектах: 1) неспецифические изменения в поведении – изменение общей реактивности, уровня «arousal»; 2) специфические изменения – эмоционально - мотивационные, которые проявлялись в виде фиксированной агрессии или неадекватной тревоги.

Нами показано, что уровень психоэмоционального напряжения крыс в результате действия ЭБС варьировал и зависел от индивидуально-типологических особенностей их организма. Моделирование поведения животных, перенесших острый стресс, а также восстановительные периоды, позволит предсказать характер адаптационного процесса на уровне органов, систем, организма в целом.

В исследовании Л.А. Ватаевой (2003) [22] были изучены возрастные изменения уровня тревожности крыс в тесте ПКЛ. Например, 17-суточные крысята реагировали преимущественно реакцией замиранья при помещении их на центральную площадку лабиринта. Реакция замиранья, или фризинга, характерна и для крыс более старших возрастных групп, однако у них ее проявление отмечалось гораздо реже. Некоторые исследователи считают, что существует два разных типа оборонительного поведения [22, 23, 248]. Оба они свойственны взрослым животным. В одном случае преобладают процессы, приводящие к подавлению активно-

сти, включая замирание, замолкание и пилоэрекцию; в другом ведущую роль играют процессы, вызывающие активацию поведения. Другие исследователи считают, что подобное разделение не всегда адекватно отражает природу реакции животного и характеризует замирание как «молчаливую напряженную неподвижность». Таким образом, неподвижность животного не является результатом расслабления и проявления беспомощности. Исходя из этого, Л.А. Ватаева рассматривает поведение крыс младших групп, характеризуемое затаиванием (фризинг), как адаптивное, наиболее адекватное для условий их существования [22, 23].

Животные различного возраста заметно отличались по характеру активности, что позволило в целом говорить об изменениях с возрастом тактики приспособительного поведения в сходных экспериментальных или естественных ситуациях. Однако независимо от тактики поведения, сопровождающие животных эмоции носили аверсивный характер и могли быть определены как тревожность и страх.

По результатам оценки динамики основных поведенческих параметров, характеризующих поведение крыс в крестообразном приподнятом лабиринте, автор отмечает, что у 17-26-суточных самцов и самок уровень тревожности в среднем был значительно выше, чем у 30-суточных. У 36-суточных крысят (в период, непосредственно предшествующий половому созреванию) было отмечено отчетливое усиление тревожности, оцененной по резкому снижению времени, проводимому животными в открытых рукавах лабиринта. Автор полагает, что повышенный уровень исследовательской активности, характерный для 36-суточных крысят, нивелировал угнетающее влияние страха на определенные параметры их поведения. В период наступления полового созревания, на 42-е сутки, уровень тревожности у крыс понижался по сравнению с 36-суточными животными.

Таким образом, проведенное Л.А. Ватаевой (2003) исследование выявило сложный характер изменений уровня тревожности у самцов и самок крыс в процессе онтогенетического развития, выраженную нелинейность этих изменений в различные периоды постнатального онтогенеза. Была выявлена общая тенденция к снижению уровня тревожности у крыс по мере их взросления [22].

Несмотря на немалые достоинства большинства используемых в настоящее время поведенческих методик, направленных на изучение механизмов формирования и проявления осторожности, тревожности и страха у животных, по мнению Л.А. Ватаевой (2003), их отличает один главный недостаток: при анализе экспериментальных данных нередко приходится решать вопрос, коррелирует ли поведенческая реакция на определенные условия или воздействия с изменениями механизмов, опосредующих эмоциональные проявления или двигательную активность [22, 249]. Поэтому дополнительную информацию об особенностях реагирования животных на стрессирующие воздействия незнакомой среды могут принести исследования неофобии. Неофобия – осторожность, проявляемая животными при столкновении с новыми, неизвестными им объектами, которая наиболее выражена при потреблении ранее незнакомой пищи. Результаты исследований, посвященных изучению неохобии к сладким растворам сахараина в ходе онтогенеза самок и самцов, обнаружили, что 21-26- и 36-суточные крысы характеризовались более высоким уровнем неохобии, чем 30-31-суточные [23].

Анализ результатов исследования поведения в приподнятом крестообразном лабиринте показал, что ограниченный возрастной период, непосредственно предшествующий половому созреванию, отличался довольно резкими колебаниями уровня тревожных реакций у самцов и самок крыс. Этот важный период характеризовался сложными взаимоотношениями периферических гормональных и центральных нейрогуморальных систем, перестраивающихся в период пубертации. Механизмы контроля этих изменений до настоящего времени точно не установлены [22, 23].

Патологическое усиление эмоций, выражающееся в тревожно-фобических состояниях (ТФС), является одним из основных признаков целого ряда нервно-психических заболеваний, таких как депрессии, маниакально-депрессивные психозы, панические расстройства, различного типа неврозы. Одним из возможных проявлений эмоционального реагирования, сопутствующих эмоциональному стрессу, является усиление эмоций, выражающееся в ТФС. Изучение механизмов ТФС, возникающих при стрессе, разработка их эффективной коррекции сталкиваются с проблемой

объективности тестирования таких состояний и их изменений у животных в эксперименте.

Характер реагирования на стресс в большей степени зависит от таких свойств нервной системы, как подвижность основных нервных процессов, способность к мобилизации, уровень эмоциональности, характеристики темперамента. Активизированность нервной системы, связанная с нейродинамическими показателями силы, уравновешенности, подвижности нервных процессов играет основную адаптивную роль. Эмоциональная реакция на стрессовые воздействия – это субъективное психическое переживание, которое характеризует индивидуальный ответ субъекта на какой-либо раздражитель, имеющий стрессогенный характер. Для адекватной оценки эмоциональности у активного типа животных в целом принято учитывать характер их видоспецифического реагирования на серию этологически адекватных тест - стимулов, провоцирующих проявления таких основных эмоциональных состояний, как страх, тревожность и агрессия.

Проблема адаптивного поведения у человека и животных непосредственно связана с решением вопросов взаимоотношений памяти и эмоций, в частности тревожности. Тревожность рассматривается как эмоциональное предчувствие опасности окружающей обстановки, которую трудно предугадать и контролировать, и в зависимости от ситуации может быть естественной защитной реакцией организма или серьезной патологией [2, 39]. Существуют доказательства, что тревожность и память – близко связанные процессы [39, 42, 46]. Известно, что средний уровень тревожности способствует хорошему обучению условной реакции пассивного избегания, в то время как высокий и низкий уровни приводят к угнетению памяти.

Важной характеристикой памяти является сохранность ее воспроизведения в течение времени и для оценки широко используется подход с угашением выработанного условного навыка. Угашение – это важный поведенческий феномен, который позволяет организму адаптировать свое поведение к изменению окружающего мира [39]. Угашение условных рефлексов, основанных на реакции страха, отражает их декремент как результат неподкрепляемого предъявления условного стимула, контекст зависим и не является

стиранием предшествующих следов памяти. Угашение – это уникальный процесс нового тормозного обучения, при котором происходит изменение стимул-ответа ассоциаций, когда организм перестает отвечать на предварительно подкрепляемый стимул. Отмечалось, что обусловливание и угашение условных навыков под действием страха осуществляется независимыми морфофункциональными и нейрохимическими системами [39].

Нами был использован многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний у крыс, позволяющий дать комплексную характеристику индивидуального уровня тревожности животных и его изменений при многократном тестировании по совокупности поведенческих реакций, основанных на создании эмоциогенных ситуаций [126].

Мы считаем, что с помощью многопараметрового метода оценки ТФС удаётся наиболее объективно оценить уровень эмоционального реагирования животных на предложенный режим стрессирования в этологически адекватных ситуациях, провоцирующих имеющиеся у животных или усиленные после стресса проявления страха, тревоги и т.п.

В результате 1 и 6-часовых ЭБС нами не выявлено достоверных отличий в потреблении раствора сахарозы, либо предпочтение его по сравнению с водой. Общее двигательное беспокойство, повышенное возбуждение на фоне сниженного ориентировочно-исследовательского поведения в кратковременный период стресса не оказывали выраженного влияния на способность крыс испытывать удовольствие и выражать предпочтение употреблению раствора сахарозы по сравнению с водой. Следует отметить, что животные в период острого стресса вообще употребляли мало жидкости по сравнению с контрольными. В восстановительном периоде после ЭБС (особенно через 5 суток) подобная тенденция сохранилась, но животные стали несколько предпочтительнее по отношению к употреблению сахарозы по сравнению с водой. Но следует акцентировать внимание на том факте, что стрессорное воздействие существенно снижало способность животных испытывать чувство удовольствия, что коррелировало с повышенным уровнем ТФС животных и могло, на наш взгляд, являться признаком депрессивноподобных особенностей поведе-

ния. При тестировании ТФС у животных, перенесших острый ЭБС, был отмечен высокий уровень страха у крыс на фоне сниженного ориентировочно-исследовательского поведения и активного возбуждения. В поведении животных, испытавших длительный восстановительный период после стресса, доля страха как компонента поведенческой активности животных уменьшалась, что выражалось в подавлении инициативы, уменьшении общего двигательного беспокойства и постепенном нарастании проявлений депрессивного состояния. Известно [66], что в генерации ТФС принимает участие целый ряд нейромедиаторных систем: мезокортикальная и мезолимбическая допаминергические, адренергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, аденозинергическая.

Снижение уровня исследовательской активности, повышение ТФС крыс, зафиксированные нами после ЭБС, являлись косвенными показателями агедонии, обусловленной уменьшением возбудимости положительных эмоциогенных структур мозга.

На наш взгляд, повышение ТФС у крыс в результате действия ЭБС было связано с недостаточностью тормозных процессов в коре мозга, и не исключено, что это обусловлено снижением в коре мозга крыс числа ГАМК-бензодиазепиновых мест связывания. В работе [66] показано, что в коре мозга крыс, отличающихся низкой исследовательской активностью в приподнятом крестообразном лабиринте, которых авторы рассматривают как тревожных, снижено число ГАМК-бензодиазепиновых мест связывания. В работах [126, 127] указано, что ГАМК играет важную роль в купировании тревожных состояний, показанных на различных экспериментальных моделях тревожности.

Острое стрессирование вызывало разное повышение психоэмоциональных проявлений у крыс, гиперактивность, связанные с несколько своеобразными элементами ориентировочно-исследовательского поведения (нюхание, вертикальные стойки, резкие отряхивающие движения), прерывающегося нервными почесываниями тела в быстром ритме, резким подергиванием тела, двигательным беспокойством, повышенной возбудимостью, попытками покинуть экспериментальные камеры, выпрыгнуть из них. Как следует из данных, представленных в таблице 5, уровень

ТФС у экспериментальных животных, перенесших 1-часовой ЭБС (по показателям среднего балла) превышал контрольные данные в 5,1 раза ($p < 0,001$); после 6-часового ЭБС – в 4,3 раза ($p < 0,001$); через сутки восстановления после 6 часов ЭБС – в 2,9 раза ($p < 0,001$); через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС – в 1,8 раза ($p < 0,001$); через пять суток восстановления после 6-часового ЭБС не отличался от контрольных данных. Уровень ТФС у крыс через сутки после 6-часового ЭБС был уменьшен на 32,7% ($p < 0,001$), через двое суток – на 58,5% ($p < 0,001$), через пять суток – на 76,8% ($p < 0,001$) по сравнению с 6-часовым ЭБС (табл. 5).

Таблица 5

Влияние острого эмоционально-болевого стресса на показатели тревожно-фобических состояний (ТФС) у крыс

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				
	1	2	3	4	5
Контроль	0	1,0	0	1,0	1,0
ЭБС 1 час	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
ЭБС 6 час.	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
ЭБС 6 час. +1 сут.	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
ЭБС 6 час.+2 сут.	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0	1,0	1,3±0,2
ЭБС 6 час.+5 сут.	0	1,0	0	1,0	1,0
Контроль	1,0	1,3±0,2	0	1,0	6,3±0,2
ЭБС 1 час	3,0	4,0	5,0	5,0	32,0**
ЭБС 6 час.	3,0	3,0	3,2±0,1	3,0	27,2±0,1**
ЭБС 6 час.+1 сут.	2,0	2,0	2,3±0,1	2,0	18,3±0,1**
ЭБС 6 час.+2 сут.	1,3±0,2	1,3±0,2	1,6±0,1	1,6±0,1	11,3±1,1**
ЭБС 6 час.+5 сут.	1,0	1,3±0,2	0	1,0	6,3±0,3

Примечание: достоверность отличий от контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,001$. Цифрами обозначены следующие тесты: 1- латентный период спуска с высоты (с); 2- латентный период прохождения через отверстие (с); 3- латентный период выхода из «домика» (с); 4- латентный период выхода из центра открытого поля (с); 5- пячение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещённости); 6- пячение-2 (на действие руки экспериментатора); 7-затаивание; 8- вокализация; 9- прижимание ушей.

Мы склонны трактовать поведение всех исследуемых животных, перенесших острый стресс, как инстинктивное оборонительное с элементами ориентировочно-исследовательской деятельности, вызванное, с одной стороны, помещением животных в условия стресса (клетки для создания ЭБС), а с другой – тестированием в незнакомой ситуации. ЭБС оказывал существенное влияние на поведение крыс, в котором страх занимал доминирующее положение. В результате уровень ТФС значительно увеличивался по сравнению с интактными животными.

В период 1-2 суток от начала ЭБС ориентировочно-исследовательская активность животных была резко уменьшена, причем вклад пассивных компонентов психоэмоциональных реакций (двигательная заторможенность, чесание, длительное сидение и др.) в общий рисунок поведенческих проявлений был значительно выше.

Таким образом, в результате ЭБС и двухсуточного восстановительного периода после стресса был значительно повышен уровень ТФС животных, отмечалась высокая степень фрустрации на фоне уменьшения общего двигательного беспокойства, выражающаяся в виде резких, быстро совершаемых бросковых движений, биением хвостом о пол или стенки экспериментальной камеры. Описанные невротические компоненты в поведении крыс мы связываем со сложными перестройками нейромедиаторного, гормонального обменов в головном мозге, которые наиболее выражены в период стресса и в конечном итоге приводят к глубоким общесоматическим нарушениям и депрессивным состояниям. Об элементах депрессивного состояния свидетельствовало появление у ряда животных элементов апатии, замирания, затаивания, отсутствие выраженной реакции на смену освещенности, приближение руки экспериментатора, увеличение латентных периодов выхода из «домика», спуска с высоты, выхода из центра открытого поля. Подобный тип эмоционального реагирования животных на пролонгированный стресс можно расценивать как ослабление механизмов адаптационной защиты организма и проявление напряжения в системах, поддерживающих и регулирующих гомеостатический баланс. Вышеприведенные факты вполне согласуются с отмеченными нами гедоническими рас-

стройствами у крыс через 1-2 суток от начала ЭБС, их неспособностью получать удовольствие вплоть до полного отказа от употребления раствора сахарозы [114].

Возможно, поведение животных в течение 1-2 суток от начала ЭБС можно расценивать как своеобразную психологическую адаптацию в ответ на действие стрессового фактора. Эмоционально-болевым стресс создавал определенную однообразность, структурированность поведения животных, но в их поведенческом континууме доминировали тормозные процессы, дестабилизирующие проявления их психических процессов в целом (депрессивный компонент нарастает). Для животных, перенесших ЭБС, была характерна пассивная стратегия поведения (двигательная заторможенность, длительное сидение в неподвижной позе, сон и др.), что свидетельствовало о выраженных нарушениях нейромедиаторного обмена в головном мозге и других видах обменных процессов. Только через пять суток после 6-часового ЭБС наблюдалась нормализация показателей ТФС животных.

Тревожное поведение справедливо связывают с возбуждающими процессами в ЦНС [39]. Высокая тревожность связана с повышенными реакциями страха и проявляется гиперреактивностью на окружающие стимулы.

Для нормальных крыс показана [126] значительная положительная корреляционная связь между показателями поведенческих реакций в ответ на действие руки экспериментатора: пары VII (затаивание) - VIII (вокализация), VII (затаивание) - IX (прижимание ушей), VIII (вокализация) - IX (прижимание ушей); между показателями выхода из центра «открытого поля» и прижимания ушей в ответ на действие руки экспериментатора (пара IV-IX), выходом из центра «открытого поля» и прохождением через отверстие (пара II-IV), а также между пачением в ответ на живой и живой раздражители (пара V-VI).

У крыс, перенесших острое стрессирование, нами выявлена положительная корреляционная связь между следующими показателями: затаивание – прижимание ушей ($r_s=0,85$); вокализация – прижимание ушей ($r_s=0,74$); латентный период спуска с высоты – латентный период выхода из центра «открытого поля» ($r_s=0,72$); пачением-2 – затаиванием ($r_s=0,58$).

У крыс после острого стрессирования нами зафиксирована положительная корреляционная связь между каждым из используемых поведенческих показателей (I-IX) с одной стороны и показателем суммы баллов с другой, причем для показателей I (спуск с высоты), III (выход из «домика») и VIII (затаивание) эта связь значительна ($r_s > 0,5$).

Известно, что коррелирующие поведенческие параметры измеряют одно и то же психофизиологическое состояние, а между факторами, контролирующими коррелирующие виды активности, существуют прямые или косвенные связи. Практически для всех используемых нами показателей обнаруживается положительная корреляционная связь друг с другом.

Следует указать, что о проявлении страха у крыс свидетельствуют показатели I, IV, VII. Но и поведенческие показатели II, III и V в ситуации действия неживого раздражителя, а также показатели VI, VIII и IX в ситуации действия живого раздражителя также этологически адекватны и эффективны для оценки тревожно-фобического уровня у крыс, так как отмечено их значительное увеличение после кратковременного и пролонгированного стрессов у крыс.

Мы считаем, что использование разнообразных показателей, характеризующих одно и то же психофизиологическое состояние у животных, дополняет, усиливает суммарную оценку тревожно-фобического уровня у крыс и способствует более точной интерпретации результатов.

Из анатомических, поведенческих и фармакологических исследований [39, 66] ясно, что многие структуры ЦНС (миндалевидный комплекс, гиппокамп, префронтальная кора и другие) вовлечены в процессы тревожности и угашения памяти о страхе. Миндалевидный комплекс является более реальным местом взаимодействия этих процессов, поскольку существуют экспериментальные доказательства важности его активации в повышении тревожности, в поддержании внимания к контекстуальным стимулам во время угашения [39]. Есть также данные о существенной задержке угашения условных реакций страха при электрической стимуляции этого образования [66]. Можно предположить, что у крыс после ЭБС наблюдался повышенный уровень тревож-

ности, так как существовал дефицит тормозного тонуса в миндалевидном комплексе, что приводило к гиперэкспрессии условного навыка пассивного избегания при угашении, т.е. после прекращения действия стресса.

У животных, перенесших ЭБС, основной реакцией являлось избавление от аверсивного стимула как до, так и после неизбежного воздействия, у животных после длительного восстановительного периода после ЭБС в результате избегаемого воздействия (ожидания стресса) преобладание реакций избегания сменялось генерализацией избавления от аверсивного стимула.

Гипофиз-адреналовая система у всех стрессированных животных была активирована после воздействия, независимо от фактора контролируемости. При этом сохранялась согласованность реакций на возбуждающие и тормозные сигналы.

По данным С. Дэвиса [196] «потенцированный стартл-ответ», суть которого заключается в увеличении амплитуды акустической реакции вздрагивания у крыс в присутствии условного раздражителя, ранее подкрепленного электрическим током и вызывающего у животного условнорефлекторное состояние страха, может быть мерой условного страха (и, видимо, тревожности), а увеличение его амплитуды с высокой степенью вероятности связано с вовлечением в ответ возбуждающих влияний от центрального ядра миндалины по каудальному отделу вентрального амигдалофугального пути, проецирующегося в мост (прямые связи с каудальным ретикулярным ядром моста), продолговатый и спинной мозг. Существуют также связующие проекции центрального ядра миндалины и «голубого пятна», вовлеченного в реализацию состояний страха и тревожности [237]. Можно полагать, что возбуждающие влияния от центрального ядра миндалины у «тревожных» животных усилены.

Анализ поведенческих реакций и ТФС животных в динамике ЭБС показал, что уровень их психоэмоционального напряжения варьировал, характер его проявления зависел от индивидуально – типологических особенностей животных, длительности и степени стрессирования. Индивидуальный портрет эмоционального реагирования на длительное стрессирование определяется также

морфофункциональной конструкцией систем мозга, ответственных за организацию и проявление эмоциональных реакций. У наиболее чувствительных и стрессированию животных отсутствовало отчетливое преобладание конкретной формы поведения. Нам представляется более вероятным, что животные со средним уровнем ТФС обладали активной поведенческой стратегией, реагировали возрастанием двигательной активности, но и демонстрировали наибольшие психические и соматические нарушения, если их стратегия приспособления оказывалась неэффективной в условиях предложенного режима стрессирования.

Принудительное плавание у животных представляло собой нестационарный колебательный процесс с периодической сменой трех различных состояний – иммобилизации, активного и пассивного плавания. Длительность периодов и их число для каждого из состояний, как будет показано ниже, широко варьировали в прямой зависимости от индивидуальных поведенческих особенностей животного.

Рассмотрим качественную и ритмическую характеристики плавания. Как показывают визуальное изучение и графический анализ принудительного плавания, оно складывается из нескольких основных состояний. Большинство животных при помещении в сосуд с водой начинали совершать энергичные плавательные движения всеми лапами, перемещаясь в пространстве. Такое состояние обозначено [14] как «активное» плавание. Наряду с этим возникали и слабые гребки ограниченной амплитуды, обычно задними лапами без продвижения вперед. Подобное «пассивное» плавание чаще приходило на смену активному. Те и другие движения чередовались моментами полной неподвижности со слабыми движениями хвостом, либо одной лапы – периоды так называемой иммобилизации. Наконец, важными качественными признаками плавания служили отчаянные попытки животных выбраться из сосуда.

Судя по данным актографического изучения, названные состояния периодически сменяли друг друга, что указывало на колебательную нестационарную природу форсированного плавания животных. Наиболее демонстративным критерием ритмической организации процесса служили, на наш взгляд, четко выделяемые

циклы активность – покой. Их было легко охарактеризовать по

Таблица 6

Динамика структуры и параметров плавательного поведения животных, перенесших острый эмоционально-болевой стресс, в тесте принудительного плавания

Сроки стресса/показатели	1	2	3	4	ИД
Контроль	325,4±12,1	13,5±0,5	25,1±1,8	15,6±1,0	0,86±0,05
ЭБС 1 час	445,1±13,9***	10,4±0,4***	118,4±2,4***	4,6±0,3***	2,26±0,12***
ЭБС 6 час.	460,5±12,9***	10,5±0,4***	130,8±6,3***	4,4±0,5***	2,39±0,19***
ЭБС 6 час.+1 сут.	370,2±16,1*	11,0±0,4***	125,6±2,7***	4,7±0,4***	2,34±0,08***
ЭБС 6 час.+2 сут.	341,4±12,1	11,3±0,4**	120,4±2,5***	4,9±0,4***	2,31±0,06***
ЭБС 6 час.+5 сут.	323,4±8,4	13,2±0,4	25,0±0,9	15,5±0,3	0,85±0,03

Примечание: достоверность отличий от контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: *-p<0,05; **-p<0,01;***-p<0,001. Цифрами обозначены следующие показатели: 1- длительность пассивного плавания (с); 2-число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 600 с наблюдения; 3- длительность иммобилизации (с); 4- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения; ИД- индекс депрессивности (ИД=КПИ/КПАП), где КПИ- количество периодов иммобилизации длительностью до 6 с; КПАП- количество периодов активного плавания.

продолжительности отдельных периодов иммобилизации. С учетом представленности пауз разной длины было условно выделено четыре типа периодов неподвижности: короткие (до 6 с), средние (6-18 с), длительные (18-36 с) и очень длительные (более 36 с). Долю каждого определяли в процентах к общему числу периодов иммобилизации.

При изучении структуры плавательного поведения животных, перенесших эмоционально-болевого стресс, в тесте принудительного плавания были получены следующие результаты, представленные в таблице 6.

После 1-часового ЭБС число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 22,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($p < 0,001$); общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 70,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 36,8% ($445,1 \pm 13,9$ с и $325,4 \pm 12,1$ с соответственно, $p < 0,001$); длительность иммобилизации после 1-часового ЭБС была увеличена в 4,7 раза ($118,4 \pm 2,4$ с – в опыте и $25,1 \pm 1,8$ с – в контроле, $p < 0,001$). Индекс депрессивности (ИД) у крыс, перенесших 1-часовой ЭБС, в 2,6 раза ($p < 0,001$) был больше, чем у контрольных животных.

После 6-часового ЭБС число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 22,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($p < 0,001$); общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 71,8% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 41,5% ($460,5 \pm 12,9$ с и $325,4 \pm 12,1$ с соответственно, $p < 0,001$); длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС была увеличена в 5,2 раза ($130,8 \pm 6,3$ с – в опыте и $25,1 \pm 1,8$ с – в контроле, $p < 0,001$). ИД у животных, перенесших 6-часовой ЭБС, в 2,8 раза ($p < 0,001$) был больше, чем у контрольных животных (табл. 6).

После 6-часового ЭБС и 1 суток восстановления число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 18,5% по сравнению с контролем

($p < 0,001$); общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 69,9% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 13,8% ($370,2 \pm 16,1$ с и $325,4 \pm 12,1$ с соответственно, $p < 0,05$); длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС и 1 суток восстановления была увеличена в 5,0 раз ($125,6 \pm 2,7$ с – в опыте и $25,1 \pm 1,8$ с – в контроле, $p < 0,001$). ИД у животных, перенесших 6-часовой ЭБС после 1 суток восстановления, в 2,7 раза ($p < 0,001$) был больше, чем у контрольных животных.

После 6-часового ЭБС и 1 суток восстановления число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования недостоверно увеличилось; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения недостоверно увеличилось, длительность пассивного плавания была уменьшена на 19,6% ($p < 0,001$) по сравнению с шестичасовым ЭБС.

После 6-часового ЭБС и 2 суток восстановления число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 16,3% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 68,6% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; длительность иммобилизации в этот период была увеличена в 4,8 раза ($120,4 \pm 2,7$ с – в опыте и $25,1 \pm 1,8$ с – в контроле, $p < 0,001$). ИД у животных, перенесших 6-часовой ЭБС после 2 суток восстановления, в 2,7 раза ($p < 0,001$) был больше, чем у контрольных животных.

После 6-часового ЭБС и 2 суток восстановления число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования недостоверно увеличилось; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения увеличилось на 11,4%, длительность пассивного плавания была уменьшена на 25,9% ($p < 0,05$) по сравнению с шестичасовым ЭБС. В течение пяти суток после стресса все исследуемые показатели приблизились к контрольным данным.

После 6-часового ЭБС и пяти суток восстановления число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования увеличилось на 25,7% ($p < 0,001$) по сравнению с шес-

тичасовым ЭБС; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения увеличилось в 3,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с шестичасовым ЭБС, длительность пассивного плавания уменьшилась на 29,8% ($p < 0,001$) по сравнению с шестичасовым ЭБС; длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС и пяти суток восстановления уменьшилась на 80,9% ($p < 0,001$) по сравнению с шестичасовым ЭБС. ИД у животных, перенесших 6-часовой ЭБС, после пяти суток восстановления на 64,4% ($p < 0,001$) был ниже, чем у животных, перенесших шестичасовой ЭБС (табл. 6).

Таким образом, под влиянием ЭБС полностью изменялась структура плавательного поведения крыс: длительность активного плавания значительно сокращалась, а длительность иммобилизации увеличивалась на фоне увеличения длительности пассивного плавания животных.

Увеличение длительности иммобилизации у животных, перенесших ЭБС, в тесте форсированного плавания дало основание прийти к заключению о развитии у крыс состояния «поведенческого отчаяния», вызванного невозможностью избежать ударов электрическим током и контролировать ситуацию [99].

Как следует из данных, представленных в таблице 6, под влиянием острого стресса у животных в структуре плавательного поведения наблюдались довольно длительные периоды иммобилизации (неподвижности). В отличие от контрольных определений некоторые крысы, находившиеся в состоянии 6-часового ЭБС, в момент иммобилизации глубоко погружались в воду, так что на поверхности находился лишь кончик мордочки. В момент самой неподвижности животные на короткое время тонули, теряя способность удерживаться на плаву. У животных, перенесших 1-часовой ЭБС в момент плавания неподвижность перемежалась более редкими, чем в контроле, но достаточно продолжительными периодами активного плавания.

В силу указанных особенностей плавания у животных, находившихся в состоянии 1- и 6-часового ЭБС, значительно возрастала длительность периодов иммобилизации на фоне уменьшения числа самых коротких (длительностью до 6 с) циклов.

Обращало на себя внимание также изменение периодичности активного плавания. По мере продолжительности стрессирования

(6 часов) оно не только в целом укорачивалось во времени, но и реже возникали переходы от иммобилизации или пассивного плавания к активному. В результате действия 1-часового ЭБС в отличие от 6-часового стресса отличалась качественно картина иммобилизации. Животные, перенесшие 1-часовой ЭБС, более уверенно держали голову над поверхностью воды, было зарегистрировано довольно мало случаев их пассивного (с головой) погружения. У животных, перенесших 6-часовой ЭБС, характер иммобилизации был противоположный, некоторые из них пассивно погружались в воду, не выдерживая времени тестирования. У других – возрастала активность, что проявлялось в виде увеличения доли активного и сокращения времени пассивного плавания, а также повышении числа попыток выбраться из сосуда. Подобные изменения были выражены сильнее в первые минуты тестирования.

Сравнение суммарных данных по ритмической организации плавательного поведения крыс при стрессорных воздействиях приводит к тому, что для адекватной оценки депрессивного состояния логично использовать соотношение числа коротких (до 6 с) циклов иммобилизации и периодов активного плавания независимо от их продолжительности. Существование явной зависимости между этими показателями позволило вывести «индекс депрессивности» (ИД). Этот показатель при стрессовых, а также депрессогенных воздействиях регулярно бывает выше 0,98 и, напротив, ниже этих значений у интактных животных.

Согласно изложенным фактам, биоритмологический подход к оценке степени влияния стресса на организм животных в картине принудительного плавания крыс более адекватен, чем простой учет времени иммобилизации.

Рост индекса депрессивности у животных после острого ЭБС, а также в течение 1-суточного восстановительного периода подтверждал развитие депрессивного компонента в поведении крыс, который исчезало только через 5 суток после ЭБС. В наших экспериментах установлено изменение ритмической структуры и развитие дизадаптивного плавательного поведения животных, что нашло свое отражение в росте индекса депрессивности и уменьшении длительности активного плавания.

Внимательное изучение характера иммобилизации в структуре плавания животных позволило обнаружить одну ее интерес-

ную особенность. Речь идет о том, что неподвижность может представлять собой качественно различные состояния.

Структура плавания крыс, перенесших острый стресс, вовсе не тождественна иммобилизации при хронических воздействиях. Во втором случае такое состояние с большим основанием надо рассматривать как «отчаяние» с последующим отказом от деятельности, при этом животное не удерживается на плаву и начинает тонуть. Возникшая гипоксия, очевидно, побуждает крысу совершать слабые гребковые движения, после чего она всплывает, но затем все повторяется вновь. Отсюда велико количество непродолжительных низкоамплитудных переходов от иммобилизации к пассивному плаванию.

Иначе выглядит иммобилизация на фоне острого стресса. Широко расставив конечности, животное без дополнительных усилий удерживается на плаву почти в горизонтальном положении, сохраняя порой сухую спину, напоминая фризинг в открытом поле. Такая неподвижность служит скорее проявлением ориентировочной реакции, элементом стратегии целесообразного поведения. В итоге общее время иммобилизации выше исходных значений, однако, при этом число коротких циклов иммобилизации невелико. Крысы, перенесшие острый стресс, в первые 6 минут плавания чаще предпринимали попытки выбраться из сосуда, общее время иммобилизации за этот временной отрезок у них не превышало в среднем 130,8 с.

Индивидуальные особенности ритмической структуры плавания крыс, перенесших ЭБС и долговременный восстановительный период, отличались. Совокупный анализ всех показателей плавания у отдельных животных свидетельствовал об их значительной вариабельности. У крыс, перенесших острый стресс, вслед за короткой вспышкой активного плавания следовала столь же краткая иммобилизация с последующим многократным повторением цикла. У животных после долговременного восстановительного периода, цикл активность – покой был более продолжителен. В соответствии с этим для первых было типично преобладание коротких, а для вторых – длительных и очень длительных периодов иммобилизации.

Полученные факты свидетельствовали о том, что принудительное плавание у крыс имело четкую ритмическую организацию и характер такого ритма определенным образом коррелировал с поведенческими особенностями животных. Те из них, для которых типичны короткие циклы активность – покой (секундный диапазон), чаще совершали попытки выбраться из сосуда, а также отличались большей подвижностью в открытом поле и ПКЛ и одновременно были менее эмоциональны. Иначе говоря, они имели качественно лучшие показатели поведения, чем особи, обнаруживавшие длительные периоды иммобилизации. Показатели временной организации плавания могут служить для характеристики адаптационных возможностей поведения животных.

Наряду с этим функциональный смысл отдельных показателей форсированного плавания остается до сих пор неясным. Начиная с работы R.D. Porsolt [235], плавательный тест широко применяют в психофармакологии для отбора антидепрессивных средств. Считается, что иммобилизация животных – своего рода отказ от деятельности, «поведенческое отчаяние», которое может быть использовано в качестве экспериментальной модели психической депрессии. Однако для столь определенной, к тому же явно антропоморфинизированной дефиниции этого состояния, нет достаточных оснований.

Судя по данным [14, 151], длительность и цикличность периодов покоя при плавании лучше коррелируют с вполне определенными показателями поведения, далекими от клинического понимания депрессии.

Принимая во внимание все сказанное, можно прийти к следующему заключению. Полученные нами в поведенческих экспериментах данные свидетельствовали о возникновении и развитии у животных, перенесших стрессирование и восстановительный период (1-5 суток), состояния снижения мотивационной деятельности в сочетании с агедонией и «поведенческим отчаянием», что позволяло определить наблюдающиеся у животных эмоционально-поведенческие расстройства как проявления депрессии.

Воздействие 6-часового режима стрессирования характеризовались значительными перестройками структуры поведения крыс, изученного на различных экспериментальных моделях, а

именно: несколько видоизменялись сами поведенческие акты, их вероятность, структура связей между ними. Визуально такое поведение выглядело апатичным, обеднённым поведенческими актами. Т.е., по сути оно было консервативно, так как поведенческий репертуар таких животных был крайне ограничен.

Специфические поведенческие изменения, возникающие после острого стресса, в частности, появление фиксированной формы агрессивного поведения определенно зависят от активности норадренергических систем мозга. До сих пор до конца не известны механизмы, лежащие в основе угнетения поведенческой активности животных при стрессе. Мы считаем, что угнетение поведенческой активности животных, обусловленное острым стрессированием, связано с недостатком норадреналина, а также других биогенных аминов в головном мозге. Ранее нами было показано уменьшение уровня предшественника норадреналина – дофамина в головном мозге через 1 час ЭБС на 22,0% ($p < 0,05$), через 5 часов – на 28,3% ($p < 0,05$), максимальное снижение содержания дофамина происходило через 1 сутки после ЭБС на 37,4% ($p < 0,05$); через двое суток после стресса содержание дофамина по-прежнему оставалось низким (на 34,4% ($p < 0,05$) ниже по сравнению с контролем) [91, 116]. По мнению Е.А. Юматова и соавт. (1983) [180] повышенное содержание норадреналина, дофамина характерно для хронического стресса. Усугубляет развитие стрессорных нарушений окислительное дезаминирование биогенных аминов, одним из продуктов которого является перекись водорода, индуцирующая стресс-реакцию.

Острые стрессорные воздействия различной модальности (иммобилизация, воздействие высоких температур, введение 2-дезоксиглюкозы) приводили к повышению высвобождения нейромедиаторов, в том числе моноаминов: норадреналина, дофамина и серотонина в различных отделах головного мозга [52, 154]. При этом увеличенный расход нейромедиатора мог компенсироваться как активацией системы обратного захвата, так и индукцией синтеза. Следует отметить, что высвобождение и синтез нейромедиаторов не связаны тесными причинно-следственными взаимоотношениями. Поэтому многократные и длительные стрессирующие воздействия могут качественно изменять обмен нейромедиаторов.

Гедонические расстройства, а также состояние «поведенческого отчаяния» у животных связывают с недостаточностью дофаминергических (ДА) – механизмов, что показано в экспериментах по изучению механизмов действия антидепрессантов на известной модели Порсолта, причем стимулирующее действие ДА - агонистов связывают с активацией D_2 , а не D_1 -рецепторов. Можно полагать, что и в наших экспериментах наблюдавшееся «поведенческое отчаяние» у животных было обусловлено недостаточностью D_2 - рецепторных механизмов [69, 178].

Высказана гипотеза о том, что снижение метаболизма ДА в нигростриарной системе является основой симптомов моторной заторможенности и снижения уровня инициативы не только при депрессиях меланхолического типа, но и в случае возникновения таких симптомов при других нозологических диагнозах [69]. На основе анализа экспериментальных и клинических данных Э.Б. Арушанян [8] также трактует психическую депрессию с позиций функциональной слабости ДА-систем головного мозга.

Неспецифические изменения в поведении (гиперреактивность) представляют общий конечный путь различных расстройств ЦНС, возникающих в результате внешних стрессовых воздействий (изоляция, острой гипоксической травмы и т.п.). Видимо это наиболее древняя в филогенетическом отношении реакция, реализация которой дублируется многими медиаторными системами, поэтому не обнаруживается жесткой однонаправленной зависимости гиперреактивности от функций ряда нейромедиаторных систем (норадренергической, дофаминергической, серотонинергической) [13, 16, 38].

Поведение животных на более поздних этапах стресса несет в себе элементы, которые можно рассматривать как проявление частичной адаптации крыс к условиям этого стресса, т.е. уменьшение эмоционального и вегетативного напряжения. Но своеобразная психическая адаптация животных к действию 6-часового ЭБС достигалась ценой усиления напряженности в системах, поддерживающих гомеостаз организма на фоне торможения некоторых показателей высшей нервной деятельности и мозговых функций.

Таким образом, эмоциональный стресс различной длительности и интенсивности являлся причиной, способствующей ви-

доизменению поведенческой активности животных, перенесших стресс. Нами были исследованы этологические параметры животных, перенесших длительный гипокинетический стресс.

Мы считаем, что острый стресс, как правило, не приводит к стабильной перестройке механизмов регуляции гомеостаза, как нервных, так и гуморальных. Для выявления изменений, которые потенциально могут являться основой стресс-индуцированного развития патологии, наиболее целесообразно анализировать последствия хронического стресса.

Механизмы, связывающие стресс с развитием патологии, остаются не до конца изученными. Однако очевидно, что эта связь может быть опосредована как снижением адаптивных возможностей организма, так и изменением исходной реакции организма на воздействия окружающей среды [52].

Организм, реагируя, старается изменить свойства среды. Стимулы, вероятность появления которых животное стремится увеличить, называются appetentными, а стимулы, которых животное стремится избежать, – aversiveными. Если животному не удается долгое время избегать aversiveного или достичь appetentного стимула, то у него развивается стрессорная реакция, соответствующая «фазе истощения» Селье, для которой характерно ослабление адаптивных возможностей организма. Аналогичная ситуация достигалась при эмоционально-болевым стрессе, но так как продолжительность стресса была всего 6 часов, то фаза истощения не была достигнута.

Таким образом, стрессорные реакции следует классифицировать не только по параметрам стрессорного агента, но и по эффективности обратной связи в системе «стимул-реакция». Ситуация, в которой реакции животного не изменяют характеристики значимого сигнала, является неконтролируемой, поэтому стресс также может быть либо неконтролируемым (например, эмоционально-болевым стресс), либо контролируемым [24].

Началом изучения проблемы неконтролируемого стресса принято считать эксперимент Н.Р. Шенгер-Крестовниковой (1921) [171]. Предъявление собаке круга сопровождалось едой, предъявление эллипса – нет. Собака легко справлялась с задачей дифференцировки, когда соотношение осей эллипса было 2:1. За-

тем эллипс стали постепенно приближать к кругу. Дифференцировка сохранялась до тех пор, пока соотношение осей не достигло 9:8. На этом уровне она стала неполной, продержалась 2-3 недели, а затем исчезла. Одновременно исчезли все самые грубые дифференцировки. Собака, ранее спокойно стоявшая в станке, теперь была постоянно в движении и повизгивала.

Таким образом, срыв высшей нервной деятельности произошел в результате того, что собака оказалась в неконтролируемой ситуации. Появление или отсутствие пищи перестало зависеть от ее выбора той или иной фигуры. Иными словами, исчезла обратная связь между стимулом и реакцией животного.

В дальнейшем было показано, что аверсивная стимуляция (удары электрическим током) в неконтролируемой ситуации вызывало значительно более глубокие и стойкие изменения, чем точно такое же раздражение, но наносимое в условиях, когда животное может избавляться от него [250].

Животные, подвергнутые неконтролируемому, в частности неизбежному, воздействию в дальнейшем не только утрачивают выработанные рефлексy, но и не избавляются от аверсивных воздействий. Такое состояние, возникающее после неизбежного воздействия, было названо выученной беспомощностью. Многочисленные исследования [201, 210, 246] подтвердили, что для формирования патологического состояния принципиальную важность имеет фактор неконтролируемости ситуации, т.е. невозможность избавляться от аверсивного стимула.

При выученной беспомощности у крыс, помимо неспособности избегать аверсивных воздействий, наблюдаются многие признаки дезадаптации, воспроизводящие симптомы депрессии человека: когнитивный дефицит, снижение агрессивности и формирование субмиссивного поведения, увеличенная неофобия, повышенная стереотипия поведения [247], изменение структуры сна [181], агедония, выражающаяся в сниженном потреблении сахарина и сахарозы [230], сниженная социальная активность, потеря веса [232], иммунодефицит, увеличенная чувствительность к морфину.

Таким образом, даже сильный аверсивный стимул (болевой) вызывает только кратковременную стрессорную реакцию, если

животное может успешно избавляться от него. Напротив, если обратная связь в системе «стимул-реакция» отсутствует, то даже предъявление привлекательных для животного appetentных стимулов приводит к стойкому стрессу – выученной беспомощности. Наличие обратной связи зависит как от среды, так и от самого организма. Иначе говоря, восприятие ситуации как контролируемой, либо как неконтролируемой зависит и от особенностей психики.

Долгое время этот аспект проблемы оставался вне поля зрения исследователей. Хотя неоднократно отмечали, что выученную беспомощность удавалось выработать не у всех животных, объяснение сводили к различным порогам. Например, те линии крыс, у которых в результате неконтролируемого болевого воздействия развивались разнообразные стойкие нарушения, имели повышенную чувствительность к электрическому току [1, 35]. Между тем еще И. П. Павлов отмечал более сложную зависимость между типом высшей нервной деятельности животного и невротическими изменениями. Реакции на невротизацию у двух собак – «живой» и «малоподвижной» – были разнонаправлены. Более того, после выработки невроза бромид калия нормализовал рефлекс только у «живой» собаки.

Как указано выше, у крыс в результате эмоционально-болевого воздействия происходило увеличение тревожности, основной реакцией являлось избавление от аверсивного стимула как до, так и после неизбежного воздействия, у крыс в течение восстановительного периода (1-5 суток) после ЭБС в результате избегаемого воздействия (ожидания стресса) преобладание реакций избегания сменялось генерализацией избежания от аверсивного стимула.

Суммируя полученные результаты, мы делаем вывод о том, что в результате неизбежного аверсивного (кратковременного или пролонгированного эмоциональных стрессов) воздействия выученная беспомощность развивалась у крыс, имеющих повышенную тревожность, тогда как менее тревожные животные оказались устойчивы к неизбежному стрессорному воздействию. Таким образом, неконтролируемая ситуация приводила к снижению адаптивности тех животных, у которых генетически был за-

креплен активный стиль взаимодействия со средой. Если животное предпочитало затаиваться, выждать при изменениях во внешней среде, то отсутствие обратной связи в системе «стимул-реакция» не являлось пагубным для них. В неконтролируемых условиях особи с пассивной стратегией поведения имели преимущество перед активными членами популяции.

Сходные результаты были получены на линиях мышей, селектированных по уровню агрессивности [24]. Только у агрессивных мышей с активной стратегией поведения развивался дефицит приспособительных поведенческих реакций (в том числе агрессия против самок) после неоднократных поражений при зоосоциальных контактах. Следует подчеркнуть, что однократное поражение вызывало одинаковые сдвиги в эндокринной сфере и поведении у животных с активным и пассивным стилем приспособления.

Еще один пример устойчивости к длительному воздействию особей с пассивным поведением – работа А.В. Черноситова и соавт. [160]. На протяжении трех суток крыс подвергали иммобилизации на платформах, окруженных водой. При этом животные периодически прыгали в воду. К концу эксперимента часть крыс погибла. Оказалось, что погибшие крысы совершили достоверно большее число прыжков, чем выжившие. В группе выживших были выделены две группы – с морфологическими и автономными нарушениями и без таковых. За время иммобилизации крысы первой группы совершили почти в два раза больше прыжков в воду, чем животные второй – устойчивой к стрессированию – группы. Таким образом, отсутствие попыток спастись во время неизбежной аверсивной ситуации, т. е. пассивный стиль приспособления, предохранял животных от соматических и автономных расстройств.

Зависимость устойчивости к стрессирующим воздействиям от типа поведения в тесте «эмоциональный резонанс» была показана в лаборатории проф. М.Г. Айрапетянца [24]. После невротизации в системе электроборонительных рефлексов по Гехту были обнаружены наибольшие нарушения поведения, максимальное увеличение уровня катехоламинов в периферической крови не у крыс со стабильным предпочтением одного из отсеков (темного

или освещенного), а у крыс промежуточной группы, которые постоянно переходили из отсека в отсек во время вокализаций другой крысы. По мнению авторов работы, у наиболее чувствительных к стрессированию животных отсутствовало отчетливое преобладание конкретной формы поведения. По мнению Е.П. Виноградовой и соавт. (2001), крысы промежуточной группы обладали активной поведенческой стратегией [24]. В условиях постоянного аверсивного воздействия – криков другой особи – они реагировали возрастанием двигательной активности. Закономерным образом, попадая в ситуацию неизбежного стрессорного воздействия, при которой их стратегия приспособления оказывалась неэффективной, крысы с активной стратегией поведения демонстрировали наибольшие психические и соматические нарушения.

Для того чтобы проверить, может ли пассивный стиль поведения давать преимущества в условиях appetentной ситуации, Е.П. Виноградова и соавт. (2001) провели сопоставление степени активности поведения со значениями социального ранга у крыс Вистар [24]. Активность поведения определяли как произведение числа реакций избегания и числа переходов из одной половины камеры в другую во время межсигнальной паузы за первую сессию выработки активного избегания, состоявшей из 20 предъявлений. Социальный ранг определяли в условиях конкуренции за воду и пищу.

Результаты, полученные авторами в трех независимых сериях, позволили сделать вывод о том, что животные с низкой активностью имели средние значения социального ранга, т. е. являлись субдоминантами, а не подчиненными особями. В отличие от этого из животных с высокой активностью формировалась как группа доминантов, имеющих приоритетный доступ к витальным ресурсам, так и группа низкоранговых, субмиссивных животных. Следовательно, активный стиль поведения не обеспечивал преимущества и в ситуации конкуренции за appetentный стимул.

Обнаруженная связь между социальным рангом и степенью активности стиля поведения позволила объяснить имеющиеся в литературе данные по стрессореактивности животных разных социальных рангов. У крыс, занимающих разное место в иерархии, изучали влияние двухчасовой иммобилизации на структуру и

функцию миокарда. Наибольшие изменения в результате иммобилизационного стресса были отмечены в структуре миокарда доминантных крыс, а наименьшие – у субдоминантов [56]. Окислительная и фосфорилирующая функции митохондрий миокарда у субдоминантов не страдали в результате иммобилизации в отличие от доминантов и субмиссивных особей [41]. Следовательно, компенсаторный потенциал физиологической функций сердца максимален у субдоминирующих особей по сравнению с животными высшего и низшего социального рангов.

Павианов гамадрилов подвергали двухчасовой иммобилизации в горизонтальном положении на спине, моделируя неконтролируемое стрессорное воздействие [36]. Сопоставляли реакции доминантов, субдоминантов и субмиссивных, низкоранговых особей. У доминантных и субмиссивных особей поведенческая, эндокринная и биохимическая реакции на иммобилизацию были достоверно выше, чем у субдоминантов. После иммобилизации у доминантных и субмиссивных обезьян отмечали подавление комфортного, исследовательского и дружелюбного поведения. Примечательно, что у субдоминантов в то же время отмечали тенденцию к росту исследовательской активности и достоверному увеличению дружелюбного дистантного поведения. Таким образом, как высокоранговые, так и низкоранговые обезьяны неустойчивы к иммобилизационному стрессу в отличие от субдоминантов. Среднее значение социального ранга – субдоминирование – обеспечивало крысам достаточный доступ к пищевым ресурсам и репродуктивный успех. При этом субдоминанты экономии энергию, которая расходовалась доминантами на поддержание своего статуса.

Все эти результаты, по мнению Е.П. Виноградовой и соавт. (2001) легко объяснить, если провести сопоставление социального ранга со стратегией поведения – субдоминантам был характерен пассивный стиль поведения, который обеспечивал им высокую устойчивость к авersiveм воздействиям в неконтролируемой ситуации [24].

При обсуждении роли активной и пассивной стратегий поведения обычно не обсуждается вопрос о том, как определяется степень активности. Многие авторы относят «активность» к базов-

вым свойствам нервной системы, вкладывая в это понятие различное содержание и не предлагая методов его количественной оценки [137]. Обычно степень активности оценивают либо по скорости выработки активного избегания, либо по двигательной активности в открытом поле. Обе характеристики неудовлетворительны. Активность в открытом поле чаще трактуется как показатель страха, хотя эта эмоция обычно ассоциируется не с активным стилем поведения. Двигательная активность в открытом поле слабо связана с другими поведенческими и физиологическими показателями животного, особенно приученного к рукам экспериментатора. В частности, отсутствует корреляция двигательной активности в открытом поле со способностью к выработке активного избегания, что естественно, так как двигательная активность при низкой (в открытом поле) и высокой (в случае избегания болевого раздражения) мотивации должна обеспечиваться различными механизмами.

Способность к выработке активного избегания тоже плохо подходит в качестве критерия общей активности поведения. Во-первых, обычно для выработки активного избегания используют 100 предъявлений стимулов в двусторонней челночной камере, разбитых на несколько сессий. Очевидно, что эту способность к выработке такого навыка определяют несколько более простых психических свойств: двигательная активность, страх, способность к формированию памятного следа, его хранению и извлечению, способность к образованию ассоциативных связей и т.д. Действительно, генетическими методами было показано, что это сложный признак, который кодируется несколькими группами генов (3-12). Во-вторых, разные группы генов определяют поведение животного в челночной камере в первый день тестирования и во все остальные [24]. Это подтверждалось кластерным анализом поведения, который показал, что суммарное количество реакций избегания нельзя предсказать по результатам выработки в первый день, однако предикторные свойства тестирования в первый день увеличивались, если учитывать латентность реакции, т.е. двигательную активность животного [24].

Наконец, термин «активное избегание» часто используется без уточнения, каким образом животное избегает аверсивного сти-

мула. Между тем избегание путем перемещения в другую часть камеры и избегание запрыгиванием на платформу обеспечивается разными механизмами. Так, вазопрессин, стимулирующий, как правило, пассивные формы поведения, не влияет на выработку избегания в челночной камере, но ускоряет выработку избегания электрического раздражения запрыгиванием на платформу [24].

Мы согласны с Е.П. Виноградской и соавт. (2001) и предлагаем определять активность поведения как локомоторную активность в новой аверсивной ситуации.

Полученные нами результаты, а также анализ данных, имеющихся в литературе, дают основания пересмотреть стойкое представление в современной биологии поведения о безусловном преимуществе активного стиля приспособления.

Этот взгляд восходит к Уолтеру Кеннену [24], который показал, что при эмоциях, проявляющихся в опасной ситуации (например, у кошки, зафиксированной в станке), за счет активности симпатической системы увеличивается кровоснабжение сердца, легких, мозга и конечностей, уменьшается периферический кровоток и кровоснабжение органов пищеварения, увеличивается содержание глюкозы в крови, увеличивается свертываемость крови и уничтожается мышечная усталость. Все эти соматические изменения имеют ясное адаптивное значение – они подготавливают организм к борьбе, или бегству. Следующие поколения биологов стали считать слабые проявления симпатоадреналовой реакции свидетельством недостатка приспособительных возможностей организма. Если у животного не проявляется тенденция к бегству или борьбе и в опасной ситуации происходит большой выброс кортикостероидов, а не адреналина, то стало общепринятым трактовать такую реакцию как показатель низких шансов в борьбе за выживание. Согласно такому взгляду, животные с активной стратегией поведения, в противоположность особям с пассивным типом приспособления, доминируют в сообществе и обладают повышенной устойчивостью к стрессирующим воздействиям. Соответственно в эксперименте снижение двигательной активности животного считается показателем нарушения приспособительных поведенческих реакций, а увеличение – показателем высокого адаптивного потенциала.

Таким образом, достоинства пассивного стиля приспособления выявляются тогда, когда нарушается обратная связь между реакцией организма и изменениями внешних условий. В связи с этим деление стресса на «контролируемый» и «неконтролируемый» принципиально отличается от других классификаций. Во-первых, одиночный стимул не может быть назван неконтролируемым, так как он всегда является неожиданным. Поэтому неконтролируемой может быть только ситуация, т.е. стимуляция должна быть достаточно продолжительной, чтобы квалифицировать ее как контролируемую или неконтролируемую.

Кроме того, понятия «стресс подвешивания за хвост», «стресс лишения сна», «стресс изоляции», «стресс перенаселения», «стресс эмоционально-болевой», «стресс гипокинетический» определяются только типом и временем воздействия. Что касается понятия неконтролируемости, то можно говорить только о ситуации, но не о стрессе, поскольку вызовет ли неконтролируемая ситуация длительный стресс – зависит от стратегии поведения животного, подвергнутого такому воздействию. Иначе говоря, важно, как животное воспринимает ситуацию. Следовательно, вопрос «неконтролируемый или контролируемый стресс?» определяется наличием обратной связи в системе «стимул-реакция», т.е. взаимодействием средового и субъективного факторов.

Наконец, еще одна особенность деления стресса на контролируемый и неконтролируемый определяется наличием привыкания (адаптации в узком смысле), которое происходит по отношению к любым воздействиям. Животные с разными стилями приспособления воспринимают одни и те же воздействия по-разному. Не только выработка активного избегания, но и постоянный перенос клетки из комнаты в комнату, регулярное взятие на руки приводят к снижению уровня кортикостерона в крови – основного физиологического показателя стресса, а также к уменьшению тревожности у крыс.

Животные с активным и пассивным стилями поведения в аверсивной ситуации обладают разной реактивностью не только поведения и гипофиз-адреналовой системы. У таких животных отмечены достоверно различные, а иногда и противоположные

реакции репродуктивной и сердечно-сосудистой систем. Существенно, что различная реактивность обнаружена не только на ситуационные, но и на фармакологические воздействия.

Неконтролируемые ситуации часто встречаются в естественных условиях, тогда несуетливая стратегия приспособления обеспечивает ее носителям несомненное преимущество. Например, при популяционном исследовании водяной полевки было показано, что при неблагоприятных условиях среды (холод, бескормица) выжидали преимущественно те особи, у которых в лабораторных условиях был обнаружен высокий уровень секреции кортикостерона и обильная дефекация в новой обстановке – физиологические маркеры пассивной стратегии поведения [24, 49, 53].

Е.П. Виноградова с соавт. (2001) изучали чувствительность к неконтролируемому воздействию крыс двух линий с различным поведением – КНА и KLA [24]. Линии были селектированы по высокой и низкой скоростям выработки двустороннего активного избегания. Крысы линии КНА не только быстрее вырабатывали активное избегание, чем KLA, но были более подвижны, более агрессивны, что позволило говорить об активной стратегии поведения крыс линии КНА и пассивной стратегии поведения крыс линии KLA.

В качестве модели неконтролируемой ситуации было использовано электроболевое раздражение, которое наносили через токопроводящий пол камеры так, чтобы крыса не могла его избежать и избавиться от него. Контрольные животные получали такое же раздражение, от которого могли избавиться, перейдя в другую половину камеры. Крысы обеих линий имели одинаковую чувствительность к электрическому току. Значения порогов вздрагивания и переступания лапами были одинаковы как у самцов линии КНА и KLA, так и у самок обеих линий. Следовательно, обнаруженные межлинейные различия нельзя было объяснить разной болевой чувствительностью животных двух линий.

У крыс линии KLA (с пассивной стратегией поведения) в результате болевого воздействия происходило увеличение тревожности. В остальном их поведение не менялось ни после неизбежного, ни после избегаемого аверсивного воздействия. В то же время у крыс линии КНА (с активной стратегией поведения)

после неизбежного воздействия исчезали все формы исследовательского поведения, их тревожность снижалась, а в челночной камере резко возрастало число реакций избежания от электрического тока. Если у крыс линии KLA основной реакцией являлось избежание от аверсивного стимула как до, так и после неизбежного воздействия, то у крыс линии КНА в результате неизбежного воздействия преобладание реакций избегания сменялось генерализацией избежания от аверсивного стимула. Авторы подчеркивают, что при этом у них увеличивалась и вокализация, что свидетельствовало о сохранности болевых ощущений.

Гипофиз-адреналовая система у крыс линии KLA была активирована после воздействия, независимо от фактора контролируемости. При этом сохранялась согласованность реакций на возбуждающие и тормозные сигналы. У крыс линии КНА после неизбежного воздействия не наблюдалась активация гипофиз-адреналовой системы, а происходила дезинтеграция ее функций: при сохраненной реакции на тестирующий стрессорный стимул было резко ослаблено торможение по механизму обратной связи. После избегаемого воздействия уровень кортикостерона в плазме крови крыс линии КНА снижался в состоянии покоя и увеличивался его подъем на тестирующий стрессорный стимул.

В результате неизбежного, но не после избегаемого воздействия, в два раза снижалась связывающая емкость кортико-стероидных рецепторов в гиппокампе у крыс линии КНА, тогда как у крыс линии KLA было отмечено некоторое увеличение рецепторного связывания в гиппокампе после обоих типов воздействия. После неизбежного воздействия у крыс линии КНА происходила устойчивая активация вазопрессин- и окситоцинергических систем, а у крыс линии KLA вазопрессинергическая система не активировалась, а окситоцинергическая – тормозилась.

Авторы делают вывод о том, что в результате неизбежного аверсивного воздействия выученная беспомощность развивалась у крыс линии КНА, тогда как крысы линии KLA оказались устойчивы к неизбежному воздействию. Т.е., неконтролируемая ситуация приводила к снижению адаптивности тех животных, у которых генетически был закреплен активный стиль взаимодействия со средой. Если животное предпочитало затаиваться, вы-

ждать при изменениях во внешней среде, то отсутствие обратной связи в системе «стимул-реакция» не являлось пагубным для них. В неконтролируемых условиях особи с пассивной стратегией поведения имели преимущество перед активными членами популяции [24].

Н. Н. Кудрявцева и сотрудники много лет изучали реакции мышей линии C57BL/6J и CBA [71, 72]. Активность в открытом поле и степень агрессивности были гораздо выше у мышей линии C57BL/6J, чем у мышей линии CBA, поэтому стратегия поведения мышей первой линии была названа активной, а второй – пассивной. В качестве стрессорного воздействия авторы использовали опыт хронических поражений в зоосоциальных конфликтах. После стрессирования поведение мышей линии CBA не изменялось. В то же время поведение мышей линии C57BL/6J после стрессирования менялось драматическим образом. У них резко снижалась двигательная активность, исследовательское поведение, агрессивность. Поведенческие изменения сопровождались выраженным иммунодефицитом. По мнению авторов, были все основания рассматривать мышей линии C57BL/6J, подвергнутых зоосоциальному стрессу, моделью эндогенной депрессии человека. Такая точка зрения подкреплялась эффективностью антидепрессантов для устранения поведенческих и иммунологических последствий стрессирования. Таким образом, в тех условиях, когда активная стратегия приспособительного поведения оказывалась неэффективной, как при постоянных поражениях в агонистических контактах, стрессорное воздействие приводило к ослаблению адаптивных возможностей организма. При этом нарушения отмечались не только в поведении, но и в нейрохимической и иммунологической сферах. Пассивная стратегия поведения мышей линии CBA обеспечивала им устойчивость к стрессору.

Сходные результаты были получены на линиях мышей, селекционированных по уровню агрессивности [1, 40, 44, 45]. Только у агрессивных мышей с активной стратегией поведения развивался дефицит приспособительных поведенческих реакций (в том числе агрессия против самок) после неоднократных поражений при зоосоциальных контактах. При тестировании беспородных крыс на скорость выработки активного избегания были выделены две

группы животных – быстро и медленно вырабатывающих условный рефлекс избегания, т. е. крысы с активной и пассивной стратегиями поведения. У активных крыс сбой в режиме выработки приводил к снижению числа реакций избегания. У пассивных животных число реакций избегания продолжало нарастать после сбоя. Сбой вызывали тем, что на протяжении двух побегов перебежание животного в другой отсек камеры не вызывало выключения электрического тока. Количество межсигнальных побегов у пассивных крыс после сбоя возрастало на 125%, а активных – на 40%. Таким образом, ситуация непредсказуемого и неизбежного стрессорного воздействия вызывала отказ от решения задачи только у животных с активной стратегией поведения.

По мнению Н.М. Хоничевой и соавт. (1981) надёжным критерием и одновременно прогнозирующей силой для оценки уровня эмоционального реагирования животных на различные стимулы является изучение характера поведения в условиях многократного предъявления ситуации «выбора» открытого и закрытого пространства при криках другой особи, согласно методике П.В. Симонова [155]. Авторы осуществляли выработку пищевого рефлекса, реакции избегания закрытого пространства при криках другой особи. В результате было выделено три группы животных: первая и третья характеризовались соответственно максимальной и минимальной степенью избегания закрытого пространства, представляя крайние варианты популяции, вторая группа занимала промежуточное положение. 1 и 3 группы достоверно различались по поведению в «открытом поле» и пищевой ситуации, представляя более активных и пассивных животных. Например, в 1 группе была более высокая частота выходов в центр и выше процент крыс с устойчивой пищевой активностью, их реакция на натуральный пищевой раздражитель в экспериментальной камере была хорошо выражена, выработка рефлекса шла более быстро. Основные различия между группами животных проявились в степени нарушения выработанного поведения после периода невротизации. Наибольшей устойчивостью выработанного поведения обладали только животные 1 группы, значительно худшей – 3-й и особенно плохой – 2-й. Авторы делают вывод, что независимо от интерпретации факта выработки избегания закрытого простран-

ва при криках другой особи наиболее важно то, что такая форма поведения может наблюдаться у одних животных и отсутствовать у других. Это свидетельствует о разной устойчивости врождённой пассивно-оборонительной, защитной по своему характеру поведенческой реакции (предпочтение закрытого пространства). Т.е., крысы разных групп характеризовались разной степенью выраженности этой реакции: 1-ая группа – очень слабой, третья – очень устойчивой. В основе склонности к определённому виду поведения лежит предрасположенность к восприятию определённых раздражителей. Авторы предположили, что у крыс 3-й группы более значимыми являлись пространственные раздражители, а у крыс 1-й группы – звуковые. Осуществление двигательного поведения, в частности пищевого, возможно только при сравнительно невысоком «страхе» обстановки в целом, как у крыс 1-й группы. Главное отличие между животными крайних групп состояло в разной относительной силе двух указанных мотиваций – биологически положительной и биологически отрицательной, выявляемых в реакциях приближения-избегания. В одних и тех же условиях поведение крыс 1-й группы было ориентировано на получение пищи, а животных 3-ей группы – на избегание «наказания». Среднее положение крыс 2-й группы обеспечивало наиболее оптимальную стратегию поведения. Выделение двух крайних типов поведения отвечало первоначальной классификации И.П. Павлова, разделившего всех собак на «смелых» и «трусливых». Одной из характерных особенностей выработанного поведения «трусливых» животных являлось лёгкое выпадение условных рефлексов при самых незначительных воздействиях. Авторы считают, что преимущество использованной методики избегания в том, что она позволила выявить различные стратегии поведения в конфликтной ситуации в виде доминирования либо двигательных, либо пассивных форм поведения, проявляющихся или в выработке реакции выхода в открытое пространство, или в устойчивой задержке в закрытом пространстве (1 и 3 группы), или в отсутствии такого доминирования (2 группа). Наиболее высокий уровень двигательного беспокойства в последнем случае авторы рассматривают в качестве аналога состояния тревоги, что позволяет выделить тревожность как особое индивидуальное свойство остро реагировать на неоп-

ределённость ситуации [155].

Резюме по второй главе

В данной главе представлены результаты изучения поведенческой активности животных, перенесших эмоционально-болевого стресс.

Дискуссионным остаётся вопрос, какие из поведенческих показателей наиболее значимы. В связи с этим были использованы наиболее адекватные этологические методы исследования, включающие анализ поведенческой активности животных в тестах Порсолта, «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», а также оценку тревожно-фобических состояний. При выборе наиболее информативных характеристик нервной системы животных в ответ на действие ЭБС оказалась перспективной комплексная оценка поведения с использованием разных его показателей, полученных в вышеназванных поведенческих тестах.

Доказано, что важнейшим поведенческим проявлением у животных на внешний раздражитель (электрический ток) являлась эмоция. При этом ЭБС оказывал существенное влияние на поведение животных и доминирующей эмоцией был страх. Показано, что вероятностный характер смены поведенческих актов выявлялся в поведении животных в новой, незнакомой ситуации. При этом формы поведенческой деятельности животных были подчинены некоторой программе, определяющей вероятностную стратегию поведения.

Представленные данные свидетельствовали о возникновении и развитии у животных, перенесших эмоционально-болевого стресс, состояния снижения мотивационной деятельности в сочетании с агедонией и «поведенческим отчаянием», что позволило трактовать наблюдающиеся у животных эмоционально-поведенческие расстройства как проявления депрессии. Об этом же свидетельствовал рост индекса депрессивности у животных после острого ЭБС, а также в течение 1-суточного восстановительного периода. Проявлением депрессивного состояния было

появление у некоторых животных элементов апатии, замирания, затаивания, отсутствие выраженной реакции на смену освещенности и т.д. Кроме того, установлено изменение ритмической структуры и развитие дизадаптивного плавательного поведения животных в тесте форсированного плавания: длительность активного плавания значительно сокращалась, а длительность иммобилизации увеличивалась на фоне увеличения длительности пассивного плавания животных. Увеличение длительности иммобилизации у животных, перенесших ЭБС свидетельствовало о наличии состояния «поведенческого отчаяния», вызванного невозможностью избежать ударов электрическим током и контролировать ситуацию.

Актуальным является вопрос о связи между типологическими особенностями поведения животных и устойчивостью их организма к действию стрессирующих факторов. При этом следует учитывать, что индивидуально-типологические особенности поведения животных отражают определенную специфику окислительных процессов мозга. Уровень психоэмоционального напряжения животных в динамике ЭБС варьировал, характер его проявления зависел от индивидуально – типологических особенностей животных, длительности и степени стрессирования. Моделирование поведения животных, перенесших острый стресс, а также восстановительный период, позволит предсказать характер адаптационного процесса на уровне органов, систем, организма в целом. Например, животные со средним уровнем тревожно-фобических состояний обладали активной поведенческой стратегией, реагировали на стресс возрастанием двигательной активности, но при этом демонстрировали наибольшие психические и соматические нарушения, если их стратегия приспособления оказывалась неэффективной в условиях предложенного режима стрессирования. Эмоционально-болевым стресс придавал поведению животных агрессивный характер, значительно ограничивал их поведенческий репертуар, спектр переходов в другие формы поведения. Нормализация поведенческой активности животных произошла только через пять суток после 6-часового ЭБС.

Глава 3. Влияние острого и хронического эмоционального стресса на поведенческий статус ЖИВОТНЫХ

3.1. Поведенческая активность животных, перенесших острый и хронический гипокинетический стрессы

Гипокинезию создавали путём помещения животных в специальные клетки-пеналы из органического стекла, размеры которых соответствовали размерам и массе тела животных [61]. При этом происходило значительное ограничение подвижности животных. Гипокинезию моделировали в течение одного месяца, учитывая общую продолжительность жизни животных (2-2,5 года), выбранный срок обездвиживания являлся существенным и значимым.

Стадии хронического гипокинетического стресса у крыс можно определить как стадии разных поведенческих ответов на действие одних и тех же стрессирующих факторов, отличающихся продолжительностью. Мы изучили влияние острого и хронического стресса (на модели гипокинезии) на поведенческий статус крыс и уровень их эмоционального реагирования. Экспериментальные исследования были проведены совместно с В.И. Павловой и Я.В. Латюшиным [78-82].

Страх и усиление тревожности является факторами, снижающими двигательную активность животных [57, 77, 178]. Одним из значимых стрессирующих факторов для крыс является ог-

раничение подвижности – длительная гипокинезия животных и их изоляция, а при длительной изоляции возникает «фиксация» программы агрессивного поведения. Последствием длительной гипокинезии является утрата способности поддерживать нормальные внутривидовые коммуникативные связи в сообществе. Поэтому последствия длительной гипокинезии могут проявиться в комплексной патологии поведения животных, проявляющейся специфически у разных крыс (агрессивность, тревожность, нейтральность, нарушение общей реактивности, исследовательского поведения, обучения).

Для подтверждения этого предположения крысы помещались в условия ограничения подвижности, как указано выше, сроком на один месяц. Через 6 часов, 1, 3, 7, 15 суток от начала гипокинезии, а также в течение 15 и 30-суточного восстановительного периода после одномесечной гипокинезии поведение животных оценивалось с помощью следующих тестов: «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), принудительное плавание, результаты представлены в таблицах .

В таблице 7 представлено влияние острого и хронического гипокинетического стресса на поведенческую активность животных в тесте «открытое поле» (на периферии).

Как следует из данных таблицы 7 после 6 часов гипокинезии на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 44,8% ($p < 0,05$); число стоек – на 57,5% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 15,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 42,9% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 8,0%.

После 1 суток гипокинезии на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 45,1% ($p < 0,05$); число стоек – на 50,3% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 18,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 43,5% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 16,0% ($p < 0,05$).

Таблица 7

Влияние острого и хронического гипокинетического стресса на поведенческую активность животных в тесте «открытое поле» (на периферии)

Сроки/показатели	Пересечения экспериментальной площадки	Стойки	Заглядывания в отверстия экспериментальной площадки	Груминг	Акт дефекации
Контроль	78,3±5,2	20,1±1,9	7,2±0,6	5,3±0,2	2,5±0,1
ГК 6 часов	43,2±3,7*	8,5±0,6*	4,1±0,2*	4,5±0,2*	2,7±0,1
Контроль	78,1±5,1	19,9±1,7	6,9±0,4	5,3±0,2	2,5±0,1
ГК 1сутки	42,9±3,6*	9,9±0,5*	3,9±0,2*	4,3±0,2*	2,9±0,1*
Контроль	78,3±5,2	20,0±1,8	7,1±0,5	5,5±0,2	2,5±0,1
ГК 3 суток	35,8±1,9*	13,8±1,1*	3,8±0,2*	4,4±0,2*	2,9±0,1*
Контроль	78,2±5,3	19,9±1,7	6,9±0,4	5,3±0,2	2,5±0,1
ГК 7 суток	27,3±1,6*	10,9±0,9	3,4±0,2*	3,8±0,1*	3,2±0,2*
Контроль	79,6±5,3	25,1±1,8	7,6±0,5	6,1±0,3	2,5±0,1
ГК 15 суток	58,2±3,2*	12,2±0,9*	4,2±0,2*	3,3±0,1*	3,1±0,2*
Контроль	74,8±5,1	26,2±1,5	8,1±0,5	5,8±0,2	2,9±0,1
ГК 30 суток	47,5±3,6*	15,8±1,1*	5,4±0,2*	2,1±0,1*	3,5±0,1*
Контроль	79,9±5,4	23,4±1,9	7,9±0,6	6,1±0,3	2,7±0,1
ГК 30 суток/15 сут.восст.	60,8±4,9*	17,2±1,5*	5,8±0,3*	2,2±0,1*	2,5±0,1
Контроль	78,5±5,3	23,5±1,9	8,1±0,6	6,3±0,4	2,6±0,1
ГК 30 суток/30 сут. восст.	76,1±5,2	22,4±1,8	7,7±0,5	4,9±0,3	2,5±0,1

Примечание: данные на всех сроках гипокинезии представлены относительно своего контроля. Достоверность отличий от соответствующего контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: *-p<0,05; **-p<0,001

После 3 суток гипокинезии на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 54,3% ($p < 0,05$); число стоек – на 31,0% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 20,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 46,5% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 16,0% ($p < 0,05$).

После 7 суток гипокинезии на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 65,1% ($p < 0,05$); число стоек – на 45,2% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 28,3% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 50,7% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 28,0% ($p < 0,05$). В этот период наблюдались наиболее резкие формы двигательного возбуждения, в результате которых вертикальные подъёмы могли заканчиваться выпрыгиванием из открытого поля.

После 15 суток гипокинезии на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 26,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 51,4% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 44,3% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 44,7% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 24,0% ($p < 0,05$).

После одного месяца гипокинезии на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 36,5% ($p < 0,05$); число стоек – на 39,7% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 65,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 33,3% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 20,7% ($p < 0,05$) (табл. 7).

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 23,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 26,5% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 63,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем

на 26,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций недостоверно уменьшилось по сравнению с контролем.

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки и число стоек недостоверно уменьшилось; количество стереотипных актов умывания уменьшилось на 22,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (табл. 7).

Таблица 8

Влияние острого и хронического гипокинетического стресса на поведенческую активность животных в тесте «открытое поле»
(в центре)

Сроки / показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Груминг	Дефекация
ГК 6 часов	-	-	-	-	-
Контроль	10,1±0,3	4,8±0,2	3,1±0,2	2,3±0,1	1,0±0,1
ГК 1 суток	7,2±0,2*	2,9±0,1*	2,6±0,1*	1,5±0,1*	1,6±0,1*
ГК 3 суток	-	-	-	-	-
ГК 7 суток	-	-	-	-	-
Контроль	10,3±0,3			2,5±0,1	1,0±0,1
ГК 15 суток	3,0±0,2*	-	-	2,0±0,1*	2,0±0,1***
Контроль	11,1±0,4	5,3±0,2	-	-	1,0±0,1
ГК 30 суток	4,0±0,2*	1,0±0,1**	-	-	2,0±0,1***
Контроль	10,3±0,3	5,0±0,2	3,5±0,1	2,6±0,1	1,5±0,1
ГК 30 суток / 15 сут.восст.	5,0±0,2*	2,0±0,1*	2,0±0,1*	1,6±0,1*	1,0±0,1*
Контроль	10,6±0,3	5,2±0,2	3,4±0,2	2,5±0,1	1,2±0,1
ГК 30 суток / 30 сут. восст.	8,3±0,3*	3,6±0,2*	2,7±0,1*	2,1±0,1	1,2±0,1

Примечание: данные на всех сроках гипокинезии представлены относительно своего контроля. Достоверность отличий от соответствующего контроля, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Данные, представленные в таблице 8, иллюстрируют результаты наблюдения поведенческих реакций животных в тесте открытое поле в центре площадки.

Как следует из данных таблицы, после 1 суток гипокинезии в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 28,7% ($p < 0,05$); число стоек – на 40,2% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 35,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 17,2% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 60,0% ($p < 0,05$).

После 15 суток гипокинезии в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 70,9% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 20,0% ($p < 0,05$); количество дефекаций увеличилось в 2,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

После одного месяца гипокинезии в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 63,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 81,1% ($p < 0,001$); количество дефекаций увеличилось в 2,0 раза ($p < 0,001$) (табл. 8).

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 51,5% ($p < 0,05$); число стоек – на 60,0% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 38,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 42,9% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 33,3% ($p < 0,05$).

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 21,7% ($p < 0,05$); число стоек – на 30,8% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 16,0%; количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем на 20,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций достоверно не отличалось от контроля (табл. 8).

Таким образом, нами была выявлена повышенная тревожность животных, перенесших острое и хроническое гипокинетическое стрессирование.

Суммируя всё вышеизложенное нами были зафиксированы следующие реакции на воздействие гипокинезии:

- горизонтальная двигательная активность животных (пересечения, заглядывания в отверстия) была сниженной на периферии открытого поля в результате действия острого и хронического эмоциональных стрессов (после 3 и 7-суточной гипокинезии);

- интенсивность смещенной активности (число стереотипных актов умывания – груминга), отражающей конфликт мотиваций страха и исследования, выше у крыс, характеризующихся повышенной частотой выходов (количество пересечений экспериментальной площадки) и стоек в центральных зонах открытого поля, а также увеличенным числом обследованных отверстий (числа заглядываний в отверстия экспериментальной площадки);

- у крыс после острого и хронического стрессов число актов груминга оставалось пониженным по сравнению с контролем на фоне сниженной двигательной активности.

Мы считаем, что такое поведение обусловлено страхом, который животные испытывали после острого стресса, а также снижением ориентировочно-исследовательской активности в результате действия хронического стресса. Подобная структура поведения сохранилась на протяжении всех сроков стрессирования, отражая конфликт проявлений ориентировочно-исследовательской активности, с одной стороны, и страха – с другой.

Результаты тестирования животных, перенесших гипокинезию, в ПКЛ представлены в таблице 9.

При тестировании в ПКЛ стрессированные крысы проводили достоверно большее время в закрытых рукавах по сравнению со временем нахождения в открытых рукавах и в центре ПКЛ.

У животных после 6-часовой гипокинезии, латентный период ухода из центра ПКЛ не отличался от контрольных данных; время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 35,3% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ увеличилось на 52,1% ($p < 0,05$); общее время движений животного по лабиринту сократилось на 14,6% ($p < 0,05$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 34,7% ($p < 0,05$), число заходов в открытые рукава уменьшилось на 63,3% ($p < 0,001$), в закрытые – на 41,9% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 79,0% ($p < 0,001$) и 73,9% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 65,3% ($p < 0,001$) и 42,6% ($p < 0,05$) в

Таблица 9

Динамика поведенческой активности животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта при влиянии острого и хронического гипокинетического стресса ($M \pm m$)

Сроки/показатели	1	2		3	4	5	
		Открытые	закрытые			открытые	закрытые
Контроль	3,8±0,1	76,5±5,4	58,5±3,5	83,6±6,7	5,4±2,4	10,5±3,5	9,9±2,2
ГК 6 часов	3,5±0,1	45,5±3,3*	76,8±5,4*	68,1±3,8*	3,2±1,1*	4,0±1,5**	5,0±1,1*
Контроль	3,9±0,1	75,6±5,2	56,1±3,4	80,5±6,5	5,2±2,3	10,1±3,4	9,2±2,1
ГК 1 сутки	4,3±0,2	44,5±3,2*	76,4±6,1*	64,1±3,2*	3,2±1,2*	3,9±1,5**	4,8±1,1*
Контроль	3,9±0,1	76,1±5,3	56,5±3,4	81,1±6,6	5,0±2,1	10,4±3,5	9,3±2,2
ГК 3 суток	5,0±0,2*	36,1±2,5*	81,8±6,7*	61,9±3,3*	2,8±1,1*	3,7±1,1**	5,6±1,1*
Контроль	4,1±0,2	77,2±5,3	57,1±3,4	81,2±6,6	5,1±2,1	10,6±3,5	9,1±2,2
ГК 7 суток	5,4±0,3*	33,7±2,1*	85,8±6,3*	57,7±2,9*	1,9±0,8*	3,0±0,9**	5,9±1,2*
Контроль	3,6±0,1	80,4±6,2	56,3±3,4	80,5±6,9	5,6±2,7	11,2±4,7	10,1±4,3
ГК 15 суток	2,8±0,1*	57,2±3,2*	86,0±6,4*	65,5±4,8	2,8±0,6*	2,8±0,4**	6,4±1,3*
Контроль	4,4±0,2	79,5±5,4	60,2±3,7	82,4±5,9	5,5±2,6	10,8±4,1	8,9±2,5
ГК 30 суток	3,0±0,1*	50,4±3,2*	74,9±4,8*	70,7±5,1	3,5±0,9*	2,8±0,3**	5,1±1,9*
Контроль	4,2±0,2	83,7±6,5	59,7±4,5	81,7±7,1	5,7±2,6	11,3±4,4	10,9±4,1
ГК 30 суток /15 сут.восст.	3,3±0,1*	62,3±4,1*	61,8±3,8	80,3±6,9	6,2±2,7	3,0±1,1**	4,6±1,7*
Контроль	3,8±0,2	76,6±5,2	56,9±3,4	80,8±6,9	5,1±2,1	10,2±4,0	9,0±2,2
ГК 30 суток/30 сут.восст.	3,4±0,2	68,9±4,3	58,1±3,4	80,4±6,9	5,4±2,2	6,9±1,1*	7,1±1,4*

Продолжение таблицы 9

Сроки / показатели	6		7		8		9
	открытые	Закрытые	открытые	закрытые	Открытые	закрытые	
Контроль ГК 6 часов	8,5±0,6 2,0±0,1**	8,3±0,4 2,3±0,1**	7,1±0,5 2,6±0,1*	5,1±0,2 3,1±0,2*	2,70±0,11 2,30±0,11	1,50±0,08 2,80±0,13**	45,0±3,6 57,7±3,5*
Контроль ГК 1 сутки	8,7±0,6 1,8±0,1**	8,5±0,4 2,2±0,1**	7,0±0,4 2,5±0,1*	5,0±0,2 3,1±0,2*	2,70±0,11 2,10±0,10*	1,60±0,08 2,90±0,13**	45,8±3,6 56,5±3,3*
Контроль ГК 3 суток	8,8±0,6 1,5±0,1**	8,6±0,5 2,1±0,1**	7,2±0,5 2,8±0,1*	5,0±0,2 2,5±0,1*	2,70±0,11 1,82±0,01*	1,80±0,09 2,60±0,12*	44,9±3,5 58,9±3,5*
Контроль ГК 7 суток	8,8±0,6 1,1±0,1**	8,5±0,4 1,30±0,01**	7,4±0,5 3,1±0,2*	5,1±0,2 2,1±0,1*	2,91±0,12 1,70±0,01*	1,70±0,08 2,40±0,11*	46,1±3,4 60,1±4,7*
Контроль ГК 15 суток	9,1±0,7 5,4±0,4*	8,5±0,5 4,6±0,2*	6,9±0,3 3,2±0,1*	5,3±0,2 2,8±0,1*	3,00±0,23 0,80±0,01**	1,70±0,01 0,40±0,01**	43,3±3,1 36,8±2,0
Контроль ГК 30 суток	8,9±0,6 2,0±0,1**	8,8±0,6 3,1±0,2**	7,3±0,4 1,5±0,1**	5,5±0,2 1,3±0,1**	2,91±0,13 1,50±0,08*	1,60±0,02 1,30±0,01*	40,3±3,1 54,7±3,3*
КонтрольГК 30 суток/15 сут.восст.	9,3±0,6 2,4±0,1**	8,4±0,6 2,6±0,1**	7,2±0,6 3,0±0,1*	4,9±0,2 2,4±0,1*	3,10±0,23 1,00±0,01**	1,40±0,04 0,20±0,01**	1,40±0,04 55,9±3,4* 36,6±2,1
Контроль ГК 30 суток /30 сут.восст.	9,1±0,6 6,4±0,4*	8,7±0,6 5,7±0,3*	7,7±0,4 5,6±0,2*	5,4±0,2 4,0±0,2*	3,20±0,23 2,22±0,12*	1,92±0,03 1,11±0,01*	47,4±3,2 57,6±3,5*

Примечание: данные на всех сроках гипокинезии представлены относительно своего контроля. Достоверность отличий от соответствующего контроля, рассчитанных с помощью теста Манна-Уитни: *-p<0,05; **-p<0,001. Цифрами обозначены следующие показатели: 1 - латентный период ухода из центра (с); 2 - время в рукавах (с); 3 - общее время движений (с); 4 - количество пересечений центральной площадки; 5 - число заходов в рукава; 6 - число свешиваний с рукавов; 7 - количество стоек в рукавах; 8 - количество умываний в рукавах; 9 - время, проведенное на центральной площадке (с)

открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 8,0% и увеличилось на 64,7% ($p < 0,001$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 12,7% ($p < 0,05$) (табл. 9).

У животных, после 1 суток гипокинезии, латентный период ухода из центра ПКЛ был увеличен на 10,3%; время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 41,1% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ увеличилось на 36,2% ($p < 0,05$); общее время движений животного по лабиринту сократилось на 20,4% ($p < 0,05$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 38,5% ($p < 0,05$), число заходов в открытые рукава уменьшилось на 61,4% ($p < 0,001$), в закрытые – на 47,8% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 79,3% ($p < 0,001$) и 74,1% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 64,3% ($p < 0,001$) и 38,0% ($p < 0,05$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 22,2% ($p < 0,05$) и увеличилось на 81,3% ($p < 0,001$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 23,4% ($p < 0,05$).

У животных после 3 суток гипокинезии, латентный период ухода из центра ПКЛ был увеличен на 28,2% ($p < 0,05$); время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 52,6% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ увеличилось на 44,8% ($p < 0,05$); общее время движений животного по лабиринту сократилось на 23,7% ($p < 0,05$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 44,0% ($p < 0,05$), число заходов в открытые рукава уменьшилось на 64,4% ($p < 0,001$), в закрытые – на 39,8% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 82,9% ($p < 0,001$) и 75,6% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 61,1% ($p < 0,05$) и 50,0% ($p < 0,05$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 32,6% ($p < 0,05$) и увеличилось на 44,4% ($p < 0,05$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 31,2% ($p < 0,05$) (табл. 9).

У животных после 7 суток гипокинезии, латентный период ухода из центра ПКЛ был увеличен на 31,7% ($p < 0,05$); время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 56,3% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ увеличилось на 50,3% ($p < 0,05$); общее время движений животного по лабиринту сократилось на 28,9% ($p < 0,05$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 62,7% ($p < 0,05$), число заходов в открытые рукава уменьшилось на 71,7% ($p < 0,001$), в закрытые – на 35,2% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 87,5% ($p < 0,001$) и 84,7% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 58,1% ($p < 0,05$) и 58,8% ($p < 0,05$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 41,6% ($p < 0,05$) и увеличилось на 41,2% ($p < 0,05$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 30,4% ($p < 0,05$) (табл. 9).

В последующие сроки (15-30 суток от начала гипокинезии) описанная выше тенденция стала усиливаться, хотя внешне можно было сделать заключение, что животные привыкают, а некоторые из них уже привыкли к действию длительного ограничения подвижности, т.е. энтропия их поведения уменьшилась.

У животных, после 15 суток гипокинезии, латентный период ухода из центра ПКЛ был уменьшен на 22,2% ($p < 0,05$); время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 28,9% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ увеличилось на 52,8% ($p < 0,05$); общее время движений животного по лабиринту сократилось на 18,6% ($p < 0,05$), количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 50,0% ($p < 0,05$), число заходов в открытые рукава уменьшилось на 75,0% ($p < 0,001$), в закрытые – на 36,6% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 40,7% ($p < 0,05$) и 45,9% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 53,6% ($p < 0,05$) и 47,2% ($p < 0,05$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 46,7% ($p < 0,05$) и 76,5% ($p < 0,05$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период было ниже контрольных показателей на 15,0% (табл. 9).

У животных, после одного месяца гипокинезии, латентный период ухода из центра ПКЛ был уменьшен на 31,8% ($p < 0,05$); время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 36,6% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ увеличилось на 24,4% ($p < 0,05$); общее время движений животного по лабиринту сократилось на 14,2%, количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 36,4% ($p < 0,05$), число заходов в открытые рукава уменьшилось на 74,1% ($p < 0,001$), в закрытые – на 42,7% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 77,5% ($p < 0,001$) и 64,8% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 79,5% ($p < 0,001$) и 76,4% ($p < 0,001$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 48,5% ($p < 0,05$) и 18,8% ($p < 0,05$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 35,7% ($p < 0,05$) (табл. 9).

У животных, перенесших одномесячную гипокинезию, после 15 суток восстановления, латентный период ухода из центра ПКЛ был уменьшен на 21,4% ($p < 0,05$); время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 25,6% ($p < 0,05$), а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ недостоверно увеличилось; количество пересечений центральной площадки увеличилось на 8,8%, число заходов в открытые рукава уменьшилось на 73,5% ($p < 0,001$), в закрытые – на 57,8% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 74,2% ($p < 0,001$) и 69,0% ($p < 0,001$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 58,3% ($p < 0,001$) и 51,0% ($p < 0,05$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умыывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 67,7% ($p < 0,001$) и 85,7% ($p < 0,001$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 52,7% ($p < 0,05$) (табл. 9).

У животных, перенесших одномесячную гипокинезию, после 30 суток восстановления, латентный период ухода из центра ПКЛ был уменьшен на 10,5%; время пребывания в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось на 10,1%, а время пребывания в закрытых рукавах ПКЛ недостоверно увеличилось; число заходов в от-

крытые рукава уменьшилось на 32,4% ($p < 0,05$), в закрытые – на 21,1% ($p < 0,05$), число свешиваний с рукавов снизилось на 29,7% ($p < 0,05$) и 34,5% ($p < 0,05$) соответственно, число вертикальных стоек уменьшилось на 27,3% ($p < 0,05$) и 25,9% ($p < 0,05$) в открытых и закрытых рукавах. Количество стереотипных актов умывания (груминг) в открытых рукавах уменьшилось на 31,3% ($p < 0,05$) и 42,1% ($p < 0,05$) – в закрытых рукавах. Время пребывания крыс в центре ПКЛ в данный период превышало контрольные показатели на 21,5% ($p < 0,05$) (табл. 9).

Таким образом, были зафиксированы низкие значения времени, проведённого стрессированными животными в открытых рукавах лабиринта, числа выглядываний из открытых и закрытых рукавов, количества свешиваний с рукавов. Эти поведенческие реакции традиционно относятся к показателям тревожного поведения, что ещё раз подтверждает наличие высокого уровня тревожности экспериментальных животных после острого и хронического эмоционального стресса.

Необходимо отметить и тот факт, что в нашем эксперименте так и не произошло окончательной нормализации поведенческих параметров у крыс после хронического стресса (одномесечной гипокинезии), что свидетельствует о необратимых сдвигах на молекулярном уровне в различных структурах головного мозга, ответственных за осуществление нейрогуморального контроля всех функций организма и приводящих в конечном итоге к нарушению и дисбалансу психических функций.

В поведении крыс после 1 месяца эмоционального стресса (на модели гипокинезии) начинал преобладать акт «неподвижность», исчезали такие исследовательские акты, как «заглядывания в отверстия», «стойки». Но несмотря на эти изменения сохранялся высокий уровень энтропии поведения. В динамике длительного стресса неоднократно при помещении животных в «открытое поле» и центральную площадку ПКЛ нами была зафиксирована форма пассивного поведения «фризинг» (замирание) – животные прижимались к полу, сидели неподвижно или изредка медленно поворачивали голову, прижимали уши даже после прекращения действия раздражителя (руки экспериментатора при поглаживании). Существует немало данных, позволяющих пред-

положить, что фризинг является своеобразным поведенческим проявлением страха.

Следует отметить, что через 7-15 суток от начала длительного стресса продолжительность фризинга стала неуклонно нарастать с 30с до 300с, иногда заторможенность чередовалась с нецеленаправленным двигательным возбуждением, а к концу 1 месяца гипокинетического стресса у некоторых крыс она длилась на протяжении всех 5 минут тестирования как в тесте «открытого поля», так и в ПКЛ. Крысы, находившиеся один месяц в состоянии обездвиживания после довольно короткого(10-20с) пребывания в центре ПКЛ перемещались в один из закрытых рукавов ПКЛ, не покидая его до конца тестирования.

У крыс, перенесших одномесячную гипокинезию, наблюдали существенное снижение уровня энтропии за счет обеднения поведения, т.е. уменьшения числа актов, участвующих в его организации и связей между ними. Изменение уровня энтропии связано с индивидуально-типологическими особенностями ВВД.

Мы использовали многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний (ТФС) у крыс, позволяющий дать комплексную характеристику индивидуального уровня тревожности животных и его изменений при многократном тестировании по совокупности поведенческих реакций (глава 1). Мы считаем, что с помощью данного метода удаётся наиболее объективно оценить уровень эмоционального реагирования животных на стресс, результаты представлены в таблице 10.

О проявлении страха у крыс в данной методике свидетельствовали показатели: 1 - латентный период спуска с высоты (с); 4 - латентный период выхода из центра открытого поля (с) и 7 - затаивание. Поведенческие показатели: 2 - латентный период прохождения через отверстие (с); 3 - латентный период выхода из «домика» (с); 5 - пячение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещённости); 6 - пячение-2 (на действие руки экспериментатора); 8 - вокализация; 9 - прижимание ушей.

Таблица 10

Динамика показателей тревожно-фобических состояний (ТФС) у экспериментальных животных при влиянии острого и хронического гипокинетического стресса ($M \pm m$)

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				
	1	2	3	4	5
Контроль	0,5±0,02	1,0	0	1,1±0,1	1,2±0,1
ГК 6 часов	2,2±0,1	2,0	2,2±0,1	2,0	2,0
Контроль	0	0,70±0,02	0	1,0	1,0
ГК 1 сутки	2,0	2,20±0,10	2,0	2,2±0,1	2,0
Контроль	1,0	1,0	1,0	0	0
ГК 3 суток	2,2±0,1	2,2±0,1	2,0	2,2±0,1	2,0
Контроль	0	1,0	0	1,0	0
ГК 7 суток	2,4±0,1	2,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,1	2,2±0,1
Контроль	1,0	0	0,30±0,01	0,80±0,01	1,0
ГК 15 суток	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Контроль	0	1,0	0,30±0,01	0,80±0,02	1,0
ГК 30 суток	1,0	0,90±0,02	1,0	1,0	1,1±0,1
Контроль	0,81±0,02	0,21±0,01	0,40±0,01	0,80±0,02	1,1±0,1
ГК 30 суток/15 сут.восст.	0,50±0,01	1,0	0,50±0,01	1,0	1,1±0,1
Контроль	1,0	0	0,30±0,01	1,0	1,0
ГК 30 суток/30 сут.восст.	0,50±0,01	0,50±0,01	0,61±0,02	1,0	1,0

Продолжение таблицы 10

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				Сумма баллов
	6	7	8	9	
Контроль	1,0	1,2±0,1	0,8±0,02	1,0	7,8±0,3
ГК 6 часов	2,0	2,0	2,5±0,1	2,0	18,9±0,1**
Контроль	0,81±0,03	1,3±0,1	0	1,0	5,8±0,2
ГК 1 сутки	2,0	3,0	3,4±0,2	2,0	20,8±0,2**
Контроль	1,3±0,1	0	1,0	0	5,3±0,2
ГК 3 суток	2,2±0,1	3,1±0,1	3,3±0,2	2,2±0,1	21,4±0,3**
Контроль	0,30±0,01	1,0	0	1,0	4,3±0,1
ГК 7 суток	2,2±0,1	3,2±0,1	3,4±0,2	2,3±0,1	22,7±0,3**
Контроль	1,2±0,1	1,2±0,1	1,0	0	6,5±0,1
ГК 15 суток	2,0	2,0	2,2±0,1	2,0	14,2±0,2**
Контроль	1,0	1,0	1,0	0	6,1±0,1
ГК 30 суток	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1	10,4±0,2**
Контроль	1,0	1,0	1,0	0	6,3±0,1
ГК 30 суток/15 сут.восст.	1,1±0,1	1,1±0,1	0,41±0,01	1,0	7,7±0,2*
Контроль	0,80±0,02	1,0	1,2±0,1	1,0	7,3±0,2
ГК 30 суток/30 сут.восст.	1,0	1,0	1,3±0,1	1,0	7,9±0,3

Примечание: данные на всех сроках гипокинезии представлены относительно своего контроля. Достоверность отличий от соответствующего контроля рассчитана с помощью теста Манна-Уитни: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,001$. Цифрами обозначены следующие тесты: 1 - латентный период спуска с высоты (с); 2 - латентный период прохождения через отверстие (с); 3 - латентный период выхода из «домика» (с); 4 - латентный период выхода из центра открытого поля (с); 5 - пачение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещённости); 6 - пачение-2 (на действие руки экспериментатора); 7 - затаивание; 8 - вокализация; 9 - прижимание ушей

Как следует из данных, представленных в таблице 10, уровень тревожно-фобических состояний у экспериментальных животных, подвергнутых острому стрессу (на модели гипокинезии), через 6 часов от начала стресса превышал контроль в 2,4 раза ($p < 0,001$); через 1 сутки от начала гипокинезии – в 3,6 раза ($p < 0,001$); через 3 суток от начала гипокинезии – в 4,0 раза ($p < 0,001$); через 7 суток от начала гипокинезии – в 5,3 раза ($p < 0,001$).

В период с 7-15 суток от начала хронического стресса ориентировочно-исследовательская активность животных резко уменьшилась, причем вклад пассивных компонентов психоэмоциональных реакций (двигательная заторможенность, чесание, длительное сидение и др.) в общий рисунок поведенческих проявлений был значительно выше. Средний балл, характеризующий тревожно-фобический уровень животных, перенесших 15-суточную гипокинезию, превышал контроль в 2,2 раза ($p < 0,001$), что свидетельствовало об уменьшении двигательного беспокойства, страха, гипервозбудимости. Через месяц гипокинезии средний балл, характеризующий уровень ТФС, был повышен по сравнению с контролем на 70,5% ($p < 0,01$), но через 15 суток восстановительного периода после одномесечной гипокинезии превышал контроль всего на 22,9% ($p < 0,05$), а через 30 суток восстановления после одного месяца гипокинезии достоверно не отличался от контроля (табл. 10).

В первые 15 суток от начала длительной гипокинезии был значительно повышен уровень ТФС крыс, отмечалась высокая степень фрустрации на фоне уменьшения общего двигательного беспокойства, выражающегося в виде резких, быстро совершаемых бросковых движений, биением хвостом о пол или стенки экспериментальной камеры. Описанные невротические компоненты в поведении крыс мы связываем со сложными перестройками нейромедиаторного, гормонального обменов в головном мозге, которые наиболее выражены в этот период и в конечном итоге приводят к глубоким общесоматическим нарушениям и депрессивным состояниям. Об элементах депрессивного состояния свидетельствуют появление у ряда животных элементов апатии, замирания, затаивания, отсутствие выраженной реакции на смену освещенности, приближение руки экспериментатора, увеличение латентных периодов выхода из «доми-

ка», спуска с высоты, выхода из центра открытого поля. Подобный тип эмоционального реагирования животных на хронический стресс можно расценивать как ослабление механизмов адаптационной защиты организма и проявление напряжения в системах, поддерживающих и регулирующих гомеостатический баланс.

С 15-30 суток хронической гипокинезии у многих крыс, как указано выше, была зафиксирована форма пассивного поведения – «фризинг» (замирание): – животные прижимались к полу, сидели неподвижно, прижимали уши даже после прекращения действия раздражителя (руки экспериментатора при поглаживании). Существует немало данных, позволяющих предположить, что фризинг является своеобразным поведенческим проявлением страха. Некоторые крысы при тестировании ТФС вообще не спускались с высоты, не выходили из «домика», не проходили через отверстия в тестируемой камере, что свидетельствовало о состоянии страха, испуга, внутренней заторможенности. Позитивная роль низкого уровня страха заключалась в поведенческой активации в условиях высокой неопределенности ситуации. Негативная роль в случае высокого уровня страха заключалась в подавлении инициативы и развитии депрессивного состояния. Полученные результаты свидетельствовали о правомочности такого представления.

Возможно, подобное поведение животных можно было расценивать как своеобразную психологическую адаптацию в ответ на действие длительных стрессовых факторов. Хронический стресс создавал определенную однообразность, структурированность поведения животных, но в их поведенческом континууме доминировали тормозные процессы, дестабилизирующие проявления их психических процессов в целом (депрессивный компонент нарастает). Для крыс, перенесших длительную гипокинезию, т.е. хронический стресс, была характерна пассивная стратегия поведения (двигательная заторможенность, длительное сидение в неподвижной позе, сон и др.), что свидетельствовало о выраженных нарушениях нейромедиаторного обмена в головном мозге и других видах обменных процессов, уменьшении силы, выносливости мышц вследствие деструкции мышечных волокон. Эта же стратегия находила отражение в поведении крыс в тесте принудительного плавания, результаты которого представлены в таблице 11.

Таблица 11

Динамика структуры и параметров плавательного поведения крыс, перенесших гипокинезию, в тесте принудительного плавания ($M \pm m$)

Сроки стресса / показатели	1	2	3	4	ИД
Контроль	336,2±29,1	13,0±1,2	24,5±2,3	16,3±1,3	0,79±0,02
ГК 6 часов	374,6±19,5	8,3±0,5*	124,8±10,7***	5,2±0,4***	1,59±0,01***
Контроль	331,7±19,8	13,6±1,1	25,7±3,4	15,1±1,2	0,90±0,03
ГК 1 сутки	392,4±21,6*	10,2±0,9*	128,5±10,9***	5,1±0,4***	2,00±0,01***
Контроль	330,5±21,4	13,1±1,2	24,9±3,2	15,7±1,2	0,83±0,02
ГК 3 суток	402,5±26,3*	10,9±1,2*	126,9±11,0***	5,1±0,3***	2,14±0,02***
Контроль	335,2±26,8	12,9±1,3	26,4±2,1	16,2±1,2	0,79±0,02
ГК 7 суток	428,4±24,5*	13,2±1,3	113,5±10,4***	4,9±0,2**	2,69±0,1***
Контроль	328,7±21,6	13,1±1,2	28,6±2,5	15,9±1,2	0,82±0,02
ГК 15 суток	391,6±26,3*	16,0±1,4*	127,8±10,9***	5,0±0,1***	3,20±0,02***
Контроль	330,6±25,2	14,2±1,2	30,5±3,6	16,2±1,3	0,88±0,02
ГК 30 суток	349,1±25,8	15,1±1,3	106,1±9,2***	5,6±0,2***	2,69±0,02***
Контроль	331,8±26,2	14,0±1,2	34,1±3,8	15,7±1,2	0,89±0,01
ГК 30 суток /15 сут.восст.	338,7±25,1	11,7±1,1	75,3±6,4***	7,3±0,3***	1,60±0,01***
Контроль	336,6±25,8	13,4±1,2	25,8±3,4	16,6±1,3	0,81±0,02
ГК 30 суток/30 сут. восст.	342,3±24,6	12,3±1,3	33,8±3,7	13,5±1,2	0,91±0,03

Примечание: данные на всех сроках гипокинезии представлены относительно своего контроля. Достоверность отличий от соответствующего контроля рассчитана с помощью теста Манна-Уитни: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$. Цифрами обозначены следующие показатели: 1 - длительность пассивного плавания (с); 2 - число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 600 с наблюдения; 3 - длительность иммобилизации (с); 4 - общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения; ИД - индекс депрессивности (ИД=КПИ/КПАП), где КПИ - количество периодов иммобилизации длительностью до 6 с; КПАП - количество периодов активного плавания

У животных после гипокинетического воздействия наблюдалась следующая динамика параметров плавательного поведения в тесте принудительного плавания. После 6-часовой гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 36,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 68,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 11,4% ($374,6 \pm 19,5$ с и $336,2 \pm 29,1$ с соответственно); длительность иммобилизации после 6-часовой ГК была увеличена в 5,1 раза ($124,8 \pm 10,7$ с – в опыте и $24,5 \pm 2,3$ с – в контроле, $p < 0,001$). Индекс депрессивности у крыс, перенесших 6-часовую гипокинезию, в 2,0 раза ($p < 0,001$) был больше, чем у контрольных животных (табл. 11).

После 1 суток гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 25,0% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 66,2% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 18,3% ($392,4 \pm 21,6$ с и $331,7 \pm 19,8$ с соответственно, $p < 0,05$); длительность иммобилизации после 1 суток гипокинезии была увеличена в 5,0 раз ($128,5 \pm 10,9$ с – в опыте и $25,7 \pm 3,4$ с – в контроле, $p < 0,001$). Индекс депрессивности у крыс, перенесших 1-суточную гипокинезию, был в 2,2 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных.

После 3-суточной гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 16,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 67,3% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 21,8% ($402,5 \pm 26,3$ с и $330,5 \pm 21,4$ с соответственно, $p < 0,05$); длительность иммобилизации после 3-суточной гипокинезии была увеличена в 5,1 раза ($126,9 \pm 11,0$ с – в опыте и $24,9 \pm 3,2$ с – в контроле, $p < 0,001$). Ин-

декс депрессивности у крыс, перенесших 3-суточную гипокинезию, был в 2,6 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных (табл. 11).

После 7-суточной гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования недостоверно увеличилось по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 69,8% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 27,8% ($428,4 \pm 24,5$ с и $335,2 \pm 26,8$ с соответственно, $p < 0,05$); длительность иммобилизации после 7-суточной гипокинезии была увеличена в 4,3 раза ($113,5 \pm 10,4$ с – в опыте и $26,4 \pm 2,1$ с – в контроле, $p < 0,001$). Индекс депрессивности у крыс, перенесших 7-суточную гипокинезию, был в 3,4 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных.

После 15-суточной гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования увеличилось на 22,1% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 68,6% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 19,1% ($p < 0,05$); длительность иммобилизации после 15-суточной гипокинезии в 4,5 раза ($p < 0,001$) превышала контрольные значения. Индекс депрессивности у крыс, перенесших 15-суточную гипокинезию, был в 3,9 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных (табл. 11).

После 1 месяца гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования недостоверно увеличилось по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 65,4% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была недостоверно увеличена; длительность иммобилизации после 1 месяца гипокинезии в 3,5 раза ($p < 0,001$) превышала контрольные значения. Индекс депрессивности у крыс, перенесших 1 месяц гипокинезии, был в 3,1 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных.

Через 15 суток восстановления после одного месяца гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 16,4% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 53,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была недостоверно увеличена; длительность иммобилизации через 15 суток восстановительного периода после месяца гипокинезии в 2,2 раза ($p < 0,001$) превышала контрольные значения. Индекс депрессивности у крыс данной группы был в 1,8 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных.

Через 30 суток восстановления после одного месяца гипокинезии число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования недостоверно уменьшилось по сравнению с контролем; общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 18,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была недостоверно увеличена; длительность иммобилизации через 30 суток восстановительного периода после месяца гипокинезии на 31,0% ($p < 0,05$) превышала контрольные значения. Индекс депрессивности у крыс данной группы был на 12,3% больше, чем у контрольных животных (табл. 11).

Как следует из данных, представленных в таблице 11, под влиянием острого и хронического стрессов у крыс в структуре плавательного поведения наблюдались довольно длительные периоды иммобилизации (неподвижности). В отличие от контрольных определений крысы, находившиеся в период 7-30 сутки в состоянии гипокинезии в момент иммобилизации глубоко погружались в воду, так что на поверхности находился лишь кончик мордочки. В момент самой неподвижности животные на короткое время тонули, теряя способность удерживаться на плаву.

В зависимости от характера и длительности стрессорного воздействия крысы выходили из этого состояния по-разному. Животные, перенесшие 3-15, а особенно 15-30 суточные сроки гипокинезии, вынырнув на поверхность, чаще совершали слабые

гребки задними конечностями, т. е. переходили к пассивному плаванию с отчетливым ограничением времени активных плавательных движений.

В силу указанных особенностей плавания у крыс, находившихся в состоянии острого и хронического стрессов, значительно возрастала длительность периодов иммобилизации на фоне уменьшения числа самых коротких (длительностью до 6 с) циклов. Последний показатель имел тенденцию к возрастанию у животных, находившихся с 7-30 сутки в условиях гипокинезии.

В восстановительном периоде после хронического стресса возрастала активность животных, что проявлялось в виде увеличения доли активного и сокращения времени пассивного плавания, а также повышении числа попыток выбраться из сосуда. Подобные изменения были выражены сильнее в первые минуты тестирования.

Рост индекса депрессивности у животных после острого и хронического эмоциональных стрессов подтверждал развитие депрессивного компонента в поведении крыс. Особенно это было выражено на 7, 15 сутки от начала гипокинезии, а также к концу одного месяца гипокинезии.

В наших экспериментах было установлено изменение ритмической структуры и развитие дизадаптивного плавательного поведения в экспериментальных группах животных, что выражалось в росте индекса депрессивности и в уменьшении длительности активного плавания.

Принимая во внимание всё сказанное, можно констатировать, что в результате хронического стресса у животных наблюдались эмоционально-поведенческие расстройства как формы проявления депрессии. Визуально такое поведение выглядело апатичным, обеднённым поведенческими актами, т.е. по сути оно было консервативно.

3.2. Влияние длительного эмоционального стресса на выработку и сохранение оборонительного условного рефлекса

Одним из проявлений длительного эмоционального стресса (ДЭС) явился стресс перенаселения (скученности), который мы моделировали путём ограничения подвижности животных, помещая их в специальную разбитую на три отсека металлическую клетку, площадь каждого отсека составляла 750 см^2 (размер $50 \times 15 \text{ см}$). В каждом отсеке размещали по 7 животных. На дне клетки имелись отверстия для удаления кала и мочи. Помещение животных в данную клетку сопровождалось эмоциональным напряжением и вызывало стрессорную реакцию. В течение первых дней животные были беспокойны, агрессивны, пытались покинуть клетку. Патологическая основа данной модели стресса состояла в появлении искусственной изоляции и сдерживании свободного поведения животных при их помещении в узкие отсеки клетки, что приводило к эмоциональному стрессу перенаселения (скученности) [94].

У животных вырабатывали условный рефлекс активного избегания через 6 часов, 1, 3, 5, 7, 15 суток от начала ДЭС, а также в течение 15-ти суточного и одномесячного восстановительного периода после перенесенного 1-месячного эмоционального стресса.

Влияние длительного эмоционального стресса (ДЭС) на выработку и сохранение оборонительного условного рефлекса изучали на крысах, у которых вырабатывали оборонительный условный рефлекс активного избегания в бассейне размером $3,0 \times 0,5 \text{ м}$, заполненным на $1/2$ водой, температура которой была 20° С . Условным раздражителем служил канат диаметром $0,7 \text{ см}$, укрепленный в центре бассейна, с помощью которого животные покидали бассейн с водой, тем самым спасаясь от опасности утонуть. Безусловным раздражителем являлась вода. При выработке условного рефлекса устраняли доступ в лабораторию посторон-

них раздражений. Крысу помещали в каждой серии эксперимента в левый угол бассейна, фиксировали с помощью секундомера время, в течение которого она находила канат и с помощью него покидала бассейн с водой. Выработку рефлекса проводили до критерия наилучшего (5+2с) безошибочного, почти мгновенного нахождения каната и подъема по нему в шести последовательных пробах, четыре из которых были безошибочными реакциями. В каждой серии эксперимента тестировали по десять животных с интервалом между плаванием 30-50 секунд. Проверку сохранения выработанного условного рефлекса осуществляли через 5 и 10 суток после выработки, в течение этого времени животных помещали в обычные клетки [94].

Как известно, важную роль в образовании условных рефлексов имеет закономерно возникающий под влиянием существенных изменений внешней среды эмоциональный стресс. В соответствии с развиваемой П.К. Симоновым информационной теорией эмоций, эмоции возникают как результат разрыва между реально существующей потребностью организма – потребностью самосохранения, пищевой, половой – и отсутствием достаточной информации о том, возможно ли удовлетворение этой потребности в данных условиях среды. Это рассогласование между потребностью и информацией, необходимой для ее осуществления, воспринимается на уровне новой коры головного мозга и приводит в возникновению нисходящих кортикальных влияний, которые активируют специальный нервный аппарат эмоций – систему нервных центров, расположенных в области гипоталамуса, миндалевидного комплекса и старой коры, которая, по многим данным, играет роль связующего звена между новой корой, где первично определяется дефицит информации, и собственно нервным аппаратом эмоций в гипоталамусе [94].

Возбуждение этих центров субъективно реализуется как эмоции страха, ярости, тревоги, удовольствия и т.д., а объективно приводит к развитию двух связанных между собой явлений. Первое из них состоит в возникновении многообразных эмоциональных поведенческих реакций, которыми организм как бы стремится заполнить «информационную пустоту» между потребностью и возможностью ее удовлетворения. Оборонительная доминанта,

формирующаяся при попадании животного или человека в новую сложную обстановку, проявляется возникновением многообразных, нередко гиперболизированных оборонительных реакций на самые различные, во многих случаях лишённые биологического значения факторы среды. Случайно одна из таких реакций может оказаться удачной, в этом случае она получает подкрепление и образуется новый соответствующий среде условный рефлекс – реализуется адаптация. При возникновении напряжённых эмоций включение основных компонентов стресса происходит в определённой последовательности.

При возникновении ситуации угрозы у крыс немедленно реализовался эффект катехоламинов, спустя 10 с в крови появлялся АКТГ и через 15-60 минут – глюкокортикоиды, которые сразу же начинали подавлять секрецию АКТГ.

Осуществляемая комплексом стрессорных гормонов мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма и передача этих ресурсов в интенсивно функционирующие системы играют важную роль в обеспечении эмоционального поведения. Одновременно катехоламины, кортикостероиды и АКТГ оказывают прямое влияние на формирующуюся в мозге новую функциональную систему, играют роль в образовании и особенно в фиксации этой системы.

Возбуждение гипофизарно-адреналовой системы при эмоциональном стрессе может влиять на формирование временной связи за счет действия глюкокортикоидов и АКТГ. В настоящее время имеются довольно многочисленные данные о том, что глюкокортикоиды, содержание которых в крови возрастает при стрессе в 5-10 раз могут активировать процесс формирования временной связи.

При эмоциональном стрессе, возникающем в процессе формирования новых навыков и поведенческих реакций, речь идет о действии именно больших доз глюкокортикоидов, которые уменьшают содержание серотонина. Избыток серотонина, как известно, тормозит синтез нуклеиновых кислот и белков, а также снижает активность дофаминергической системы, играющей важную роль в процессах памяти. Поэтому можно считать, что подъем концентрации глюкокортикоидов, реализующийся при

эмоциональном стрессе, снижает содержание серотонина до уровня, при котором возрастает интенсивность синтеза нуклеиновых кислот и белков и активность дофаминергической системы. В итоге процесс формирования энграммы памяти оказывается активированным. Показано, что после выработки условного рефлекса избегания у мышей увеличивалось включение аминокислот в белки мозга и печени. Следовательно, стресс в той или иной мере сопровождающий начальный этап формирования нового рефлекса, вызывал генерализованную активацию синтеза белка в мозге [94].

В экспериментах на адреналэктомированных животных показано, что феномен генерализованной активации биосинтеза воспроизводился несмотря на чрезвычайно низкий уровень кортикостероидов в крови, и, следовательно, не зависел от их действия. В связи с этим выдвинуто предположение, что генерализованная активация биосинтеза белка в мозге на первом этапе обучения вызвана АКТГ. Выяснилось, что введение больших доз АКТГ, а также меланостимулирующего гормона гипофиза действительно стимулировало синтез белка в мозге [31-33, 94].

Установлено, что синтетический АКТГ-пептидный фрагмент, почти не влияющий на секрецию кортикостероидов, увеличивал включение ^{14}C -лейцина в белки мозга крыс. Длительное введение АКТГ восстанавливало сниженное содержание РНК и уменьшенный биосинтез белка в мозге гипофизэктомированных животных, а также устраняло наблюдаемое у них нарушение поведения [31, 94]. В соответствии с гипотезой о роли стресса в механизме памяти мозга, стресс, вызываемый любым достаточно сильным раздражителем и поэтому наблюдаемый в начале обучения любому навыку, вызывает увеличенный выход АКТГ и АКТГ-подобных гормонов, которые кроме своего влияния на надпочечники, действуют прямо на мозг, где вызывают активацию синтеза нуклеиновых кислот и белка. Эта генерализованная активация биосинтеза являлась не просто фоном, а важной предпосылкой для формирования локальных структурных изменений, составляющих существо энграммы памяти или временной связи. Генерализованная регуляторная активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белка и направленное влияние адренергической ре-

гуляции в совокупности облегчали возникновение и фиксацию временной связи между ранее индифферентными, а ныне значимыми раздражителями и определенной безусловнорефлекторной деятельностью. Один из механизмов этого облегчающего действия эмоционального стресса на процесс формирования памяти мозга, по-видимому, состоит в том, что предварительное увеличение резерва РНК и белка в нейронах может ускорить образование структур, предопределяющих реорганизацию межнейронных синаптических связей при интенсивном возбуждении доминирующей – ответственной за данную реакцию – многонейронной констелляции.

В процессе выработки временной связи раздражители внешней среды, действуя в определенной последовательности на рецепторы, порождают в мозге констелляцию интенсивно функционирующих нейронов, в которую входят как нейроны, ответственные за восприятие ранее индифферентного сигнала, так и нейроны, ответственные за безусловно-рефлекторную приспособительную деятельность. На первом нейродинамическом этапе, или этапе кратковременной памяти, физиологическая гиперфункция каждого из возбужденных нейронов посредством реализации внутринеуронных связей между функцией и генетическим аппаратом приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков в нейроне. Это явление, составляющее существо стадии консолидации приводит к увеличению перемещения вновь синтезированных белков нейрона в его отростки и как следствие к трансформации синаптических связей между нейронами. В результате первоначально функциональный процесс получает свое структурное обеспечение и группа возбужденных нейронов превращается в некоторую целостную структурно закрепленную функциональную систему, длительно сохраняющуюся после прекращения самого возбуждения и составляющую таким образом структурную основу памяти [102, 104, 106].

Х. Хиден сочетая метод условных рефлексов со своей микрометодикой, позволяющей изучать нуклеиновые кислоты в отдельном нейроне, установил зависимость количества РНК от обучения. Он обучал крыс добираться до пищи, балансируя по тонкой проволоке. Следовательно, в выработку условнорефлекторной реак-

ции был включен вестибулярный аппарат, и это должно было найти какое-то химическое отражение в нейронах ядра Дейтерса. И действительно, в нейронах этой структуры увеличилось содержание РНК и изменился ее нуклеотидный состав. Этого не наблюдалось, если вестибулярный аппарат раздражали без обучения, путем вращения животного. Усиление синтеза РНК под влиянием формирования условного рефлекса – это косвенное следствие процесса обучения. Согласно экспериментальным данным Х. Хидена, кислый белок по мере выработки условного рефлекса появлялся в ядре нейронов. Полагают, что этот белок специфический и возникал как следствие участия его в синтезе РНК с измененным нуклеотидным составом под влиянием обучения [106].

Физиологическое проявление активации синтеза нуклеиновых кислот и белка выражалось в ускорении выработки условного рефлекса (УР). Угнетение синтеза нуклеиновых кислот замедляло или делало невозможной фиксацию временной связи. Раздражители, которые вызывали в головном мозге активацию синтеза нуклеиновых кислот и белка, увеличивали фиксацию временной связи.

Из результатов проведённых нами исследований следовало, что у крыс, перенесших одномосячный стресс скученности (ДЭС), наблюдалось замедление выработки условного рефлекса (УР) на 24,9% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем и степень сохранения УР через 5 дней после выработки составила 58,6%, а через 10 дней после выработки – 45,9% по сравнению с исходным уровнем. Под влиянием одномосячного ДЭС время, необходимое для восстановления рефлекса при проверке его сохранения через 5 и 10 дней, увеличилось соответственно на 35,7 ($p < 0,001$) и 28,8% ($p < 0,05$).

Через 1, 2, 3 суток от начала ДЭС наблюдалась тенденция к ускорению выработки условного рефлекса, а через 6 часов от начала ДЭС время, необходимое для выработки УР меньше контроля на 19,1% ($p < 0,05$). Через 1, 2, 3 суток от начала ДЭС наметилась стабилизация в выработке и сохранении условного рефлекса.

Через 5 суток от начала ДЭС увеличивалось время, необходимое для выработки условного рефлекса. Для восстановления условного рефлекса через 5 дней после выработки затрачивалось

на 33,3% ($p < 0,01$) меньше времени, а через 10 дней после выработки на 43,1% ($p < 0,001$) меньше, чем в контроле. Степень сохранения условного рефлекса в данной серии эксперимента составила через 5 дней после выработки 73,4%, а через 10 дней после выработки – 68,3% по сравнению с исходной величиной.

Через 7 и 15 суток от начала ДЭС наблюдалось значительное замедление выработки условного рефлекса, затраченное время при этом превышало на 7,9% ($p < 0,05$) и 29,0% ($p < 0,05$) соответственно контрольные данные. В эти же сроки были зарегистрированы незначительные степени сохранения рефлекса, которые составили через 5 дней соответственно 69,2% и 64,3%, а через 10 дней – 67,3% и 50,1% по сравнению с исходными величинами. Время, необходимое для восстановления рефлекса при проверке его сохранения, в эти же сроки ДЭС было соответственно через 5 дней после выработки на 11,8% ($p < 0,05$) меньше контроля и на 22,2% ($p < 0,05$) больше контроля и через 10 дней после выработки на 32,9% ($p < 0,001$) меньше контроля и 22,2% ($p < 0,05$) больше данных контроля.

Через 15 суток восстановительного периода после одномесячного ДЭС отмечалось незначительное ускорение в выработке условного рефлекса, которое превышало контрольные показатели на 10,0% ($p < 0,05$). Для восстановления рефлекса при проверке его сохранения также требовалось несколько меньше времени, чем то, которое затрачивалось в группе животных, перенесших одномесячный ДЭС. Через 5 дней при проверке сохранения рефлекса это время на 17,9% ($p < 0,05$) превышало аналогичные показатели контрольной группы и на 13,1% было меньше таковых у группы животных, перенесших одномесячный эмоциональный стресс. А через 10 дней после выработки условного рефлекса при проверке его сохранения наблюдалась следующая зависимость: время, необходимое для восстановления рефлекса, было на 12,1% ($p < 0,05$) больше данных контроля и на 13,0% ($p < 0,05$) меньше времени, затраченного животными, стрессированными в течение 1 месяца. Степень сохранения условного рефлекса у группы животных 15-суточного восстановительного периода после одномесячного эмоционального стресса составила через 5 и 10 суток после выработки условного рефлекса соответственно 59,2% и 46,6%

по сравнению с исходными данными.

Через 1 месяц восстановительного периода после одномесячного длительного эмоционального стресса полностью восстанавливалась первоначальная способность к выработке условного рефлекса. Время, необходимое для выработки УР было недостоверно меньше контроля. Время, необходимое для восстановления рефлекса при проверке его сохранения через 5 суток после выработки, составило 94,3%, а через 10 суток – 95,4% от контрольных показателей. Аналогичным образом повышалась и степень сохранения условного рефлекса, почти приближаясь к контрольным величинам и составляя соответственно через 5 суток после выработки 60,9%, а через 10 суток – 46,3% (аналогичные показатели контроля составили 61,2% и 47,3% от исходных данных).

Таким образом, в результате одномесячного длительного эмоционального стресса наблюдалось значительное замедление выработки и уменьшение степени сохранения условного рефлекса активного избегания. В различные сроки от начала ДЭС наблюдался фазный характер в выработке и сохранении условного рефлекса: через 6 часов от начала ДЭС – активация, постепенно нарастающая и сохраняющаяся на одинаковом уровне через 1, 2, 3 суток от начала ДЭС. Далее наблюдалась противоположная тенденция, выражающаяся в постепенно усиливающемся замедлении в выработке и уменьшении степени сохранения УР на 5,7 и особенно 15 сутки от начала ДЭС. Через 15 суток восстановления после ДЭС отмечалось постепенное ускорение в выработке и сохранении УР, которое окончательно стабилизировалось лишь к одному месяцу восстановительного периода после одномесячного эмоционального стресса.

И.И. Дубровина и Р.А. Томиленко (2006) [39] исследовали зависимость угашения условной реакции пассивного избегания от уровня исходной тревожности мышей. По времени нахождения на открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта мыши были классифицированы как высоко-, средне- и низкотревожные. Обнаружено, что каждому из уровней тревожности соответствовала определенная динамика угашения.

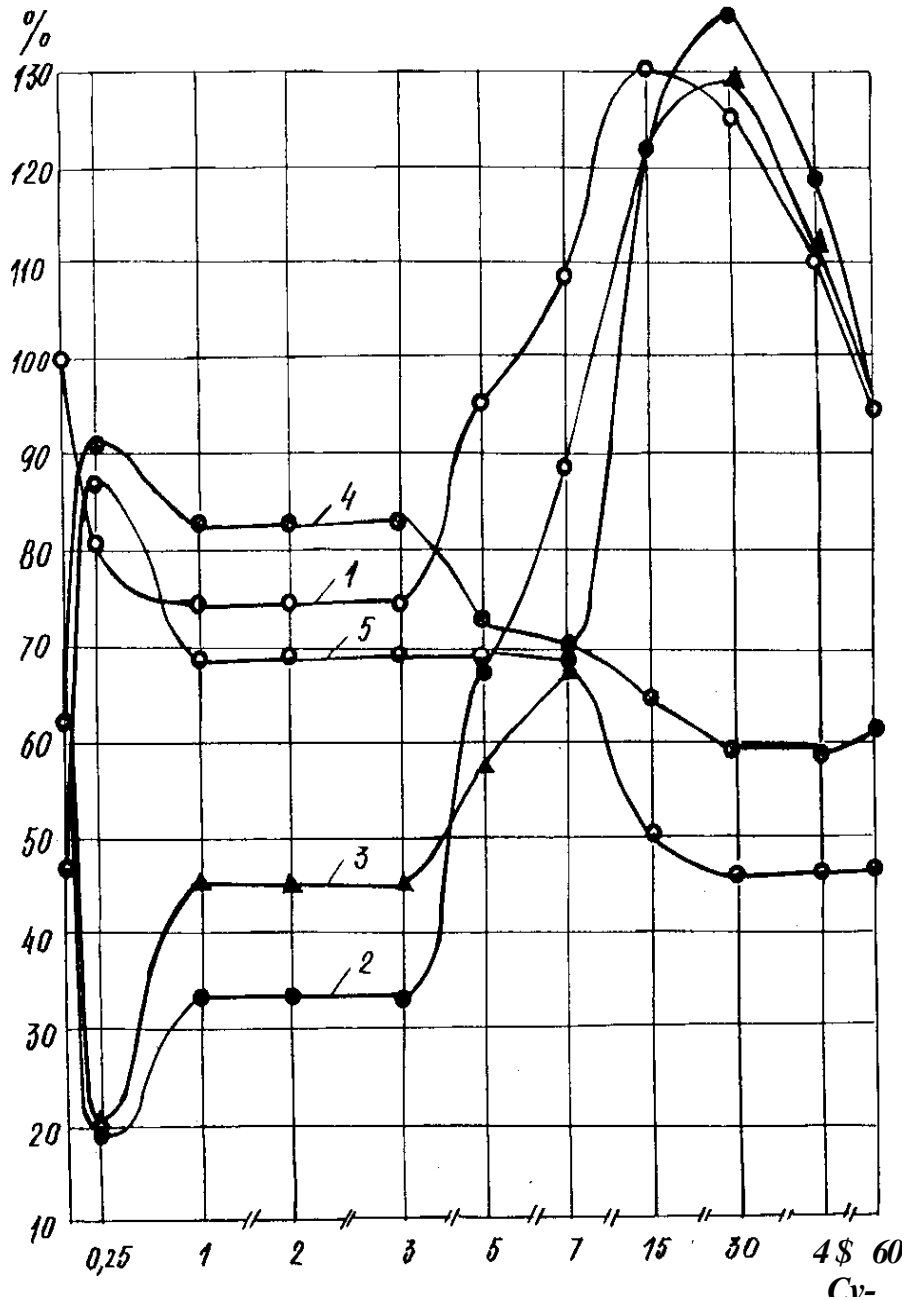


Рис. 1. Влияние ДЭС на выработку и сохранение условного рефлекса (УР) активного избегания: кривые 1 - время, необходимое для выработки УР; 2 - время, необходимое для восстановления УР при проверке его сохранения через 5 дней после выработки; 3 - время, необходимое для восстановления УР при проверке его сохранения через 10 дней после выработки; 4 - степень сохранения УР через 5 дней (в %); 5 - степень сохранения УР через 10 дней после выработки (в %) (по оси абсцисс - сроки стресса; по оси ординат - данные в % от контроля, который принят за 100%).

Для высокотревожных мышей были характерны отсутствие угашения условной реакции пассивного избегания и стабильность хорошего воспроизведения следа памяти при тестировании вплоть до 15 дней. У среднетревожных особей дефицит выполнения рефлекса избегания развивался начиная с 7-го дня угашения. У низкотревожных мышей с 11-го дня тестирования наблюдалось ухудшение воспроизведения следа памяти [39].

В главе 1 указано, что тревожность и память взаимосвязанные процессы. Известно, что средний уровень тревожности способствовал хорошему обучению условной реакции пассивного избегания, а высокий и низкий уровни приводили к угнетению памяти. Подход с угашением выработанного условного навыка используется для оценки памяти. При угашении происходит изменение стимул-ответа ассоциаций, когда организм перестает отвечать на предварительно подкрепляемый стимул. Снижение способности угашать интенсивность проявлений памяти о страхе лежит в основе многих посттравматических и стрессовых нарушений психики человека и животных.

И.И. Дубровина и Р.А. Томиленко (2006) для определения исходного уровня тревожности использовали приподнятый крестообразный лабиринт, а выработку условной реакции пассивного избегания осуществляли в экспериментальной камере, состоящей из светлого и темного отсеков. Мышь высаживали в светлый отсек хвостом к отверстию. В день обучения при переходе в темный отсек она получала электрокожное раздражение (0.5 мА, 2 с) при закрытом отверстии. Показателем обучения и сохранения условной реакции пассивного избегания служил латентный период перехода в темное отделение. Максимальное время наблюдения за животными составляло 180 с. Угашение осуществляли последовательным предъявлением экспериментальной камеры без подкрепления в течение 15 сут. За день до выработки рефлекса проводили ознакомление животных с экспериментальной камерой в течение 180 с, что позволяло охарактеризовать поведенческие реакции на новизну. Регистрировали следующие показатели: латентный период первого перехода в темный отсек, время пребывания в светлом отсеке, число переходов из отсека в отсек, вертикальных стоек, заглядываний в темный отсек, выглядываний из него и уровень дефекаций [39].

Для высокотревожных мышей, кроме малого времени нахождения на открытых рукавах, было характерно меньшее число выглядываний из закрытых рукавов, свешиваний с открытых рукавов, посещений открытых рукавов и более высокий уровень дефекаций по сравнению с низко- и среднетревожными. Показатели вертикальной (число вертикальных стоек) и горизонтальной (число переходов) активности, а также время в центре были сходны у особей трех групп.

При анализе реакции на новизну экспериментальной светло/темной камеры для выработки рефлекса пассивного избегания не наблюдалось существенных отличий в числе переходов, вертикальных стоек, дефекаций, заглядываний в темный отсек, латентного периода первого перехода в темный отсек и времени в светлом отсеке у мышей с разным уровнем тревожности. Показатель выглядываний из темного отсека у высокотревожных мышей был достоверно ниже по сравнению с низко- и среднетревожными [39].

Корреляционным анализом было выявлено, что время нахождения на открытых рукавах крестообразного лабиринта положительно связано с числом свешиваний с них ($r_s=0,63$, $p<0,05$), количеством выглядываний из темного отсека светло/темной камеры при ознакомлении ($r_s=0,40$, $p<0,05$), и отрицательно – с уровнем дефекации в лабиринте и светло/темной камере ($r_s = -0,59$, $p<0,05$ и $r_s = -0,45$, $p<0,05$ соответственно).

Общий двухфакторный анализ вариаций латентного периода перехода выявил значимость факторов группы и времени, а также их взаимодействие. Показано, что формирование условного навыка и начальный период угашения не различались у мышей трех групп. Большие значения латентного периода перехода свидетельствовали о хорошем обучении рефлексу пассивного избегания и сохранении его воспроизведения при тестировании на 2-5-е сутки. Наиболее устойчивыми к процедуре дальнейшего угашения оказались мыши с высоким уровнем тревожности и у них след памяти был доступен к воспроизведению на 15 сутки тестирования. В отличие от высокотревожных мышей среднетревожные особи характеризовались быстрым угашением. Начиная с 7-х суток тестирования средние значения латентного периода перехода достоверно снижались по сравнению с 1-ми сутками и на 11-

15-е сутки не отличались от таковых перед обучением. Полного угашения условного навыка у низкотревожных мышей не происходило, так как показатель латентного периода перехода на 15-е сутки был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем до обучения [39].

Для всех групп мышей не было установлено корреляции между основным показателем тревожности (время нахождения на открытых рукавах крестообразного лабиринта), по которому производилось разделение мышей на группы, и латентным периодом перехода при угашении условного рефлекса. В то же время была выявлена существенная положительная связь латентных периодов перехода при угашении навыка на 9-13-е сутки с уровнями дефекации в крестообразном лабиринте и светло/темной камере при ознакомлении и отрицательная – с количеством выглядываний из закрытых рукавов и из темного отсека.

Таким образом, авторы установили, что мыши с разным уровнем тревожности характеризовались избирательностью поведенческих ответов в тесте приподнятого крестообразного лабиринта и динамики процесса угашения условной реакции пассивного избегания. Поведение мышей в светло/темной камере не зависело от тревожности, за исключением числа выглядываний из темного отсека. По мнению авторов, это могло быть следствием эффекта предварительного тестирования в крестообразном лабиринте и меньшей аверсивности окружающей обстановки при ознакомлении [39]. Существуют неоднозначные данные о взаимозависимости исходного состояния тревожности и эффективности формирования следа памяти о страхе [39, 40]. Хорошая обучаемость мышей с разным уровнем тревожности свидетельствовала о том, что восприятие и оценка окружающих стимулов обстановки при тестировании через 1 сутки после выработки рефлекса, сравнение с хранящейся в памяти информацией об аверсивности темного отсека, ставшего опасным после обучения с болевым подкреплением, и его избегание происходили одинаково у этих особей.

Как известно, память о страхе в отсутствие угашающей процедуры сохраняется длительное время [39]. В процедуре угашения выработанного навыка повторное предъявление контекста экспериментальной камеры служило не только напоминанием о

получении болевого раздражения в темном отсеке, способствуя воспроизведению, но и являлось генератором нового обучения игнорирования опасного отсека как аверсивно-значимого. Угашение является примером ретроактивного интерференционного торможения, когда новое обучение тормозит старое. Авторами показано, что в зависимости от уровня тревожности мышей процесс угашения развивался медленно, со средней скоростью и быстро. Особенностью угашения высокотревожных мышей являлась стабильность хорошего воспроизведения навыка при тестировании вплоть до 15 суток. У среднетревожных особей дефицит воспроизведения рефлекса регистрировался, начиная с 7-х суток, а у низкотревожных – с 11-х суток тестирования. Такие различия угашения, по мнению авторов, не были связаны ни с исходной исследовательской и двигательной активностями, ни с чувствительностью к болевому раздражению, так как не наблюдалось корреляционных связей между показателями такого поведения и памяти. Кроме того, все мыши хорошо обучались навыку пассивного избегания. В то же время показатель воспроизведения следа памяти при угашении был связан с количеством выглядываний из закрытых рукавов крестообразного лабиринта и из темного отсека экспериментальной камеры и уровнем дефекации в них. Задержку угашения у высокотревожных мышей авторы объяснили увеличенным уровнем эмоционального напряжения при встрече с аверсивными стимулами, что приводило к снижению способности организма преодолевать страх перед опасным отсеком [39].

Авторы предположили, что у высокотревожных и в меньшей степени у низкотревожных мышей существовал дефицит тормозного тонуса в миндалевидном комплексе, что приводило к гиперэкспрессии условного навыка пассивного избегания при угашении. Результат проявлялся в блокаде формирования нового следа памяти, заключавшегося в игнорировании темного отсека как опасного [39].

Л.Н. Хрулева [157] изучала влияние 30-дневной гипокинезии на состояния высших отделов центральной нервной системы белых крыс. У белых крыс, участвовавших в эксперименте, был предварительно выработан стереотип двигательного-пищевых условных рефлексов (по методике проф. Л. И. Котляревского), со-

стоящий из 4 положительных условных рефлексов на тон 1000 колебаний в секунду и дифференцировки на тон 300 колебаний в секунду (расположенной на 3-м месте в стереотипе). Безусловным подкреплением являлся белый хлеб, скатанный в шарик. Латентный период регистрировали с точностью до сотых долей секунды электронным секундомером. Величину двигательной реакции условного рефлекса регистрировали вольтметром в условных единицах. В процессе выработки стереотипа условных рефлексов, продолжавшемся 3,5 месяца, животных 3 раза взвешивали. Перед помещением крыс в специальные станки, резко ограничивающие движение (можно было совершать очень небольшое движение к кормушке для взятия пищи), их термометрировали. В течение 30 дней гипокинезии у каждой крысы исследовали условные рефлексы на 6-й, 16-й, 23-й и 30-й день. Их вынимали на 5-6 минут из фиксирующего станка и помещали в камеру условных рефлексов (перед этим их осматривали, взвешивали и термометрировали). В эти же дни проводили опыты на контрольных животных. После 30-дневной гипокинезии наблюдения за условнорефлекторной деятельностью, массой и общим состоянием проводили в течение месяца вплоть до полного восстановления рефлексов и массы животных.

Авторы отмечали, что 30-дневное ограничение подвижности сопровождалось резким и длительным изменением высшей нервной деятельности животных. При помещении в фиксирующие устройства крысы в 1-й день проявляли резкое двигательное беспокойство и отказывались от еды. К концу дня они становились спокойнее и начинали принимать пищу. Аппетит в течение 30 дней гипокинезии у всех животных был хорошим. На 6-й день, когда крыс вынимали на 5-6 минут для проверки стереотипа условных рефлексов из фиксирующих станков, они были адинамичными, неопрятными, шерсть у них обильно выпадала. Температура тела у 16 крыс из 18 колебалась в пределах нормы, у двух она снизилась по сравнению с исходной на 3,5 и 8,1°. Масса снизилась по сравнению с исходной в среднем на 52 г. Условнорефлекторная деятельность животных была угнетена: латентный период двигательных пищевых рефлексов увеличился в среднем в 1,5-2 раза по сравнению с исходным, наблюдалось выпадение от-

дельных рефлексов. На 16 и 23-й день внешне крысы выглядели лучше, чем на 6-й день гипокинезии, – были более опрятными и подвижными и несколько прибавили в массе (в среднем на 24-23 г по сравнению с 6-м днем ограничения подвижности). Но по сравнению с контрольными животными они отставали в массе в среднем на 85 г. Наблюдалось выпадение шерсти и появилось облысение в области головы, шеи и передних конечностей. Условнорефлекторная деятельность была еще больше угнетена, чем на 6-ой день [157].

На 30-й день гипокинезии поведение крыс, масса и температура тела были аналогичны тем, какие были на 16-й и 23-й день. Облысение резко увеличилось по сравнению с 16-м и 23-м днем. Изменение условных рефлексов также было выражено больше. Латентные периоды условных рефлексов были достоверно увеличены почти в 4 раза по сравнению с исходными опытами, отмечено выпадение условных рефлексов у большого числа животных, а также более резко была расторможена дифференцировка, чем в ранние сроки гипокинезии.

При помещении крыс в обычные условия существования наблюдалось резкое изменение в их поведении: агрессивность по отношению друг к другу, резко выраженные реакции груминга – животные часами умывались, не обращая внимания на пищу. На следующий день в камере условных рефлексов животные проявляли повышенную двигательную активность, необычную для них в этих условиях. В последующие дни их поведение было обычным. Изменение положительных условных рефлексов в период последствий было значительно менее выражено, чем во время гипокинезии: не было выпадения условных рефлексов, а латентные периоды их были удлинены в 1,2 раза по сравнению с исходными. Дифференцировка в первые 8-12 дней гипокинезии была резко расторможена. Восстановление условных рефлексов началось с 3-8-го дня и полностью закончилось к 16-20-му дню.

На основании проведенных исследований, авторы делают вывод, что 30-дневная гипокинезия вызывала значительные сдвиги в организме, характеризующие нарушение жизненно важных функций и требующие длительное время для их восстановления [157].

Учитывая результаты клинко-экспериментальных исследований, свидетельствующих о выраженном негативном влиянии гипокинезии на нервную систему, приводящем к возникновению ряда неврологических и даже психических нарушений, перспективным является изучение неврологических эффектов гипокинезии у человека.

Из-за малочисленности целенаправленных исследований с одновременным применением комплекса клинических и нейрофизиологических методов вопросы симптоматики и патогенеза неврологических изменений при гипокинезии изучены недостаточно. Необходима дальнейшая разработка лечебно-профилактических средств, направленных на устранение изменений нервной системы, вызванных гипокинезией. Е.А. Шапошников и соавт. (1984) [170] обследовали 12 мужчин в возрасте 22-35 лет, которые перед началом исследования были признаны с соматической и психоневрологической точки зрения практически здоровыми.

Проводилось комплексное клинко-нейрофизиологическое изучение динамики нервной системы при 45-суточной гипокинезии (строгий постельный режим с антиортостатическим углом 6°) и оценка эффективности электростимуляции мышц (ЭСМ). Стимуляцию мышц голени и бедер, а также спины и живота проводили у 8 человек с помощью аппаратуры «Тонус-2» 6 раз в неделю по 2 раза в день в течение 30 минут. При проведении ЭСМ первым методом (20 электродов) силовые линии проходили по поверхности (вдоль мышц), при втором методе (12 электродов) – через всю толщу мышц, что давало возможность одной парой электродов стимулировать группу мышц.

Обследуемые были разделены на три группы (по 4 человека каждая). В 1-ю группу (контрольную) вошли лица, которым ЭСМ не проводилась, во 2-ю и 3-ю группы – лица, которым ЭСМ проводилась соответственно первым и вторым методами. Соблюдение строгого постельного режима (обследуемым было запрещено вставать и садиться) круглосуточно контролировалось средним медицинским персоналом, медицинская безопасность обеспечивалась постоянным врачебным наблюдением.

Систематическое исследование психоневрологического статуса включало также нейроофтальмологический и отоневрологи-

ческий осмотра. Неврологические симптомы оценивали по трехбалльной шкале (0 – отсутствие нарушений, 1 балл – слабо выраженные нарушения, 2 балла – умеренно выраженные, 3 – резко выраженные). Этот метод позволял количественно определять интенсивность и динамику неврологических изменений по сравнению с фоновым статусом, а также эффективность ЭСМ. Начиная с фонового периода повторно регистрировали ЭМГ при помощи аппаратов «Disa», «Биофизприбор», «МИАН» (поверхностная, игольчатая, стимуляционная ЭМГ, автоматический анализ частотных показателей), ЭЭГ (8-канальный аппарат «Sanei») с использованием общепринятых функциональных проб. Проводилась также графическая регистрация тремора пальца при помощи электромагнитного сейсмодатчика «Биофизприбор», позволяющего определять амплитудные и частотные характеристики а покое и при координаторно-динамических нагрузках. Дополнительно с целью сравнения был проведен анализ нервно-психического статуса и состояния тремора у 16 больных с центральными поражениями двигательной сферы (рассеянный склероз, болезнь Фридрейха) с различной степенью «нозогенной» гипокинезии. Семь человек из-за обездвиженности пользовались коляской, т. е. находились в состоянии перманентной резкой гипокинезии, 9 других могли самостоятельно ходить и совершать прогулки.

При соблюдении строгого постельного режима у исходно здоровых людей возникали, начиная с 5-7-х суток, полиморфные изменения нервной системы, варьирующие по характеру и интенсивности в зависимости от индивидуальной нейрофизиологической реактивности и личностно-характерологических особенностей. Наиболее ранним и типичным симптомокомплексом, развившимся уже на 5-7-е сутки у 9 человек, был неврозоподобный синдром, протекавший преимущественно по астеническому типу с наличием астенодепрессивного и астеноипохондрического вариантов. Доминирующими его проявлениями были повышенная утомляемость при различных видах деятельности, включая умственные и физические нагрузки (в виде функционально-диагностических проб). В дальнейшем этот симптом (у 3 лиц из контрольной и у 2 из 2-й группы) стал приобретать характер «усталости, не ищущей покоя». При этом обследуемых одинаково

тяготили как сама деятельность, так и состояние пассивного отдыха. Им «хотелось что-то делать, но, начав какую-либо работу (чтение книги, решение умственной задачи), они быстро истощались и прекращали ее. Характерным примером являлась следующая ситуация. Обследуемые, решив принять участие в исследовании, планировали с максимальной пользой использовать состояние гипокинезии, которое у них ассоциировалось с «отдыхом». Однако через 3-5 дней постельного режима они теряли интерес к ранее привлекавшей их специальной литературе, переставали заниматься по учебникам иностранным языком и т. д. Такое состояние сниженной умственной работоспособности обследуемые объясняли наличием «тяжести в голове», «плохим настроением», трудностями при концентрации внимания. Тенденция к гипотимии (у всех 4 лиц 1-й группы и у 6 из 2-й и 3-й групп) сопровождалась эмоциональной лабильностью в виде раздражительности, которая через 15-20 суток эпизодически перерастала в конфликтность в основном в виде аффективных вспышек, возникших по незначительному поводу (громкий разговор, яркий свет и т. д.). Такое развитие было типичным для обследуемых с демонстративными чертами характера. Сон нарушался у всех 12 обследуемых, что проявлялось в затруднении засыпания ночью и сонливости в дневное время. У 8 обследуемых (3 из контрольной группы) спустя 20-30 суток возникали ипохондрические тенденции, что проявлялось в беспокойстве за свое здоровье, боязни «приобрести» в процессе гипокинезии импотенцию, мыслях о возможности заболевания сердца и т. д. Эти изменения были свойственны лицам с тревожно-мнительными чертами характера в фоновом периоде. Характерно, что астеническая симптоматика, независимо от того, развивалась ли она по гипо- или гиперстеническому типу, через 30-35 суток все более отчетливо обростала депрессивными «включениями». В наиболее резком виде депрессивный компонент проявился у 3 обследуемых контрольной группы (сниженный фон настроения с дисфорическими реакциями, безучастность, резкое падение интеллектуальной активности и т. д.). Указанные нарушения не являлись какой-либо формой невроза в собственном смысле этого слова, так как не были обусловлены психогенным (конфликтогенным) фактором. Не отри-

чая наличия определенной фрустрации, связанной с подавлением биологической потребности в движениях (кинезиофилия), нарушением семейно-бытовых привычек и относительной социальной изоляцией, авторы подчеркивали, что состояние гипокинезии в данном исследовании не могло рассматриваться как источник резкого психологического конфликта или глубокой психической травмы. Как указывалось выше, обследуемые, будучи полностью осведомленными об отрицательных реакциях организма и психологическом дискомфорте, вызываемых условиями исследования, согласились на него совершенно добровольно. При этом имелся достаточно высокий уровень социально-престижной мотивации. Основопологающим условием была возможность прекратить участие в исследовании по «первому требованию». Помимо пунктуального соблюдения санитарно-гигиенических и психогигиенических требований, обеспечивалось получение вкусной и диетически сбалансированной пищи. Обследуемые имели также возможность смотреть телевизор, слушать радио, получать свежие газеты и журналы, писать письма и т. д. Что касается результатов сопоставления динамики неврозоподобного синдрома с данными нейрофизиологических исследований, то обращала на себя внимание высокая корреляционная связь между интенсивностью клинических и нейрофизиологических изменений ($r=0,85$). У лиц с максимальной выраженностью астенических симптомов наблюдались изменения глазного дна в виде расширения ретинальных сосудов (калибр центральной артерии сетчатки увеличивался от 80 до 110 мкм). У 3 обследуемых из разных групп с наличием перипапиллярного отека интенсивность неврозоподобных симптомов (прежде всего утомляемости, раздражительности с появлением дисфорических элементов, сенестопатоподобных реакций в виде неприятных ощущений в различных частях тела неопределенного характера) достигала 2-3 баллов. У 2 из них отмечались выраженные изменения ЭЭГ в виде появления билатеральной пароксизмальной активности при фотостимуляции; у них же, по данным отоневрологического исследования были отчетливо выражены стволовые симптомы в виде нистагмоида, ослабления оптокинетического нистагма, снижения слуховой чувствительности [170].

Другим характерным компонентом комплекса неврологических изменений при гипокинезии был синдром вегетативно-сосудистой дистонии. Первые признаки его у 4 человек развились на 5-е сутки, у 2 – на 30-е сутки, у 11 – на 45-е сутки. Этот синдром проявлялся в виде лабильности и асимметрии артериального давления, колебаний частоты сердечных сокращений в покое. Отмечался общий и локальный гипергидроз (главным образом в стопах), сопровождавшийся чувством жара или холода. Периодически возникали пароксизмы озноба, внутреннего дискомфорта, изменение длительности и лабильность дермографизма (переход красного в белый и наоборот). Помимо указанных нарушений вегетативного тонуса, наблюдались изменения вегетативной реактивности (извращение рефлекторных реакций при пробах Ашнера, Чермака) и вегетативного обеспечения функций, что проявлялось в повышенной утомляемости, сердцебиении, одышке при функциональных нагрузках (проба на велоэргометре, активная ортостатическая проба). Особенно резко подобные дисфункции проявлялись в первые 7-10 дней после окончания гипокинезии. Учитывая отсутствие сегментарных симптомов, диффузность и симметричность вегетативных нарушений, авторы предположили, что их генез был связан с изменением функционального состояния гипоталамических структур мозга. В определенной мере это было подтверждено результатами клинико-электроэнцефалографических сопоставлений, при которых выявилась высокая степень корреляции клинических признаков ($r=0,85$), вегетативных нарушений и таких феноменов ЭЭГ, как неустойчивость, «мерцание» корковой ритмики, повышение индекса рассеянной медленной активности.

Закономерно развивающимся синдромом был комплекс рефлекторно-двигательных нарушений. Ведущими симптомами были гипотония и атрофия мышц, главным образом проявлявшиеся при стоянии и ходьбе. После 45 суток постельного режима наступало выраженное (особенно резко в контрольной группе) расстройство этих рефлекторных статокинетических реакций. Если первые признаки гипотрофии и гипотонии мышц развивались после 5-8 суток гипокинезии, то появление легких «пирамидных» симптомов (ослабление и даже отсутствие брюшных и

других кожных рефлексов, наличие «мерцающих» стопных патологических рефлексов преимущественно сгибательной группы, асимметрия и неравномерность сухожильных рефлексов) было приурочено к 20-30-м суткам. Таким образом, авторы заключают, что наблюдались сочетанные изменения центрального и периферического двигательных нейронов, что особенно ярко отразилось на данных ЭМГ. В структуре синдрома рефлекторно-двигательных расстройств важное место занимали мозжечковые нарушения. В различной степени они отмечались у всех обследованных, начиная с 10-15-х суток гипокинезии. В процессе гипокинезии (в этот период не могли быть проведены в полном объеме координаторные статокинетические пробы) мозжечковые нарушения проявлялись в виде негативной динамики тремора по данным сейсмотремографии. Определялось увеличение амплитудных показателей тремора при статическом напряжении и при пальце-носовой пробе [170].

Значительное место в клинической картине неврологических изменений при гипокинезии занимал цереброваскулярный синдром, включающий микроциркуляторный (главным образом в виде изменения ретинальных сосудов) и макроциркуляторный компоненты. Данный синдром проявлялся на 20-25-е сутки, он включал общемозговые клинические проявления (периодически отмечаемые во всех группах головные боли, головокружения, иногда тошнота), так и рассеянные полушарные и проводниковые церебральные нарушения, такие как стволовые дисфункции, «мерцающие» пирамидные знаки, рефлексы орального автоматизма. Реоэнцефалографическое исследование (с 5-10-х суток) показало наличие волнообразных изменений артериального тонуса с явлениями дистонии и тенденцией к регуляторной межполушарной асимметрии. Эти изменения, наблюдавшиеся у 2/3 обследуемых независимо от групповой принадлежности, сопровождались выраженными в различной степени признаками затруднения венозного оттока из полости черепа.

Проводившаяся (в 2-й и 3-й группах) ЭСМ оказывала выраженное воздействие на рефлекторно-двигательные и частично неврозоподобные нарушения. Заметнее оно проявилось в группе с применением 20 электродов, по мнению авторов, из-за более

мощного и широкого действия на мышечную ткань. У лиц 2-й и 3-й групп был несколько выше фон настроения и самочувствия, реже встречались и менее интенсивными были трофические нарушения кожи, ногтей. Все указанные выше изменения в процессе восстановительного лечения исчезли в сроки от 2 до 4 месяцев [170].

Таким образом, полученные авторами данные свидетельствовали о том, что гипокинезия в форме длительного постельного режима вызывала у исходно здоровых людей, начиная с 5-7-х суток, постепенное развитие комплекса полиморфных изменений нервной системы в виде неврозоподобного и вегетодистонического синдромов, а также рефлекторно-двигательных и цереброваскулярных дисфункций. Интенсивность и быстрота развития нарушений определялась индивидуальными особенностями резистентности и реактивности центральной нервной системы, характерологическими чертами личности, наличием лечебно-профилактических мероприятий. Это позволило авторам сделать вывод, что 5-7-суточный постельный режим являлся предельно допустимым, а на дальнейших этапах требовался тщательный врачебный контроль и обязательное проведение профилактических мероприятий.

Е.А. Коваленко и соавт. (1975) изучали физическую работоспособность и кислородное обеспечение организма животных при физических нагрузках после длительной гипокинезии [62]. Считают, что одним из критериев адаптационных возможностей организма является его способность переносить предельные физические нагрузки. Физической нагрузкой служило плавание. Было обнаружено снижение устойчивости к максимальной физической нагрузке после гипокинезии и нарушение кислородного баланса организма (кислородный запрос удовлетворялся в основном не за счёт прироста потребления кислорода при нагрузке, а за счёт кислородного долга). В восстановительном периоде (до 60 суток) после длительной гипокинезии (100 суток) происходила постепенная, но не полная нормализация способности животных выполнять физическую нагрузку, а также показателей кислородного баланса организма. Для полной нормализации этих показателей у животных после 100-суточной гипокинезии требовалось

более 2 месяцев. Для оценки физической работоспособности животных на 60-й и 100-й день гипокинезии, а также в восстановительном периоде (30-е и 60-е сутки) проводили плавательную и статическую пробы (удержание на вертикальном шесте). Было установлено, что способность к динамической и статической нагрузкам у животных под влиянием гипокинезии резко снижалась, удлинение периода гипокинезии усугубляло возникшие нарушения и приводило к резкому снижению рабочего потенциала животных. По мнению авторов, существенный интерес представляло выяснение состояния кислородного баланса организма и его изменений у животных, перенесших гипокинезию. Эти данные могли способствовать в определённой мере выяснению причин, приводящих к снижению работоспособности организма после длительной гипокинезии при физической нагрузке (плавании без груза). Продолжительность плавания контрольных животных составляла 30 минут, а опытных – 15 минут. Прирост потребления кислорода у крыс при плавании на 60-й день гипокинезии составил 137,5% исходных величин, а у контрольных – 101%. О нарушении кислородного баланса у опытных крыс свидетельствовало увеличение кислородного долга на 202,2% и кислородного запроса на 82% по сравнению с контролем. При этом увеличение кислородного запроса покрывалось в основном за счёт кислородного долга, т.е. не во время работы, а после неё. Авторы делают вывод, что длительное пребывание животных в состоянии гипокинезии приводит к детренированности организма и ухудшению его кислородного обеспечения при физической нагрузке, снижению экономичности работы и ухудшению регуляции кислородного баланса организма при физической нагрузке. Авторы отмечают, что приведённые данные вполне соответствуют результатам, полученным с участием человека после длительного постельного режима, а также после нахождения его в камере малого объёма [62].

Н.М Хоничева и соавт. [154] исследовали изменения врождённых форм двигательного поведения при длительной гипокинезии.

В качестве экспериментального воздействия на крыс авторами была избрана гипокинезия по методике, разработанной в

лаборатории К. Гехта [154]. Воздействие такого рода являлось комплексным: собственно ограничение движения, достигаемое полужесткой фиксацией в тубах, включало и эмоциональный стресс и нарушение биологических ритмов вследствие постоянного чередования длительности обездвиживания.

Ранее было показано, что подобные многодневные функциональные воздействия вызывали у крыс ряд устойчивых патологических изменений, в частности, развитие гипертонии, являющейся одним из проявлений общевегетативных нарушений [154].

Предъявление определенных тест-раздражителей с последующим наблюдением в ответ на них целостных поведенческих актов представляет самостоятельный методический прием, особенно широко используемый в психофармакологических исследованиях.

При оценке изменений поведенческих реакций на биологически адекватные для крыс ситуационные тест-раздражители, предъявляемые на разных этапах гипокинезии, авторы исходили из того, что у животных в любой новой обстановке проявлялись две основные формы поведения: ориентировочно-исследовательская – в виде активных двигательных реакций и пассивно-оборонительная, связанная с торможением текущей деятельности.

Исследование было проведено на белых крысах-самцах в возрасте около четырех месяцев массой 150-200 г. Крысы были разделены на три подопытные группы, подвергавшиеся обездвиживанию в тубах от 4 до 24 часов ежедневно по стохастической схеме в течение соответственно 1, 3 и 6 недель, и две контрольные, содержащиеся в обычных условиях вивария.

Поведенческую активность животных исследовали в тесте «открытого поля», а второй тест состоял из трех последовательных проб по 5 минут (с интервалом 10 минут), в течение которых наблюдали за поведением крыс в специальной камере, используемой для выработки рефлекса избегания раздражения партнера [154]. Условия соответствовали принятой методике: нахождение крыс в закрытом отсеке сочеталось с одновременным раздражением партнера (в качестве «жертв» использовали специальную группу животных), выход в открытую часть камеры – с прекра-

щением раздражения (прекращение криков «жертвы»), В течение каждой пробы учитывали длительность нахождения в закрытой части камеры и число заходов туда, число и длительность циклов умывания и чесания и вертикальную активность в открытой части камеры.

Третий тест состоял в выработке пищедвигательной реакции на натуральный раздражитель – вид корма. Подсолнечное семя предъявляли в пинцете 10 секунд один раз в 1 минуту. Если в течение 30 минут удавалось выработать устойчивые реакции (подход, вставание на задние лапы, взятие и поедание), но после 15-20 таких реакций производили угашение, заменяя корм обманной приманкой (шелухой).

До начала гипокинезии всех животных подвергали однократному тестированию в «открытом поле». После гипокинетического воздействия испытание по всем тестам проводили за два дня: проба в «открытом поле» и камере с партнером – за один день до истечения 1, 3 и 6 недель гипокинезии (у трех групп соответственно), через несколько часов после изъятия животных из туб; пищевую пробу проводили на следующий день, не ранее чем через 1 час после последнего 20-часового обездвиживания. Контрольных животных подвергали аналогичной процедуре тестирования спустя 1 и 3 недели после однократной пробы в «открытом поле».

Авторы отмечали, что двигательное поведение интактных крыс в «открытом поле» и камере с партнером включало два различных компонента: ориентировочно-исследовательские реакции (горизонтальные и вертикальные перемещения, часто с принюхиванием) и груминговые реакции – умывание и чесание. Эта активность значительно варьировала у разных животных. Однако до начала гипокинезии усредненные количественные показатели в «открытом поле» у всех трех подопытных групп хорошо совпадали между собой и с контрольными. Наименее вариабельным показателем между группами была вертикальная активность, наиболее изменчивым – уровень дефекации. У животных, подвергнутых гипокинетическому воздействию, активность в «открытом поле» возрастала по сравнению с таковой в исходном фоне и тем более в контроле. Достоверно увеличились оба ком-

понента, но в определенной последовательности: после 1 и 3 недель гипокинезии увеличивалось число компонентов ориентировочно-исследовательского поведения (вертикальных подъемов), а после 6 недель – длительность груминга. В этот период число вертикальных перемещений относительно снижалось, хотя оставалось достоверно выше, чем в фоне [154].

Наиболее резкие формы двигательного возбуждения наблюдались после одной недели гипокинезии, когда вертикальные подъемы могли заканчиваться выпрыгиванием из «открытого поля». После 3-недельной гипокинезии таких реакций почти не было, однако была выражена тенденция к усилению горизонтальной активности – по общему числу пересеченных квадратов и по частоте выходов в центр площадки (оба показателя были достоверно выше, чем в 1-ю неделю гипокинезии и по сравнению с контролем).

Сходная направленность изменений двигательной активности была обнаружена авторами в ситуации с партнером, с тем отличием, что здесь наиболее достоверно менялось число горизонтальных перемещений из открытой части в закрытую, и наоборот

Еще более дифференцированным показателем оказалась динамика перемещений при повторных помещениях в ситуацию с партнером. У интактных крыс число перемещений постоянно снижалось от первой к третьей пробе – возрастали реакции типа застывания - затаивания. Это полностью сохранялось после 1-й недели гипокинезии, но существенно ослаблялось после 3-недельной гипокинезии. Таким образом, период 3-недельной гипокинезии характеризовался наибольшей устойчивостью двигательной активности ориентировочно-исследовательского типа.

Что касается специальной чувствительности к сигналам партнера, показателем которой служила общая длительность нахождения в закрытом отсеке камеры, то достоверных изменений между контрольными и подопытными группами не наблюдалось [154].

Основным показателем в пищевой пробе служила возможность получения устойчивых двигательно-пищевых реакций на предъявление корма. У контрольных крыс в подавляющем большинстве случаев таких реакций не отмечалось либо из-за полного

отсутствия реакций на корм, либо вследствие быстро развивающегося самопроизвольного угашения и перехода в дремоту.

После гипокинезии устойчивые двигательные пищевые реакции на предъявление корма удалось получить практически у всех животных. Однако каких-либо различий между подопытными группами по латентному периоду, длительности поедания и скорости угашения не обнаруживалось.

Авторы констатируют, что при длительной гипокинезии менялся тип поведенческой активности на комплекс биологически значимых раздражителей в пробах [154].

Наблюдаемые изменения поведенческих реакций (по показателям ориентировочно-исследовательской и пассивно-оборонительной реакций) на применяемые ситуационные тест-раздражители позволяли говорить об изменении функционального состояния животных в процессе гипокинезии.

Для крыс, не подвергавшихся гипокинетическому воздействию тест «открытого поля» и ситуация с партнером выявили относительно низкую активность в первых пробах и тенденцию к ее снижению при повторении испытаний (в «открытом поле» – даже при недельном интервале). У этих же животных была отмечена низкая пищевая активность в соответствующей пробе. Особенности поведения отражали высокую пассивно-оборонительную реакцию интактных крыс на обстановку тестирования в целом, что являлось естественным проявлением их «нормы» в обычных лабораторных условиях [154]. Снижение двигательной активности при повторном помещении в «открытое поле» рассматривается в литературе как временное усиление реакции «страха», как одна из фаз, предшествующая «привыканию» [154].

Общее нарастание активных двигательных компонентов и ослабление торможения при повторных пробах у гипокинезированных крыс в тех же ситуациях авторы рассматривали как снижение пассивно-оборонительного и усиление ориентировочно-исследовательского поведения. С этим согласовался факт облегчения двигательных-пищевых реакций у подопытных животных.

Перечисленные изменения поведения наиболее ярко выступали в первые 3 недели гипокинезии и представляли первую стадию гипокинетического стресса. Биологическая целесообразность таких

перестроек функционального состояния была очевидна: это мобилизация поиска, направленного на «выход» из неблагоприятной ситуации, что возможно лишь при устранении врожденных пассивно-оборонительных рефлексов. В условиях продолжающейся до 6 недель гипокинезии эта стадия сменялась другой – снижением ориентировочно-исследовательской активности.

Подобная смена функциональных состояний под действием хронического стресса описана у кошек [154, 155]. При систематическом предъявлении животным ситуации избегания болевого раздражения (после предварительной выработки рефлекса избегания в той же обстановке) сначала развивалось бурное двигательное возбуждение, направленное на «высвобождение» (стадия защиты), которое в дальнейшем сменялось длительной заторможенностью с рядом патологических проявлений (стадия депрессивного состояния).

Но у крыс во второй стадии происходило не просто снижение ориентировочно-исследовательской активности, а замещение ее другим видом деятельности – грумингом. Последний рассматривается в литературе как комплекс реакций, связанных с развитием защитного торможения в ответ на повышение общего уровня возбуждения [154]. Аналогичное усиление реакций умывания и чесания было обнаружено у «алкогольных» крыс при одновременном нарушении условнорефлекторных показателей [154, 155].

Таким образом, стадии хронического гипокинетического стресса у крыс авторы определили как стадии разных поведенческих ответов на действие одних и тех же биологически значимых раздражителей. Усиление «замещающей активности» делало состояние крыс, по-видимому, более благоприятным по сравнению с аналогичной стадией у кошек, однако и у них в этот период наблюдались признаки патологических сдвигов [154].

Как было показано Н.М. Хоничевой (1979), замедление и ухудшение выработки условного инструментального оборонительного рефлекса наблюдалось и после 1 и после 6 недель гипокинезии, в то время как 3-недельная гипокинезия вызывала у подопытных крыс ускорение выработки рефлекса по сравнению с контрольной группой.

Сопоставляя полученные результаты автор утверждает, что ухудшение выработки рефлексов может иметь место при совершенно различных сдвигах функционального состояния: при чрезмерно усиленном ориентировочно-исследовательском поведении (1-я неделя), в случае относительно слабого его проявления, но усиленном груминге (6-я неделя) [154].

В общем виде оборонительное поведение, а также характер двигательного поведения в «открытом поле» и в ситуации с партнером менялись более дифференцированно по сравнению с пищевым поведением. В последнем не только не обнаруживалось признаков его ухудшения в процессе гипокинезии, но на всех стадиях оно было лучше выраженным, чем в норме. Устойчивость пищевого поведения известна у крыс и для других невротизирующих ситуаций, в частности при «сшибках» в системе пищевого рефлекса [154].

Результаты наших исследований по изучению поведенческих реакций животных, подвергнутых длительной гипокинезии, в целом согласуются с данными, полученными Н.М. Хоничевой и соавт. (1979). Но учитывая индивидуальные особенности животных, некоторые различия в методике создания гипокинезии, выявленных периодах в динамике исследований нами были отмечены и некоторые расхождения. Например, нами было зафиксировано снижение ориентировочно-исследовательской активности и усиление пассивно-оборонительного поведения животных, особенно на 5-7 сутки от начала воздействия. Наблюдаемое нами в течение месяца гипокинезии уменьшение реакций груминга мы связываем с развитием защитного торможения в ответ на повышение общего уровня возбуждения.

Полученные результаты и имеющиеся разногласия позволяют говорить о неодинаковой информативности разных видов поведения как критериев функционального состояния высшей нервной деятельности животных.

3.3. Поведенческая активность животных, перенесших длительный эмоциональный стресс перенаселения (скученности)

Как указано выше, в последние годы распространен метод регистрации этограмм, позволяющий учитывать вероятность появления отдельных элементов (паттернов), образующих поведенческий континуум и последовательность их сменяемости, что открывает возможность объективно оценивать поведение. Поведение животных в новых, незнакомых ситуациях (открытое поле) носит вероятностный характер, т.е. появление в отдельные моменты времени определенных элементов поведения (актов и поз), их сменяемость не являются строго фиксированными. С другой стороны, поведенческая активность крыс в «открытом поле» не полностью хаотична и подчинена определенной стратегии, в силу чего характеризуется некоторой структурированностью. Для оценки общей степени упорядоченности процессов поведения как и в случае длительной гипокинезии и эмоционально-болевого стресса представлялось уместным использовать показатель энтропии, отнесенный к поведению.

Анализ литературных данных позволил констатировать, что не существует единого мнения относительно мотивов, определяющих поведение крыс в «открытом поле». В то время как одни авторы считают, что фактором, определяющим поведение является исследовательская мотивация, другие – главную роль отводят так называемой эмоциональной реактивности или эмоциональности, понимая под ней высокий уровень эмоционального напряжения негативного характера, возникающего у крыс при попадании в незнакомую ситуацию. Т.е., эмоциональность подразумевает повышенный уровень эмоциональной реактивности на новую незнакомую ситуацию. Фактор эмоциональности в «открытом поле» проявляется через локомоторную активность крыс, в то время как норки, вертикальные стойки и в ряде случаев груминг могут рассматриваться как видоспецифические проявления ориентировочно-исследовательской активности [1, 39, 94, 107].

Характер поведения зависит от доминирования того или иного фактора (исследовательской мотивации или эмоциональности) и связан с типологическими особенностями животных.

Одни и те же поведенческие акты (ЭПА) могут реализовываться при различных состояниях животного. Например, локомоция сочетающаяся с обнюхиванием, вертикальная стойка с переходом к обнюхиванию являются элементами исследовательского поведения грызунов. Если локомоция и вертикальная активность реализуется спонтанно без обнюхивания и с большей частотой, это может свидетельствовать о состоянии возбуждения животного, либо о явлении стереотипии.

Груминг может проявляться в качестве маркировки территории, что является элементом исследования, но также может служить показателем спокойного состояния животного, привыкшего к условиям «открытого поля».

Заглядывание в норки может быть компонентом исследовательского поведения, но также и показателем негативной эмоциональности, желания убежать.

Поведенческую активность животных, перенесших однемесячный стресс скученности, мы исследовали в тесте «открытое поле» через 6 часов, 1,2,3,5,7, 15 суток от начала стресса, а также в течение 15 суток и 1 месяца восстановительного периода.

Длительный эмоциональный стресс привел к модификации поведения крыс, которая касалась практически всех изученных параметров. Длительный эмоциональный стресс тормозил двигательные проявления поведения, связанные с ориентировочной реакцией, и усиливал вегетативный компонент такого поведения. У животных, перенесших 1 месячный эмоциональный стресс, вертикальная исследовательская активность была снижена на 54,3% ($p < 0,001$), горизонтальная активность была снижена на 50,3% ($p < 0,001$), число заглядываний в отверстия «открытого поля» было уменьшено на 25,1% ($p < 0,05$), количество стереотипных актов умывания было снижено на 23,3% ($p < 0,05$), а количество дефекаций достоверно было повышено в 4,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Приведенные выше результаты относятся к поведению крыс на периферии открытого поля. На центральную арену открытого поля животные данной стрессирован-

ной группы перемещались значительно меньше, о чем свидетельствовало количество пересеченных квадратов, которое на 56,9% ($p < 0,05$) было меньше контроля. Остальные элементарные поведенческие акты на центральной арене поля у животных данной группы не были зарегистрированы. Таким образом, одномесячное стрессорное воздействие приводило к заметному угнетению поведенческой активности животных. Поэтому представлялось весьма важным изучить динамику поведенческой активности животных в различные сроки от начала действия длительного эмоционального стресса, в восстановительном периоде после него.

Через 6 часов от начала ДЭС наблюдалось увеличение представленности локомоции, вертикальной исследовательской активности, заглядываний в отверстия, стереотипных актов умывания. В частности, количество пересеченных квадратов у данной группы животных на периферии превышало контроль на 9,1% ($p < 0,05$). В центре поля это количество было снижено на 37,7% ($p < 0,05$).

Через 1 и 2 суток от начала действия ДЭС горизонтальная двигательная активность животных была увеличена соответственно на 14,9% ($p < 0,05$) и 13,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Данный показатель на центральной арене открытого поля, наоборот, был уменьшен по сравнению с контролем соответственно на 34,4% ($p < 0,05$) и 36,1% ($p < 0,05$).

Через 5 и 7 суток от начала ДЭС намечалась тенденция к значительному уменьшению горизонтальной двигательной активности на периферии открытого поля соответственно на 22,7 ($p < 0,05$) и 63,3% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Через 3 суток от начала ДЭС данный показатель в центре открытого поля был на 68,9% ($p < 0,05$) ниже контроля, а через 5 и 7 суток от начала ДЭС исследуемые животные не появлялись в центре открытого поля.

Через 15 суток от начала ДЭС наблюдалось незначительное увеличение горизонтальной исследовательской активности по сравнению с 7 сутками от начала ДЭС, которое составило на периферии открытого поля 40,3% от контроля, а перемещений в центр поля у животных данной экспериментальной группы вообще не было зарегистрировано.

Таким образом, влияние высокого уровня эмоционального состояния стрессированных животных через 5, 7, 15 суток от на-

чала ДЭС значительно тормозило исследовательскую мотивацию и поэтому в целом затягивало естественную динамику развития и организации ориентировочно-исследовательского поведения, что приводило к меньшей выраженности его закономерной структурированности в соответствии с этапами ознакомления с новой ситуацией.

Вертикальная активность животных в тесте открытого поля имела ту же динамику, что и горизонтальная. Через 6, 24, 48 часов от начала ДЭС на периферии поля она превышала контроль соответственно на 22,4% ($p < 0,05$); 31,9% ($p < 0,05$) и 29,4% ($p < 0,05$). В центре поля данный показатель был снижен по сравнению с контролем соответственно на 66,7% ($p < 0,05$); 50,0% ($p < 0,05$).

Через 3, 5, 7, 15 суток от начала ДЭС наблюдалась тенденция к постепенному уменьшению вертикальной исследовательской активности стресс-сированных животных, которая достигала наименьшей величины к 7 суткам от начала ДЭС и составляла на периферии для данных групп соответственно меньше контроля на 13,8% ($p < 0,05$); 47,1% ($p < 0,05$); 63,6% ($p < 0,01$) и 60,6% ($p < 0,01$). Вертикальная исследовательская активность в центре открытого поля у данных групп животных вообще не была нами зарегистрирована.

Особого внимания заслуживает рассмотрение фазовых изменений в ходе длительного эмоционального стресса показателя спонтанной исследовательско-ориентировочной реакции (заглядывания в отверстия открытого поля) и стереотипных актов умывания (груминг). Количество заглядываний и стереотипных актов умывания возрастало через 6 часов от начала ДЭС по сравнению с контролем на периферии открытого поля на 45,5% ($p < 0,05$) и 3,1% соответственно, а в центре наблюдалось, наоборот, уменьшение данных показателей на 18,2% ($p < 0,05$) и 50,0% ($p < 0,05$) соответственно. Через 24 часа от начала ДЭС данные показатели несколько увеличивались по сравнению с предыдущим сроком от начала ДЭС и составляли на периферии соответственно на 67,4% ($p < 0,05$) и 6,3% больше, чем данные контроля, а в центре открытого поля эти показатели были меньше контрольных величин соответственно на 4,5% и 25,0% ($p < 0,05$). Через 2, 3, 5, 7 суток от начала ДЭС данные показатели по-

веденческой активности имели тенденцию к уменьшению, превышая контроль на периферии соответственно на 63,8% ($p < 0,01$); 17,4% ($p < 0,05$) (по числу заглядываний для 2 и 3 суток от начала ДЭС) и для этих же сроков в центре поля данный показатель был меньше контроля соответственно на 9,1% и 45,5% ($p < 0,05$). Количество заглядываний на периферии «открытого поля» через 5 и 7 суток от начала ДЭС было меньше контроля соответственно на 17,9% ($p < 0,05$) и 47,8% ($p < 0,05$), а в центре поля данный показатель вообще не был зарегистрирован.

Количество элементарных актов умывания на периферии открытого поля через 2 суток от начала ДЭС недостоверно превышало контроль, а в центре поля данный показатель был ниже контроля на 30,0% ($p < 0,05$).

Через 3, 5, 7 суток от начала ДЭС количество элементарных актов умывания постепенно уменьшалось, достигая минимума к 7 суткам от начала ДЭС и составляя меньше контроля соответственно на 6,2%; 21,9% ($p < 0,05$); 46,9% ($p < 0,05$) на периферии открытого поля. В центре поля количество актов умывания через 3 суток от начала ДЭС, а также через 5 и 7 суток от начала стресса нами не было зарегистрировано.

Число заглядываний и актов умывания на периферии открытого поля через 15 суток от начала ДЭС тоже оказалось сниженным соответственно на 35,3% ($p < 0,05$) и 40,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а в центре поля данные показатели не были зарегистрированы.

Уровень дефекации через 6 часов от начала ДЭС незначительно отличался от контроля, являясь ниже его на периферии на 16,7% ($p < 0,05$). В центре открытого поля обсуждаемый параметр не был зарегистрирован в данный срок от начала ДЭС. Характерным являлось значительное повышение числа дефекаций, происходящее через 5, 7, 15 суток от начала ДЭС, которое было зарегистрировано только на периферии открытого поля и превышало контроль соответственно на 50,0% ($p < 0,001$); 66,7% ($p < 0,001$) и 83,3% ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о том, что дефекация являлась компонентом стрессорной реакции и отражала эмоциональную реакцию страха и, по всей вероятности, не была связана с поведением по маркировке новой территории.

В эксперименте для сравнения с опытной группой использовали три контрольные группы животных, которые содержались в обычных клетках и росли параллельно ходу эксперимента. Первая контрольная группа соответствовала началу стресса, вторая – интактные животные, которые провели 1 месяц в обычных клетках, третья – интактные, которые провели 2 месяца в обычных клетках параллельно с ходом эксперимента. У данных контрольных групп животных фактор эмоциональности, возникающий при помещении их в условия открытого поля, интерферируя с исследовательской активностью, не тормозил ориентировочно-исследовательское поведение, оно даже немного повышалось от первой контрольной группы к третьей. У животных этих групп при сниженной оборонительной мотивации наблюдалась более высокая двигательная активность, увеличение вертикальной активности и числа выглядываний через отверстия открытого поля, а также незначительное уменьшение числа стереотипных актов умывания и дефекации.

Таким образом, одномесечный стресс скученности приводил к значительному снижению ориентировочно-исследовательской активности стрессированных животных, увеличению степени тревожности, при этом угасание двигательной активности происходило через 5, 7, 15 суток от начала ДЭС, являясь максимально выраженным на 7 сутки от начала ДЭС, когда отмечался «пик» стрессорной инволюции тимуса [94]. Кроме этого не наблюдалось перемещение животных вышеназванных групп в центр открытого поля, что являлось дополнительным косвенным свидетельством значительного стрессорного повреждения организма животных в данные сроки от начала ДЭС. Через 6, 24, 48, 72 часа от начала ДЭС наблюдалось некоторое увеличение ориентировочно-исследовательской активности в открытом поле, следовательно, эмоциональная реакция страха оказывалась наименее выраженной в эти периоды. Аналогичные результаты были получены нами при изучении поведенческой активности животных, перенесших длительную гипокинезию, т.е. характер эмоциональной активности животных был однотипным при их помещении в индивидуальные клетки-пеналы и в состояние скученности.

В восстановительном периоде в течение 15 суток после окончания одномесечного эмоционального стресса происходило частичное восстановление описанных поведенческих актов на периферии открытого поля, а именно: количество пересечений на 29,1% ($p < 0,05$) было меньше данных контроля, число вертикальных стоек – на 15,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия – на 12,6% ($p < 0,05$); число актов умывания – на 6,7% меньше контроля, количество дефекаций было на 60,0% ($p < 0,01$) больше данных контроля. В центре открытого поля данные показатели были достоверно меньше контроля при отсутствии дефекаций.

К 1 месяцу восстановительного периода после одномесечного эмоционального стресса наблюдалась нормализация поведения животных в тесте открытого поля и исследуемые показатели элементарных поведенческих актов недостоверно отличались от контрольных величин. Более слабая тенденция к восстановлению поведенческой активности в этот период отмечалась для центральной арены открытого поля, особенно это касалось числа пересеченных квадратов и элементарных актов умывания.

Депрессия поведенческой активности могла быть обусловлена стрессорной активацией ПОЛ в головном мозге животных, подвергнутых действию стресса скученности [94]. Известно, что важным механизмом депрессии поведения у стрессированных животных является стимуляция центральных β -адренорецепторов. При этом липопероксидация в нервной ткани считается ответственной за десенситизацию β -адренергических структур, которая лежит в основе восстановления поведенческой активности при адаптации к стрессу. Изменения ПОЛ головного мозга, связанные с поведенческими модификациями, являются лишь частными проявлениями системных взаимосвязанных модуляций свободнорадикального окисления липидов в органах стрессированных животных. Поведенческий статус является отражением общего состояния стрессированных животных. Этологические параметры можно считать интегральным критерием адаптации к ДЭС [96, 100, 112, 113, 117, 156].

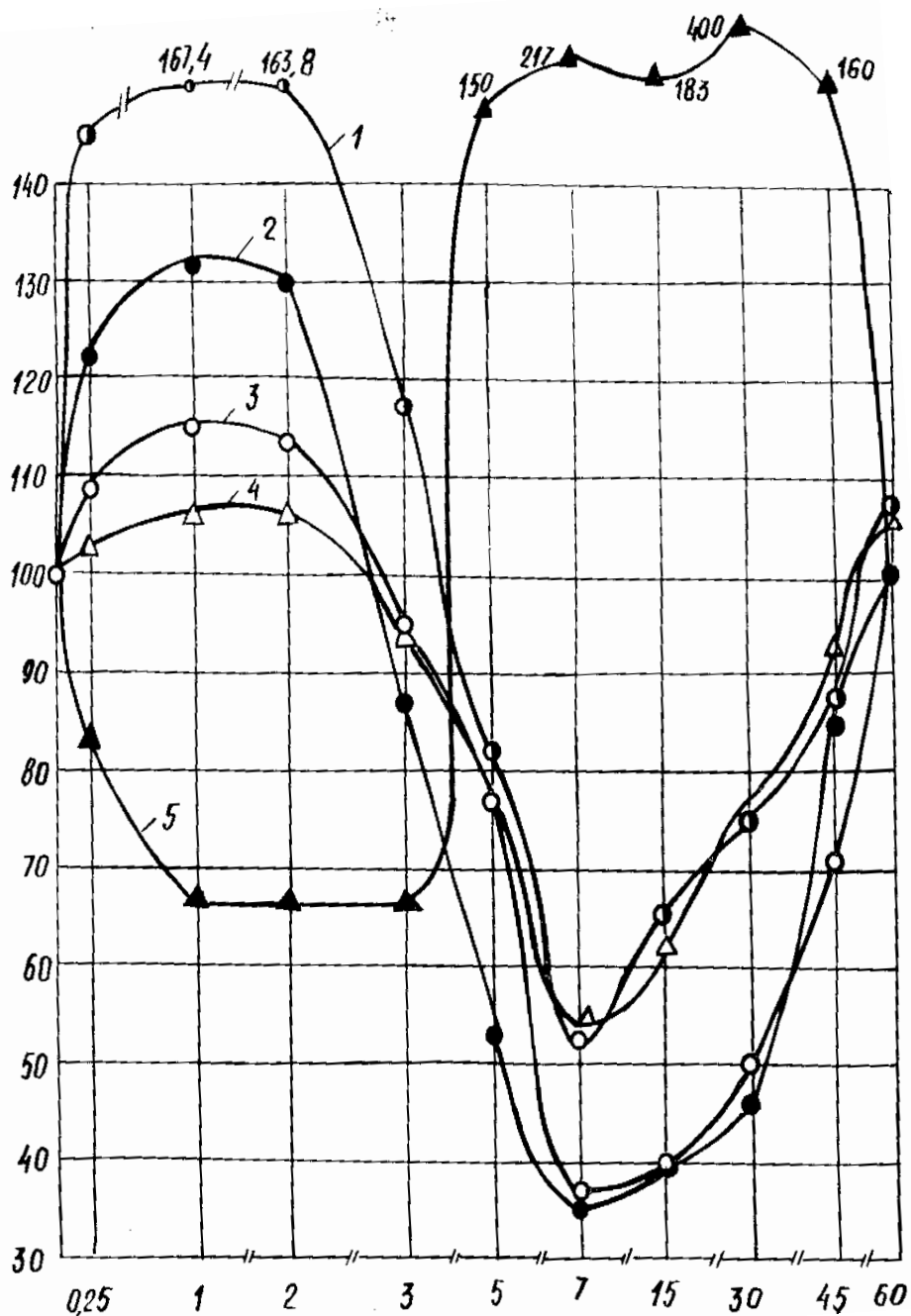


Рис.2.. Влияние ДЭС на поведенческую активность животных в тесте «открытого поля» (периферия): кривые 1 - заглядывания в отверстия; 2- вертикальные стойки; 3- пересечения; 4- груминг; 5-дефекация. По оси абсцисс - время от начала стрессорного воздействия в сутках, по оси ординат - поведенческая активность (в % от данных контроля, который принят за 100%)

Резюме по третьей главе

В данной главе представлены результаты исследования поведенческой активности животных в динамике длительного эмоционального стресса (гипокинезии и стресса скученности). В частности, была выявлена повышенная тревожность животных, перенесших острое и хроническое гипокинетическое стрессирование: по сравнению с контролем: горизонтальная двигательная активность была сниженной на периферии открытого поля после 3 и 7-суточной гипокинезии; число стереотипных актов умывания было выше у крыс, характеризующихся повышенной частотой выходов и стоек в центральных зонах открытого поля, а также увеличенным числом обследованных отверстий (числа заглядываний в отверстия экспериментальной площадки); были зафиксированы низкие значения времени, проведённого стрессированными животными в открытых рукавах лабиринта, уменьшение числа выглядываний из открытых и закрытых рукавов, количества свешиваний с рукавов. Одномесячный стресс скученности также приводил к значительному снижению ориентировочно-исследовательской активности животных, увеличению степени тревожности, при этом угасание двигательной активности происходило через 5, 7, 15 суток от начала ДЭС, являясь максимально выраженным на 7 сутки от начала ДЭС.

Вероятно, такое поведение было обусловлено страхом, который животные испытывали после острого стресса, а также снижением ориентировочно-исследовательской активности в результате действия хронического стресса. Подобная структура поведения отражала конфликт проявлений ориентировочно-исследовательской активности, с одной стороны, и страха – с другой, сохраняясь на протяжении всех сроков стрессирования. В динамике длительного эмоционального стресса при тестировании животных неоднократно была зафиксирована форма пассивного поведения «фризинг» (замирание), являющаяся своеобразным поведенческим проявлением страха.

Уровень тревожно-фобических состояний у экспериментальных животных, подвергнутых острому и хроническому гипокинетическому стрессу, достоверно превышал контрольные данные, а через 30 суток восстановления после одного месяца гипокинезии достоверно не отличался от контроля.

Наибольшее уменьшение ориентировочно-исследовательской активности животных по сравнению с контролем было отмечено в период с 7-15 суток от начала хронического стресса, причем в общем рисунке поведенческих проявлений преобладали пассивные компоненты психоэмоциональных реакций (двигательная заторможенность, чесание, длительное сидение и др.).

Длительный эмоциональный стресс послужил поводом для появления у животных элементов депрессивного состояния, выражающихся в апатии, замирании, затаивании, отсутствии выраженной реакции на смену освещенности, приближение руки экспериментатора, увеличении латентных периодов выхода из «домика», спуска с высоты, выхода из центра открытого поля, о чём свидетельствовало достоверное увеличение индекса депрессивности по сравнению с контролем. Причиной подобных состояний может являться ослабление механизмов адаптационной защиты организма и проявление напряжения в системах, поддерживающих и регулирующих гомеостатический баланс.

В целом хронический эмоциональный стресс придавал определенную однообразность, структурированность поведению животных, в их поведенческом континууме доминировали тормозные процессы, дестабилизирующие проявления психических процессов. Например, у животных в структуре плавательного поведения наблюдались довольно длительные периоды иммобилизации, они чаще совершали слабые гребки задними конечностями, т. е. переходили к пассивному плаванию с отчетливым ограничением времени активных плавательных движений. В восстановительном периоде (15 и 30 суток) после хронического стресса возрастала активность животных, это проявлялось увеличением доли активного и сокращении времени пассивного плавания, а также в повышении числа попыток выбраться из сосуда.

Кроме того, в результате одномесячного длительного эмоционального стресса было выявлено достоверное замедление вы-

работки и уменьшение степени сохранения условного рефлекса активного избегания по сравнению с контролем. При этом наблюдался фазный характер в выработке и сохранении условного рефлекса: через 6 часов от начала ДЭС – активация, постепенно нарастающая и сохраняющаяся на одинаковом уровне через 1, 2, 3 суток от начала стресса, сменяющаяся замедлением в выработке и уменьшении степени сохранения условного рефлекса на 5, 7 и особенно 15 сутки от начала ДЭС.

В течение месяца восстановительного периода после хронического эмоционального стресса наблюдалась нормализация исследованных параметров поведенческой активности животных и степени выработки условного рефлекса.

Таким образом, характер эмоциональной активности животных был во многом сходен в динамике гипокинезии, при их помещении в индивидуальные клетки-пеналы, и в состоянии стресса перенаселения (скученности).

Глава 4. Влияние предварительного введения препарата церулоплазмина на поведенческий статус животных, перенесших острый и хронический эмоциональный стрессы

4.1. Влияние предварительного введения препарата церулоплазмина на поведенческую активность животных, перенесших эмоционально-болевого стресс

Проведённые нами исследования показали, что ЭБС оказывает существенное влияние на ряд этологических параметров животных: уменьшается ориентировочно - исследовательская активность, снижаются элементы поискового поведения, повышается уровень ТФС, а также индекс депрессивности. В связи с этим возникла необходимость провести коррекцию поведенческой активности животных с помощью предварительного введения церулоплазмина (ЦП), препарата, обладающего антиоксидантной активностью. Церулоплазмин (НПО «Иммунопрепарат», г. Уфа) вводили внутривентриально из расчёта 3 мг на 100 г массы тела за три часа до опыта [88]. Результаты представлены в таблицах 12-16.

Таблица 12

Поведенческая активность животных, перенесших эмоционально-болевой стресс, в тесте открытое поле (на периферии) на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки/показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Грумминг	Дефекация
1	2	3	4	5	6
Контроль	47,4±5,2	13,4±1,2	2,9±0,5	3,7±0,7	1,6±0,3
Контроль + ЦП	59,8±4,1	16,3±1,6	3,5±0,6	4,1±0,6	1,3±0,3
ЭБС 1 час	24,1±2,1	4,4±0,5	0,8±0,2	2,7±0,4	2,9±0,5
ЭБС 1 час + ЦП	33,7±2,1	6,8±0,6	2,1±0,2	3,0±0,4	1,5±0,4
P ₁	<0,001	<0,001	-	-	-
P ₂	<0,01	<0,01	<0,001	-	<0,05
ЭБС 6 час.	22,2±3,1	4,4±0,7	0,8±0,3	2,8±0,4	3,0±0,1
ЭБС 6 час. + ЦП	30,1±2,1	6,2±0,6	2,1±0,1	3,0±0,3	2,6±0,2
P ₁	<0,001	<0,001	-	-	<0,001
P ₂	<0,05	<0,05	<0,01	-	<0,05
ЭБС 6 час.+1сут.	25,3±1,8	5,3±0,3	1,1±0,1	2,9±0,3	2,7±0,4
ЭБС 6 час.+1сут. + ЦП	40,2±2,2	6,2±0,3	2,4±0,2	3,0±0,3	1,5±0,3
P ₁	<0,001	<0,001	-	-	-
P ₂	<0,001	<0,05	<0,001	-	<0,05

Окончание таблицы 12

1	2	3	4	5	6
ЭБС 6 час.+ 2сут.	27,8±1,6	5,5±0,4	1,5±0,1	3,1±0,3	2,5±0,5
ЭБС 6 час.+ 2сут. + ЦП	44,1±2,5	6,9±0,6	2,5±0,3	3,3±0,3	1,0±0,2
P ₁	<0,001	<0,001	-	-	-
P ₂	<0,001	<0,05	<0,001	-	<0,01
ЭБС 6 час.+ 5 сут.	46,3±5,0	13,2±1,3	2,8±0,4	3,5±0,5	1,5±0,3
ЭБС 6 час.+ 5 сут. + ЦП	65,5±4,4	18,2±1,6	4,9±0,7	5,8±0,8	0,5±0,1
P ₁	-	-	-	-	<0,01
P ₂	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01	<0,05

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: p₁- (ЭБС+ЦП– контроль +ЦП); p₂ – (ЭБС + ЦП – ЭБС).

Таблица 13

Поведенческая активность животных, перенесших эмоционально-болевой стресс, в тесте открытое поле (в центре) на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки/показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Груминг	Дефекация
1	2	3	4	5	6
Контроль	5,1±0,3	2,2±0,2	1,1±0,4	2,3±0,2	-
Контроль + ЦП	5,6±0,6	2,4±0,5	1,3±0,1	2,3±0,2	-
ЭБС 1 час	-	-	-	-	-
ЭБС 1 час + ЦП	1,7±0,2	1,0±0,1	1,0±0,1	1,2±0,1	-
P ₁	<0,001	<0,05	-	<0,001	-
P ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
ЭБС 6 час.	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час. + ЦП	-	-	-	-	-
P ₁	-	-	-	-	-
P ₂	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.+ 1сут.	2,9±0,2	1,9±0,1	1,4±0,2	1,0±0,1	-
ЭБС 6 час.+ 1сут. + ЦП	3,3±0,3	3,2±0,3	2,5±0,2	1,3±0,3	-
P ₁	<0,001	-	<0,01	<0,01	-
P ₂	-	<0,001	<0,05	-	-
ЭБС 6 час.+ 2сут.	3,2±0,1	1,6±0,3	2,0±0,1	1,0±0,1	1,3±0,2
ЭБС 6 час.+ 2сут. + ЦП	5,4±0,3	2,5±0,3	2,7±0,3	1,4±0,1	1,0±0,1
P ₁	-	-	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	-

Окончание таблицы 13

1	2	3	4	5	6
ЭБС 6 час.+ 5 сут.	5,0±0,4	2,1±0,2	1,0±0,3	2,2±0,2	-
ЭБС 6 час.+ 5 сут. + ЦП	6,4±0,3	2,9±0,2	2,3±0,1	2,5±0,3	-
P ₁	-	-	<0,01	-	-
P ₂	<0,05	<0,05	<0,001	-	-

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: p₁- (ЭБС + ЦП– контроль +ЦП); p₂ – (ЭБС + ЦП – ЭБС).

Как следует из данных таблицы 12, после 1-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии «открытого поля» количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 28,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 50,7% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 18,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата (фоном) на 27,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 6,3%.

После 1-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 43,6% ($p < 0,001$); число стоек уменьшилось на 58,3% ($p < 0,001$); актов умывания – на 26,8%; количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 40,0% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 15,4%.

После 1-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличилось на 54,5% ($p < 0,01$); число стоек – на 31,8% ($p < 0,01$); актов умывания – на 11,1%; количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с крысами после 1-часового ЭБС в 2,6 раза ($p < 0,001$), а количество дефекаций уменьшилось на 48,3% ($p < 0,05$).

После 6- часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 36,5% ($p < 0,01$); число стоек – на 53,7% ($p < 0,001$); актов умывания – на 18,9%; количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 27,6%, а количество дефекаций увеличилось на 62,5% ($p < 0,001$) (табл. 12).

После 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 49,7% ($p < 0,001$); число стоек уменьшилось на 61,9% ($p < 0,001$); актов умывания – на 26,8%; количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 40,0%, а количество дефекаций увеличилось в два раза ($p < 0,001$).

После 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличи-

лось на 35,6% ($p < 0,05$); число стоек – на 40,9% ($p < 0,05$); актов умыывания – на 7,1%; количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с крысами после 6-часового ЭБС – в 2,6 раза ($p < 0,01$), а количество дефекаций уменьшилось на 13,3% ($p < 0,05$).

Через 1 сутки восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 15,2%; число стоек – на 53,7% ($p < 0,001$); стереотипных актов умыывания – на 18,9%; количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 17,2% ($p < 0,01$), а количество дефекаций уменьшилось на 6,3% (табл. 12).

Через 1 сутки восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 32,8% ($p < 0,001$); число стоек уменьшилось на 61,9% ($p < 0,001$); актов умыывания – на 26,8% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 31,4% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 15,4% ($p < 0,05$).

Через 1 сутки восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличилось на 58,9% ($p < 0,001$); число стоек – на 16,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия увеличилось в 2,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с крысами, перенесшими 6-часовой ЭБС спустя одни сутки после него, а количество дефекаций уменьшилось на 44,4% ($p < 0,05$).

Через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 7,0%; число стоек – на 48,5% ($p < 0,001$); актов умыывания – на 10,8%; количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 13,8% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 37,5% ($p < 0,05$) (табл. 12).

Через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений уменьшилось на 26,3% ($p < 0,001$); число стоек уменьшилось на 57,7% ($p < 0,001$); актов умыывания – на 19,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия умень-

шилось по сравнению с контролем + ЦП на 28,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 23,1% ($p < 0,05$).

Через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличилось на 58,6% ($p < 0,001$); число стоек – на 25,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия увеличилось на 66,7% ($p < 0,001$) по сравнению с крысами, перенесшими 6-часовой ЭБС спустя двое суток после него, а количество дефекаций уменьшилось на 60,0% ($p < 0,01$).

Через 5 суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличилось на 38,2% ($p < 0,05$); число стоек – на 35,8% ($p < 0,05$); актов умыывания – на 56,8% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем без препарата на 68,9% ($p < 0,001$), а количество дефекаций уменьшилось на 68,8% ($p < 0,01$) (табл. 12).

Через 5 суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличилось на 9,5%; число стоек увеличилось на 11,7%; число стереотипных актов умыывания увеличилось на 41,5% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем + ЦП на 40,0% ($p < 0,01$), а количество дефекаций уменьшилось на 61,5% ($p < 0,01$).

Через 5 суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, на периферии поля количество пересечений увеличилось на 41,5% ($p < 0,05$); число стоек – на 37,9% ($p < 0,05$); актов умыывания – на 65,7% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия увеличилось на 75,0% ($p < 0,01$) по сравнению с крысами после 5 суток восстановления на фоне 6-часового ЭБС, а количество дефекаций уменьшилось на 66,7% ($p < 0,05$) (табл. 12).

Показатели поведенческой активности животных в центре открытого поля, перенесших ЭБС на фоне введения препарата ЦП, представлены в таблице 13. Как следует из данных таблицы 13, после 1-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений уменьшилось на 66,7% ($p < 0,001$); число стоек – на 54,5% ($p < 0,001$); актов умы-

вания – на 47,8% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 9,1%.

После 1-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений уменьшилось на 69,6% ($p < 0,001$); число стоек уменьшилось на 58,3% ($p < 0,05$); актов умывания – на 47,8% ($p < 0,001$); количество заглядываний в отверстия уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 23,1% ($p < 0,05$).

Следует указать, что в центре открытого поля крысы после 1 и 6-часового ЭБС не появлялись.

После 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля активность не была обнаружена.

Через 1 сутки восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений уменьшилось на 35,3% ($p < 0,01$); число стоек увеличилось на 45,5% ($p < 0,05$); актов умывания – уменьшилось на 43,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем без препарата в 2,3 раза ($p < 0,001$) (табл. 13).

Через 1 сутки восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений уменьшилось на 41,1% ($p < 0,001$); число стоек увеличилось на 33,3% ($p < 0,05$); актов умывания – уменьшилось на 43,5% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем + ЦП на 92,3% ($p < 0,001$).

Через 1 сутки восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений увеличилось на 13,8%; число стоек – на 68,4% ($p < 0,001$); актов умывания – на 30,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия увеличилось на 78,6% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами, перенесшими 6-часовой ЭБС спустя одни сутки после него.

Через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений увеличилось на 5,9%; число стоек – на 13,6%; число актов умывания уменьшилось на 39,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем без препарата в 2,5 раза ($p < 0,001$) (табл. 13).

Через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений недостоверно уменьшилось; число стоек увеличилось на 4,2%; число актов умывания уменьшилось на 39,1% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем + ЦП в 2,1 раза ($p < 0,001$).

Через двое суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений увеличилось на 68,8% ($p < 0,001$); число стоек – на 56,3% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 40,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия увеличилось на 35,0% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами, перенесшими 6-часовой ЭБС спустя двое суток после него, а количество дефекаций уменьшилось на 23,1% ($p < 0,05$).

Через 5 суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений увеличилось на 25,5% ($p < 0,05$); число стоек – на 31,8% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 8,7%; количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем без препарата в 2,1 раза ($p < 0,001$).

Через 5 суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 14,3% ($p < 0,05$); число стоек увеличилось на 20,8% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 8,7%; количество заглядываний в отверстия увеличилось по сравнению с контролем + ЦП на 76,9% ($p < 0,01$) (табл. 13).

Через 5 суток восстановления после 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён ЦП, в центре поля количество пересечений увеличилось на 28,0% ($p < 0,05$); число стоек – на 38,1% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания увеличилось на 13,6%; количество заглядываний в отверстия увеличилось в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с ЭБС 6 час.+ 5 сут. восстановления.

Предварительное введение крысам церулоплазмина видоизменило поведенческую активность животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта следующим образом (табл. 14).

Таблица 14

Влияние острого эмоционально-болевого стресса на поведенческую активность животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки/показатели	1	2		3	4	5	
		открытые	закрытые			открытые	закрытые
1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль	3,8±0,4	76,5±5,4	58,5±4,2	83,6±5,5	5,4±0,6	10,5±0,9	9,9±1,4
Контроль + ЦП	3,7±0,6	80,1±2,2	55,2±1,6	88,1±2,1	5,8±0,9	12,7±0,9	9,5±0,8
ЭБС 1 час	3,6±0,5	31,9±2,9	80,4±4,6	58,4±2,7	3,6±0,5	2,1±0,3	2,6±0,2
ЭБС 1 час + ЦП	3,5±0,6	48,3±1,7	64,4±1,9	73,2±1,5	4,0±0,4	3,5±0,2	2,4±0,5
P ₁	-	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
P ₂	-	<0,001	<0,01	<0,001	-	<0,01	-
ЭБС 6 час.	4,2±0,4	23,0±2,3	90,7±8,5	54,2±4,1	2,5±0,2	1,8±0,3	2,2±0,4
ЭБС 6 час.+ ЦП	4,0±0,6	34,2±1,9	73,1±2,1	69,6±1,9	2,7±0,2	3,0±0,2	2,0±0,6
P ₁	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
P ₂	-	<0,01	<0,05	<0,01	-	<0,01	-
ЭБС 6 час.+1 сут.	2,5±0,2	45,2±4,7	73,2±4,2	74,6±6,1	3,0±0,3	2,8±0,3	1,0±0,3
ЭБС 6 час.+1 сут.+ЦП	2,4±0,5	57,6±1,9	59,2±1,8	89,3±1,7	4,3±0,2	4,0±0,3	0,9±0,2
P ₁	-	<0,001	-	-	-	<0,001	<0,001
P ₂	-	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	-

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8
ЭБС 6 час.+2 сут.	2,4±0,3	49,4±3,3	70,4±4,9	75,7±4,8	3,2±0,3	4,1±0,1	-
ЭБС 6 час.+ 2 сут.+ЦП	2,2±0,3	63,1±1,8	53,7±2,2	90,2±1,9	4,5±0,2	5,3±0,6	-
P ₁		<0,001	-	-	-	<0,001	
P ₂	<0,05-	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	
ЭБС 6 час.+5 сут.	3,8±0,4	75,6±4,9	57,8±4,6	82,9±5,7	5,4±0,6	10,1±0,8	9,8±1,3
ЭБС 6 час.+ 5 сут.+ЦП	3,3±0,2	83,9±3,5	49,4±1,8	92,0±2,9	6,0±0,8	11,5±1,4	7,5±0,3
P ₁	-	-	<0,05	-	-	-	<0,05
P ₂	-	-	<0,05	<0,001	-	-	<0,05

Продолжение таблицы 14

Сроки/показатели	6		7		8		9
	открытые	закрытые	открытые	закрытые	открытые	закрытые	
1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль	8,5±0,9	8,3±0,7	7,1±0,9	5,1±0,6	2,7±0,4	1,5±0,2	45,0±3,3
Контроль +ЦП	9,0±0,6	8,4±0,8	7,5±0,8	5,3±0,7	2,8±0,4	1,5±0,2	47,1±1,7
ЭБС 1 час	3,0±0,3	2,5±0,2	2,2±0,1	2,4±0,2	2,2±0,1	3,0±0,1	67,7±3,8
ЭБС 1 час + ЦП	3,1±0,5	2,6±0,3	2,4±0,3	2,5±0,2	2,1±0,3	3,0±0,4	68,3±1,8
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,01	<0,001
P ₂	-	-	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.	3,4±0,3	2,6±0,3	2,4±0,4	2,6±0,3	2,2±0,3	3,2±0,5	66,3±3,8
ЭБС 6 час.+ ЦП	4,7±0,6	2,7±0,3	3,6±0,3	2,7±0,3	2,2±0,2	3,4±0,6	69,2±2,1
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,05	<0,001
P ₂	<0,05	-	<0,05	-	-	-	-
ЭБС 6 час.+1 сут.	5,0±0,3	2,0±0,3	-	1,0±0,4	1,3±0,3	0,8±0,4	61,6±4,6
ЭБС 6 час.+1 сут.+ЦП	5,2±0,6	2,2±0,2	1,8±0,3	1,1±0,1	1,4±0,3	0,9±0,2	63,8±1,7
P ₁	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001
P ₂	-	-	<0,001	-	-	-	-

Окончание таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8
ЭБС 6 час.+2 сут.	0,8±0,3	2,0±0,4	0,4±0,2	0,4±0,2	0,2±0,1	1,8±0,3	60,2±3,7
ЭБС 6 час.+2 сут.+ЦП	1,9±0,2	2,1±0,3	0,6±0,2	0,5±0,2	0,3±0,1	1,9±0,3	63,8±1,9
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001
P ₂	<0,01	-	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.+5 сут.	8,5±0,7	8,2±0,8	7,0±0,9	5,1±0,6	2,6±0,3	1,5±0,2	44,4±3,2
ЭБС 6 час.+5 сут.+ЦП	9,6±0,8	8,0±0,7	8,8±0,7	5,6±0,4	3,2±0,2	1,4±0,1	50,3±4,2
P ₁	-	-	-	-	-	-	-
P ₂	-	-	<0,05	-	<0,05	-	-

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: p₁- (ЭБС + ЦП– контроль +ЦП); p₂ – (ЭБС + ЦП – ЭБС). Цифрами обозначены следующие показатели: 1-латентный период ухода из центра (с); 2-время в рукавах (с); 3- общее время движений (с); 4- количество пересечений центральной площадки; 5- число заходов в рукава; 6- число свешиваний с рукавов; 7- количество стоек в рукавах; 8-количество умываний в рукавах; 9- время, проведенное на центральной площадке (с)

После 1-часового ЭБС на фоне предварительного введения ЦП латентный период (ЛП) ухода из центра у крыс уменьшился на 7,9%; время, проведённое в открытых рукавах (ОР) лабиринта сократилось на 36,9% ($p < 0,05$), а в закрытых – увеличилось на 10,1% ($p < 0,05$); общее время движений (ОВД) сократилось на 12,4% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 25,9% ($p < 0,05$); число заходов в ОР уменьшилось на 66,7% ($p < 0,05$), а в закрытые – на 75,8% ($p < 0,05$); число свешиваний с ОР сократилось на 63,5% ($p < 0,05$), а с закрытых – на 68,7% ($p < 0,05$); количество стоек в ОР уменьшилось на 66,2% ($p < 0,05$), а в закрытых – на 51,0% ($p < 0,05$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 22,2% ($p < 0,05$), а закрытых – возросло в два раза ($p < 0,001$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 51,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата.

После 1-часового ЭБС на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс недостоверно уменьшился; время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 39,7% ($p < 0,001$), а в закрытых – увеличилось на 16,7 % ($p < 0,001$); ОВД сократилось на 16,9% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 31,1% ($p < 0,05$); число заходов в ОР уменьшилось на 72,4% ($p < 0,001$), а в закрытые – на 77,7% ($p < 0,001$); число свешиваний с ОР сократилось на 65,6% ($p < 0,001$), а с закрытых – на 69,1% ($p < 0,001$); количество стоек в ОР уменьшилось на 68,0% ($p < 0,001$), а в закрытых – на 52,8% ($p < 0,001$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 25,0%, а закрытых – возросло в два раза ($p < 0,001$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 45,0% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем + ЦП (табл. 14).

После 1-часового ЭБС на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс недостоверно уменьшился; время, проведённое в ОР лабиринта увеличилось на 51,4% ($p < 0,001$), а в закрытых – уменьшилось на 19,9% ($p < 0,05$); ОВД увеличилось на 25,3% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки увеличилось на 11,1%; число заходов в ОР увеличилось на 66,7% ($p < 0,01$), а в закрытые – уменьшилось на 7,7%; число свешиваний с ОР и ЗР недостоверно увеличилось;

количество стоек в ОР увеличилось на 9,1%, а в закрытых – на 4,2%; количество умываний в ОР лабиринта недостоверно уменьшилось, а в закрытых – не изменилось; время, проведённое на центральной площадке не отличалось по сравнению с животными после 1-часового ЭБС.

После 6-часового ЭБС на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс недостоверно увеличился; время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 55,3% ($p < 0,05$), а в закрытых – увеличилось на 24,9% ($p < 0,05$); ОВД сократилось на 16,7% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 50,0% ($p < 0,05$); число заходов в ОР уменьшилось на 71,4% ($p < 0,01$), а в закрытые – на 79,8% ($p < 0,01$); число свешиваний с ОР сократилось на 44,7% ($p < 0,05$), а с закрытых – на 67,5% ($p < 0,05$); количество стоек в ОР уменьшилось на 49,3% ($p < 0,05$), а в закрытых – на 47,1% ($p < 0,05$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 18,5%, а закрытых – увеличилось в 2,2 раза ($p < 0,001$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 53,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата (табл. 14).

После 6-часового ЭБС на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс увеличился на 8,1%; время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 57,3% ($p < 0,001$), а в закрытых – увеличилось на 32,4% ($p < 0,001$); ОВД сократилось на 20,9% ($p < 0,001$); количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 53,4% ($p < 0,01$); число заходов в ОР уменьшилось на 76,4% ($p < 0,001$), а в закрытые – на 78,9% ($p < 0,001$); число свешиваний с ОР сократилось на 47,8% ($p < 0,001$), а с закрытых – на 67,9% ($p < 0,001$); количество стоек в ОР уменьшилось на 52,0% ($p < 0,001$), а в закрытых – на 49,1% ($p < 0,001$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 21,4% ($p < 0,05$), а закрытых – увеличилось в 2,2 раза ($p < 0,001$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 46,9% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем + ЦП.

После 6-часового ЭБС на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс недостоверно уменьшился; время, проведённое в ОР лабиринта увеличилось на 48,7% ($p < 0,01$), а в закрытых – уменьшилось на 19,4% ($p < 0,05$);

ОВД увеличилось на 28,4% ($p < 0,01$); количество пересечений центральной площадки увеличилось на 8,0%; число заходов в ОР увеличилось на 66,7% ($p < 0,01$), а в закрытые уменьшилось на 9,1%; число свешиваний с ОР увеличилось на 38,2% ($p < 0,01$); количество стоек в ОР увеличилось на 50,0% ($p < 0,05$); количество умываний в ОР лабиринте не изменилось, а закрытых – увеличилось на 6,3%; время, проведённое на центральной площадке, недостоверно увеличилось по сравнению с животными после 6-часового ЭБС.

После 6-часового ЭБС и 1 суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 36,8% ($p < 0,05$); время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 24,7% ($p < 0,05$); ОВД увеличилось на 6,8%; количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 20,4% ($p < 0,05$); число заходов в ОР уменьшилось на 61,9% ($p < 0,01$), а в закрытые – на 90,9% ($p < 0,01$); число свешиваний с ОР сократилось на 38,8% ($p < 0,05$), а с закрытых – на 73,5% ($p < 0,05$); количество стоек в ОР уменьшилось на 74,6% ($p < 0,05$), а в закрытых – на 78,4% ($p < 0,05$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 48,1% ($p < 0,05$), а закрытых – уменьшилось на 42,0% ($p < 0,05$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 41,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата (табл. 14).

После 6-часового ЭБС и 1 суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 35,1% ($p < 0,001$); время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 28,1% ($p < 0,001$), а в закрытых – недостоверно увеличилось; количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 25,9% ($p < 0,05$); число заходов в ОР уменьшилось на 68,5% ($p < 0,001$), а в закрытые – на 90,5% ($p < 0,001$); число свешиваний с ОР сократилось на 42,2% ($p < 0,01$), а с закрытых – на 73,8% ($p < 0,001$); количество стоек в ОР уменьшилось на 76,0% ($p < 0,001$), а в закрытых – на 79,2% ($p < 0,001$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 50,0% ($p < 0,01$), а закрытых – уменьшилось на 42,0% ($p < 0,05$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 35,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем + ЦП.

После 6-часового ЭБС и 1 суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс недостоверно уменьшился; время, проведённое в ОР лабиринта увеличилось на 27,4% ($p < 0,05$), а в закрытых – уменьшилось на 19,1% ($p < 0,01$); ОВД увеличилось на 19,7% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки увеличилось на 43,3% ($p < 0,01$); число заходов в ОР увеличилось на 42,9% ($p < 0,01$), а в закрытые уменьшилось на 10,0% ($p < 0,05$); число свешиваний с ОР недостоверно увеличилось, а с закрытых – увеличилось на 10,0% ($p < 0,05$); количество стоек в ЗР увеличилось на 10,0% ($p < 0,05$); количество умываний в ОР и ЗР лабиринта недостоверно увеличилось по сравнению с животными после 6-часового ЭБС и суток восстановления после него.

После 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 42,1% ($p < 0,05$); время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 17,5% ($p < 0,05$), а в закрытых – уменьшилось на 8,2%; ОВД увеличилось на 7,9%; количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 16,7% ($p < 0,05$); число заходов в ОР уменьшилось на 49,5% ($p < 0,01$); число свешиваний с ОР сократилось на 77,6% ($p < 0,01$), а с закрытых – на 74,7% ($p < 0,05$); количество стоек в ОР уменьшилось на 91,5% ($p < 0,01$), а в закрытых – на 91,2% ($p < 0,01$); количество умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 90,7% ($p < 0,01$), а закрытых – увеличилось на 26,7% ($p < 0,05$); время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 41,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата (табл. 14).

После 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 40,5% ($p < 0,05$); время, проведённое в ОР лабиринта сократилось на 21,2% ($p < 0,001$), а в закрытых – недостоверно уменьшилось; количество пересечений центральной площадки уменьшилось на 22,4% ($p < 0,05$) число заходов в ОР уменьшилось на 58,3% ($p < 0,01$); число свешиваний с ОР сократилось на 78,9% ($p < 0,001$), а с закрытых – на 75,0% ($p < 0,001$); количество стоек в открытых рукавах уменьшилось на 92,0% ($p < 0,001$), а в закрытых – на 91,5% ($p < 0,001$); количество

умываний в ОР лабиринта уменьшилось на 91,1% ($p < 0,001$), а закрытых – увеличилось на 26,7% ($p < 0,05$) время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 35,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем + ЦП.

После 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 8,3%; время, проведённое в ОР лабиринта увеличилось на 27,7% ($p < 0,01$), а в закрытых – уменьшилось на 23,7% ($p < 0,01$); ОВД увеличилось на 19,2% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки увеличилось на 40,6% ($p < 0,01$); число заходов в ОР увеличилось на 29,3% ($p < 0,05$); число свешиваний с ОР увеличилось в 2,4 раза ($p < 0,001$), а с закрытых – недостоверно увеличилось; количество стоек в ОР увеличилось на 50,0% ($p < 0,01$); в ЗР увеличилось на 12,5% ($p < 0,05$); количество умываний в ОР лабиринте увеличилось на 13,6% ($p < 0,05$), а закрытых – недостоверно увеличилось по сравнению с животными после 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него.

После 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 13,2% ($p < 0,05$); время, проведённое в ОР лабиринта увеличилось на 9,7%, а в закрытых уменьшилось на 15,6% ($p < 0,05$); ОВД увеличилось на 10,0% ($p < 0,05$); количество пересечений центральной площадки увеличилось на 11,1% ($p < 0,05$); число заходов в ОР увеличилось на 9,5%, а в закрытые уменьшилось на 24,2% ($p < 0,05$); число свешиваний с ОР увеличилось на 12,9% ($p < 0,05$), а с закрытых уменьшилось на 3,6%; количество стоек в ОР увеличилось на 23,9% ($p < 0,05$), а в закрытых увеличилось на 9,8%; количество умываний в ОР лабиринта увеличилось на 18,5% ($p < 0,05$), а закрытых – уменьшилось на 6,7%; время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 11,8% по сравнению с контролем без препарата (табл. 14).

После 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 10,8% ; время, проведённое в ОР лабиринта недостоверно увеличилось, а в закрытых – уменьшилось на 10,5% ($p < 0,05$); ОВД и количество пересечений цен-

тральной площадки недостоверно увеличились; число заходов в ОР уменьшилось на 9,4%, а в закрытые – на 21,1% ($p < 0,05$); число свешиваний с ОР увеличилось на 6,7%, а с закрытых недостоверно уменьшилось; количество стоек в ОР увеличилось на 17,3% ($p < 0,05$); количество умываний в открытых рукавах лабиринта увеличилось на 14,3%, а закрытых – уменьшилось на 6,7%; время, проведённое на центральной площадке, недостоверно увеличилось по сравнению с контролем + ЦП.

После 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него на фоне предварительного введения церулоплазмина ЛП ухода из центра у крыс уменьшился на 13,2%; время, проведённое в ОР лабиринта увеличилось на 10,9%, а в закрытых – уменьшилось на 14,5%; ОВД увеличилось на 10,9%; количество пересечений центральной площадки увеличилось на 11,1%; число заходов в ОР увеличилось на 13,9%, а в закрытые уменьшилось на 23,5% ($p < 0,05$); число свешиваний с ОР увеличилось на 12,9%; количество стоек в ОР увеличилось на 25,7% ($p < 0,05$), а в закрытых – на 9,8%; количество умываний в ОР лабиринта увеличилось на 23,1% ($p < 0,05$), а закрытых – уменьшилось на 6,7%; время, проведённое на центральной площадке, увеличилось на 13,3% по сравнению с животными после 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него (табл. 14).

Мы использовали многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний у крыс, перенесших эмоционально-болевой стресс, на фоне предварительного введения препарата церулоплазмина. Результаты представлены в таблице 15.

Как следует из данных, представленных в таблице 15, уровень ТФС у экспериментальных животных, подвергнутых 1-часовому ЭБС, которым предварительно был введён препарат церулоплазмин, превышал контроль в 4,8 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 5,2 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 1-часового ЭБС уровень ТФС снизился на 6,3%.

Уровень ТФС у экспериментальных животных, подвергнутых шестичасовому ЭБС, которым предварительно был введён препарат ЦП, превышал контроль в 3,9 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 4,2 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 6-часового ЭБС уровень ТФС снизился на 10,7% ($p < 0,05$).

Таблица 15

Влияние острого эмоционально-болевого стресса на показатели тревожно-фобических состояний (ТФС) у крыс на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				
	1	2	3	4	5
Контроль	0	1,0	0	1,0	1,0
Контроль + ЦП	0	0,9±0,1	0	0,9±0,1	1,0
ЭБС 1 час	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
ЭБС 1 час + ЦП	2,8±0,3	2,8±0,3	2,8±0,3	2,8±0,3	2,9±0,4
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
ЭБС 6 час.+ ЦП	2,7±0,3	2,6±0,4	2,7±0,3	2,7±0,3	2,8±0,3
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.+1 сут.	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
ЭБС 6 час.+1 сут.+ЦП	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,2	1,6±0,1	1,6±0,1
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
ЭБС 6 час.+2 сут.	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0	1,0	1,3±0,2
ЭБС 6 час.+2 сут.+ЦП	0,8±0,1	0,8±0,2	0,7±0,1	0,7±0,1	1,0
P ₁	<0,001	-	<0,001	<0,05	-
P ₂	-	-	<0,01	<0,01	-
ЭБС 6 час.+5 сут.	0	1,0	0	1,0	1,0
ЭБС 6 час.+5 сут.+ЦП	0	0,7±0,1	0	1,0	0,8±0,1
P ₁	-	<0,05	-	-	<0,001
P ₂	-	<0,001	-	-	<0,001

Продолжение таблицы 15

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				Сумма баллов
	6	7	8	9	
1	2	3	4	5	6
Контроль	1,0	1,3±0,2	0	1,0	6,3±0,2
Контроль + ЦП	0,9±0,2	1,1±0,2	0	1,0	5,8±0,8
ЭБС 1 час	3,0	4,0	5,0	5,0	32,0
ЭБС 1 час + ЦП	2,7±0,3	3,7±0,4	4,7±0,2	4,8±0,4	30,0
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	-	-
ЭБС 6 час.	3,0	3,0	3,2±0,1	3,0	27,2±0,1
ЭБС 6 час.+ ЦП	2,6±0,3	2,7±0,3	2,8±0,3	2,7±0,3	24,3±0,4
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	-	<0,001
ЭБС 6 час.+1 сут	2,0	2,0	2,3±0,1	2,0	18,3±0,1
ЭБС 6 час.+1 сут.+ЦП	1,7±0,2	1,7±0,2	2,0	1,8±0,2	15,3±0,7
P ₁	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	<0,01	-	<0,001
ЭБС 6 час.+ 2 сут.	1,3±0,2	1,3±0,2	1,6±0,1	1,6±0,1	11,3±1,1
ЭБС 6 час.+2 сут.+ЦП	1,0	1,0	1,2±0,2	1,3±0,2	8,5±0,7
P ₁	-	-	<0,001	-	<0,05
P ₂	-	-	<0,05	-	<0,05

Окончание таблицы 15

1	2	3	4	5	6
ЭБС 6 час.+ 5 сут.	1,0	1,3±0,1	0	1,0	6,3±0,3
ЭБС 6 час.+5 сут.+ЦП	0,8±0,1	1,0	0	0,7±0,1	5,0±0,6
P ₁	<0,001	-	-	<0,001	-
P ₂	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,05

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: p₁- (ЭБС + ЦП – контроль + ЦП); p₂ – (ЭБС + ЦП – ЭБС). Цифрами обозначены следующие тесты: 1- латентный период спуска с высоты (с); 2- латентный период прохождения через отверстие (с); 3- латентный период выхода из «домика» (с); 4- латентный период выхода из центра открытого поля (с); 5- пачение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещённости); 6- пачение-2 (на действие руки экспериментатора); 7-затаивание; 8- вокализация; 9- прижимание ушей

Уровень ТФС у экспериментальных животных, подвергнутых шестичасовому ЭБС и суткам восстановления после него, которым предварительно был введён препарат ЦП, превышал контроль в 2,4 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 2,6 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 6-часового ЭБС и суток восстановления после него уровень ТФС снизился на 16,4% ($p < 0,05$) (табл. 15).

У крыс, подвергнутых шестичасовому ЭБС и двум суткам восстановления после него, которым предварительно был введён препарат ЦП, уровень ТФС превышал контроль на 34,9% ($p < 0,05$); контроль + ЦП – на 46,6% ($p < 0,05$); по сравнению с крысами после 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него уровень ТФС снизился на 24,8% ($p < 0,05$).

У крыс, подвергнутых шестичасовому ЭБС и 5 суткам восстановления после него, которым предварительно был введён препарат ЦП, уровень ТФС был меньше контроля на 20,6% ($p < 0,05$); контроля+ ЦП – на 13,8% ($p < 0,05$); по сравнению с крысами после 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него уровень ТФС снизился на 20,6% ($p < 0,05$).

Анализ поведенческих реакций и ТФС крыс в динамике ЭБС на фоне введения церулоплазмينا показал, что уровень их психоэмоционального напряжения снизился. Следует отметить, что тип эмоционального реагирования животных на острое и длительное стрессирование определяется морфофункциональной конструкцией систем мозга, ответственных за организацию и проявление эмоциональных реакций.

Нами была изучена динамика параметров плавательного поведения в тесте принудительного плавания у животных после ЭБС. Было доказано, что под влиянием ЭБС изменялась структура плавательного поведения крыс, поэтому было целесообразно изучить характер плавательного поведения крыс на фоне предварительного введения церулоплазмينا, результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16

Динамика структуры и параметров плавательного поведения крыс, перенесших эмоционально-болевого стресс, в тесте принудительного плавания на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки стресса/показатели	1	2	3	4	ИД
1	2	3	4	5	6
Контроль	325,4±12,1	13,5±0,5	25,1±1,8	15,6±1,0	0,86±0,05
Контроль + ЦП	318,7±4,3	13,9±0,6	21,3±1,7	16,5±1,1	0,84±0,04
ЭБС 1 час	445,1±13,9	10,4±0,4	118,4±2,4	4,6±0,3	2,26±0,12
ЭБС 1 час + ЦП	410,3±3,7	11,8±0,9	91,4±4,9	5,7±0,4	2,07±0,02
P ₁	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,01	-	<0,001	<0,05	-
ЭБС 6 час.	460,5±12,9	10,5±0,4	130,8±6,3	4,4±0,5	2,39±0,19
ЭБС 6 час.+ ЦП	413,8±3,3	11,9±0,9	98,7±4,9	5,6±0,4	2,13±0,04
P ₁	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,05	-	<0,05	<0,05	-
ЭБС 6 час.+1 сут.	370,2±16,1	11,0±0,4	125,6±2,7	4,7±0,4	2,34±0,08
ЭБС 6 час.+1 сут.+ЦП	319,9±4,6	13,6±0,5	91,8±3,6	6,1±0,6	2,23±0,03
P ₁	-	-	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	-

Окончание таблицы 16

1	2	3	4	5	6
ЭБС 6 час.+2 сут.	341,4±12,1	11,3±0,4	120,4±2,5	4,9±0,4	2,31±0,06
ЭБС 6 час.+2 сут.+ЦП	287,4±3,9	14,0±0,6	90,6±4,4	6,9±0,5	2,03±0,05
P ₁	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
ЭБС 6 час.+5 сут.	323,4±8,4	13,2±0,4	25,0±0,9	15,5±0,3	0,85±0,03
ЭБС 6 час.+5 сут.+ЦП	226,5±10,3	17,7±1,4	17,5±1,2	22,5±1,5	0,79±0,02
P ₁	<0,001	<0,05	<0,001	-	-
P ₂	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	-

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий, рассчитанных с помощью теста Манна - Уитни: p₁- (ЭБС +ЦП – контроль +ЦП); p₂ – (ЭБС + ЦП – ЭБС). Цифрами обозначены следующие показатели: 1- длительность пассивного плавания (с); 2-число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 600 с наблюдения; 3- длительность иммобилизации (с); 4- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения; ИД- индекс депрессивности (ИД=КПИ/КПАП), где КПИ- количество периодов иммобилизации длительностью до 6 с; КПАП- количество периодов активного плавания

После 1-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 26,1% ($p < 0,05$); по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 28,7% ($p < 0,01$); по сравнению с «1 час. ЭБС» – уменьшена на 7,8% ($p < 0,05$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 12,6% по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 15,1% ($p < 0,05$); по сравнению с «1 час. ЭБС» – увеличилось на 13,5%;

- длительность иммобилизации после 1-часового ЭБС была увеличена в 3,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 4,3 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «1 час. ЭБС» – уменьшена на 22,8% ($p < 0,001$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 63,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 65,5% ($p < 0,001$); по сравнению с «1 час. ЭБС» – увеличилось на 23,9% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности у крыс, перенесших 1-часовой ЭБС был в 2,4 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,5 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «1 час. ЭБС» – уменьшен на 8,4% (табл. 16).

После 6-часового ЭБС у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 27,2% ($p < 0,05$); по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 29,8% ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС» – уменьшена на 10,1% ($p < 0,05$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 11,9% по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 14,4%; по сравнению с «6 час. ЭБС» – увеличилось на 13,3%;

- длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС была увеличена в 3,9 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 4,6 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС» – уменьшена на 24,5% ($p < 0,05$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 64,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 66,1% ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС» – увеличилось на 27,3% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности у крыс, перенесших 6-часовой ЭБС, был в 2,5 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,5 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС» – уменьшен на 10,9% (табл. 16).

После 6-часового ЭБС и суток восстановления после него у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была недостоверно уменьшена; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – недостоверно увеличена; по сравнению с «6 час. ЭБС + 1 сут. восст.» – уменьшена на 13,6% ($p < 0,01$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования не изменилось по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – недостоверно уменьшилось; по сравнению с «6 час. ЭБС + 1 сут. восст.» – увеличилось на 23,6% ($p < 0,001$);

- длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС и суток восстановления после него была увеличена в 3,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» - в 4,3 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 1 сут. восст.» – уменьшена на 26,9% ($p < 0,001$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 60,9% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 63,0% ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 1 сут. восст.» – увеличилось на 29,8% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности у крыс, перенесших 6-часовой ЭБС и сутки восстановления после него, был в 2,6 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,7 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 1 сут. восст.» – недостоверно уменьшен (табл. 16).

После 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была уменьшена на 11,7% ($p < 0,05$); по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – уменьшена на 9,8% ($p < 0,05$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 2 сут. восст.» – уменьшена на 15,8% ($p < 0,05$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования недостоверно увеличилось по сравнению с контролем и с серией «Контроль + ЦП»; по сравнению с «6 час. ЭБС + 2 сут. восст.» – увеличилось на 23,9% ($p < 0,001$);

- длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС и двух суток восстановления после него была увеличена в 3,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 4,3 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 2 сут. восст.» – уменьшена на 24,8% ($p < 0,001$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 55,8% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 58,2% ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 2 сут. восст.» – увеличилось на 40,8% ($p < 0,01$);

- индекс депрессивности у крыс, перенесших 6-часовой ЭБС и двое суток восстановления после него, был в 2,4 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,4 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 2 сут. восст.» – был уменьшен на 12,1% ($p < 0,05$) (табл. 16).

После 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была уменьшена на 30,4% ($p < 0,05$); по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 28,9% ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 5 сут. восст.» – была уменьшена на 30,0% ($p < 0,001$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования увеличилось на 31,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на

27,3% ($p < 0,05$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 5 сут. восст.» – увеличилось на 34,1% ($p < 0,01$);

- длительность иммобилизации после 6-часового ЭБС и 5 суток восстановления после него была уменьшена на 30,3% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 17,8 ($p < 0,05$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 5 сут. восст.» – уменьшена на 30,0% ($p < 0,01$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения увеличилось на 44,2% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 36,4% ($p < 0,001$); по сравнению с «6 час. ЭБС + 5 сут. восст.» – увеличилось на 45,2% ($p < 0,001$);

- индекс депрессивности у крыс, перенесших 6-часовой ЭБС и 5 часов восстановления после него, недостоверно уменьшился по сравнению с контрольными животными, с сериями «Контроль + ЦП» и «6 час. ЭБС + 5 сут. восст.» (табл. 16).

4.2. Влияние предварительного введения церулоплазмина на поведенческую активность животных, перенесших гипокинезию

В целях коррекции поведенческого статуса животных, перенесших длительную гипокинезию, мы изучили влияние предварительного введения препарата церулоплазмина в организм животных (препарат вводили внутривентриально из расчёта 3 мг на 100 г массы тела за 24 часа до опыта и дополнительно в течение трёх дней). Экспериментальные исследования были проведены совместно с В.И. Павловой и Я.В. Латышиным [78-82].

Показатели поведенческой активности животных, перенесших гипокинезию на фоне введения церулоплазмина, в тесте «открытое поле» (на периферии) представлены в таблице. 17. Как следует из данных таблицы 17, после 6 часов гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось

на 30,1% ($p < 0,05$); число стоек – на 46,8% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания недостоверно увеличилось; количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 19,4% ($p < 0,05$), а количество дефекаций осталось без изменений.

После 6 часов гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 36,7% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 59,1% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 18,2% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 31,8% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 25,0% ($p < 0,05$) (табл. 17).

После 6 часов гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 26,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 25,9% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 20,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось по сравнению с крысами после 6-часовой гипокинезии на 41,5% ($p < 0,05$), а количество дефекаций недостоверно уменьшилось.

После 1 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 29,1% ($p < 0,05$); число стоек – на 44,2% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 31,9% ($p < 0,05$), а количество дефекаций осталось без изменений (табл. 17).

После 1 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 33,1% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 44,2% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 13,3% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 43,4% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 13,6% ($p < 0,05$).

После 1 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 29,1% ($p < 0,05$); число стоек – на 12,1% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 20,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось по сравнению с крысами после 1-суточной гипокинезии на 20,5% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 13,8% ($p < 0,05$) (табл. 17).

После 3 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 40,2% ($p < 0,05$); число стоек – на 22,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 39,4% ($p < 0,05$), а количество дефекаций недостоверно увеличилось.

После 3 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 43,4% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 32,9% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 16,4% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 46,2% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 28,6% ($p < 0,05$) (табл. 17).

После 3 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 30,7% ($p < 0,05$); число стоек – на 12,3% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 15,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось по сравнению с крысами после 3-суточной гипокинезии на 13,2%, а количество дефекаций недостоверно уменьшилось.

После 7 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 57,1% ($p < 0,01$); число стоек – на 40,2% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 17,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с

контролем без препарата на 39,1% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 12,0% ($p < 0,05$).

После 7 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 59,6% ($p < 0,01$); число стоек уменьшилось на 50,6% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 29,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 49,4% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 40,0% ($p < 0,01$) (табл. 17).

После 7 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 23,1% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 15,8% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 23,5% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 7-суточной гипокинезии, а количество дефекаций уменьшилось на 12,5% ($p < 0,05$).

После 15 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 21,6% ($p < 0,05$); число стоек – на 45,4% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 36,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 35,5% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 12,0% ($p < 0,05$) (табл. 17).

После 15 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 25,4% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 50,4% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 44,3% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 41,7% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 27,3% ($p < 0,05$).

После 15 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки и число стоек недоосто-

верно увеличилось; число стереотипных актов умывания увеличилось на 18,2% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 16,7% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 15-суточной гипокинезии.

После одного месяца гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 32,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 35,5% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 50,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 25,9% ($p < 0,05$), а количество дефекаций недостоверно увеличилось (табл. 17).

После одного месяца гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 38,3% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 46,3% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 55,4% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 34,1% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 15,4% ($p < 0,05$).

После одного месяца гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки и число стоек недостоверно увеличилось; число стереотипных актов умывания увеличилось на 38,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 11,1%, а количество дефекаций уменьшилось на 14,3% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии (табл. 17).

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 18,9% ($p < 0,05$); число стоек – на 22,6% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 54,1% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось на 21,5% ($p < 0,05$), а количество дефекаций – на 14,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата.

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 24,4% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 22,6% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 54,1% ($p < 0,01$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 30,3% ($p < 0,05$).

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки и число стоек недостоверно увеличилось; стереотипных актов умывания – на 27,3% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после одномесячной гипокинезии и 15 суток восстановления (табл. 17).

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля все исследованные показатели достоверно не отличались по сравнению с контролем без препарата.

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество стереотипных актов умывания уменьшилось на 21,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем + ЦП.

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП на периферии открытого поля количество стереотипных актов умывания увеличилось на 18,4% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 14,3% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после одномесячной гипокинезии и 30 суток восстановления (табл. 17).

Таблица 17

Поведенческая активность животных, перенесших гипокинезию, в тесте «открытое поле»
(на периферии) на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки/показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Груминг	Дефекация
1	2	3	4	5	6
Контроль	78,3±5,2	20,1±1,9	7,2±0,6	5,3±0,2	2,5±0,1
Контроль + ЦП	86,6±6,7	26,1±2,4	8,5±0,9	6,6±0,3	2,0±0,2
ГК 6 часов	43,2±3,7	8,5±0,6	4,1±0,2	4,5±0,2	2,7±0,1
ГК 6 часов + ЦП	54,8±4,1	10,7±1,3	5,8±0,6	5,4±0,4	2,5±0,2
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	-	-
P ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-
Контроль	78,1±5,1	19,9±1,7	6,9±0,4	5,3±0,2	2,5±0,2
Контроль + ЦП	82,7±6,8	24,8±2,5	8,3±0,8	6,0±0,3	2,2±0,2
ГК 1 сутки	42,9±3,6	9,9±0,5	3,9±0,2	4,3±0,2	2,9±0,1
ГК 1сутки + ЦП	55,4±4,3	11,1±1,0	4,7±0,4	5,2±0,3	2,5±0,2
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	-	-
P ₂	<0,05	-	<0,05	<0,05	-
Контроль	78,3±5,2	20,0±1,8	7,1±0,5	5,5±0,2	2,5±0,1
Контроль + ЦП	82,7±6,9	23,1±2,0	8,0±0,6	6,1±0,3	2,1±0,1
ГК 3 суток	35,8±1,9	13,8±1,1	3,8±0,2	4,4±0,2	2,9±0,1
ГК 3 суток + ЦП	46,8±3,3	15,5±1,4	4,3±0,4	5,1±0,2	2,7±0,3
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	-	-
P ₂	<0,05	-	-	-	-

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6
Контроль	78,2±5,3	19,9±1,7	6,9±0,4	5,3±0,2	2,5±0,1
Контроль + ЦП	83,1±7,2	24,1±1,9	8,3±0,6	6,2±0,3	2,0±0,1
ГК 7 суток	27,3±1,6	10,9±0,9	3,4±0,2	3,8±0,1	3,2±0,2
ГК 7 суток + ЦП	33,6±2,2	11,9±1,2	4,2±0,3	4,4±0,3	2,8±0,2
P ₁	<0,05	-	<0,05	<0,05	<0,05
P ₂	<0,05	-	<0,05	-	-
Контроль	79,6±5,3	25,1±1,8	7,6±0,5	6,1±0,3	2,5±0,1
Контроль + ЦП	83,7±6,1	27,6±2,0	8,4±0,7	7,0±0,5	2,2±0,1
ГК 15 суток	58,2±3,2	12,2±0,9	4,2±0,2	3,3±0,1	3,1±0,2
ГК 15 суток + ЦП	62,4±4,9	13,7±1,3	4,9±0,4	3,9±0,3	2,8±0,2
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₂	-	-	-	-	-
Контроль	74,8±5,1	26,2±1,5	8,1±0,5	5,8±0,2	2,9±0,1
Контроль + ЦП	81,3±6,0	31,5±1,8	9,1±0,7	6,5±0,4	2,6±0,2
ГК 30 суток	47,5±3,6	15,8±1,1	5,4±0,2	2,1±0,1	3,5±0,1
ГК 30 суток + ЦП	50,2±4,1	16,9±1,3	6,0±0,4	2,9±0,1	3,0±0,3
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₂	-	-	-	<0,05	-

Окончание таблицы 17

1	2	3	4	5	6
Контроль	79,9±5,4	23,4±1,9	7,9±0,6	6,1±0,3	2,7±0,1
Контроль + ЦП	85,7±6,2	25,2±2,3	8,9±0,9	7,1±0,5	2,5±0,1
ГК 30 суток/15 сут.восст.	60,8±4,9	17,2±1,5	5,8±0,3	2,2±0,1	2,5±0,1
ГК 30 суток/15 сут.восст.+ ЦП	64,8±5,7	18,1±1,8	6,2±0,5	2,8±0,2	2,3±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-
P ₂	-	-	-	<0,05	-
Контроль	78,5±5,3	23,5±1,9	8,1±0,6	6,3±0,4	2,6±0,1
Контроль + ЦП	84,8±6,0	25,1±2,2	9,2±0,7	7,4±0,6	2,4±0,1
ГК 30 суток/30 сут. восст.	76,1±5,2	22,4±1,8	7,7±0,5	4,9±0,3	2,5±0,1
ГК 30 суток/30 сут. восст. + ЦП	78,5±5,8	23,8±1,9	8,8±0,8	5,8±0,4	2,3±0,1
P ₁	-	-	-	-	-
P ₂	-	-	<0,05	<0,05	-

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий: p₁- (ГК – фон); p₂ – (ГК + ЦП – ГК).
 Количество животных в каждой серии эксперимента равно 10.

Показатели поведенческой активности животных, перенесших гипокинезию на фоне введения препарата церулоплазмина, в центре открытого поля представлены в таблице 18. Как следует из данных таблицы 18, после 6 часов гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 66,3% ($p < 0,05$); число стоек – на 52,1% ($p < 0,05$); стереотипных актов умыывания – на 43,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем без препарата на 61,3% ($p < 0,05$).

После 6 часов гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 68,8% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 54,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось по сравнению с контролем + ЦП на 64,7% ($p < 0,05$). Следует отметить, что крысы после 6-часовой гипокинезии в центр открытого поля вообще не выходили (табл. 18).

После 1 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 18,8% ($p < 0,05$); число стоек – на 31,3% ($p < 0,05$); стереотипных актов умыывания – на 17,4% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки недостоверно уменьшилось, а количество дефекаций увеличилось на 30,0% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата.

После 1 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 25,5% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 37,7% ($p < 0,05$); стереотипных актов умыывания – на 32,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось на 19,4% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось в 3,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем + ЦП (табл. 18).

После 1 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 13,9%; число стоек –

на 13,8%; стереотипных актов умывания – на 26,7% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 11,5%, а количество дефекаций уменьшилось на 18,7% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 1-суточной гипокинезии.

После 15 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 63,1% ($p < 0,05$); стоек – на 25,0%; дефекаций – на 15,0% ($p < 0,05$); заглядываний – на 19,4% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания достоверно увеличилось по сравнению с контролем без препарата.

После 15 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 65,5% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 16,0% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось на 30,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 21,4% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем + ЦП.

После 15 суток гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 26,7% ($p < 0,05$), количество дефекаций уменьшилось на 15,0% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 15-суточной гипокинезии.

После одного месяца гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 56,8% ($p < 0,05$); число стоек – на 64,2% ($p < 0,01$); стереотипных актов умывания – на 24,0% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 15,0% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата (табл. 18).

После одного месяца гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 56,8% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 65,5% ($p < 0,01$); стереотипных актов умывания – на 29,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 30,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем + ЦП.

После одного месяца гипокинезии у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пе-

пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 20,0% ($p < 0,05$); число стоек – на 90,0% ($p < 0,001$), а количество дефекаций уменьшилось на 15,0% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии.

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 41,7% ($p < 0,05$); число стоек – на 46,0% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 26,9% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось на 22,9% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 33,3% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата (табл. 18).

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 46,4% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 54,2% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 34,5% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки – на 35,7% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 16,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем + ЦП.

После одного месяца гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки увеличилось на 20,0% ($p < 0,05$); число стоек – на 35,0% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 18,8% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 35,0% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии и 15 суток восстановления.

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 14,2%; число стоек – на 19,2% ($p < 0,05$); количество дефекаций уменьшилось на 16,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем без препарата (табл. 18).

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре от-

крытого поля количество пересечений экспериментальной площадки уменьшилось на 22,2% ($p < 0,05$); число стоек уменьшилось на 28,8% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 16,1% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки уменьшилось на 18,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций увеличилось на 11,1% по сравнению с контролем + ЦП.

После одного месяца гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён ЦП в центре открытого поля количество пересечений экспериментальной площадки недостоверно увеличилось; число стоек – на 16,7% ($p < 0,05$); стереотипных актов умывания – на 23,8% ($p < 0,05$); количество заглядываний в отверстия экспериментальной площадки увеличилось на 29,6% ($p < 0,05$), а количество дефекаций уменьшилось на 16,7% ($p < 0,05$) по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии и 30 суток восстановления (табл. 18).

Мы использовали многопараметровый метод оценки тревожно-фобических состояний у крыс, перенесших гипокинезию на фоне предварительного введения препарата церулоплазмина. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 18

Поведенческая активность животных, перенесших гипокинезию, в тесте «открытое поле» (в центре)
на фоне предварительного введения церулоплазмина

Сроки/показатели	Пересечения	Стойки	Заглядывания	Грумминг	Дефекация
1	2	3	4	56	6
Контроль	10,1±0,3	4,8±0,2	3,1±0,2	2,3±0,1	1,0±0,1
Контроль + ЦП	10,9±0,3	5,0±0,2	3,4±0,2	2,4±0,1	0,50±0,01
ГК 6 часов	-	-	-	-	-
ГК 6 часов + ЦП	3,4±0,3	2,3±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	-
P ₁	-	-	-	-	-
P ₂	-	-	-	-	-
Контроль	10,1±0,3	4,8±0,2	3,1±0,2	2,3±0,1	1,0±0,1
Контроль + ЦП	11,0±0,4	5,3±0,4	3,6±0,2	2,8±0,3	0,40±0,01
ГК 1 сутки	7,2±0,2	2,9±0,1	2,6±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1
ГК 1сутки + ЦП	8,2±0,3	3,3±0,2	2,9±0,1	1,9±0,2	1,3±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	-	<0,05	<0,05
P ₂	-	-	-	<0,05	-

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
Контроль	10,3±0,3	4,8±0,2	3,1±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1
Контроль + ЦП	11,0±0,4	5,2±0,3	3,6±0,2	2,5±0,1	1,4±0,1
ГК 15 суток	3,0±0,2	-	-	2,0±0,1	2,0±0,1
ГК 15 суток + ЦП	3,8±0,3	1,2±0,1	2,5±0,1	2,1±0,1	1,7±0,1
P ₁	<0,05	-	-	<0,05	<0,05
P ₂	<0,05	-	-	-	<0,05
Контроль	11,1±0,4	5,3±0,2	3,2±0,2	2,5±0,3	2,0±0,1
Контроль + ЦП	11,2±0,5	5,5±0,4	3,7±0,2	2,7±0,2	1,3±0,1
ГК 30 суток	4,0±0,2	1,0±0,1	-	-	2,0±0,1
ГК 30 суток + ЦП	4,8±0,4	1,9±0,1	1,8±0,1	1,9±0,1	1,7±0,1
P ₁	<0,05	<0,01	-	-	<0,001
P ₂	<0,05	<0,001	-	-	<0,05
Контроль	10,3±0,3	5,0±0,2	3,5±0,1	2,6±0,1	1,5±0,1
Контроль + ЦП	11,2±0,4	5,9±0,3	4,2±0,3	2,9±0,3	1,2±0,1
ГК 30 сут./15 сут. восст.	5,0±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1	1,6±0,1	1,0±0,1
ГК 30 суток/15 сут.восст.+ ЦП	6,0±0,3	2,7±0,2	2,7±0,2	1,9±0,1	1,0±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-

Окончание таблицы 18

1	2	3	4	5	6
Контроль	10,6±0,3	5,2±0,2	3,4±0,2	2,5±0,1	1,2±0,1
Контроль + ЦП	11,7±0,4	5,9±0,3	4,3±0,3	3,1±0,3	0,90±0,01
ГК 30 суток/30 сут. восст.	8,3±0,3	3,6±0,2	2,7±0,1	2,1±0,1	1,2±0,1
ГК 30 суток/30 сут. восст. + ЦП	9,1±0,5	4,2±0,3	3,5±0,3	2,6±0,2	1,0±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	<0,05	-	-
P ₂	-	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий: p₁- (ГК – фон); p₂ – (ГК + ЦП – ГК). Количество животных в каждой серии эксперимента равно 10.

Таблица 19

Влияние предварительного введения церулоплазмина на показатели тревожно-фобических состояний (ТФС) у животных, перенесших длительную гипокинезию

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
Контроль	0,50±0,02	1,0	0	1,1±0,1	1,2±0,1
Контроль + ЦП	0,40±0,02	0,90±0,01	0	0,90±0,01	1,0
ГК 6 часов	2,2±0,1	2,0	2,2±0,1	2,0	2,0
ГК 6 час + ЦП	2,0±0,1	1,7±0,1	2,0±0,1	1,8±0,1	1,6±0,1
Контроль	0	0,70±0,02	0	1,0	1,0
Контроль + ЦП	0	0	0	1,0	0,90±0,02
ГК 1 сут.	2,0	2,2±0,1	2,0	2,2±0,1	2,0
ГК 1 сут + ЦП	1,6±0,1	2,0	1,8±0,1	2,0	1,8±0,1
Контроль	1,0	1,0	1,0	0	0
Контроль +ЦП	1,0	1,0	1,0	0	0
ГК 3 сут.	2,2±0,1	2,2±0,1	2,0	2,2±0,1	2,0
ГК 3 сут + ЦП	2,0	2,0	1,6±0,1	2,0	2,0
Контроль	0	1,0	0	1,0	0
Контроль +ЦП	0	1,0	0	1,0	0
ГК 7 суток	2,4±0,1	2,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,1	2,2±0,1
ГК 7 сут+ЦП	2,0	2,2±0,1	1,8±0,1	2,0	2,0

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Контроль	1,0	0	0,30±0,01	0,80±0,01	1,0
Контроль+ ЦП	1,0	0	0,20±0,01	0,50±0,01	1,0
ГК 15 суток	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0
ГК 15 сут + ЦП	1,0	0,90±0,01	0,90±0,01	0,90±0,01	1,0
Контроль	0	1,0	0,30±0,01	0,80±0,02	1,0
Контроль+ ЦП	0	0	0	0,50±0,02	0
ГК 30 суток	1,0	0,90±0,02	1,0	1,0	1,1±0,1
ГК 30 сут + ЦП	0,90±0,01	0,60±0,01	0,90±0,01	0,60±0,02	0,90±0,01
Контроль	0,81±0,02	0,21±0,01	0,40±0,01	0,80±0,02	1,1±0,1
Контроль + ЦП	0,80±0,01	0,20±0,01	0,40±0,01	0,80±0,02	1,0
ГК 30 сут/15 сут.восст.	0,50±0,01	1,0	0,50±0,01	1,0	1,1±0,1
ГК 30 сут/15 сут.восст. + ЦП	0,40±0,01	0,90±0,01	0,30±0,01	0,60±0,02	0,80±0,01
Контроль	1,0	0	0,30±0,01	1,0	1,0
Контроль+ЦП	1,0	0	0,10±0,01	1,0	0,50±0,01
ГК 30/30 сут.восст.	0,50±0,01	0,50±0,01	0,61±0,02	1,0	1,0
ГК 30/30 сут.восст.+ ЦП	0,30±0,01	0,40±0,01	0,50±0,02	0,80±0,01	0,80±0,01

Продолжение таблицы 19

Сроки стресса	Оценка тестов (в баллах)				Сумма баллов
	6	7	8	9	
1	2	3	4	5	6
Контроль	1,0	1,2±0,1	0,80±0,02	1,0	7,8±0,3
Контроль + ЦП	0,90±0,01	1,0	0,50±0,02	1,0	6,6±0,2
ГК 6 часов	2,0	2,0	2,5±0,1	2,0	18,9±0,1
ГК 6 час+ЦП	1,8±0,1	1,6±0,1	2,0	1,8±0,1	16,3±0,2**
P ₁					<0,001
P ₂					<0,05
Контроль	0,81±0,03	1,3±0,1	0	1,0	5,8±0,2
Контроль + ЦП	0,50±0,02	1,0	0	1,0	4,4±0,2
ГК 1 сут.	2,0	3,0	3,4±0,2	2,0	20,8±0,2
ГК 1 сут + ЦП	1,8±0,1	2,2±0,2	3,0	1,8±0,1	18,0±0,1
P ₁					<0,001
P ₂					<0,05
Контроль	1,3±0,1	0	1,0	0	5,3±0,2
Контроль +ЦП	1,0	0	1,0	0	5,0±0,2
ГК 3 сут.	2,2±0,1	3,1±0,1	3,3±0,2	2,2±0,1	21,4±0,3
ГК 3 сут + ЦП	2,0	2,2±0,1	2,5±0,2	2,0	18,3±0,2
P ₁					<0,001
P ₂					<0,05

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Контроль	0,30±0,01	1,0	0	1,0	4,3±0,1
Контроль +ЦП	0	1,0	0	1,0	4,0±0,1
ГК 7 сут.	2,2±0,1	3,2±0,1	3,4±0,2	2,3±0,1	22,7±0,3
ГК 7 сут + ЦП	2,0	3,0	3,1±0,1	2,0	20,1±0,5
P ₁					<0,001
P ₂					<0,05
Контроль	1,2±0,1	1,2±0,1	1,0	0	6,5±0,1
Контроль+ ЦП	1,0	1,0	1,0	0	5,7±0,1
ГК 15 сут.	2,0	2,0	2,2±0,1	2,0	14,2±0,2
ГК15 сут + ЦП	1,5±0,1	1,5±0,1	1,8±0,1	2,0	11,5±0,5
P ₁					<0,001
P ₂					<0,05
Контроль	1,0	1,0	1,0	0	6,1±0,1
Контроль+ЦП	0,50±0,01	0	0	0	1,0±0,1
ГК 30 сут.	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1	10,4±0,2
ГК30 сут + ЦП	0,70±0,01	1,0	1,0	1,2±0,1	7,8±0,1
P ₁					<0,001
P ₂					<0,05

Окончание таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Контроль	1,0	1,0	1,0	0	6,3±0,2
Контроль+ЦП	1,0	0,90±0,01	1,0	0	6,1±0,1
ГК30/15 сут.	1,1±0,1	1,1±0,1	0,41±0,01	1,0	7,7±0,2
восст.	0,80±0,02	0,90±0,02	0,30±0,01	1,0	6,0±0,2
ГК30/15 сут.					
восст. + ЦП					
P ₁					<0,05
P ₂					<0,05
Контроль	0,80±0,02	1,0	1,2±0,1	1,0	7,3±0,2
Контроль+ ЦП	0,50±0,02	1,0	1,0	1,0	6,1±0,1
ГК 30 /30	1,0	1,0	1,3±0,1	1,0	7,9±0,3
сут.восст.	0,80±0,01	1,0	0,80±0,02	1,0	6,4±0,1
ГК 30 /30					
сут.восст.+ ЦП					
P ₁					-
P ₂					<0,05

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий: p₁- (ГК – фон); p₂ – (ГК + ЦП – ГК). Количество животных в каждой серии эксперимента равно 10. Цифрами обозначены следующие тесты: 1 - латентный период спуска с высоты (с); 2 - латентный период прохождения через отверстие (с); 3 - латентный период выхода из «домика» (с); 4 - латентный период выхода из центра открытого поля (с); 5 - пачение-1 (в обстановке открытого поля спонтанно или при резкой смене освещённости); 6 - пачение-2 (на действие руки экспериментатора); 7 - затаивание; 8 - вокализация; 9 - прижимание ушей

Как следует из данных, представленных в таблице 19, уровень тревожно-фобических состояний у экспериментальных животных, подвергнутых 6-часовой гипокинезии, которым предварительно был введён препарат церулоплазмин, превышал контроль в 2,1 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 2,5 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 6-часовой гипокинезии уровень ТФС снизился на 13,8% ($p < 0,05$).

Уровень тревожно-фобических состояний у экспериментальных животных, подвергнутых 1-суточной гипокинезии, которым предварительно был введён препарат ЦП, превышал контроль в 3,1 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 4,1 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 1-суточной гипокинезии уровень ТФС снизился на 13,5% ($p < 0,05$).

Уровень тревожно-фобических состояний у экспериментальных животных, подвергнутых 3-суточной гипокинезии, которым предварительно был введён препарат ЦП, превышал контроль в 3,5 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 3,7 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 3-суточной гипокинезии уровень ТФС снизился на 14,5% ($p < 0,05$) (табл. 19).

У крыс, подвергнутых 7-суточной гипокинезии, которым предварительно был введён препарат ЦП, уровень тревожно-фобических состояний превышал контроль в 4,7 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 5,0 раз ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 7-суточной гипокинезии уровень ТФС снизился на 11,5% ($p < 0,05$).

Уровень тревожно-фобических состояний у экспериментальных животных, подвергнутых 15-суточной гипокинезии, которым предварительно был введён препарат ЦП, превышал контроль в 1,8 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 2,0 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 15-суточной гипокинезии уровень ТФС снизился на 19,1% ($p < 0,05$) (табл. 19).

У крыс, подвергнутых 1-месячной гипокинезии, которым предварительно был введён препарат ЦП, уровень тревожно-фобических состояний превышал контроль в 1,3 раза ($p < 0,001$); контроль + ЦП – в 1,3 раза ($p < 0,001$); по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии уровень ТФС снизился на 25,0% ($p < 0,05$).

У крыс после 1-месячной гипокинезии и 15 суток восстановления после стресса, которым предварительно был введён препарат ЦП, уровень тревожно-фобических состояний был достоверно ниже контроля и контроля + ЦП; по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии и 15 суток после неё уровень ТФС снизился на 22,1% ($p < 0,05$).

У крыс после 1-месячной гипокинезии и 30 суток восстановления после стресса, которым предварительно был введён препарат ЦП, уровень тревожно-фобических состояний был ниже контроля на 12,3%; по сравнению с крысами после 1-месячной гипокинезии и 15 суток после неё уровень ТФС снизился на 18,9% ($p < 0,05$) (табл. 19).

Аналогично результатам, представленным в четвёртой главе, анализ поведенческих реакций и ТФС животных в динамике гипокинезии на фоне введения церулоплазмина показал, что уровень их психоэмоционального напряжения снизился.

Нами была изучена динамика параметров плавательного поведения в тесте принудительного плавания у животных после гипокинетического воздействия разной длительности. Учитывая выявленный нами эффект профилактического введения церулоплазмина в отношении параметров плавательного поведения животных, подвергнутых действию эмоционально-болевого стресса, нам представилось интересным изучить подобную динамику плавательного поведения животных, подвергнутых гипокинезии.

Динамика плавательного поведения животных на фоне предварительного введения церулоплазмина представлена в таблице 20.

Таблица 20

Динамика структуры и параметров плавательного поведения животных, перенесших гипокинезию, в тесте принудительного плавания на фоне предварительного введения препарата церулоплазмина

Сроки стресса/показатели	1	2	3	4	ИД
1	2	3	4	5	6
Контроль	336,2±29,1	13,0±1,2	24,5±2,3	16,3±1,3	0,79±0,02
Контроль + ЦП	320,2±21,4	13,5±1,3	17,8±2,1	17,7±1,6	0,76±0,03
ГК 6 часов	374,6±19,5	8,3±0,5	124,8±10,7	5,2±0,4	1,59±0,01
ГК 6 час + ЦП	350,4±17,1	9,0±0,6	101,4±9,5	6,9±0,6	1,30±0,01
P ₁	-	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	<0,05	-
Контроль	331,7±19,8	13,6±1,1	25,7±3,4	15,1±1,2	0,90±0,03
Контроль + ЦП	310,0±25,1	14,5±1,3	18,1±2,2	16,4±1,4	0,88±0,03
ГК 1 сут.	392,4±21,6	10,2±0,9	128,5±10,9	5,1±0,4	2,00±0,01
ГК 1 сут + ЦП	359,4±19,6	11,4±1,3	110,0±9,0	6,6±0,7	1,73±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	<0,05	-
Контроль	330,5±21,4	13,1±1,2	24,9±3,2	15,7±1,2	0,83±0,02
Контроль + ЦП	301,5±17,6	13,9±1,3	19,0±2,2	16,8±1,4	0,83±0,02
ГК 3 суток	402,5±26,3	10,9±1,2	126,9±11,0	5,1±0,3	2,14±0,02
ГК 3 сут + ЦП	370,1±20,2	11,8±1,2	108,4±9,6	6,9±0,7	1,71±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	-	-	<0,05	<0,05

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6
Контроль	335,2±26,8	12,9±1,3	26,4±2,1	16,2±1,2	0,79±0,02
Контроль + ЦП	310,1±20,1	13,9±1,2	18,1±2,3	17,9±1,6	0,78±0,02
ГК 7 сут.	428,4±24,5	13,2±1,3	113,5±10,4	4,9±0,2	2,69±0,1
ГК 7 сут + ЦП	390,8±20,9	10,8±1,2	105,4±10,1	6,8±0,6	1,59±0,1
P ₁	<0,05	-	<0,001	<0,01	<0,001
P ₂	-	<0,05	-	<0,05	<0,05
Контроль	328,7±21,6	13,1±1,2	28,6±2,5	15,9±1,2	0,82±0,02
Контроль + ЦП	290,4±17,6	14,5±1,4	18,1±1,7	17,5±1,4	0,83±0,03
ГК 15 сут.	391,6±26,3	16,0±1,4	127,8±10,9	5,0±0,1	3,20±0,02
ГК 15 сут + ЦП	360,1±20,2	10,3±0,6	101,5±9,4	6,8±0,5	1,51±0,1
P ₁	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	-	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Контроль	330,6±25,2	14,2±1,2	30,5±3,6	16,2±1,3	0,88±0,02
Контроль + ЦП	285,4±20,1	15,2±1,4	20,0±1,9	17,9±1,5	0,85±0,02
ГК 30 сут.	349,1±25,8	15,1±1,3	106,1±9,2	5,6±0,2	2,69±0,02
ГК 30 сут + ЦП	291,6±21,1	9,6±0,5	80,8±7,6	6,9±0,7	1,39±0,1
P ₁	-	-	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

1	2	3	4	5	6
Контроль	331,8±26,2	14,0±1,2	34,1±3,8	15,7±1,2	0,89±0,01
Контроль + ЦП	301,4±20,2	15,2±1,4	20,1±1,9	17,8±1,5	0,85±0,01
ГК 30 суток/15 сут.восст.	338,7±25,1	11,7±1,1	75,3±6,4	7,3±0,3	1,60±0,01
ГК 30 суток/15 сут.восст.+ ЦП	287,1±20,8	10,2±0,5	70,6±6,5	7,2±0,6	1,42±0,10
P ₁	-	-	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,05	<0,05	-	-	<0,05
Контроль	336,6±25,8	13,4±1,2	25,8±3,4	16,6±1,3	0,81±0,02
Контроль + ЦП	300,1±20,2	14,4±1,4	16,5±1,4	17,9±1,6	0,80±0,01
ГК 30 суток/30 сут. восст.	342,3±24,6	12,3±1,3	33,8±3,7	13,5±1,2	0,91±0,03
ГК 30 суток/30 сут. восст.+ ЦП	302,4±20,4	7,3±0,5	17,4±5,8	8,5±0,5	0,86±0,01
P ₁	-	-	-	-	-
P ₂	-	<0,05	<0,05	<0,05	-

Примечание: контроль без препарата (фон). Достоверность отличий: p₁- (ГК – фон); p₂ – (ГК + ЦП – ГК). Количество животных в каждой серии эксперимента равно 10. Цифрами обозначены следующие показатели: 1 - длительность пассивного плавания (с); 2 - число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 600 с наблюдения; 3 - длительность иммобилизации (с); 4 - общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения; ИД - индекс депрессивности (ИД=КПИ/КПАП), где КПИ - количество периодов иммобилизации длительностью до 6 с; КПАП - количество периодов активного плавания

После 6-часовой гипокинезии (ГК) у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была недостоверно увеличена; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 9,4%; по сравнению с «ГК 6 часов» – уменьшена на 6,5%;

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 30,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 33,3% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 6 часов» – увеличилось на 8,4%;

- длительность иммобилизации была увеличена в 4,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 5,7 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 6 часов» – уменьшена на 18,7%;

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 57,7% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 61,1% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 6 часов» – увеличилось на 32,7% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности был на 64,6% ($p < 0,01$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 71,7% ($p < 0,01$); по сравнению с «ГК 6 часов» – уменьшен на 18,2% (табл. 20).

После 1-суточной гипокинезии (ГК) у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 8,4%; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 15,9% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 1 сут.» – уменьшена на 8,4%;

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 16,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 21,4% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 1 сут.» – увеличилось на 11,8%;

- длительность иммобилизации была увеличена в 4,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 6,1 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 1 сут.» – уменьшена на 14,4%;

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 56,3% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 59,8% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 1 сут.» – увеличилось на 29,4% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности был в 1,9 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,0 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 1 сут.» – уменьшен на 13,5% (табл. 20).

После 3-суточной гипокинезии (ГК) у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 11,9%; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 22,8% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 3 сут.» – уменьшена на 8,1%;

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 9,9% по сравнению с контролем ($p < 0,05$); по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 15,1% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 3 сут.» – увеличилось на 8,3%;

- длительность иммобилизации была увеличена в 4,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 5,7 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 3 сут.» – уменьшена на 14,6%;

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 56,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 58,9% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 3 сут.» – увеличилось на 35,3% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности был в 2,1 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,1 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 3 сут.» – уменьшен на 20,1% ($p < 0,05$) (табл. 20).

После 7-суточной гипокинезии (ГК) у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 16,6% ($p < 0,05$); по сравнению с серией

«Контроль + ЦП» – на 26,0% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 7 сут.» – уменьшена на 8,8%;

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 16,3% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с сериями «Контроль + ЦП» – на 22,3% ($p < 0,05$) и «ГК 7 сут.» – на 18,2% ($p < 0,05$);

- длительность иммобилизации была увеличена в 4,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 5,9 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 7 сут.» – уменьшена на 7,1%;

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 58,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 62,0% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 7 сут.» – увеличилось на 38,8% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности был в 2,0 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 2,0 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 7 сут.» – уменьшен на 40,9% ($p < 0,05$) (табл. 20).

После 15-суточной гипокинезии (ГК) у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была увеличена на 9,6%; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 24,0% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 15 сут.» – уменьшена на 9,1%;

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 21,4% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с сериями «Контроль + ЦП» – на 28,9% ($p < 0,05$) и «ГК 15 сут.» – на 35,6% ($p < 0,05$);

- длительность иммобилизации была увеличена в 3,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 5,6 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 15 сут.» – уменьшена на 20,6% ($p < 0,05$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 57,9% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 61,1% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 15 сут.» – увеличилось на 36,0% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности был в 1,8 раза ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 1,8 раза ($p < 0,001$) ; по сравнению с «ГК 15 сут.» – уменьшен на 52,8% ($p < 0,05$) (табл. 20).

После 30-суточной гипокинезии (ГК) у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была уменьшена на 11,8%; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» недостоверно увеличена; по сравнению с «ГК 30 сут.» – уменьшена на 16,5% ($p < 0,05$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 32,4% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с сериями «Контроль + ЦП» – на 36,8% ($p < 0,05$) и «ГК 30 сут.» – на 36,4% ($p < 0,05$);

- длительность иммобилизации была увеличена в 2,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 4,0 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 30 сут.» – уменьшена на 23,8% ($p < 0,05$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 57,4% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 61,5% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 30 сут.» – увеличилось на 23,2%;

- индекс депрессивности был на 57,9% ($p < 0,05$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 63,5% ($p < 0,05$) ; по сравнению с «ГК 30 сут.» – уменьшен на 48,3% ($p < 0,05$) (табл. 20).

После 30-суточной гипокинезии и 15 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе была уменьшена на 13,5%; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» недостоверно уменьшена; по сравнению с «ГК 30 сут./15 сут.восст.» – уменьшена на 15,2% ($p < 0,05$);

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 27,1% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с сериями «Контроль + ЦП» – на 32,9% ($p < 0,05$) и «ГК 30 сут./15 сут. восст.» – на 12,8% ($p < 0,05$);

- длительность иммобилизации была увеличена в 2,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – в 3,5 раза ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 30 сут./15 сут. восст.» – недостоверно уменьшена;

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 54,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 59,6% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 30 сут./15 сут. восст.» – недостоверно уменьшилось;

- индекс депрессивности был на 59,6% ($p < 0,001$) больше, чем у контрольных животных; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 67,1% ($p < 0,001$); по сравнению с «ГК 30 сут./15 сут. восст.» – уменьшен на 11,2% ($p < 0,05$) (табл. 20).

После 30-суточной гипокинезии и 30 суток восстановления у крыс, которым предварительно был введён препарат ЦП, длительность пассивного плавания по сравнению со значением параметра в контрольной группе, группе «Контроль + ЦП» и по сравнению с «ГК 30 сут./30 сут.восст.» была недостоверно уменьшена;

- число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования уменьшилось на 45,5% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с сериями «Контроль + ЦП» – на 49,3% ($p < 0,05$) и «ГК 30 сут./30 сут. восст.» – на 40,7% ($p < 0,05$);

- длительность иммобилизации была уменьшена на 32,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – недостоверно увеличена; по сравнению с «ГК 30 сут./30 сут. восст.» – уменьшена на 48,5% ($p < 0,05$);

- общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения уменьшилось на 48,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, по сравнению с серией «Контроль + ЦП» – на 52,5% ($p < 0,05$); по сравнению с «ГК 30 сут./30 сут. восст.» – уменьшилось на 37,1% ($p < 0,05$);

- индекс депрессивности по сравнению с контрольными животными; по сравнению с серией «Контроль + ЦП» и «ГК 30 сут./30 сут. восст.» был недостоверно уменьшен (табл. 20).

4.3. Современные подходы к фармакологической коррекции поведенческого статуса животных

Имеется достаточно большое количество экспериментальных исследований, в которых показана эффективность применения различных препаратов в целях коррекции поведенческого статуса животных [169, 175, 184, 187].

В частности, показано, что мРНК интерлейкина-1 β , его рецептора и рецептора эритропоэтина экспрессируются в головном мозге мышей (СВАхС57В₁)F₁. Обнаружено, что иммунизация эритроцитами барана стимулирует экспрессию указанных генов цитокинов в полушариях головного мозга. В то же время введение экзогенного рекомбинантного эритропоэтина сопровождалось достоверным снижением экспрессии генов интерлейкина-1 β , его рецептора и рецептора эритропоэтина в головном мозге экспериментальных животных. При этом введение эритропоэтина приводило к достоверному повышению двигательной активности в тесте «открытое поле» [123].

Как известно, цитокины первоначально были охарактеризованы как факторы, секретируемые иммунокомпетентными клетками и предназначенные для регуляции функций внутри иммунной системы, но имеется много свидетельств того, что они оказывают физиологическое регулирующее действие в головном мозге и функционируют как мессенджеры взаимодействия иммунной и нервной систем. Имеется ряд работ об экспрессии генов цитокинов в ЦНС [58, 59, 123, 189, 190, 192]. Исследовано влияние цитокинов (в частности, ИЛ-1 и ИЛ-6) на функции нервной системы [123]. Но в настоящее время недостаточно изучена зависимость поведения от экспрессии генов некоторых цитокинов в головном мозге. В частности, представляет интерес связь между изменением экспрессии мРНК ИЛ-1 β , его рецептора (ИЛ-1 β -Р) и рецептора эритропоэтина (ЭПО-Р) в полушариях и поведенческими реакциями животных. Большое количество публикаций о роли ИЛ-1 в регуляции функций ЦНС посвящены изучению влияния этого цитокина на уровне его белковых продуктов, а не на уровне мРНК. Например, известно, что введение ЛПС *E. coli* вызывает достоверное увеличение содер-

жания мРНК ИЛ-1 β в головном мозге [123]. В последнее время появились отдельные публикации о нейрорегуляторной, нейропротективной роли ЭПО. Установлено, что в полушариях головного мозга мышей (СВАхС57В₁)F1 экспрессируются специфические мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-1 β -Р, ЭПО-Р. Иммунизация эритроцитами барана (ЭБ) увеличивала экспрессию мРНК всех изучаемых белковых продуктов. Введение экзогенного ЭПО приводило к подавлению экспрессии всех изучаемых генов.

Исследование в «открытом поле» после введения ЭБ и экзогенного ЭПО показало, что иммунизация ЭБ вызывала некоторое увеличение манежной вертикальной двигательной активности через 24 часа после инъекции антигена, в то время как через 96 часов не наблюдалось каких-либо изменений в ориентировочно-исследовательской активности животных. Введение ЭПО приводило к достоверному повышению горизонтальной двигательной активности (периферической, центральной, суммарной) через 24 часа и вертикальной двигательной активности (свободной, манежной и суммарной) через 96 часов после последней инъекции [123].

Авторы предположили, что более выраженная активизация поведения в «открытом поле» после введения ЭПО могла быть связана с подавлением экспрессии в головном мозге гена ИЛ-1 β и, возможно, продукции этого цитокина. Известно, что введение ИЛ-1 β в желудочки мозга вызывало индукцию медленно-волновой фазы сна, утрату аппетита, «болезненное поведение» в виде лихорадки и сонливости [123]. Авторы не обнаружили выраженного влияния иммунизации животных ЭБ на их поведение в «открытом поле». Это согласуется с данными некоторых авторов о том, что формирование иммунного ответа либо не влияет на поведение в тесте «открытое поле», либо приводит к некоторому повышению исследовательской и двигательной активности животных [123]. Предположительно, что повышение манежной активности (вертикальная двигательная активность) у животных через 24 часов после иммунизации, возможно, связано с активационными изменениями нейрорхимической структуры мозга, в частности, с активацией дофаминергической системы мозга [123].

На основании проведённых исследований авторы констатировали, что в головном мозге мышей (СВАхС57В₁)F1 экспресси-

ровались гены всех исследованных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1 β -Р, ЭПО-Р). Под влиянием иммунизации и введения ЭПО изменялись как экспрессия генов цитокинов в головном мозге, так и поведенческие реакции исследованных лабораторных животных. Полученные результаты и данные литературы позволили предположить наличие взаимосвязи между экспрессией генов цитокинов в головном мозге мышей и их поведением в тесте «открытое поле». Это свидетельствовало о том, что регуляция социальных функций животных, возможно, реализовалась посредством молекулярных механизмов [58, 123].

Результаты проведённых исследований свидетельствуют об участии иммуномодулирующих соединений в формировании биологических мотиваций и эмоциональных реакций – ведущих компонентов системной организации поведенческих актов человека и животных [142]. В этом плане особое внимание привлекает ИЛ-1 β , который является одним из основных триггерных факторов каскада иммунных процессов в организме [58, 59, 136]. ИЛ-1 выполняет не менее 50 биологических функций, а его мишенями служат клетки практически всех органов и тканей. Выявленные С.С. Перцовым и соавт. (2009) при стрессе специфические эффекты ИЛ-1 β на функциональное состояние лимфоидных структур желудочно-кишечного тракта у активных и пассивных крыс отражали особенности участия этого цитокина в реализации стрессорного ответа у особей с разной эмоциональной реактивностью [118].

С.С. Перцов и соавт. (2009) изучали действие ИЛ-1 β на поведение крыс с разными индивидуально-типологическими характеристиками при слабой стрессорной нагрузке в тесте «открытое поле». Внутривентрикулярное введение ИЛ-1 β (5 мкг/кг, активность 108 ЕД/мг) приводило к уменьшению ориентировочно-исследовательской активности пассивных и, особенно, активных животных в открытом поле в 2 и 12,9 раза соответственно по сравнению с исходным показателем. В отличие от крыс, получавших физиологический раствор, исходные различия поведения активных и пассивных животных не отмечены при повторном тестировании на фоне инъекции ИЛ-1 β . Таким образом, ИЛ-1 β нивелировал межгрупповые различия поведения активных и пас-

сивных особей в открытом поле. Полученные данные позволили авторам предположить, что введение ИЛ-1 β крысам приводило к реорганизации механизмов эмоциональной оценки отрицательных эмоциогенных факторов в условиях слабой стрессорной нагрузки при тестировании в открытом поле [118].

Как известно, активность крыс в открытом поле является надежным прогностическим показателем резистентности этих животных к стрессорным воздействиям. В частности, поведенчески активные крысы более устойчивы к развитию негативных последствий эмоциональных стрессорных нагрузок по сравнению с пассивными особями. Многие авторы полагают, что само тестирование в открытом поле является слабой стрессорной нагрузкой для крыс [118].

С.С. Перцовым и соавт. показано, что при первом тестировании в открытом поле индекс активности поведенчески активных крыс был в 8,1 раза выше, чем у пассивных животных. Индекс активности активных крыс, получавших физиологический раствор, снижался при повторном тестировании в открытом поле в 3 раза по сравнению с исходным показателем [118].

Авторы отмечают, что снижение двигательной активности крыс при повторном тестировании в открытом поле отражало процесс естественного угасания ориентировочно-исследовательской реакции, которая являлась наиболее высокой при первом попадании животных в новую обстановку. Выявленные изменения также могли быть связаны с повторным воздействием на животных стрессогенных факторов (яркое освещение, ограничение свободы передвижения и др.) в экспериментальных условиях. Межгрупповые различия поведения активных и пассивных особей, обнаруженные в исходном состоянии, сохранялись при повторном тестировании крыс в открытом поле.

В отличие от пассивных животных, общая двигательная активность активных крыс в открытом поле в светлое время суток значительно снижалась при повторном изучении их поведения через 14 суток после первого тестирования.

Результаты проведённых экспериментов и данные литературы позволили авторам предположить, что введение ИЛ-1 β крысам приводило к реорганизации механизмов эмоциональной

оценки отрицательных эмоциогенных факторов в условиях слабой стрессорной нагрузки при тестировании в открытом поле [118, 119, 191, 197].

Кроме того, С.С. Перцов с соавт. (2009) изучали действие острой эмоциональной стрессорной нагрузки и экзогенного ИЛ-1 β (5 мкг/кг внутривенно) на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс Вистар с разной поведенческой активностью в тесте «открытое поле» [118].

Показано, что после стресса иммобилизации с одновременным электрокожным раздражением концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в крови снижалась у поведенчески пассивных крыс, но возрастала у активных животных. Выявленные изменения отражали разнонаправленный характер иммунного ответа на однотипное стрессорное воздействие у крыс с разной эмоциональной реактивностью. Постстрессорные изменения уровня циркулирующего в крови ИЛ-1 β отличались у крыс, получавших экзогенный ИЛ-1 β . При иммобилизации с электрокожным раздражением на фоне предварительного введения ИЛ-1 β концентрация этого цитокина в крови снижалась у поведенчески активных крыс, но не изменялась у пассивных животных. Эмоциональный стресс и введение ИЛ-1 β не оказывали влияния на содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в крови крыс. Таким образом, крысы с разной поведенческой активностью характеризовались выраженными различиями цитокинового профиля сыворотки крови в условиях однотипной эмоциональной стрессорной нагрузки и введения ИЛ- β . Полученные данные отражали особенности функциональной активности иммунных механизмов, обеспечивающих индивидуальную устойчивость крыс к однотипным стрессорным нагрузкам.

С.С. Перцов и соавт. (2009) отмечают, что в патогенезе иммунной дисфункции при эмоциональных стрессорных воздействиях большое значение отводится изменениям цитокинового профиля организма. Как известно, цитокины – полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, участвующие в регуляции ряда нормальных физиологических функций, а также в формировании защитных реакций организма при воздействии чужеродных факторов и нарушении целостности тканей. Как указано выше, особое

внимание привлекает суперсемейство ИЛ-1. Это связано с триггерной ролью ИЛ-1 β , который запускает каскад секреции других цитокинов в организме. ИЛ-1 β является одним из медиаторов острой фазы стрессорной реакции, изменяет функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. В исследованиях С.С. Перцова и соавт. (2009) выявлено антистрессорное действие ИЛ-1 β на крыс. Кроме того, ИЛ-1 β при внутрижелудочковом введении животным предупреждал язвообразование в желудке и оказывал модулирующее влияние на оксидативный статус гипоталамуса и сенсомоторной коры головного мозга в условиях водно-иммерсионного стресса [118, 120, 122].

Внутрибрюшинное введение ИЛ-1 β сопровождалось повышением уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови у активных крыс в 1,9 раза по сравнению с исходным уровнем. После острой стрессорной нагрузки концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови снижалась в 3,4 раза у пассивных животных, но возрастала в 2.5 раза у активных особей. Эти изменения приводили к выраженным различиям содержания ИЛ-1 β в крови крыс указанных групп.

Экзогенный ИЛ-1 β оказывал модулирующее действие на стрессогенные изменения цитокинового профиля крови крыс. После иммобилизации с электрокожным раздражением на фоне предварительного введения ИЛ-1 β концентрация этого цитокина в крови снижалась в 6,3 раза у поведенчески активных животных по сравнению с нестрессированными особями, но не изменялась у пассивных крыс. Иммобилизация с одновременным электрокожным раздражением и введение ИЛ-1 β не оказывали значимого влияния на содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови поведенчески пассивных и активных крыс [118].

Увеличение содержания провоспалительных цитокинов при стрессе сопровождается резистентностью нейроэндокринных и иммунных тканей к действию глюкокортикоидов, что служит одним из механизмов адаптации к стрессогенным факторам [118].

Исследования С.С. Перцова и соавт. (2009) продемонстрировали, что иммобилизация с одновременным электрокожным раздражением не влияла на уровень ИЛ-4, но оказывала выраженное воздействие на концентрацию ИЛ-1 β в сыворотке крови крыс. Следовательно, формирование отрицательного эмоцио-

нального состояния у крыс на используемой модели острой стрессорной нагрузки преимущественно сопровождалось изменениями провоспалительного ИЛ-1 β , но не противовоспалительного ИЛ-4 в крови.

С.С. Перцов и соавт. (2009) предположили, что при острой стрессорной нагрузке на фоне предварительной инъекции ИЛ-1 β у крыс «расходовался» экзогенный вводимый цитокин. В связи с подавлением продукции эндогенного ИЛ-1 β в организме, опосредованного механизмом отрицательной обратной связи, в этих условиях не происходило восполнения содержания циркулирующего в крови цитокина, что приводило к снижению концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови активных крыс [118, 122].

Указанные выше изменения не наблюдались у поведенчески пассивных животных. У крыс этой группы введение ИЛ-1 β до стрессорного воздействия предупреждало стрессогенное снижение уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови. Вероятно, у прогностически предрасположенных к стрессу пассивных животных предварительное введение ИЛ-1 β препятствовало подавлению иммунных функций при эмоциональной стрессорной нагрузке.

О.Е. Зубарева и соавт. (2001) отмечают, что системное и центральное введение ИЛ-1 β в эксперименте и в клинике, так же как индукция выделения этого цитокина в нервных и иммунных клетках при бактериальной и вирусной инфекции, приводили к развитию продромального синдрома, включающего наряду с другими проявлениями нарастание тревожности, подавление локомоторной и коммуникативной активностей, снижение исследовательской и пищевой мотиваций [55].

Многие из эффектов действия ИЛ-1 β на поведение ослаблялись под влиянием антидепрессантов. Эти факты вместе с клиническими данными о высоком уровне ИЛ-1 β в крови больных депрессией, дали основания предполагать вовлеченность этого цитокина в генез депрессивных состояний.

Факты депрессогенного действия ИЛ-1 β на поведение животных получены с использованием ограниченного числа тестов, проведенных в различных лабораториях. В настоящее время разработан и успешно применяется метод комплексной оценки депрессивноподобных состояний крыс, позволяющий приблизить экспериментальные наблюдения к клиническим исследованиям [65].

Традиционно в экспериментах на животных используются достаточно высокие дозы ИЛ-1 β , вызывающие поведенческие и пирогенные эффекты. Исследование влияния введения низких, субпирогенных доз ИЛ-1 β для изучения его возможной роли в индукции депрессивных проявлений представлялось более адекватным, так как повышение температуры тела не является обязательным симптомом депрессии. Известная способность нейропептидов в микродозировках оказывать более выраженный эффект, вплоть до инверсии влияния вводимого препарата, позволила также предположить, что изменения поведения, индуцированные введением низких доз, могут оказаться отличными от проявления действия высоких доз цитокина [55].

Известно нарушение поведения крыс в тестах «открытое поле» и «чужак-резидент» под действием введенных высоких доз ИЛ-1 β . Авторы выявили, что внутрибрюшинное введение ИЛ-1 β подавляло исследовательскую и социальную формы активности даже в низких, субпирогенных, дозах при отсутствии выраженного изменения двигательной активности.

Кроме того, показано, что ИЛ-1 β может опосредовать нарушения коммуникативного и исследовательского поведения, характерного для большинства моделей депрессии, а формирование состояния беспомощности, по-видимому, реализуется иными механизмами. В экспериментах О.Е. Зубаревой и соавт. (2001) показано, что увеличение времени иммобилизации в тесте Порсолта, который наилучшим образом выявляет наличие депрессивноподобных состояний, не наблюдалось даже после введения высоких доз ИЛ-1 β . Наоборот, происходил переход к пассивному плаванью – наиболее выгодной стратегии поведения крысы в данном тесте с точки зрения экономии сил [55].

Под действием высоких доз ИЛ-1 β наблюдалось увеличение времени пребывания крыс в закрытых отсеках в приподнятом лабиринте, что трактовалось как усиление тревожности. Низкие дозы ИЛ-1 β оказывали противоположный эффект. Возможно, снижение тревожности после введения низких доз вызвано ИЛ-1-индуцированным усилением продукции эндорфинов [233].

Описано нарушение питьевого поведения под действием высоких доз ИЛ-1 β , а введение ИЛ-1 β в дозе 1 мкг/кг также приводит

ло к снижению потребления жидкости, однако после введения низких доз ИЛ-1 β наблюдалось, напротив, усиление потребления раствора сахарозы, что могло быть связано с необходимостью пополнения запасов глюкозы, потребление которой различными клетками возрастало после введения ИЛ-1 β . Это предположение подтверждается исследованиями, выявившими гипогликемию после введения крысам и мышам субпирогенных доз ИЛ-1 β [55, 220].

Полученные авторами данные свидетельствовали о том, что как при незначительном, так и существенном увеличении содержания в крови ИЛ-1 β опосредовалось нарушение коммуникативного и исследовательского поведения, а способность ИЛ-1 β вызывать тревожность и агедонию зависела от дозы вводимого цитокина.

В исследованиях И.И. Любимова и соавт. (1995) [85] было изучено влияние полисахаридной фракции (ПСФ) корейского женьшеня на обучение и память у крыс на примере реакций активного избегания. По сравнению с действием других биологически активных веществ гинзенозиды женьшеня обладают ноотропным спектром фармакологического действия, которое включает упрочение памяти, антигипоксическое действие, повышение устойчивости центральной нервной системы к повреждающему воздействию типа травма, электрошоков и токсическим воздействиям. И.И. Любимов и соавт. (1995) отмечают, что введение женьшеня вызывало укорочение латентности положительного условнорефлекторного ответа, улучшало процессы дифференцировки как положительных, так и отрицательных условных стимулов, а также внимание животных. Условную реакцию активного избегания вырабатывали у крыс в челночной камере, обучение проводили при одностороннем пути избегания крысой раздражения с постоянно меняющимся аверсивным градиентом, что требовало значительного количества повторов для успешного выполнения предложенной задачи. Длительное системное введение ПСФ при «мягком» режиме выработки условного рефлекса показало, что при дозе в 1 мг результативность избегания ухудшалась, а дальнейшее обучение не было достоверным. При дозе в 10 мг значительное улучшение наблюдали до конца курсового введения. Оценка изменений латентного периода реакции избавления показала, что ПСФ в дозе 1 мг облегчал выработку навыка, вызы-

вая сокращение времени реакции на предъявленный аверсивный раздражитель как во время инъекций, так и в первый день после отмены препарата. На второй день отмены препарата в обеих группах крыс (1 мг и 10 мг) обнаруживалась повышенная по сравнению с контролем чувствительность к окситоцину, введённому на фоне продолжающегося изменения, характерного для синдрома отмены ноотропов. Выработка условного рефлекса активного избегания в «жестком» режиме показала, что наибольший эффект ПСФ был выявлен в дозе 5 мг. При этом обучаемость животных по критерию избавления не носила случайный характер, т.к. наблюдался эффект отмены. При этом достоверно по сравнению с контролем происходило увеличение времени избегания. Таким образом, полученные авторами данные служили дополнительным объяснением эффекта ускорения обучения под влиянием ПСФ. Основываясь на данных молекулярных и психофармакологических исследований эффектов гинзенозидов, авторы утверждают, что компоненты препарата оказывали прямое центральное действие через модуляцию специфического связывания классических нейромедиаторов с рецепторами (ГАМК_А и ГАМК_В), в том числе через вторичные посредники (ГТФ-белок и аденилатциклазную систему). Авторы также отмечали, что в отношении полисахаридов таких данных не имелось, представленные ими результаты являлись первыми в отношении влияния изолированных полисахаридов женьшеня на ЦНС [85].

В исследовании А.С. Батуева и Н.П. Курзина (2003) проводилось изучение влияния аппликации на язык сверхслабого раствора растительного алкалоида *Nux Vomica* 200 на уровень тревожности у крыс линии Вистар, оцениваемой в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) [13]. Показано наличие значимых перестроек поведения после применения исследуемого препарата. Наиболее существенные отличия в поведении наблюдались у «пассивных» крыс, выявленные по тесту «неизбегаемого плавания». Авторы предположили наличие влияния препарата на адаптивные способности животных. Было выявлено, что значимые перестройки в структуре поведения по сравнению с фоновым уровнем имели место только у крыс после первой аппликации исследуемого препарата и выразились в увеличении времени нахождения в открытых ру-

кавах лабиринта, что, по мнению авторов, можно расценивать как снижение уровня тревожности у животных. По результатам теста «неизбегаемого плавания» животных разделили на «активных» и «пассивных», последние проводили достоверно большее время в закрытых рукавах по сравнению с временем нахождения в открытых рукавах и в центре ПКЛ. У «активных» крыс не наблюдали достоверных различий во времени нахождения в разных частях лабиринта. После первого приёма растительного алкалоида *Nux Vomica* 200 достоверные изменения в структуре поведения наблюдались только у «пассивной» группы крыс – они одинаковое время находились в закрытых рукавах и в центре ПКЛ. На «активных» крыс первоначальный приём препарата не оказал влияния. Последующие повторные тесты в ПКЛ с применением препарата показали, что у «активных» крыс наблюдалась тенденция к увеличению времени нахождения в закрытых рукавах, но они достаточно много времени проводили в центре ПКЛ и в открытых рукавах. «Пассивные» крысы при первом применении препарата практически не изменяли времени пребывания в открытых рукавах по сравнению с фоном, но у них наблюдалось перераспределение структуры поведения и они проводили больше времени в центре ПКЛ и меньше – в закрытых рукавах лабиринта по сравнению с начальными показателями. После второй аппликации препарата время пребывания «пассивных» крыс достоверно отличалось только при сравнении показателей по открытым и закрытым рукавам (так же как и у «активных» крыс в этом тесте). На основании выявленного увеличения времени, проводимого животными в открытых рукавах ПКЛ после аппликации препарата, авторы делают вывод о том, что «пассивные» крысы с более выраженной стратегией пассивного поведения преобладали, а применение препарата вызвало у них более явную смену поведения. Пероральное введение препарата приводило к уменьшению уровня тревожности, вызывая усиление адаптивных функций организма [13].

Е.Ю. Макаренко и соавт. (2005) изучали влияние центрально вводимого трипептидного фрагмента кортиколиберина CRF₄₋₆ (6, 30, 150 нмоль/крысу) на поведение крыс в бесстрессовой и стрессирующей обстановке. В бесстрессовых условиях («домашняя клетка») CRF₄₋₆ активировал поведение: у животных повышалась двига-

тельная и ориентировочно-исследовательская активности, сокращалась продолжительность пассивного поведения и сна. В стрессирующих условиях (приподнятый крестообразный лабиринт, ПКЛ) CRF₄₋₆ угнетал исследовательское поведение: у крыс снижалось число стоек и выглядываний в открытые лучи лабиринта, увеличивалась продолжительность пассивного поведения. В обоих случаях эффект носил зависимый от дозы характер [86].

В первой главе дана характеристика кортиколиберина – гипоталамического рилизинг-фактора и нейромодулятора, обнаруженного во многих структурах центральной нервной системы и на периферии, одного из основных регуляторов ответа организма на стрессирующее воздействие. Выбор фрагмента CRF₄₋₆ авторами для изучения был основан на том, что данная последовательность была представлена в неизменном виде и являлась эволюционно консервативным участком в N-концевой области молекул кортиколиберина и родственных ему пептидов (урокортин I, уротензин, саувагин) у разных видов и даже классов позвоночных. Поведенческие эффекты пептидов семейства CRF зависят от внешних условий. За 2-3 дня до поведенческих экспериментов крысам имплантировали канюлю в боковой желудочек головного мозга.

Анализ паттерна поведенческой активности в течение 15 минут после введения вещества показал, что у крыс контрольной группы преобладало пассивное поведение, не сопровождавшееся проявлениями ориентировочно-исследовательской активности, а также сон. CRF₄₋₆ зависимо от дозы увеличивал время, затраченное на движение и ориентировочно-исследовательскую активность, снижал продолжительность сна. В случае максимальной дозы трипептида животные достоверно дольше находились на открытых лучах ПКЛ, но, по мнению авторов, это было связано не с повышением ориентировочно-исследовательской активности, а с угнетением исследовательского поведения в целом и длительным замиранием животных в предельно стрессовой ситуации – на открытом пространстве. Т.е., предельное возбуждение в сочетании с внешней потенциальной опасностью вызывало у животных ступороподобное состояние, а трипептид при центральном введении угнетал ориентировочно-исследовательскую активность и оказывал зависимое от дозы анксиогенное действие в ПКЛ. Авторы сделали вывод, что

трипептид в привычной обстановке оказывал пробуждающее (arousal-подобное) или протренирующее влияние, что находило отражение в общей поведенческой активации, а в новой, стрессирующей ситуации, например, пребывание в ПКЛ, действие трипептида суммировалось с активацией внутренней стрессорной системы организма и проявлялось в угнетении исследовательского поведения вплоть до запредельного торможения. Авторы предположили, что изучаемый трипептидный фрагмент определял действие CRF на поведение, т.е. либо входил в состав одного из активных центров кортиколиберина и имитировал негормональные эффекты полноразмерной молекулы, либо являлся физиологически активным дериватом CRF и мог иметь самостоятельное значение в организме как фактор, дополняющий и пролонгирующий его действие. По мнению авторов, эффекты трипептида опосредовались либо мозговыми рецепторами кортиколиберина, отличными от расположенных в гипофизе, либо собственными рецепторами. В пользу этого предположения свидетельствовал тот факт, что влияние CRF₄₋₆, как и кортиколиберина, развивалось очень быстро: в случае трипептида – уже в процессе введения, а при введении кортиколиберина – через несколько минут. Это указывало на наличие в мозге специфических мишеней, функционирующих по лиганд-рецепторному типу, а не метаболических или иных длительных механизмов действия трипептида. Не исключено также, что влияние экзогенного кортиколиберина было обусловлено продуктами его расщепления, одним из которых мог являться CRF₄₋₆ [86].

С.Е. Бадмаева и соавт. (2005) изучали антистрессорное протекторное действие трёх пептидов семейства глипролинов – Pro-Gly-Pro, Pro-Gly и Gly-Pro. В организме глипролины, по видимому, образуются в процессе синтеза и катаболизма коллагена, эластина и других соединительнотканых белков. У этих пептидов обнаружен широкий спектр биологической активности: они активируют функции противосвёртывающей системы крови, подавляют процессы тромбообразования, могут участвовать в регуляции сосудистого тонуса, проявлять противоязвенное действие. Ноотропная и анксиолитическая активности были обнаружены у цикло-Pro-Gly, что указывало на возможность его прохождения через гематоэнцефалический барьер [10].

Стрессогенное воздействие (10-минутное принудительное плавание) вызывало характерные изменения поведенческой активности крыс в тестах ПКЛ и «норковая камера», свидетельствующие о значительном повышении тревожности и снижении уровня ориентировочно-исследовательской активности. Предварительное (за 15 минут до стресса) внутрибрюшинное введение – Pro-Gly-Pro и Gly-Pro в дозе 3,7 мкМ/кг значительно уменьшало стрессогенные нарушения поведения, т.е. данные пептиды влияли на структуры ЦНС, участвующие в формировании ответной реакции организма на действие стрессирующего фактора. Пептид Pro-Gly в эквимолярной дозе не обладал выраженным протекторным действием и лишь незначительно уменьшал стрессогенные нарушения поведенческой активности крыс [10].

Д.А. Жуков и Е.П. Виноградова (1995) на крысах, селекционированных по высокой и низкой скорости выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ), изучали влияние взятия на руки (хэндлинга) на уровень тревожности в ПКЛ и на содержание кортикостерона в плазме крови. Показано, что уровень тревожности, а также двигательная и исследовательская активности у крыс с низкой скоростью выработки УРАИ (линия KLA) были достоверно ниже, чем у животных с высокой скоростью выработки УРАИ (линия KHA). У крыс, подвергнутых хэндлингу по 5 минут ежедневно в течение двух недель, не было обнаружено межлинейных различий уровня тревожности, двигательной и исследовательской активности. По уровню кортикостерона в плазме крови не было выявлено достоверных различий между контрольными животными двух линий. Хэндлинг привел к противоположному эффекту у животных двух линий: у крыс линии KHA уровень кортикостерона уменьшился, а у крыс линии KLA – увеличился. Хэндлинг выступал как стресс-протектор у животных, например, хэндлинг в течение 14 дней снимал резкое повышение концентрации катехоламинов в плазме крови, возникшее у контрольных неадаптированных животных в ответ на взятие в руки. Существенно, что эффект хэндлинга не выявлялся, если животное брал в руки незнакомый ему экспериментатор. Таким образом, тестирование подвергнутых хэндлингу крыс позволило выявить «чистую» реакцию животного на стимул (например, по-

мещение в ПКЛ), не маскируемую страхом, возникающим при взятии в руки экспериментатором. В исследованиях данных авторов хэндлинг нивелировал межлинейные различия по тревожности, а по уровню кортикостерона – создал их [43].

Резюме по четвёртой главе

В данной главе представлены результаты влияния предварительного введения препарата церулоплазмина на поведенческую активность животных, перенесших эмоционально-болевой стресс. В частности, при тестировании животных в тестах «открытое поле» и приподнятый крестообразный лабиринт был выявлен эффект церулоплазмина, приводящий к достоверному увеличению горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, уменьшению степени их тревожности, увеличению времени пребывания в открытых рукавах лабиринта, что свидетельствует о снижении психоэмоционального напряжения животных под влиянием препарата. Учитывая известные антиоксидантные и эритропоэзстимулирующие эффекты церулоплазмина на организм человека и животных, мы считаем, что влияние данного препарата на поведение носит опосредованный характер, приводящий к уменьшению стрессорного напряжения в организме.

Аналогичные результаты были получены при анализе поведения животных, перенесших ЭБС, на фоне предварительного введения церулоплазмина в тесте Порсолта: уменьшилась длительность пассивного плавания; увеличилось число периодов иммобилизации длительностью до 6 с за 1 минуту тестирования; уменьшилась длительность иммобилизации; увеличилось общее число периодов активного плавания за 600 с наблюдения; уменьшился индекс депрессивности у крыс, перенесших ЭБС, по сравнению с аналогичным сроком стресса без препарата.

Кроме того, в данной главе представлены результаты влияния предварительного введения препарата церулоплазмина на показатели поведенческой активности животных, перенесших острый и хронический гипокинетический стрессы. Результаты тестирования животных в тестах Порсолта, «открытое поле»,

приподнятый крестообразный лабиринт свидетельствуют о снижении психоэмоционального напряжения животных, перенесших острый и хронический гипокинетический стресс, под влиянием препарата. Полученные результаты согласуются с данными, иллюстрирующими эффекты церулоплазмина в отношении стимуляции поведенческой активности животных, перенесших эмоционально-болевого стресс, что доказывает неспецифический антистрессорный эффект данного препарата на различных моделях эмоционального стресса, а также в восстановительном периоде.

В четвёртой главе приведены данные современных экспериментальных исследований влияния различных доз препаратов (экзогенного эритропоэтина, ИЛ-1 β , центрально вводимого трипептидного фрагмента кортиколиберина CRF₄₋₆, а также антистрессорное протекторное действие трёх пептидов семейства глипролинов – Pro-Gly-Pro, Pro-Gly и Gly-Pro) на коммуникативное, исследовательское, питьевое поведение животных с разными индивидуальнотипологическими характеристиками при стрессорной нагрузке. Описано влияние полисахаридной фракции корейского женьшеня на обучение и память у крыс на примере реакций активного избегания, приводящее к упрочению памяти, антигипоксическому действию, повышению устойчивости центральной нервной системы к повреждающему воздействию типа травма, электрошок и токсическим воздействиям. Представлены результаты изучения влияния аппликации на язык сверхслабого раствора растительного алкалоида *Nux Vomica* 200 на уровень тревожности у крыс линии Вистар, оцениваемой в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, свидетельствующие о наличии значимых перестроек поведения после применения исследуемого препарата.

Данные, представленные в четвёртой главе, указывают на необходимость поиска различных препаратов, в том числе растительного и животного происхождения, оказывающих корригирующее влияние на поведенческий статус организма человека и животных, подвергнутых действию эмоциональных стрессов. Особый интерес вызывают препараты, обладающие слабыми побочными эффектами и оказывающие плеiotропное, в том числе профилактическое, действие на различные системы организма, испытывающего эмоциональные стрессорные нагрузки.

Заключение

Известно, что индивидуальные особенности высшей нервной деятельности играют принципиальную роль при возникновении неврозов – как клинических, так и экспериментальных. Основным приёмом, который используется для характеристики особенностей личности в клинике, – выявление отношения человека к той или иной ситуации. Именно этот принцип лежит в основе наиболее распространённых клинических типологий: ММРІ, Кэттела, Айзенка и многих других. Представляется важным поиск таких приёмов, которые выявили бы аспект отношения у животных к определённой ситуации, так как изучение экспериментальной патологии имеет смысл прежде всего как модели человеческих заболеваний. Проявлением разного отношения может быть принципиально различный характер двигательного поведения животных в биологически адекватных ситуациях. В экспериментах на животных было установлено, что предъявление агрессивной особи того же вида у одних животных вызывало нападение, у других – бегство или замирание. Т.е. необходимо рассматривать типологические особенности животных с точки зрения разной выраженности определённых эмоциональных состояний (например, склонности к ярости, тревоги, агрессии, страху и т.д.). В различных описанных в данной монографии тестах, с помощью которых оценивали поведение животных, использовались различные тест-ситуации, в которых двигательные реакции рассматривались как проявление ориентировочно-исследовательского поведения, а вегетативные (дефекация) – как выражение страха. Как показали наши данные, каждый из использованных тестов обладал определённой прогнозирующей силой. Например, при отсутствии достоверных различий между животными в открытом поле последствия длительных функциональных воздействий у них могли быть весьма различными. Характер поведенческой активности животных, перенесших эмоциональный стресс, отражает реакцию организма на стрессирующее воздействие. Тип эмоционального реагирования

во многом определяется типом нервной системы животных и соответствующей стратегией поведения. Анализ поведенческого статуса животных, уровень ориентировочно-исследовательской активности способствует адекватной оценке эмоциональной реакции животных на различные стрессирующие стимулы и поиску средств, оказывающих антистрессорное коррекционное воздействие на организм человека и животных.

Например, Л.Я. Колемеева и соавт. (1977) изучали чувствительность животных к стимуляторам нервной системы (кофеину, фенамину, стрихнину) при гипокинезии. Было показано, что чувствительность животных к данным стимуляторам ЦНС зависела от сроков ограничения двигательной активности и от спектра действия препарата. Об изменении чувствительности к стимуляторам ЦНС судили по времени появления и продолжительности следующих поведенческих реакций: по адинамии (кофеин), «стереотипному» поведению (фенамин), судорогам (стрихнин). Например, при введении кофеина наблюдали достоверное повышение чувствительности организма крыс на 5, 30, 45 и 60-е сутки гипокинезии. При введении фенамина, связанного с обменом биогенных аминов, был отмечен фазный характер изменения чувствительности организма животных: в первые 10-12 суток гипокинезии наблюдали повышение чувствительности, затем снижение до 35-40 суток, затем – повышение. При введении кофеина в дозе 540, 600, 660 и 700 мг/кг наблюдали более позднее наступление адинамии у животных, начиная с 15-ти суток гипокинезии. При введении кофеина в дозе 760 мг/кг было отмечено более раннее наступление адинамии у животных после 1, 10 и 60 суток гипокинезии [63].

При введении фенамина наблюдали фазный характер изменения по времени наступления «стереотипного» поведения у животных: по всем дозировкам были отмечены достоверные изменения поведения после 10, 15, 45 и 60 суток гипокинезии.

При введении стрихнина у опытных животных судороги наступали раньше, чем у контрольных. Длительность судорог при введении больших доз стрихнина была меньше у опытных крыс по сравнению с контрольными. При введении небольшой дозы стрихнина отмечалось увеличение длительности судорог у опытных животных.

На основании проведённых исследований и данных литературы авторы сделали вывод, что в экстренных случаях при ограничении подвижности возможно применение препаратов фенаминового ряда, которые являются наиболее сильными и надёжными стимуляторами физической и умственной работоспособности. Лучше отдать предпочтение кофеину, а при резкой астенизации организма возможно назначение стрихнина как общетонизирующего средства [63].

К настоящему времени концепция стресса вообще, в том числе эмоционально-болевого и гипокинетического, начинает приобретать особую актуальность в связи с тем, что современная жизнь постоянно поддерживает у многих людей повышенный уровень эмоционального напряжения, создавая угрозу жизни и здоровью. Причиной этого являются имеющие место в современной жизни террористические акты, боевые действия, сопровождающиеся ранениями, болью, кровопотерей. Все эти обстоятельства обусловили актуальность изучения механизмов влияния эмоционально-болевого стресса на организм человека, необходимость проанализировать современное состояние проблемы эмоционально-болевого стресса, рассмотреть имеющиеся представления о последствиях его для организма человека и животных с целью оценки возможности их коррекции. Следует учитывать, что стресс представляет собой неспецифический компонент адаптации, который играет мобилизующую роль в отношении энергетических и пластических ресурсов для специфической адаптационной перестройки различных систем организма [88].

Существует определенная градация видов и уровней стресса. Наряду с эпизодическими стрессовыми воздействиями имеют место острые и хронические стрессы разной степени выраженности. Стрессы большой силы возникают в ответ на ситуации, несущие угрозу жизни (различные катастрофы, пребывание в зоне военных действий, в плену, в руках террористов и т.п.), а также события, имеющие большую личностную значимость (смерть или тяжелая болезнь близкого человека, крупные финансовые потери, потеря работы и т.п.). Стрессы меньшей силы могут возникать в результате самых разнообразных повседневных ситуаций, которые человек считает для себя трудными или неразрешимыми.

Наиболее распространенными психоэмоциональными нарушениями, вызываемыми стрессом, являются тревожность, депрессия, неврозы, эмоциональная неустойчивость, упадок настроения, или, наоборот, перевозбуждение, гнев, нарушения памяти, бессонница, повышенная утомляемость и другие. Стрессы большой силы вызывают депрессивные реакции, которые могут пролонгироваться и обрести характер посттравматического стрессового или депрессивного расстройства. Острые стрессы, пережитые человеком в раннем детстве (травмы, семейные конфликты и т.п.), впоследствии проявляются у взрослых в нарушениях мозговых функций, особенностях личности и склонности к употреблению наркотических веществ.

Поскольку избежать вредного воздействия стрессов невозможно, так как они являются неотъемлемой частью современной жизни, проблема минимизации их влияния и восстановления постстрессорных нарушений у человека приобретает особую актуальность. Данная проблема еще недостаточно изучена, и эффективность большинства используемых на практике реабилитационных процедур пока остается под вопросом.

Степень развития стресс-реакции во многом определяется видом стрессового воздействия. Кратковременное острое импульсное стрессирование приводит к экстремному повышению адаптивных способностей организма. Одним из таких воздействий может быть признан острый ЭБС. При ЭБС происходит мобилизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, адренергической, симпатoadреналовой, опиоидергической систем. Возможно, в круг этих систем вовлекается эпифиз при участии эндогенных опиоидов. Таким образом, опиоидным пептидам принадлежит важная роль среди известных естественных биорегуляторов, участвующих в формировании адаптации к стрессовым факторам. В ответ на болевое воздействие наблюдается повышение уровня опиоидных пептидов. Повышение уровня энкефалинов способствует стабилизации внутренней среды организма, результатом является ограничение или прерывание стресс-реакции. Болевые ощущения могут вызвать эмоциональную реакцию. Боль обычно побуждает организм к действию, весьма определенно сигнализирует, что необходимо что-то сделать, чтобы

прервать контакт с потенциально опасным объектом. Ноцицепторы (рецепторы боли) находятся в коже, соединительнотканной оболочке мышц, во внутренних органах, надкостнице, роговице глаза и т.д., простейший ответ на болезненный стимул происходит рефлекторно. Болевые сигналы идут в головной мозг по двум различным путям: 1) система миелинизированных быстропроводящих тонких волокон, активация которых даёт ощущение острой боли; 2) система безмиелиновых медленно проводящих волокон, при возбуждении которых возникает разлитая ноющая боль. Волокна быстрого пути направляются прямо в таламус, где образуют синапсы с волокнами, идущими к сенсорным и двигательным областям коры. Волокна медленного пути идут к ретикулярной формации, продолговатому мозгу, мосту, среднему мозгу, гипоталамусу.

Одним из самых замечательных свойств живых существ, приобретаемых в процессе эволюции, является способность адаптироваться к меняющимся условиям среды обитания [176.]. Живой организм осуществляет активный поиск оптимального и наиболее устойчивого состояния, что находит отражение в адаптации к новым условиям его существования. При изменении условий окружающей среды в организме включаются реакции выработки или сохранения оптимальных форм взаимодействия организма и среды, при этом биологический смысл адаптации заключается в поддержании гомеостаза. Возможны ли эволюция животных и их адаптация к меняющимся условиям среды обитания, если вся деятельность организма направлена только на поддержание гомеостаза [153, 172].

Как подчеркивал П.К. Анохин [7], каждый организм представляет собой динамическое сочетание устойчивости и изменчивости, в котором последняя служит его адаптивным реакциям и, следовательно, защите его наследственно закрепленных жизненно важных констант. Он различал три категории физиологических констант: а) жесткие, диапазон которых между уровнем константного состояния и предельным отклонением, несовместимым с жизнью, очень узок; б) с менее жестким диапазоном, имеющие определенное адаптивное значение для других функций; в) пластические, с достаточно широким диапазоном измен-

чивости. При развитии этих положений К. В. Судаков [142] показал, что постоянство распространяется лишь на ограниченную часть наиболее значимых физиологических показателей, причем лишь в определенной области организма.

По современным представлениям, гомеостаз связан не только с поддержанием относительного постоянства внутренней среды, но также с реализацией адаптивного потенциала при нарушении функций организма в ответ на действие факторов среды [153]. При этом в организме возникает комплекс последовательно индуцирующих друг друга реакций, обуславливающих в целом определенную их связь и взаимную зависимость. Способность организма поддерживать гомеостаз в условиях непрерывно меняющихся внешних воздействий обозначают такими понятиями как адаптация и компенсация.

Термин «адаптация» используется для обозначения, во-первых, процесса, при котором организм приспосабливается к новой среде, во-вторых, относительного соответствия, которое устанавливается между организмом и средой, и, в-третьих, результата эволюционного процесса адаптиогенеза [129]. Наиболее распространенным в биологии можно считать определение адаптации, сформулированное Н.В. Тимофеевым-Ресовским и др.: «Адаптации являются постоянно возникающими, изменяющимися, совершенствующимися и иногда исчезающими эволюционными приспособлениями организма в среде в самом широком понимании» [147].

Физиологическое содержание адаптации заключается в эффективной и экономной, адекватной приспособительной деятельности организма к воздействию факторов внешней среды. В адаптации можно выделить две противоборствующие тенденции: с одной стороны, отчетливые изменения, затрагивающие в той или иной мере все системы организма, с другой – перевод организма на новый уровень функционирования, при обязательном условии – сохранении динамического равновесия [152].

Развитие представлений о динамической структуре адаптации дано в концепции П.К.Анохина об опережающем отражении действительности. В соответствии с этой концепцией можно предполагать, что факторы среды обуславливают формирование в высших

регуляторных центрах не только опережающей стратегии поведения, но и оценку вероятных морфофункциональных и энергетических изменений в организме. Именно последнее и является важным фактором в выборе дальнейшей динамики адаптации биосистемы, которая таким способом опережающее отражает не только возможные варианты поведенческих реакций, но и вероятную меру морфофункциональной «платы» за их реализацию.

Генетической адаптации предшествует переход клеток в новое интегральное состояние, являющееся критической стадией физиологической адаптации, для которой характерен переход хроматина в новое стационарное состояние, являющееся завершающим этапом дифференцировки клеток данного типа. Такое программируемое эпигенетическое состояние и предрасполагает к генетической адаптации. Переход в это состояние осуществляется через топологическую реорганизацию генома, что изменяет пространственную координацию процессов, в которых участвует генетический субстрат клетки и тем самым программу ее развития. Указанное стационарное состояние можно описать в терминах увеличения степени конденсации локусов или полностью интерфазных хромосом и их измененном взаиморасположении в ядре клетки, что в конечном итоге с увеличенной вероятностью (хромосомная нестабильность) приводит к возникновению ряда аномалий хромосом, в частности их нерасхождения, и некоторых типов аббераций. При топологической реорганизации генома изменяется и функциональная активность генов, которая определяется структурой хроматина [140, 141].

Ю.К. Кудрицкий и соавт. [70] предложили классификацию адаптивных состояний, которые возникают в связи с воздействием ионизирующего излучения, превышающего естественный радиационный фон, выделив и охарактеризовав ряд качественно отличающихся друг от друга диапазонов адаптации. В частности:

1) диапазон оптимальной адаптации – характеризуется полным соответствием между морфофункциональными возможностями организма и условиями существования на основе гомеостаза;

2) диапазон напряженной адаптации – обратимое состояние, при котором развивающиеся реакции и процессы находятся в пределах физиологической регуляции функций в результате

включения компенсирующих механизмов, но которое может разрешиться как в сторону достижения оптимальной формы, так и переходом в состояние ограниченной адаптации;

3) диапазон ограниченной адаптации – отличается значительным снижением адаптационных возможностей организма, ведущим к развитию преморбидных и даже патологических состояний;

4) срыв адаптации – возникает при тяжелой патологии, особенно в ее терминальной стадии.

Компенсаторные процессы являются одной из частных разновидностей адаптационных реакций, которые реализуются на внутриклеточном, внутриорганном, внутрисистемном, межсистемном уровнях. Компенсаторными процессами принято считать совокупность реакций организма на повреждение, выражающихся в возмещении нарушенных функций организма за счет деятельности неповрежденных систем, отдельных органов или их составных частей. В развитии компенсаторного процесса можно выделить четыре стадии [106].

1. Стадия срочной компенсации. Характеризуется формированием и гиперфункцией компенсирующей функциональной системы и выраженным стресс-синдромом. Если стадия срочной компенсации не ликвидирует функциональный дефект, вызванный повреждением и нарушением гомеостаза, компенсаторный процесс продолжает развиваться.

2. Переходная стадия от срочной компенсации к долговременной. Характеризуется началом формирования системного структурного следа. Функциональный дефект уменьшается и, как следствие, уменьшается стресс-синдром.

3. Стадия устойчивой долговременной компенсации. Характеризуется ликвидацией или значительным уменьшением функционального дефекта. Стресс-синдром отсутствует. Длительность этой стадии может соответствовать видовой продолжительности жизни.

4. Стадия истощения и функциональной недостаточности. Развивается в случаях большого функционального дефекта и чрезмерной гиперфункции и гипертрофии компенсирующих систем, либо в результате дополнительных повреждений организма.

Реализация стадии истощения означает переход компенсации в декомпенсацию.

Таким образом, компенсаторный процесс является одним из приспособительных механизмов поврежденного организма и определенным образом отличается от адаптационных реакций организма здорового. Однако отличия эти не принципиальны, так как общую основу всех долговременных адаптационных реакций составляют структурные изменения, которые можно рассматривать как компенсаторные [106].

Компенсаторные и приспособительные реакции относят к одному классу биологических явлений, считая, что и те, и другие протекают непрерывно с момента рождения и до смерти, в связи с чем обоснованно говорить о компенсаторно-приспособительных реакциях организма [130-132]. В основе структурного обеспечения разнообразия этих реакций лежат следующие принципы:

1) Непрерывность варьирования числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и требованиями, предъявленными к данному органу со стороны всего организма (мобилизация имеющихся ресурсов);

2) При более или менее длительной функциональной нагрузке происходит гиперплазия и/или гипертрофия клеток, количественно соответствующая уровню возросшей нагрузки.

Названные принципы структурного обеспечения гомеостаза относятся к количественным. Однако существует множество факторов внешней среды (возрастающее число антигенов, с которым контактирует организм, химических токсических веществ, облучения ионизирующей и неионизирующей природы), для нейтрализации действия которых мало количественных изменений и требуются иные ответные реакции организма, которые представляют собой качественную перестройку систем организма.

Перестройки, развертывающиеся на молекулярном уровне, заключаются в рекомбинантных преобразованиях структур при неизменной количественной характеристике. На основе перегруппировок в генетическом аппарате возникают спонтанные и индуцированные хромосомные аберрации и геномные мутации.

Таким образом, есть основания говорить о рекомбинационных преобразованиях как о важном механизме адаптивных реакций организмов [51, 130, 132]. Структурное обеспечение гомеостаза обусловлено также высокой способностью биологических структур к временной синхронизации между началом действия раздражителя и развертыванием компенсаторно-приспособительных реакций, и в широчайшем дублировании физиологических функций, что обеспечивает неизмеримо большую возможность для их сохранения и восстановления, в случае действия патогенных факторов.

На основе вышеизложенного можно заключить, что компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие гомеостаз в условиях воздействия на организм экстремальных факторов, представляют собой разнообразные комбинации его физиологических функций, развертывающихся на той же, что и при норме, структурной основе [129].

Любое конкретное проявление гомеостаза, являясь одним из элементов фенотипа, находится под генетическим контролем, поскольку как фенотип в целом, так и составляющие его элементы, есть продукты реализации наследственной информации при определенных условиях среды [21]. Видимо, чем шире наследственная норма реакции, тем больше способность организма поддерживать гомеостаз, тем меньше возможность развития болезней. Чем жестче и уже норма реакции, тем шире фенотипическая дисперсия и выше чувствительность к факторам среды, а также возможность развития патологии.

В последние годы В.И. Кулинским, И.А. Ольховским [74] разрабатывается концепция о двух стратегиях адаптации.

Резистентная стратегия адаптации характеризуется наличием стресс-реакции, реакции активации, тренировки и их вариантов. Для толерантной стратегии характерно состояние гипобиоза, гипометаболизма.

При различных видах стресса – иммобилизации, охлаждении, мышечной работе, боли, травмах – организм использует стратегию резистентности с типичными для нее гиперкатаболическими и калоригенной реакциями. Такая форма реакции организма имеет очевидные недостатки: неэкономичность, расточительность и возможность возникновения патологических послед-

ствий при неадекватном характере стресс-реакций, особенно при их чрезмерности и повторности. Эти последствия могут быть как острыми, так и хроническими – широко известные болезни адаптации. Если раньше их объясняли исключительно повреждающим действием избытка катехоламинов и глюкокортикостероидов, то теперь установлено участие и других гормонов; лейкотриенов – в патогенезе шока, ишемической болезни и повреждении слизистой оболочки желудка и возбуждающих аминокислот – в повреждении головного мозга при ишемии, гипоксии и гипогликемии [125].

Толерантная стратегия адаптации означает, что реакция организма характеризуется минимизацией функций, что неизбежно приводит к определенным нарушениям гомеостаза. Однако организм к ним устойчив: они не чрезмерны и не опасны. Нарушение гомеостаза – явление, конечно, неблагоприятное, но стратегия направлена не на поддержание гомеостаза, а на сохранение жизни в крайне тяжелых условиях.

Известно, что разные виды гипобиоза, гипотермии, в том числе искусственной, резко увеличивают толерантность организма к самым различным неблагоприятным условиям и даже экстремальным факторам: травмам, гипоксии, интоксикациям. Метаболической основой этой стратегии является снижение катаболизма эндогенных полимеров, энергозатрат и потребления O_2 . Стратегия толерантности – не результат истощения защитных сил организма, исчерпания ресурсов питательных веществ или стрессовых гормонов, а оптимальный путь для выживания организма в определенных условиях. Надежность биосистемы достигается путем постоянной деструкции отдельных ее элементов, отработавших характерное для них время и замены их другими, при сохранении всей структуры биосистемы. Основным источником надежности биологической системы является избыточность в строении [74, 109].

Возможность организма млекопитающих к адаптации связана с регуляторными способностями систем клеточного обновления – определенных рядов, в которых потери клеток, вызванные гибелью или миграцией, количественно балансируются путем продукции новых элементов [4, 60, 173, 174].

При всех отличиях адаптивных ответов на действие различных факторов среды все они базируются на единой неспецифической основе, об этом идее речь в таких классических теориях как «парабиоз» Н.Е. Введенского и «паранекроз» Д.Н. Насонова и В.Я. Александрова. В 1901 году Н.Е. Введенский впервые описал стереотипный, неспецифический характер реакции нервно-мышечного препарата на действие самых разнообразных раздражителей, назвав эту реакцию парабиотической, её неспецифический характер достигается через различные физико-химические механизмы, специфические в зависимости от качественных особенностей действующего раздражителя. Первая фаза парабиотической реакции представляет собой гомеостатическую реакцию на тканевом или клеточном уровне.

Г. Селье впервые описал стереотипный ответ организма на действие разнообразных раздражений, назвав его стресс-реакцией [134, 135]. Реакция стресса была оценена как гомеостатическая реакция на уровне целостного организма. Согласно учению Г. Селье, реакция животного организма на действие стресса в так называемом общем адаптационном синдроме (ОАС) включает три фазы [25, 26, 27, 32, 33, 104, 105]. Развитие теории ОАС привело к представлению о наличии двух стадий адаптации – срочной и долговременной. Срочный этап адаптационной реакции реализуется на основе готовых, ранее сформировавшихся механизмов, но является несовершенным. Долговременная адаптация развивается постепенно, при длительном или многократном действии стрессора. По мнению Ф.З. Меерсона, этот этап развивается на основе многократной реализаций срочной адаптации [104, 105].

В теории об общем адаптационном синдроме большое значение отводится гипофизарно-адренкортикальной системе, определяющей наличие гуморальной системы регуляции всех функций организма в ответ на действие факторов внешней среды. Ф.З. Меерсон и соавт. (1985) установили, что при адаптации организма к действию стрессирующих факторов наблюдалось изменение активности синтеза нуклеиновых кислот и белков. Всякий приспособительный процесс сопровождается не автономными изменениями отдельных физиологических параметров и функций, а

представляет собой взаимно обусловленную интеграцию различных функциональных систем. Выделяют ряд компонентов, обеспечивающих приспособление организма к окружающей среде: регуляторные, энергетические и неспецифические компоненты адаптации [144-146, 150, 172].

По мнению П.Д. Горизонтова и Т.Н. Протасовой [31], Г. Селье необоснованно стремится безгранично расширить понятие стресса, включая в него все неспецифические реакции организма. Реакция стресс – это общая неспецифическая адаптационная реакция на сильный раздражитель. И.А. Аршавский считает стресс, описанный Г. Селье, «патологическим стрессом» и говорит о необходимости выделения «физиологического стресса» [9]. Однако он четко не связывает развитие «физиологического стресса» с определенной величиной действующего фактора, хотя и отмечает, что она не должна быть чрезмерной.

Наличие множества различных приспособительных реакций организма в ответ на действие многочисленных, разных по качеству раздражителей представляется невозможным. В такой же степени маловероятным представляется наличие лишь одной реакции на действие раздражителей разной силы [27].

Исходя из современных представлений, наличие стресса может быть описано с позиции теории аллостаза. Аллостаз – состояние организма, формирующееся при многократном, перманентном воздействии стрессорных факторов [110].

Всё больше появляется литературных сведений об изменении функциональной активности биологических систем с точки зрения теории аллостазиса, что означает достижение стабильности через изменение [110, 225]. Постоянство внутренней среды организма достигается за счет установления динамического равновесия гомеостатических образований на новом уровне, требующем напряжения многих приспособительных механизмов. Происходит защита организма через аллостазис, за счет нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем, которые отвечают на внутренний и наружный стрессы. Цена приспособления к стрессу – аллостатическая нагрузка, т.е. последствия постоянной или повторяющейся активации выделения медиаторов, гормонов стресса (аллостазиса), неэффективных действий аллостатической системы.

Как указано выше, в рефлекторных механизмах стресса ведущая роль отводится нейрогуморальному звену гипофиз – кора надпочечников. В современных условиях на фоне роста психосоматических заболеваний, сопровождающихся отрицательными эмоциями, патогенетические аспекты стресса приобрели большую медицинскую и социальную значимости, т.к. при стрессе в первую очередь нарушаются функции центральной нервной системы.

Клинические наблюдения уже давно свидетельствуют о том, что существуют люди и животные, устойчивые и предрасположенные к нарушению различных соматовегетативных функций при стрессе. Показано, что ответ на психологический стрессор существенно зависит от состояния организма, питания, возраста, пола, психологических особенностей и т. д. Все это указывает на индивидуальную чувствительность к стрессу [142, 143].

Новые подходы к проблеме стресса определила разработанная П.К. Анохиным общая теория функциональных систем [7]. В отличие от рефлекторного подхода теория функциональных систем постулирует, что не отраженные действия, а результаты действий выступают в качестве ведущих факторов, организующих реакцию стресса.

На основе теории функциональных систем К.В.Судаков с соавт. [142, 143] сформулировали положение о том, что эмоциональный стресс возникает в так называемых конфликтных ситуациях. В конфликтных ситуациях человек, мотивированный сильной социальной или биологической потребностью, по различным причинам долго лишен возможности ее удовлетворения, т. е. не может достичь полезного приспособительного результата. Исследования показали, что в конфликтных ситуациях даже у животных нарушаются различные физиологические функции. В качестве первичной реакции на конфликтную ситуацию любой природы выступает отрицательная эмоциональная реакция, своеобразное негативное эмоциональное отношение субъекта к конфликтной ситуации. Значение отрицательного эмоционального отношения к конфликтной ситуации как ведущего фактора нарушения физиологических функций организма проявляется у животных в экспериментальных конфликтных ситуациях, например при насильственной изоляции крыс в тесных домиках, ограничи-

вающих перемещение или в условиях эмоционально-болевого стресса. Однако если животные по условиям эксперимента добровольно заходят в эти же домики, избегая более сильной конфликтной ситуации, то у них никогда не отмечается изменений физиологических функций [142, 143]. В конфликтных ситуациях отрицательные эмоции нарастают и суммируются, и на основе изменения химических свойств мозговых структур создаются условия перехода отрицательных эмоций в устойчивое стационарное возбуждение головного мозга. «Застойные» отрицательные эмоции распространяясь через соматическую и вегетативную нервную систему и гормональный гипоталамо-гипофизарный механизм оказывают генерализованные влияния практически на все ткани организма, формируя тем самым системные реакции эмоционального стресса.

Ведущая роль в генезе психоэмоционального стресса принадлежит гипоталамо-ретикулярным структурам мозга, возбуждение которых проявляется в качестве первичной реакции на конфликтную ситуацию, на основе которой уже вторично формируются нарушения деятельности функциональных систем висцерального, гомеостатического уровня. При этом складывается своеобразный соматовегетативный синдром эмоционального стресса как реакция на конфликтную ситуацию. При повторных стимуляциях вентромедиального гипоталамуса (ВМГ) и других лимбико-ретикулярных структур мозга у иммобилизованных животных наблюдалась суммация соматовегетативных изменений: пролонгирование изменений электрической активности мозга и последствия артериальной гипертензии [142]. В недлительных и неизбежных конфликтных ситуациях в лимбико-ретикулярных структурах мозга складывалось так называемое застойное и стационарное возбуждение. Природа таких стационарных «детерминант» патологических состояний в структурах мозга подробно изучена Г.Н. Крыжановским [67, 68, 143].

Л. С. Ульянинский и соавт. [143] продемонстрировали, что при эмоциональном стрессе у кроликов на фоне избирательного преобладания активности симпатической нервной системы нарушались механизмы электрической стабильности сердца, что приводило к развитию фибрилляции и аритмиям..

У животных, подвергнутых острому эмоциональному стрессу, К.В. Судаков с соавт. (1987) отметили избирательную устойчивость различных вегетативных функций. Устойчивость одних функций в условиях эмоционального стресса могла сочетаться с предрасположенностью к срыву других. Так, устойчивость функций сердечно-сосудистой системы у крыс линии Вистар часто сопровождалась язвенно-дистрофическими нарушениями в желудке [143]. Крысы линии Август оказались в большинстве подвержены одновременно как нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, так и язвенно-дистрофическим поражениям желудка [143].

В конфликтной ситуации при отсутствии возможности достижения субъектом поведенческого результата происходит активация эмоциогенных лимбико-ретикулярных структур мозга. Это приводит к десинхронизации ранее согласованной деятельности функциональных систем организма. К этому присоединяется нарушение гормональной регуляции. Механизмы саморегуляции функциональных систем в этих условиях стремятся удержать свои полезные для организма приспособительные результаты в рамках, обеспечивающих нормальное протекание метаболических процессов. При длительных и непрерывных конфликтных ситуациях на фоне все нарастающих генерализованных нисходящих влияний симпатической нервной системы происходит «прорыв» – поломка механизмов саморегуляции генетически или индивидуально ослабленных функциональных систем. Чаще всего при этом страдают механизмы саморегуляции деятельности сердца, артериальное давление, иммунитет и устойчивость слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Вследствие этого формируются различные психосоматические заболевания.

Стресс может рассматриваться как нормальная реакция компенсации, направленная на восстановление нарушенного гомеостаза, в ситуациях угрожающих ее срыву [142, 143].

К настоящему времени среди молекулярных механизмов стресса достаточно подробно также изучен комплекс биохимических изменений, связанный с изменением процессов свободнорадикального окисления в клетках и тканях (так называемый – «оксидативный стресс»). Происходящие при этом изменения в ли-

пидном обмене приводят к нарушению функционирования мембран клеточных структур, которые являются начальным звеном многоступенчатой цепи многих последующих нарушений биохимических и физиологических функций организма [142, 143].

В связи с этим изучение физиологических аспектов поведенческой активности животных, перенесших эмоциональный стресс, может являться начальным звеном к анализу биохимических, морфологических, генетических механизмов влияния стресса на организм. Кроме того, экспериментальные данные, полученные на животных, в определённой степени можно экстраполировать на человека с целью предупреждения негативных последствий влияния стресса на организм и поиска препаратов антистрессорной защиты.

Библиографический список

1. Августинovich, Д.Ф. Поведение мышей шести генотипов в двух тестах на тревожность / Д.Ф. Августинovich, О.В. Алексеенко, И.Л. Попова // Журн. высш. нерв. деят. – 1998. – Т. 48. – № 6. – С. 1080–1089.
2. Августинovich, Д.Ф. Формирование патологии поведения у самок мышей линии C57BL/6J под влиянием длительного психоэмоционального воздействия / Д.Ф. Августинovich, И.Л. Коваленко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90. – № 11. – С. 1324–1336.
3. Агаджанян, Н.А. Современные подходы к пониманию стресса: обзор ключевых тенденций (по данным франкоязычной литературы) / Н.А. Агаджанян, Э.А. Дайнека // Тр. междунар. симп. «Стресс и экстремальные состояния». – Кара-Даг, Феодосия, 2003. – С. 152–153.
4. Адюшкин, А.И. Изменение соотношения типов колоний, продуцированных КОЕс, в условиях многократного введения глюкокортикоидов в малых дозах / А.И. Адюшкин // Гематология и трансфузиология. – 1983. – Т.28. – №9. – С.32-35.
5. Анохин, К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти / К.В.Анохин // Журн. высшей нервной деят. им. И.П. Павлова. – 1997. – Т. 47. – № 2. – С. 261–279.
6. Анохин, К.В. Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении / К.В. Анохин, К.В. Судаков // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 3. – № 24. – С. 73–70.
7. Анохин, П.К. Очерки физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 402 с.
8. Арушанян, Э.Б. Дофаминергические механизмы мозга и депрессия / Э.Б. Арушанян // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1987. –Т. 87. – № 6. – С. 925–929.
9. Аршавский, И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А. Аршавский. – М.: Наука, 1982. – 268 с.

10. Бадмаева, С.Е. Влияние глипролинов на стрессогенные нарушения поведения крыс / С.Е. Бадмаева, Г.Н. Копылова, Н.Н. Абушинова, Г.Е. Самонина, Б.А. Умарова // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2005. – Т. 91. – №5. – С. 543–550.

11. Базян, А.С. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления / А.С.Базян, Г.А. Григорьян // Успехи физиол. наук. – 2006. – Т. 37. – № 1. – С. 68–83.

12. Базян, А.С. Фармакологическое напоминание эмоционального состояния облегчает воспроизведение амнезирванного следа памяти / А.С.Базян, В.М. Гецова, Н.В.Орлова // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. – № 5. – С. 578–587.

13. Батуев, А.С. Изменение уровня тревожности у крыс линии Вистар под влиянием сверхслабого раствора растительного алкалоида / А.С. Батуев, Н.П. Курзина // Журнал высш. нерв. деят. – 2003. – Т. 53. – №5. – С. 587–590.

14. Батурин, В.А. Ритмическая организация принудительного плавания и её связь с особенностями поведения крыс / В.А. Батурин, Г.И. Манжикова // Журн. высшей нерв. деят. – 1988. – Т. 37. – Вып. 2. – С. 293–297.

15. Бейер, Э.В. Гистохимические и морфологические изменения в различных областях гиппокампа крыс при плавательном стрессе / Э.В. Бейер, Н.А. Локтионов, Э.Б. Арушанян // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87. – № 3. – С. 314–318.

16. Бейер, Э.В. Роль супрахиазматических ядер гипоталамуса в изменении чувствительности животных к стрессу / Э.В. Бейер, А.В. Попов, Э.Б. Арушанян // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т. 85. – № 3. – С. 372–378.

17. Белоусова, А.К. Молекулярные основы специфического взаимодействия сигнальных белков / А.К. Белоусова // Успехи соврем. биол. – 1999. – Т. 119. – № 4. – С. 345–358.

18. Бондаренко, Н.А. Влияние L-диоксифенилаланина на поведение крыс и метаболизм катехоламинов мозга крыс с различным уровнем эмоционально-поведенческой реактивности / Н.А. Бондаренко, И.И. Мирошниченко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1987. – Т. 122. – № 4. – С. 168–170.

19. Бондаренко, О.Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели крыс / О.Н. Бондаренко, Н.А. Бондаренко, Е.Б. Манухина // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128. – № 8. – С. 157–160.

20. Боровиков, В. *Statistica: искусство анализа данных на компьютере + CD* / В. Боровиков. – СПб: Питер, 2010. – 656 с.
21. Бочков, Н.П. *Хромосомы человека и облучение* / Н.П. Бочков. – М.: Атомиздат, 1971. – 168 с.
22. Ватаева, Л.А. *Возрастные изменения уровня тревоги у самцов и самок крыс при тесте приподнятого крестообразного лабиринта* / Л.А. Ватаева // *Журнал эволюц. биохимии и физиологии.* – 2003. – Т. 39. – № 4. – С. 378–383.
23. Ватаева, Л.А. *Неофобия у крыс в период перехода от молочного к дефинитивному питанию* / Л.А. Ватаева, В.Г. Кассиль // *Журн. эвол. биохим. и физиол.* – 1994. – Т. 30. – С. 25–30.
24. Виноградова, Е.П. *Обратная связь в системе «стимул–реакция» определяет особенности стресса* / Е.П. Виноградова, Д.А. Жуков // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* – 2001. – Т. 87. – № 3. – С. 319–330.
25. Виру, А.А. *Гормональные механизмы адаптации и тренировки* / А.А. Виру. – Л.: Наука, 1981. – 155 с.
26. Гаркави, Л.Х. *Адаптационная реакция организма* / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1977. – 178 с.
27. Гаркави, Л.Х. *Адаптационные реакции и резистентность организма* / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 224 с.
28. Герштейн, Л.М. *Морфохимическая характеристика нейронов гиппокампа крыс, различающихся по отношению к эмоциональному стрессу* / Л.М.Герштейн, Н.Н. Боголепов // *Тр. междунар. симп. «Стресс и экстремальные состояния».* – Кара-Даг, Феодосия, 2003. – С. 169–170.
29. *Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника* / под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб., 2000. – 350 с.
30. Гланц, С. *Медико-биологическая статистика* / С. Гланц. – М.: Практика. – 1999. – 460 с.
31. Горизонтов, П.Д. *Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии* / П.Д. Горизонтов, Т.Н. Протасова. – М.: Медицина, 1969. – 137 с.
32. Горизонтов, П.Д. *Стресс и реакция органов кроветворения* / П.Д. Горизонтов // *Патол. физиол. и эксперим. медицина.* – 1974. – №2. – С. 3–6.
33. Горизонтов, П.Д. *Стресс и система крови* / П.Д. Горизонтов, О.И. Белоусова, М.И. Федотова. – М.: Медицина, 1983. – 238 с.

34. Данилова, Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний / Н.Н. Данилова. – М.: Изд-во МГУ., 1992. – 250 с.
35. Дернер, Г. Значение гормон-зависимого развития мозга для онтогенеза животных и людей / Г. Дернер, Ф. Гетц, В. Рода // Онтогенетические и генетическо-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск, 1990. – С. 67-77.
36. Динзбург, А.Л. Стресс-индуцированные изменения поведения и функции нейрогормональных систем у обезьян различного социального ранга / А.Л. Динзбург, А.М. Чирков, С.К. Чиркова, И.С. Войт // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – Т. 114 (II). – С. 457–459.
37. Дмитриева, Н.В. Электрофизиологические и информационные аспекты развития стресса / Н.В. Дмитриева, О.С. Глазачев // Успехи физиол. наук. – 2005. – Т. 36. – № 4. – С. 57–74.
38. Дубровина, Н. И. Дофаминергические механизмы памяти и внимания / Н.И. Дубровина, Л.В. Лоскутова. – Новосибирск: СО РАМН. – 2003. – 200 с.
39. Дубровина, Н.И. Особенности угашения условной реакции пассивного избегания мышей с разным уровнем тревожности / Н.И. Дубровина, Р.А. Томиленко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – № 9. – С.1092–1099.
40. Дубровина, Н.И. Угашение условной реакции пассивного избегания мышей с депрессивноподобным состоянием / Н.И. Дубровина, Р.А. Томиленко // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2006. – Т. 92. – №9. – С. 1092–1099.
41. Елисеева, С.В. Особенности энергетического метаболизма митохондрий миокарда и их ультраструктура у крыс различных зоосоциальных рангов в норме и при иммобилизации / С.В. Елисеева, В.В. Иваницкая, С.В. Грачев, Е.И. Иванов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – №9. – С. 318–321.
42. Ещенко, О.В. Рефлекс осторожности как ограничитель скорости когнитивного процесса / О.В. Ещенко // Успехи соврем. биол. – 1999. – Т. 119. – № 3. – С. 303–310.
43. Жуков, Д.А. Влияние хэндлинга на тревожность и кортикостерон плазмы у крыс с противоположными стратегиями поведения / Д.А. Жуков, Е.П. Виноградова // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81. – №5. – С. 93–97.
44. Жуков, Д.А. Психогенетика стресса / Д.А. Жуков. – СПб., 1997. – 350 с.

45. Жуков, Д.А. Различная тревожность у крыс селектированных по способности к выработке условного рефлекса активного избегания / Д.А. Жуков, Е.П. Виноградова // Журн. высш. нерв. деят. – 1994. – Т. 44. – №3. – С. 591–596.

46. Жуков, Д.А. Реакция особи на неконтролируемое воздействие зависит от стратегии поведения / Д.А. Жуков // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82. – № 4. – С. 21–29.

47. Журавлев, Б.В. Пищедобывательное и оборонительное поведение: роль иммуномодуляторов в системной организации / Б.В. Журавлев, Е.П. Муртазина // Успехи физиол.наук. – 1996. – Т. 27. – № 2. – С. 90–106.

48. Забродин, И.Ю. Анализ свободного поведения животных на основе его вероятностных характеристик / И.Ю. Забродин, Е.С. Петров // Журн. высшей нерв. деят. – 1983. – Т. 33. – № 1. – С. 71–78.

49. Забродин, И.Ю. Индивидуально-типологические особенности поведения крыс в условиях открытого поля / И.Ю. Забродин, Е.С. Петров, Н.С. Лазаренко // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. – 1989. – Т. 39. – Вып. 1. – С. 59–65.

50. Завалишин, И.А. Гибель нейрона – кардинальная проблема неврологии и психиатрии / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Вестн. РАМН. – 1999. – № 1. – С. 28–33.

51. Зайнуллин, В.Г. Генетические эффекты хронического облучения низкой интенсивности / В.Г. Зайнуллин // Радиационная Биология. Радиоэкология. – 2007. – Т.37. – Вып. 4. – С. 555–559.

52. Зарецкий, Д.В. Активность моноаминергических систем гипоталамуса крыс при остром стрессе после хронического стрессирования / Д.В. Зарецкий, Е.И. Каленикова // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. – 1999. – Т. 49. – Вып. 2. – С. 313–319.

53. Заржецкий, Ю.В. Условнорефлекторная деятельность у реанимированных крыс с исходно разным типом поведения / Ю.В. Заржецкий, А.В. Волков, Н.А. Горенкова, А.К. Кирсанова // Журн. высшей нерв. деят. – 2005. – Т. 55. – №.5. – С.693–701.

54. Захаров, Ю.М. Регуляция эритропоэза в эритробластических островках костного мозга / Ю.М. Захаров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова – 2011. – Т. 97. – № 9. – С. 980–994.

55. Зубарева, О.Е. Интерлейкин-1 β и депрессивные состояния / О.Е. Зубарева, О.М. Ефремов, А.С. Симбирцев, В.М. Клименко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87. – № 10. – С. 1450–1456.

56. Иваницкая, В.В. Влияние эмоционального стресса на ультраструктуру миокарда крыс, занимающих различный иерархический ранг в группе / В.В. Иваницкая, Е.И. Иванов // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1987. – Т. 93. – №9. – С. 89–94.

57. Калуев, А. В. Проблемы изучения стрессорного поведения. Центр физиолого-биохимических проблем / А.В. Калуев. – Киев. – 1999. – 150 с.

58. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.Д. Воробьев. – СПб, 1992. – С. 3–6.

59. Кетлинский, С.А. Эндогенные медиаторы иммунитета / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб, 1992. – 252 с.

60. Киллмен, С.А. Влияние радиации на систему клеточного обновления миелоидного ряда / С.А. Киллмен // *Руководство по радиационной гематологии*. – М., 1974. – С. 77–85.

61. Коваленко, Е.А. Гипокинезия / Е.А. Коваленко, Н.И. Гуровский. – М.: Медицина, 1980. – 320 с.

62. Коваленко, Е.А. Физическая работоспособность и кислородное обеспечение организма крыс при физических нагрузках после длительной гипокинезии / Е.А. Коваленко, Ю.С. Галушко, С.Г. Шерашов, В.Л. Попков // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. – 1975. – №1. – С. 13–19.

63. Колемеева, Л.Я. Чувствительность животных к стимуляторам нервной системы при гипокинезии / Л.Я. Колемеева, В.С. Шашков, Б.Б. Егоров // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. – 1977. – №2. – С. 74–79.

64. Костенкова, В.Н. Психоэмоциональные проявления у гиппокампэктомированных крыс / В. Н. Костенкова, К.А. Никольская // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2003. – Т. 89. – № 1. – С. 868–878.

65. Крупина, Н. А. Метод интегральной выраженности депрессии поведения у крыс / Н.А. Крупина, И.Н. Орлова, Г.Н. Крыжановский // *Журн. высш. нерв. деят.* – 1999. – Т. 49. – №5. – С. 864–875.

66. Крупина, Н.А. Изучение сенсомоторной реактивности у крыс с исходно высоким тревожно-фобическим уровнем / Н.А. Крупина, И.Н. Орлова // *Журн. высшей нерв. деят.* – 1994. – Т. 44. – Вып. 6. – С. 1097–1105.

67. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.

68. Крыжановский, Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов / Г.Н. Крыжановский // Архив патологии. – 2001. – № 6. – С. 44–49.

69. Крыжановский, Г.Н. Новая модель экспериментального депрессивного синдрома у крыс, вызванного системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина / Г.Н. Крыжановский и др. // Журн. высшей нерв. деят. – 1995. – Т. 45. – № 2. – С. 377–386.

70. Кудрицкий, Ю.К. Актуальность развития радиационной биологии / Ю.К. Кудрицкий, А.Б. Георгиевский, В.И. Карпов // Радиобиологический съезд, Киев, 20–25 сент. 1993 г.: тез. докл. – Пушкино, 1993. – Ч. 2. – С. 535–536.

71. Кудрявцева, Н.Н. Агонистическое поведение: модель, эксперимент, перспективы / Н.Н. Кудрявцева // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85. – № 1. – С. 67–83.

72. Кудрявцева, Н.Н. Механизмы агонистического поведения / Н.Н. Кудрявцева: автореф. докт... дис. – Л., 1991. – 55 с.

73. Куликов, Г.А. Кортикальные механизмы программирующей деятельности мозга в организации поведенческих актов кошек / Г.А. Куликов, Л.В. Черенкова, С.Н. Перфильев // Физиологический журнал. – 1995. – Т. 81. – № 8. – С. 165–168.

74. Кулинский, В.И. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов / В.И. Кулинский, И.А. Ольховский // Успехи соврем. Биологии. – 1992. – Т. 112. – Вып. 5/6. – С. 697–713.

75. Лаврова, Е.В. Модели и методы изучения экспериментальных эмоциональных стрессов / Е.В. Лаврова. – Волгоград, 1977. – С. 183–185.

76. Лазаренко, В.В. Роль цитокинов в адаптационных процессах организма студентов к психоэмоциональному стрессу / В.В. Лазаренко, В.И. Павлова, Я.В. Латюшин, Н.В. Мамылина, Ю.Г. Камскова. – Троицк: изд-во ИП Кузнецова Н.Н. – 2010. – 226 с.

77. Лапин, И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека – единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» / И.П. Лапин // Журн. высш. Нерв. деят. – 1999. – Т. 49. – № 3. – С. 521–526.

78. Латюшин, Я.В. Анализ тревожно-фобического состояния крыс в результате действия острого и хронического стрессов / Я.В. Латюшин, В.И. Павлова, Н.В. Мамылина, Л.П. Щетинкина, Т.Б. Язовских // Вестн. Урал. мед. академ. науки. – Екатеринбург. – 2006. – № 3 (2). – С. 109–110.

79. Латюшин, Я.В. Влияние эмоционально-болевого стресса на поведенческую активность крыс в тесте «открытое поле» / Я.В. Латюшин, В.И. Павлова, Н.В. Мамылина, Ю.Г. Камскова // Вестник Южно-Урал. гос. ун-та. Серия: «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2006. – Вып. 7. – Т. 1. – № 3 (58). – С.178-179.

80. Латюшин, Я.В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмином при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса / Я.В. Латюшин, В.И. Павлова, Н.В. Мамылина // Вестн. Челяб. гос. пед. ун-та. – 2009. – № 12. – С. 319-326.

81. Латюшин, Я.В. Закономерности молекулярно-клеточных адаптационных процессов в системе крови при остром и хроническом гипокинетическом стрессе: дис ... докт. биол. наук / Я.В. Латюшин. – Челябинск, 2010. – 303 с.

82. Латюшин, Я.В. Поведение животных в динамике длительного эмоционального стресса и длительной гипокинезии / Я.В. Латюшин, В.И. Павлова, Н.В. Мамылина, Ю.Г. Камскова // Вестник Южно-Урал. гос. ун-та. ерия «Образование, здравоохранение, физическая культура и спорт». – 2004.–№6 (б). – С.277-284

83. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.

84. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Вестник РАМН. –2000. – № 9. – С. 3–12.

85. Любимов, И.И. Влияние полисахаридной фракции корейского женьшеня на обучение и память у крыс (на примере реакций активного избегания) / И.И. Любимов, В.М. Борзенков, Н.Е. Чепурнова, С.А. Чепурнов // Физиологический журнал. – 1995. – Т 81. – №8. – С. 169–172.

86. Макаренко, Е.Ю. Фрагмент кортиколиберина CRF₄₋₆ разнонаправленно изменяет поведение крыс в стрессирующих и бесстрессовых условиях / Е.Ю. Макаренко, Д.В. Цвиркун, Л.А. Андреева, А.А. Мартьянов // Журнал высш. нерв. деят. – 2005. – Т. 55. – №3. – С. 371–377.

87. Мамылина, Н.В. Психофизиологические аспекты здоровья с позиций системного подхода / Н.В. Мамылина, В.И. Павлова, А.Б. Зайцев, Ю.Г. Камскова // Матер. Межвузовской научно-практ. конф. «Психология здоровья». – Москва, 2-3 апреля 2003 г.– Изд-во УРАО, 2003.– С.29-34.

88. Мамылина, Н.В. Адаптационно-компенсаторные реакции в системе эритрон при экспериментальном эмоционально-болевым стрессе: дис...докт. биол. наук / Н.В. Мамылина. – Челябинск, 2012. – 365 с.

89. Мамылина, Н.В. Анализ поведенческой активности у экспериментальных животных, перенесших эмоционально-болевой стресс / Н.В. Мамылина // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5; URL: www.science-education.ru/99-4922.

90. Мамылина, Н.В. Вероятностное прогнозирование поведения студентов в условиях экзаменационного стресса / Н.В. Мамылина // Вестник ЧГАКИ. – Челябинск. – 2004. – Вып. 13 (№2). – С.30-38

91. Мамылина, Н.В. Влияние острого и хронического эмоционально-болевого стресса на структуру и параметры плавательного поведения крыс / Н.В. Мамылина, В.И. Павлова // Матер. II Международной научно-практической конференции, 8-11 октября 2008 г. – Челябинск: Изд-во Челяб.гос. пед. ун-та, 2008. – Т.2. – С.155-160.

92. Мамылина, Н.В. Влияние экзаменационных стрессов на интеллектуальную деятельность и психоэмоциональное состояние студентов / Н.В. Мамылина // Вестник ЧГАКИ. – Челябинск – 2004. – №3 (14). – С.94-107.

93. Мамылина, Н.В. Изучение тревожно-фобического состояния крыс в динамике длительного эмоционального стресса / Н.В. Мамылина // Вестник ЧГПУ. – Серия 4. Естественные науки. – 2005. – № 6. – С.150-154.

94. Мамылина, Н.В. Критерии повреждающего эффекта длительного эмоционального стресса на организм животных: дис...канд. биол. наук / Н.В. Мамылина. – Челябинск, 1996. – 128 с.

95. Мамылина, Н.В. Особенности реакции организма человека на эмоциональные стрессы в зависимости от типа нервной системы и стиля поведения / Н.В. Мамылина // Матер. Междунар. научно-практ. конф. «Человек как субъект социально-экономич. развития общества». – Челябинск. Аркаим 26-27 мая 2005 г. – С.33-37.

96. Мамылина, Н.В. Показатели костномозгового кроветворения и содержание продуктов липопероксидации в костном мозге у животных, перенесших эмоционально-болевой стресс / Н.В. Мамылина, В.И. Павлова, А.Г. Рассохин, А.Ю. Янов // Уральский медицинский журнал – 2012. – № 01 (93). – С.119-123.

97. Мамылина, Н.В. Половые особенности реакции человека и животных на эмоциональные стрессы различной этиологии /

Н.В. Мамылина, В.И. Павлова, Ю.Г. Камскова // Вестник ЧГАКИ. – Серия педагогика и психология. – Челябинск. – 2005.– №1 (16) .– С.70-80.

98. Мамылина, Н.В. Психофизиологические особенности реакции организма человека на эмоциональное напряжение во время экзамена / Н.В. Мамылина, С.В. Буцык, Ю.Г. Камскова. – Челябинск: изд-во ЧГАКИ, 2010. – 207 с.

99. Мамылина, Н.В. Структура и параметры плавательного поведения животных, перенесших эмоционально-болевого стресс / Н.В. Мамылина, А.Ю. Янов /Материалы междунар. научно – практической конференции «Вопросы современной медицины». – Новосибирск: «Сибирская ассоциация консультантов». – 2011. – С. 19-23.

100. Мамылина, Н.В. Ферментемия как показатель повреждения организма при длительном эмоциональном стрессе и гипокинезии / Н.В. Мамылина, Н.А. Белоусова // Вестник ЧГПУ. Серия 4. Естественные науки. – 2003. – № 5. –С.120-123.

101. Маркель, А.Л. Факторный анализ поведения крыс в тесте открытого поля / А.Л. Маркель, Ю.К. Галактионов, В.М. Ефимов // Журн. высш. нервн. деят. – 1988. – Т. 38. – № 5. – С. 855–863.

102. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина. Концепция долговременной адаптации / Ф.З. Меерсон. – М., 1993. – 200 с.

103. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

104. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М., 1981. – 200 с .

105. Меерсон, Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Малышев. – М.: Наука, 1993. – 159 с.

106. Меерсон, Ф.З. Физиология адаптационных процессов / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1986. – 638 с.

107. Мельников, А.В. Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А.В. Мельников, М.А. Куликов // Журн. высшей нерв. деят. – 2004. – Т. 54. – № 5. – С. 712–717.

108. Михайлов, А.В. Участие структур стриато-таламо-кортикальной системы в инструментально-оборонительном условном рефлексе / А.В. Михайлов // Физиологический журнал. – 1995. – Т. 81. – №8. – С. 185–189.

109. Наумов, С.А. Системный подход к фармакологической защите организма от ионизирующего излучения / С.А. Наумов // Проблемы радиозологии и пограничных дисциплин / под ред. А.В. Трапезникова, С.М. Вовка. – Заречный, 1998. – С. 97–110.

110. Ненашева, А.В. Формирование аллостаза, особенности роста и развития детей из социально неблагополучных семей: автореф. дис... докт. биол. наук / А.В. Ненашева. – Челябинск, 2008. – 46 с.

111. Отеллин, В.А. Нигро-стрионигральная система / В.А. Отеллин, Э.Б. Арушанян. – М.: Медицина., 1989. – 271 с.

112. Павлова, В.И. Активация стресс-реализующих систем при остром стрессе / В.И. Павлова, Н.В. Мамылина, Ю.Г. Камскова, Л.П. Щетинкина // тезисы XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Москва, 2007. – С.365.

113. Павлова, В.И. Влияние острого ЭБС на стресс-реализующую систему ПОЛ в плазме крови крыс / В.И. Павлова, Я.В. Латюшин, Н.В. Мамылина // Матер. III межд. конф. «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды». – Челябинск, 2010. – С. 50-52.

114. Павлова, В.И. Комплексная характеристика тревожно-фобических состояний и поведенческой активности животных, перенесших эмоционально-болевой стресс / В.И. Павлова, Н.В. Мамылина // Вестн. Челяб. гос. пед. ун-та. – 2011. – № 12.1. – С. 336-342.

115. Павлова, В.И. Поведение людей в чрезвычайных ситуациях различного характера / В.И. Павлова, Н.В. Мамылина, Ю.Г. Камскова // Жизнь и безопасность. – 2004. – № 3-4. – С.54-56.

116. Павлова, В.И. Стрессорное повреждение организма и его предупреждение метаболитами стресс-лимитирующих систем: дис... д-ра биол. наук / В.И. Павлова. – Томск, 1990. – 300 с.

117. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 233 с.

118. Перцов, С.С. Влияние ИЛ-1 β на поведение крыс в условиях слабой стрессорной нагрузки при тестировании в открытом поле / С.С. Перцов, Е.В. Коплик, А.С. Симбирцев, Л.С. Калинин // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 148. – №11. – С. 488–491.

119. Перцов, С.С. Влияние интерлейкина-1 β на состояние тимуса, надпочечников и селезенки при иммерсионном эмоциональном стрессе у крыс Август, Вистар и ВЭГ / С.С. Перцов, А.С. Сосновский, Г.В. Пирогова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 124. – №7. – С. 32–35.

120. Перцов, С.С. Изучение роли ИЛ-1 β в механизмах устойчивости к острому эмоциональному стрессу: автореф. дис ... канд. мед. наук / С.С. Перцов. – М., 1995. – 25 с.

121. Перцов, С.С. Поражение слизистой оболочки желудка у крыс различных линий при остром эмоциональном стрессе: протективный эффект ИЛ-1 β / С.С. Перцов и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1994. – № 3. – С. 238–239.

122. Перцов, С.С. Цитокины крови у крыс с разной поведенческой активностью при эмоциональной стрессорной нагрузке и введении интерлейкина-1 β / С.С. Перцов, Е.В. Коплик, В.Л. Степанюк, А.С. Симбирцев // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 148. – №8. – С. 161–165.

123. Повещенко, А.Ф. Экспрессия генов цитокинов в полушариях головного мозга и поведенческие реакции у мышей СВАхС57BL)F₁ / А.Ф. Повещенко, Е.В. Маркова, Н.А. Короткова, Е.В. Якушенко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 132. – №12. – С. 78–80.

124. Полесская, М.М. Конвергентные свойства и химическая чувствительность нейронов ретикулярной формации среднего мозга ненаркотизированных кроликов / М.М. Полесская // Физиол. журн. СССР. – 1980. – Т. 66. – № 9. – С. 1319–1324.

125. Раевский, К.С. Дозы радиоактивных излучений и их действие на организм / К.С. Раевский. – М.: Медгиз, 1959. – 206 с.

126. Родина, В.И. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В.И. Родина, Н.А. Крупина, Г.Н. Крыжановский, Н.Б. Окнина // Журн. высшей нерв. деят. – 1993. – Т. 43. – № 5. – С. 1006–1017.

127. Родина, В.И. Новая естественная модель повышенной тревожности у крыс / В.И. Родина, Н.А. Крупина, Г.Н. Крыжановский // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 116. – № 8. – С. 127–130.

128. Рыбакина, Е.Г. Иммунофизиология / Е.Г. Рыбакина // под ред. Е.А. Корневой. – СПб, 1993 – С. 369–388.

129. Сапов, И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В.С. Новиков. – Л.: Наука, 1984. – 146 с.

130. Саркизов, Д.С. Общая патология человека / Д.С. Саркизов, М.А. Пальцев, И.К. Хитров. – М.: Медицина, 1995. – 272 с.

131. Саркизов, Д.С. Очерки истории общей патологии / Д.С. Саркизов. – М.: Медицина, 1993. – 512 с.

132. Саркизов, Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д.С. Саркизов. – М.: Медицина, 1977. – 351 с.
133. Саркизова, К.Ю. Депрессивноподобные изменения в поведении и экспрессии гена *c-fos* в дофаминергических структурах мозга у крыс линии WAG/ RIJ / К.Ю. Саркизова и др. // Журн. высшей нерв. деят. – 2002. – Т. 52. – № 6. – С. 733–742.
134. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
135. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М.: Прогресс, 1982. – 127 с.
136. Симбирцев, А.С. Интерлейкин–1. Физиология. Патология. Клиника / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2011. – 480 с.
137. Симонов, П.В. Лекции о работе головного мозга / П.В. Симонов. – М.: изд-во «Институт психологии РАН», 1998. – 200 с.
138. Симонов, П.В. Мозговые механизмы эмоций / П.В. Симонов // Журн. высш. нервн. деят. – 1997. – Т. 47. – №2. – С. 320–328.
139. Симонов, П.В. О нервных центрах эмоций / П.В. Симонов // Журн. высш. нервн. деят. – 1993. – Т. 43. – №3. – С. 514–520.
140. Спитковский, Д.М. Моделирование особенностей инициации генетических повреждений малыми дозами ионизирующего излучения в клетках эукариот на основе концепции существования клеток эволюционного резерва / Д.М. Спитковский, С.В. Зайцев, Т.А. Талызина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1994. – Т.34. – Вып. 6. – С. 739–747.
141. Спитковский, Д.М. О некоторых новых биофизических и биохимических аспектах механизмов при воздействии малых и близких к ним доз ионизирующих излучений (низких ЛПЭ) на клетках эукариотов / Д.М. Спитковский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т.39. – № 6. – С. 145–155.
142. Судаков, К.В. Системные механизмы эмоционального стресса / К.В. Судаков. – М.: Медицина, 1981. – 230 с.
143. Судаков, К.В. Эмоциональный стресс в генезе церебровисцеральных нарушений / К.В. Судаков. – М.: Медицина, 1987. – С. 20–27.
144. Тавровская, Т.В. Адаптивные изменения крови при действии гипоксии / Т.В. Тавровская, О.И. Тараканова, З.И. Барабашова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – Т.87. – №10. – С.416–418.
145. Тарахтий, Э.А. Количественно-морфологические исследования системы крови лесной мыши и красной полевки, обитающих на территории ВУРСа / Э.А. Тарахтий, Т.Л. Кардонина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – Т.35. – Вып.4. – С.423–431.

146. Тестов, Б.В. Энергетическая концепция действия радиации на живой организм / Б.В. Тестов; под ред. А.В. Трапезникова, С.В. Вовка // Проблемы радиоэкологии и пограничных дисциплин. – Заречный, 1998. – Вып.1. – С.170–183.

147. Тимофеев-Рессовский, Н.В. Краткий очерк теории эволюции / Н.В. Тимофеев-Рессовский, Н.Н. Воронцов, А.В. Яблоков. – М.: Наука, 1977. – 227 с.

148. Умрюхин, А.Е. Содержание серотонина в структурах головного мозга у крыс с врождёнными различиями в двигательной активности / А.Е. Умрюхин, Р. Ландграф // Журн. высш. нерв. деят. – 2002. – Т. 52. – №3. – С. 374–376.

149. Умрюхин, П.Е. Ранние гены в церебральных механизмах эмоционального стресса / П.Е. Умрюхин // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31. – № 1. – С. 54–70.

150. Флиднер, Т.М. Введение / Т.М. Флиднер // Руководство по радиационной гематологии: пер. с англ. А.Л. Выготский, Д.П. Осанова. – М., 1974. – С. 9–12.

151. Фоломкина, А.А. Влияние однократного введения мелипрамина на двигательную активность и оборонительные условные рефлексы пассивного и активного избегания у крыс / А.А. Фоломкина, Н.В. Орлова, А.С. Базян // Журн. высшей нерв. деят. – 2004. – Т. 54. – № 6. – С. 829–834.

152. Фомин, Н.А. Адаптация: общебиологические и психофизиологические основы / Н.А. Фомин; ред. О.В. Бухарин. – М.: Теория и практика физ. Культуры, 2003. – 382 с.

153. Фурдуй, Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 213 с.

154. Хоничева, Н.М. Изменения врождённых форм двигательного поведения у крыс при длительной гипокинезии / Н.М. Хоничева // Журн. высшей нерв. деят. – 1979. – Т. 29. – № 5. – С. 970–977.

155. Хоничева, Н.М. Характер поведения в ситуации избегания как критерий оценки типологических особенностей крыс / Н.М. Хоничева, Х. Ильяна Вильяр // Журн. высш. нерв. деят. – 1981. – Т. 31. – Вып. 5. – С. 975–983.

156. Хочачка, П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж. Сомеро. – М., 1988. – 400 с.

157. Хрулева, Л.Н. Влияние гипокинезии на условнорефлекторную деятельность белых крыс / Л.Н. Хрулева // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1969. – №6. – С. 75–76.

158.Цейликман, В.Э. Влияние повторных редко чередующихся иммобилизаций на устойчивость к гипоксии и на выраженность ангиогенного стресса у крыс / В.Э. Цейликман, И.А. Волчегорский, О.Б. Цейликман, Н.В. Бубнов и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91. – № 4. – С. 394–399.

159.Цейликман, В.Э. Влияние серии коротких иммобилизаций на показатели периферического отдела эритрона и эритробластические островки костного мозга крыс / В.Э. Цейликман, В.П. Пушкарёв, Ю.М. Захаров, В.И. Павлова и др. // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1991. – Т. 77. – № 3. – С. 41–46.

160.Черноситов, А.В. О соотношении стресс- и невротизации в структуре неспецифической резистентности к экстремальным факторам у интактных и беременных крыс / А.В. Черноситов, В.И. Орлов, В.Г. Мирошниченко // Журн. высш. нерв. деят. – 1998. – Т. 44. – №6. – С. 1106–1115.

161.Шабанов, П.Д. Дофаминергические и серотонинергические компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс с разрушением медиальной префронтальной коры / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80. – №11. – С. 19–25.

162.Шаляпина, В.Г. Кортиколиберинергические механизмы неостриатума в нейроэндокринной регуляции стресса / В.Г. Шаляпина, Е.А. Рыбникова, В.В. Ракицкая // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. –Т. 86. – №11. – С. 1435–1440.

163.Шаляпина, В.Г. Кортикотропин-рилизинг гормон в интеграции эндокринных функций и поведения / В.Г. Шаляпина, В.В. Ракицкая, Е.А. Рыбникова // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34. – № 4. – С. 75–92.

164.Шаляпина, В.Г. Нейроэндокринные механизмы формирования адаптивного поведения / В.Г. Шаляпина, Н.Э. Ордян, С.Г. Пивина, В.В. Ракицкая // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81. – №8. – С. 94–100.

165.Шаляпина, В.Г. Реактивность гипофизарно-адренкортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения / В.Г. Шаляпина, В.В. Ракицкая // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2003. – Т. 89. – № 5. – С. 585–590.

166.Шаляпина, В.Г. Рецепторы кортикостероидов в мозгу как сигнальные системы стресса и адаптации / В.Г. Шаляпина, Н.Э. Ордян // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31. – №4. – С. 86–101.

167. Шаляпина, В.Г. Роль кортикотропин-рилизинг гормона а нарушениях поведения после неизбежного стресса у активных и пассивных крыс / В.Г. Шаляпина, А.А. Ракицкая, Е.И. Петрова // Журн. высш. нерв. деят. – 2005. – т. 55. – №2. – С. 241–246.

168. Шаляпина, В.Г. Участие дофаминергических процессов в стриатуме в действии кортиколиберина на поведение активных и пассивных крыс / В.Г. Шаляпина, В.В. Ракицкая // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88. – №2. – С. 215–219.

169. Шанин, С.Н. Иммунопротективные эффекты фитопрепаратов-адаптогенов при стрессе / С.Н. Шанин, Е.Г. Рыбакина, Е.Е. Фомичёва, И.А. Козинец и др. / Int. J. Immunorehabilitation. – 1999. – Vol. 11. – P. 48–57.

170. Шапошников, Е.А. Изменения нервной системы при длительной гипокинезии / Е. А. Шапошников, О. А. Хондкариан // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1984. – Т. 84. – Вып. 12. – С. 1761–1766.

171. Шенгер-Крестовникова, Н.Р. К вопросу о дифференцировке зрительных раздражителей / Н.Р. Шенгер-Крестовникова // Известия Педагогического научного института им. П.Ф. Лесгафта. – 1921. – № 3. – С. 1–41.

172. Шибкова, Д.З. Адаптационно-компенсаторные реакции системы кроветворения при хроническом радиационном воздействии: монография / Д.З. Шибкова, А.В. Аклеев. – Москва: Изд-во РАДЭ-КОН; Челябинск: Изд-во ЧГПУ. – 2006. – 346 с.

173. Шибкова, Д.З. Состояние системы гемоиммунопоза экспериментальных животных при хроническом радиационном воздействии в диапазоне малых и промежуточных мощностей доз: дис. ... д-ра биол. наук / Д.З. Шибкова. – М., 2001. – 265 с.

174. Шибкова, Д.З. Численность, пролиферативный и дифференцировочный потенциалы стволовых клеток при хроническом радиационном воздействии / Д.З. Шибкова, Н.В. Ефимова, А.В. Аклеев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41. – Вып. 3. – С. 295–300.

175. Ширяева, Н.В. Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы / Н.В. Ширяева, А.И. Вайдо, Е.С. Петров, Г.Ю. Хофманн, И.Ю. Забродин, Т.М. Макарова // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П.Павлова. – 1987. – Т. 37. – Вып. 6. – С. 1064–1069.

176. Шмальгаузен, И.И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора) / И.И. Шмальгаузен. – М.; Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1946. – 315 с.

177. Шуваев, В.Т. Базальные ганглии и поведение / В.Т. Шуваев, Н.Ф. Суворов. – СПб.: Наука, 2001. – 277 с.

178. Шуйкин Н.Н. Поведение крыс в тёмно-светлой камере: задача выбора места / Н.Н. Шуйкин, И.П. Левшина, Е.В. Липеровская // Журн. высшей нерв. деят. – 2003. – Т. 53. – № 6. – С. 746–753.

179. Щетинин, Е.В. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин, В.А. Батурин, Э.Б. Арушанян, К.Б. Ованесов и др. // Журн. высшей нерв. деят. – 1989. – Т. 39. – № 5. – С. 958–964.

180. Юматов, Е.Л. Химическая чувствительность нейронов к норадреналину при иммобилизационном стрессе у крыс / Е.Л. Юматов, Е.А. Кияткин // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 1983. – Т. 33. – № 6. – С. 1128–1134.

181. Adrien, J. Sleep-wakenfulness patterns in the helpless rat / J. Adrien [et al.] // *Physiol. Behav.* – 1991. – Vol. 49. – P. 257–262.

182. Akana, S.F. Feedback and facilitation in the adrenocortical system: unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress / S.F. Akana, M.F. Dallman // *Endocrinology.* – 1992. – V. 131. – P. 522–538.

183. Aldenhoff, J.B. Corticotropin-releasing factor decreases postburst hyperpolarisation and excites / J.B. Aldenhoff [et al.] // *Science.* – 1983. – V. 221. – P. 875–877.

184. Barrett, D. Metabolic mapping of mouse brain activity after extinction of a conditioned emotional response / D. Barrett, J. Shumake [et al.] // *Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – №13. – P. 5740–5749.

185. Bassareo, V. Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state / V. Bassareo, G. Di Chiara // *Eur. J. Neurosci.* – 1999. – V. 11. – P. 4389–4397.

186. Becker, J.B. The role of dopamine in the nucleus accumbens and striatum during sexual behavior in the female rat / J.B. Becker, C.N. Rudick, W.J. Jenkins // *J. Neurosci.* – 2001. – V. 21. – №9. – P. 3236–3241.

187. Beuzen, A. Link between emotional memory and anxiety states: A study by principal component analysis / A. Beuzen, C. Belzung // *Physiol. Behav.* – 1995. – Vol. 58. – P. 111–118.

188. Blackburn, J.R. Dopamine and preparatory behavior: A neurochemical analysis / J.R. Blackburn, A.G. Phillips, A. Jakubovic, H.C. Fibiger // *Behav. Neurosci.* – 1989. – V. – 103. – №1. – P. 15–23.

189. Bouton, M.E. Context and behavioral processes in extinction / M.E. Bouton // *Learn. Mem.* – 2004. – Vol. 11. – №5. – P. 485–494.

190. Cain, C.K. Temporally massed CS presentations generate more fear extinction than spaced presentations / C.K. Cain, A.M. Blouin, M. Barad // *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* – 2003. – Vol.29. – №4. – P. 323–333.

191. Caldji, C. The effect of early rearing environment on the development of GABA/a and central benzodiazepine receptor levels and novelty induced fearfulness in the rat / C. Caldji [et al.] // *Neuropsychoarmacology.* – 2000. – Vol. 22. – N 3. – P. 219–229.

192. Cammarota, M. Inhibition of mRNA and protein synthesis in the CA1 region of the dorsal hippocampus blocks reinstatement of an extinguished fear response / M. Cammarota, L. R. Revilacqua [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – №3. – P. 737–741.

193. Dackis, C.A. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis / C.A. Dackis, M.S Gold // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1985. – V. 9. – P. 469–467.

194. Dallman, M.F. Pharmacological evidence that the inhibition of diurnal ACTH secretion by corticosteroids is mediated via type I corticosterone-preferring receptors / M.F. Dallman, N. Levin, C.S. Cascio // *Endocrinology.* – 1989. – V. 124. – P. 2844–2850.

195. Dallman, M.F. Regulation of ACTH secretion: variation on a theme of B / M.F. Dallman, S.F. Akana, C.S. Cascio // *Progress in Hormone Res.* – 1987. – V. 43. – P. 113–173.

196. Davis, M. Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle / M. Davis, D.L. Walker, K.M. Myers // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 985. – P. 218–232.

197. Davis, M. The potentiated startle response as a measure of conditioned fear and its relevance to the neurobiology of anxiety / M. Davis // *Animal models of psychiatric disorders. Selected models of anxiety, depression and psychosis.* – Basel: Karger. – 1988. – V. 1. – P. 61.

198. Delamater, A.R. Experimental extinction in Pavlovian conditioning: behavioural and neuroscience perspectives / A.R. Delamater // *J. Exp. Psychol.* – 2004. – Vol. 57. – №2. – P. 97–132.

199. Desiderato, O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J.R. Mac Kinnon, H. J. Hisson // *Comp. Physiol. Psychol.* – 1974. – Vol. 87. – P. 208–214.

200. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction / G. Di Chiara // *Behav. Brain Res.* – 2002. – V. 137. – №1–2. – P. 75–114.
201. Feldman, M.A. The effects of preexposure to a safety signal the acquisition of a two-way avoidance response in rats / M.A. Feldman // *Anim. Learn. Behav.* – 1977. – Vol. 5. – P. 21–24.
202. Gray, I.A. A theory of anxiety: the role of the limbic system / I.A. Gray // *Encephala.* – 1983. – V. 9. – Suppl. 2. – P. 161B–166B.
203. Gray, T.S. Direct projection from the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotropin release / T.S. Gray, M.E. Carney // *Neuroendocrinol.* – 1989. – V. 50. – №4. – P. 433–440.
204. Gray, T.S. Functional and anatomical relationships among the amygdala, basal forebrain, ventral striatum and cortex: an integrative discussion / T.S. Gray // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – V. 877. – P. 439–444.
205. Gray, T.S. The amygdala: corticotropin-releasing factor. Steroids and stress / T.S. Gray, E.W. Bingman // *Critical Rev. Neurobiol.* – 1996. – V. 10. – №2. – P. 155–168.
206. Harro, J. Rats with anxious or non-anxious type of exploratory behaviour differ in their brain CCK-8 and benzodiazepine receptor characteristics / J. Harro, R.A. Kuvet [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 1990. – V. 39. – P. 63.
207. Hashimoto, K. Effect of acute ether or restraint stress on plasma corticotropin-releasing hormone, vasopressin and oxytocin levels in the rat / K. Hashimoto [et al.] // *Acts Med. Okayama.* – 1983. – V. 43. – P. 161–167.
208. Herman, J.P. Evidence for hippocampal regulation of the neuroendocrine neurones of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / J.P. Herman, M.K. Schafer, E.A. Young // *J. Neurosci.* – 1989. – V. 9. – №3. – P. 3072–3082.
209. Herman, J.P. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis / J.P. Herman, W.E. Culliman // *Trends Neurosci.* – 1997. – V. 20. – P. 78–84.
210. Katz, R.J. Animal models and human depressive disorders / R.J. Katz // *Neurosci – Biobehav.* – 1981. – Vol. 5. – P. 231–246.
211. Kellett, J. Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdala: implications for kindling-associated fear and anxiety / J. Kellett, L. Kokkinidis // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 127. – P. 277–287.

212. Kennett, G.A. Evidence that 5-HT_{2c} receptor antagonists are anxiolytic in the rat Geller-Seifter model of anxiety / G.A. Kennett, K. Pittaway, T.P. Blackburn // *Psychopharmacol. Berl.* – 1994. – V. 114. – №1. – P. 90–96.

213. Kiyatkin, E.A. Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbens of rats lever-pressing for food / E.A. Kiyatkin, A. Gratton // *Brain Res.* – 1994. – V. 652. – №2. – P. 225–234.

214. Koob, G. F. Stress, corticotropin-releasing factor and drug addiction / G.F. Koob // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – V. 897. – P. 27–45.

215. Koob, G.F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine and stress / G.F. Koob // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – V. 46. – №9. – P. 1167–1180.

216. Koob, G.F. Corticotropin-releasing factor: stress and behavior / G.F. Koob, F. Heinrichs, F. Menzaghi // *Neurosci.* – 1994. – V. 6. – P. 222–228.

217. Koob, G.F. Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis / G.F. Koob, M. Le Moal // *Neuropsychopharmacol.* – 2001. – V. 24. – P. 97–129.

218. Koob, G.F. Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis / G.F. Koob // *Neuron.* – 1996. – V. 16. – P. 893–896.

219. Kovacs, K.J. Glucocorticoid implants around the hypothalamic paraventricular nucleus prevent the increase of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin immunostaining induced by adrenalectomy / K.J. Kovacs, Z.J. Kiss, G.B. Makara // *Neuroendocrinology.* – 1986. – V. 44. – №2. – P. 229–234.

220. Kruse, M. Interleukin-1 β stimulate glucose uptake of human peritoneal mesothelial cells in vitro / M. Kruse, A. Mahiout, P. Kurz, R. Brunkhorst // *Dial Int.*, 1996. – 60 p.

221. Laxmi, T.R. Generalisation of conditioned fear and its behavioural expression in mice / T.R. Laxmi, O. Stork, H.C. Pape // *Behav. Brain Res.* – 2003. – Vol. 145. – №1–2. – P. 89–98.

222. Lin, C.H. The similarities and diversities of signal pathways leading to consolidation of conditioning and consolidation of extinction of fear memory / C.H. Lin, S. H. Yeh [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – №23. – P. 8310–8317.

223. Maren, S. Building and burying fear memories in the brain / S. Maren // *The Neuroscientist.* – 2005. – Vol. 11. – №1. – P. 89–99.

224. Matsuda, S. Persistent c-fos expression in the brains of mice with chronic social stress / S. Matsuda, H. Peng, H. Yoshimura // *Neurosci. Res.* –

1996. – Vol. 26. – № 2. – P. 157–170.

225. McEwen, B.S. The hippocampus: a site for modulator interactions between steroid hormones, neurotransmitters and neuropeptides / B.S. McEwen, R.K. Brinton H.M. Chao // *Neuroendocrine Perspectives*. – 1990. – V. 8. – P. 93–132.

226. McGregor, I.S. Cocaine facilitation of prefrontal cortex self-stimulation: a micro-structural and pharmacological analysis / I.S. McGregor, D.M. Atrens, D.M. Jackson // *Psychopharmacology Berl.* – 1992. – V. 106. – № 2. – P. 239–247.

227. Meaney, M.J. Basal ACTH, Corticosterone and corticosterone-binding globulin levels over the diurnal cycle, and hippocampal corticosteroid receptors in young and aged, handled and non-handled rats / M.J. Meaney, D.H. Aitken, S. Sharma, V. Viau // *Neuroendocrinology*. – 1992. – V. 55. – P. 204–213.

228. Menaghi, F. The role of limbic and hypothalamic corticotropin releasing factor in behavioral responses to stress. Corticotropin releasing factor and cytokines: role in the stress responses / F. Menaghi [et al.] // Eds. Tache Y., Rivier C. – 1993. – P. 142–154.

229. Miller, N. E. / Effects of the somatic or visceral response to punishment II Punishment and aversive behavior / N.E. Miller, H. Weiss. – New York, 1969. – 200 p.

230. Minor, T.R. Poststress glucose mitigates behavioral impairment in rat in the «learned helplessness» model of psychopathology / T.R. Minor, S. Saade // *Biol. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42. – P. 324–334. (Виноградова)

231. Nader, K. Memory traces unbound / K. Nader // *Trends Neurosci.* – 2003. – Vol. 26. – P. 65–72.

232. Natuo, T. Evaluation of depression in rats exposed to chronic electric shock / T. Natuo [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1993. – Vol. 46. – P. 667–671.

233. Parsadaniantz, S.M. Effects of continuous infusion of interleukin 1 beta on corticotropin-releasing hormone (CRH), CRH receptors, proopiomelanocortin gene expression and secretion of corticotropin, beta-endorphin and corticosterone / S.M. Parsadaniantz, E. Batsche, P. Gegout-Pottie, P. Netter // *Neuroendocrinology*. – 1997. – Vol. 65. – P. 53–63.

234. Podhorna, J. Strain differences in activity and emotionality do not account for differences in learning and memory performance between C57BL/6 and DBA/2 mice / J. Podhorna, R. E. Brown // *Genes. Brain Behav.* – 2002. – Vol. 1. – P. 96–110.

235. Porsolt, R.D. Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants / R.D. Porsolt, A. Berlin, M. Jalfre // *Arch. Intern. Pharmacodyn.* – 1977. – Vol. 229. – P. 327.

236. Ramos, A. Stress and emotionality: a multidimensional and genetic approach / A. Ramos, P. Mormede // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1998. – Vol. 22. – №1. – P. 33–57.

237. Redmond, D.E. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety / D. E. Redmond, Y.H. Huang // *Life Set.* – 1979. – V. 25. – P. 2–49.

238. Rescorla, R.A. Protection from extinction / R.A. Rescorla // *Learn. Behav.* – 2003. – №31 (2). – P. 124–132.

239. Reul, J.M. Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerised image analysis / J.M. Reul, E.R. de Kloet // *J. Steroid Biochem.* – 1986. – V. 24. – P. 269–272.

240. Rivest, S. Stress and interleukin-1 beta-induced activation of c-fos, NGFI-B and CRF gene expression in the hypothalamic PVN: comparison between Sprague Dawley, Fisher-344, and Lewis rats / S. Rivest, C. Rivier // *J. Neuroendocrinol.* – 1994. – Vol. 6. – №1. – P. 101–117.

241. Rodgers, R.J. Animal models of «anxiety» where next? / R.J. Rodgers // *Behav. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 477–496.

242. Rosen, J.B. From normal fear to pathological anxiety / J.B. Rosen, J. Schulkin // *Psychol. Rev.* – 1998. – Vol. 105. – N 2. – P. 325–350.

243. Russe, P.A. Relationships between exploratory behaviour and fear: a review / P.A. Russe // *Brit. J. Psychol.* – 1973. – V. 64. – P. 417–433.

244. Sapolsky, R.M. Stress? The aging brain the mechanisms of neuronal death / R.M. Sapolsky. – Cambridge, MIT Press, 1992. – 429 p.

245. Sharp, F.R. Metabolic mapping with cellular resolution: c-fos 2-deoxyglucose / F.R. Sharp, S.M. Sagar, R.A. Swanson // *Crit. Rev. Neurobiol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 205–228.

246. Sonoda, A. The differential effect control loss of over food acquisition on disk-pull responses elicited by inescapable shocks / A. Sonoda // *Learning and Motivation.* – 1993. – Vol. 24. – P. 40–54.

247. Sudha, S. Behavioral consequences of predictable unpredictable shocks in rats / S. Sudha // *Physiol. Behav.* – 1993. – Vol. 54. – P. 243–247.

248. Vataeva, L.A. Development of anxiety in prepubertal and puber-

tal rats / V.G. Kassil, E.A. Vershinina // Abstracts of International Symposium dedicated to Academician Ivan Pavlov's 150-anniversary St. Petersburg. – 1999. – P. 170–171.

249. Vataeva, L.A. Sex dimorphic saccharine ingestion in developing rats. Effect of the age of weanings / E.A. Vershinina, G.Y. Makukhina, Y.G. Kassil // Flavour 2000. Perception, release, evaluation, formation, acceptance, nutrition, health. – Eigenverlag Bcrgholz-Rehbrncke. – 2001. – P. 265–276.

250. Weiss, J.M. Effects of coping responses on stress / J.M. Weiss // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1968. – Vol. 65. – P. 251–260.

Научное издание

**Наталья Владимировна Мамылина,
Вера Ивановна Павлова**

Монография

**Физиологические аспекты
поведенческой активности животных в условиях
эмоционального стресса**

Подписано к печати 20.05.2013г.

Формат 60x84 1/16 Объем 18,6 уч.-изд.л.

Заказ № 572. Тираж 500 экз.

Отпечатано на ризографе в типографии ФГБОУ ВПО ЧГПУ
454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69