

УДК 612.4.03:612.821

КОРТИКОСТЕРОН КРОВИ И ГИППОКАМПАЛЬНЫЙ НОРАДРЕНАЛИН ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТРАТЕГИИ РЕЗУЛЬТАТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ: ОЦЕНКА ПОВЕДЕНИЯ В ТЕСТЕ УРПИ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

² НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, г. Москва

Бабаевская Д.И.¹, Калинин С.А.¹, Чекмарева Н.Ю.^{1,2}, Умрюхин А.Е.^{1,2}

Теория функциональных систем П.К. Анохина, развитая в научной школе К.В. Судакова, выделяет результативность в качестве ведущего фактора, определяющего характер перестроек физиологических механизмов. С позиций теории функциональных систем можно сделать вывод о различных стратегиях результативного поведения животных в тесте УРПИ. Пассивная поведенческая стратегия достижения результата по избеганию аверсивного раздражителя в тесте УРПИ сочетается с неизменностью содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и с неизменным уровнем кортикостерона в крови после стрессорного воздействия. Активная поведенческая стратегия избегания аверсивного раздражителя сопровождается ростом содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и увеличением уровнем кортикостерона в крови после стрессорного воздействия.

Ключевые слова: теория функциональных систем, эмоциональный стресс, поведение, гиппокамп, норадреналин, кортикостерон, микродиализ, иммуноферментный анализ.

Functional systems theory proposed by P.K. Anokhin and elaborated by K.V. Sudakov suggests the achievement of the necessary result as the main determinant factor of physiological responses to external and internal stimuli. Based on this concept it may be concluded that passive avoidance test reveals different strategies of reward achievement behavior of animals. Our data show that passive strategy of aversive stimulus avoidance behavior is accompanied by a stable unchangeable profile of hippocampal noradrenalin under immobilization stress exposure and after its termination as well as by a stable unchangeable blood corticosterone level after stress. Active strategy of aversive stimulus non-escaping behavior in this test is accompanied by an increase of hippocampal noradrenalin during immobilization stress exposure and after its termination as well as by an increase of blood corticosterone level after immobilization stress.

Key words: functional systems theory, stress, behavior, hippocampus, noradrenalin, corticosterone, microdialysis, ELISA.

Исследование церебральных механизмов психоэмоционального стресса и поиск путей повышения индивидуальной устойчивости к негативным последствиям эмоционального стресса является актуальной задачей современной науки [4]. Поведенческая активность в тесте «открытое поле» отражает индивидуальные характеристики эмоционально-тревожных качеств [14] и может служить прогностическим критерием индивидуальной устойчивости к психоэмоциональному стрессу [4]. Активные в тесте «открытое поле» особи в условиях одностипных стрессорных нагрузок проявляют признаки устойчивых к действию стресса особей, в то время как пассивные – предрасположенных [1]. Известно, что особенности поведенческих реакций, обучения и памяти, характер и степень развития нарушений на фоне стрессорных нагрузок тесно взаимосвязаны с мозговыми процессами регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и уровнем кортикостерона [9, 15, 18]. Важную

роль при этом выполняют надгипоталамические центры регуляции активности паравентрикулярных ядер гипоталамуса – дорсальный гиппокамп и норадренергические механизмы головного мозга [20]. В связи с этим цель исследования заключалась в изучении поведения крыс с разной поведенческой активностью в тесте «Условно рефлекторное пассивное избегание» (УРПИ) во взаимосвязи с уровнем кортикостерона в крови и с динамикой изменения содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе на фоне иммобилизационной стрессорной нагрузки.

Методика исследования

Опыты проведены на крысах-самцах Вистар массой 250-300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде (режим освещения – 8.00-20.00). Крысы были получены из филиала «Столовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического

агентства». После недельной адаптации крыс к условиям вивария проводилось их тестирование в открытом поле. Уровень двигательной и исследовательской активности крыс оценивали по суммарному критерию активности, рассчитанному как сумма пересеченных животными центральных и периферических квадратов, исследованных объектов и стоек в центральной и периферической зонах открытого поля. Значения суммарного критерия активности менее 80 характеризовали поведение крысы как пассивное, а значения выше 120 – как активное. Крысы со средними показателями активности были исключены из дальнейших опытов.

Общее количество крыс в эксперименте составило 70 особей. По результатам исследования в тесте «Открытое поле» 35 крыс были отнесены к группе поведенчески активных, 35 крыс – в группу пассивных по поведению животных. Активные и пассивные особи были разделены на пять подгрупп по семь животных в каждой: на животных первой и второй подгрупп исследовали поведение в тесте УРПИ, у крыс третьей и четвертой подгрупп изучали содержание кортикостерона в крови, у крыс пятой подгруппы оценивали профиль содержания норадреналина в гиппокампе в динамике стрессорной нагрузки. Крыс первой и третьей подгруппы не подвергали стрессорной нагрузке, животных второй, четвертой и пятой подгрупп подвергали стрессорной нагрузке.

Стрессорную нагрузку моделировали фиксацией крыс на платформе за лапы в течение 1 часа с одновременным стохастическим электрокожным раздражением силой 0,25 мА, частотой 50 Гц, с продолжительностью 1 минута и интервалами от 3 до 8 минут.

Экспериментальная камера теста УРПИ состояла из двух отсеков: освещенного открытого и темного замкнутого. Между отсеками имелась дверца. В затемненном отсеке был оборудован электропроводящий пол. Крысу помещали в освещенный отсек. Время нахождения животного в освещенном отсеке до открытия дверцы составляло 10 секунд. После открытия дверцы измеряли латентный период перехода животного в темный отсек. После перехода крысы в темный отсек на электропроводящий пол подавалось электрокожное раздражение (ЭКР) в течение 5 секунд силой тока 1,5 мА, частотой 1 Гц, длительностью импульса 100 мс. Первое предъявление теста УРПИ оканчивалось после выхода крысы из темного отсека или через 10 секунд после окончания ЭКР. Повторное тестирование УРПИ проводили через 72 часа после первого. При повторном тестировании УРПИ оценивали латентный период захода в темный отсек. Контрольных крыс тестировали без стрессорной нагрузки. Крыс опытных групп подвергали часовой иммобилизационной

стрессорной нагрузке за два часа до проведения повторного тестирования УРПИ.

Содержание кортикостерона изучали в крови, полученной при декапитации крыс. Декапитацию проводили на ненаркотизированных животных в течение времени, не превышающем 20 секунд. Содержание кортикостерона определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора для определения кортикостерона крыс (Immunodiagnostic Systems Ltd, AC-14F1).

Содержание норадреналина в дорсальном гиппокампе определяли методом микродиализа с последующей высокоэффективной жидкостной хроматографией с электрохимической детекцией. Операции по вживлению микродиализных зондов в дорсальный гиппокамп проводили под хлоралгидратным наркозом (внутрибрюшинно, 400 мг/кг). Координаты дорсального гиппокампа в соответствии с атласом [17] составляли AP=4,6 мм, Lat=2,0 мм, Vent=4,6 мм от брегмы. Использовали концентрические зонды CMA 12 (CMA Microdialysis Sweden) с размером пор 20 кД. Сбор диализатов осуществляли через 48 часов после вживления направляющих канюль. Время сбора каждого диализата составляло 20 мин. Перед началом эксперимента зонды перфузировали искусственной цереброспинальной жидкостью в течение 2 часов. Схема эксперимента включала в себя последовательный сбор восьми диализатов. Первые два диализата получали у крыс в исходном состоянии покоя. В начале сбора третьего диализата животных фиксировали на платформе. Во время стрессорной нагрузки собирали 3-й, 4-й и 5-й диализаты. По окончании стрессорного воздействия после освобождения животных производили сбор 6-го, 7-го и 8-го диализатов. Содержание норадреналина в диализатах выражено в процентах по отношению к его содержанию в двух исходных диализатах. После окончания опытов крыс декапитировали, извлекали головной мозг и замораживали для последующей гистологической проверки положения зондов в дорсальном гиппокампе. Для проверки положения зондов в дорсальном гиппокампе изготавливали срезы толщиной 20 мкм на замораживающем криотоме и окрашивали крезил-виолетом. Результаты содержания норадреналина были получены у крыс с подтвержденным расположением микродиализного зонда в дорсальном гиппокампе.

Измерение концентрации норадреналина в диализатах производили при помощи высоко разрешающей жидкостной хроматографии на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США), снабженном инжектором Rheodyne 7725 с петлей на 50 мкл для внесения образцов. Изучаемые вещества разделяли на обращеннофазной колонке Reprorsil C18 (3 мкм, 2×100

мм). Электрохимическое определение веществ выполнено на амперометрическом детекторе LC-4В с ячейкой TL-5 (BAS, WestLafayette, США) при потенциале +0,65 В против Ag/AgCl электрода сравнения.

Результаты опытов представлены в виде средних величин \pm стандартная ошибка среднего. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc). Достоверность различий оценивали после проверки нормальности распределения данных. При нормальном распределении данных достоверность различий оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ. С его помощью выделяли факторы, оказывающие достоверное влияние на выявленные различия, затем группы сравнивали попарно с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни в случае сравнения зависимых совокупностей или критерия Уилкоксона при сравнении независимых групп.

Эксперименты проведены в соответствии с: требованиями приказов № 1179 МЗ СССР (11.10.1983 г.) и № 267 МЗ РФ (19.06.2003 г.), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» Учреждения Российской Академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН (протокол №1 от 3.09.2005 г.) и «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных».

Результаты исследования

Результаты исследования показателей поведения крыс в тесте «Открытое поле» представлены в табл. 1. Как показали результаты проведенного тестирования, выделенные из общей популяции группы активных и пассивных крыс достоверно различались по количеству пересеченных периферических и центральных квадратов, по количеству стоек в периферической и центральной зонах, по количеству исследованных объектов и по продолжительности груминга (табл. 1). Таким образом, по результатам тестирования крыс в тесте «открытое поле» из общей популяции 150 крыс были выделены группы активных (n=35) и пассивных (n=35) особей с высоко достоверным (p<0,001) различием суммарного критерия двигательной и исследовательской активности (табл. 1).

Результаты опытов по исследованию показателей поведения крыс в тесте УРПИ представлены на рисунке 1. Анализ результатов с помощью дисперсионного анализа выявил достоверное влияние поведенческой активности (F(1,52)=27,2833, p<0,001) и повторных изме-

рений в тесте УРПИ (F(1,52)=14,6724, p<0,001). Значение латентного периода захода в темный отсек у поведенчески пассивных крыс было достоверно выше при втором тестировании УРПИ по сравнению со значением при первом тестировании как у нестрессированных (p<0,05), так и стрессированных пассивных особей (p<0,05). Также у пассивных крыс латентный период захода в темный отсек при втором тестировании достоверно превышал латентный период захода у активных животных, как при первом, так и при втором предъявлении теста (p<0,05). При втором тестировании поведенчески активные стрессированные крысы заходили в темный отсек через достоверно больший период времени по сравнению с активными по поведению нестрессированными животными (p<0,05) (рис. 1). Поведенчески активные стрессированные крысы при втором тестировании УРПИ заходили в темный отсек, где им ранее было предъявлено ЭКР, с латентным периодом, равнозначным периоду захода при первом предъявлении УРПИ (рисунок 1).

Результаты исследования содержания кортикостерона в крови крыс представлены на рисунке 2. Как показывают результаты проведенных опытов, содержание кортикостерона в крови поведенчески активных крыс через час после окончания стрессорной нагрузки составляет $53,75 \pm 4,12$ нг/мл, что достоверно выше по сравнению с содержанием в крови контрольных активных крыс, не подвергнутых стрессорной нагрузке, равном $37,76 \pm 4,03$ нг/мл (F(1,12)=7,6874, p<0,05). Уровень кортикостерона в крови пассивных крыс, не подвергнутых стрессорной нагрузке, составил $45,48 \pm 4,29$ нг/мл. Это было недостоверно выше по сравнению с уровнем у поведенчески активных нестрессированных крыс (F(1,12)=1,7189, p=0,21437). Содержание кортикостерона в крови поведенчески пассивных крыс после стрессорной нагрузки составило $49,61 \pm 3,98$ нг/мл. Это незначительно превышало значения концентрации у нестрессированных особей и было недостоверно ниже по сравнению с уровнем у поведенчески активных крыс после стрессорной нагрузки (рисунок 2).

С целью исследования особенностей нейрохимического профиля дорсального гиппокампа, выполняющего важные функции в процессах фиксации и извлечения памяти [4], в контроле двигательной активности [7] и в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [10] была проведена следующая серия опытов по исследованию с помощью микродиализа содержания норадреналина в динамике иммобилизационной стрессорной нагрузки у поведенчески активных и пассивных крыс. Результаты проведенных опытов представлены на рисунке 3. Анализ результатов экспериментов с помощью дисперсионного

анализа выявил достоверное влияние факторов активности ($F(1,12)=16,29$, $p<0,01$) и стрессорного воздействия ($F(7,84)=3,72$, $p<0,01$). Уровень норадреналина в дорсальном гиппокампе активных крыс достоверно возрос при начале иммобилизационной стрессорной нагрузки и оставался достоверно превышающим исходный в течение стрессорного воздействия и последующего часа ($p<0,05$). У поведенчески пассивных крыс уровень норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки не изменился по сравнению с исходным. Было выявлено достоверное снижение уровня норадреналина у пассивных крыс по сравнению с исходным в постстрессорном периоде через 40-60 минут после окончания часовой иммобилизации ($p<0,05$). Уровень норадреналина в гиппокампе активных крыс был достоверно выше при сравнении с уровнем у пассивных животных ($p<0,05$) (рисунки 3).

Обсуждение

В соответствии с представлениями научной школы П.К. Анохина, получившей развитие в научной школе К.В. Судакова, достижение необходимого организму социального или биологического результата выступает системообразующим фактором, организующим включение и динамическое взаимодействие процессов организма, обеспечивающих достижение приспособительного результата [3]. Особенности первичных церебральных реакций у разных субъектов определяют индивидуальный паттерн реакций организма в условиях конфликтных ситуаций, в которых организм лишен возможности достижения необходимого результата [2, 5, 12]. При оценке функциональной роли и физиологической направленности выявляемых в эксперименте перестроек содержания нейромедиаторов необходимо учитывать результативность поведения [7].

При анализе поведения в тесте УРПИ традиционно учитывается доминирование у крыс врожденной биологической мотивации избегания аверсивных раздражителей яркого света и открытого пространства, вызывающее переход животных в темный замкнутый отсек из освещенного открытого. При втором тестировании УРПИ на длительность латентного периода перехода животного в темный отсек предполагается влияние мотивации избегания ЭКР, памятный след о котором может быть сформирован в результате его предъявления во время первого тестирования. При увеличении длительности латентного периода перехода в темный отсек при втором тестировании по сравнению с первым делается заключение о формировании и воспроизведении памятного следа об ЭКР и доминирования у животного мотивации избегания ЭКР. При равнозначности

или укорочении латентного периода – об отсутствии формирования или воспроизведения памятного следа, либо об отсутствии доминирования у животного мотивации избегания ЭКР.

Нами у поведенчески пассивных крыс было выявлено удлинение латентного периода захода в темный отсек при проведении второго тестирования УРПИ по сравнению со значениями при первом тестировании. У активных по поведению крыс латентный период захода в темный отсек при втором тестировании не отличался от периода захода при первом тестировании. Данное наблюдение можно трактовать как доминирование мотивации избегания ЭКР на основе сформированного памятного следа у поведенчески пассивных крыс и отсутствие доминирования мотивации избегания ЭКР у поведенчески активных животных.

Удлинение латентного периода захода в темный отсек при втором тестировании УРПИ у пассивных по поведению крыс, не выявляемое у активных животных, также было отмечено в опытах других авторов. Так, в исследованиях Р. Ландграфа с сотр. [14], проведенных на селекционированных по проявлениям тревожности крысах с врожденно различной двигательной активностью, было отмечено отсутствие удлинения латентного периода захода в темный отсек при втором предъявлении УРПИ у активных по поведению крыс, в то время как у пассивных прирост времени захода в темный отсек был выявлен.

Известно, что память представляет собой одну из сложных форм мозговой деятельности, включающую различные компоненты [16]. В механизмах пространственной памяти важную роль играет гиппокамп [11]. Имеются экспериментальные данные об изменении эмоционального или пространственного компонентов памяти при различных воздействиях, например, при инъекции интерлейкина 1β [19]. Внутримозговое введение интерлейкина 1β ухудшало пространственную память в водном лабиринте Морриса и восьми лучевом лабиринте, однако улучшало память в тесте УРПИ. Отдельные нейрохимические механизмы головного мозга могут оказывать специфическое влияние на различные формы памяти. Так, в механизмы контекстуальной и пространственной памяти наиболее отчетливо вовлечены норадренергические процессы, в то время как в формирование и извлечение эмоционально значимых воспоминаний их роль представляется менее значимой [11]. Также имеются экспериментальные данные о взаимосвязи различных форм памяти с высоким или низким уровнем кортизола в крови в условиях стрессорных нагрузок. Так, в опытах [8] было отмечено, что лица, у которых наблюдалось увеличение уровня кортизола в крови в условиях стрессорных нагрузок,

хуже воспроизводили эмоционально негативно окрашенные задания для проверки памяти. При этом по результатам [8] воспроизведение памяти с эмоциональной окраской улучшается при стрессорных нагрузках у лиц, которые в условиях стресса не демонстрируют увеличения уровня кортизола в крови. Данные наблюдения согласуются с результатами нашего исследования. Лучшее воспроизведение эмоционально негативно окрашенного задания было отмечено у поведенчески пассивных крыс, у которых не было выявлено прироста содержания кортикостерона в крови после иммобилизационной стрессорной нагрузки.

Удлинение латентного периода захода в темный отсек при втором тестировании УРПИ можно интерпретировать как достижение животными результата по избеганию ЭКР в темном отсеке при реализации стратегии поведения пассивного избегания аверсивного раздражителя, памятный след о котором был сформирован и воспроизводится. Реализация данной стратегии поведения у поведенчески пассивных животных сочетается с неизменностью содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания, а также с неизменностью уровня кортикостерона в крови после стрессорного воздействия. При этом активная стратегия избегания аверсивного раздражителя в тесте УРПИ, характерная для активных по поведению животных, сочетается с ростом содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время стрессорного воздействия и после его окончания, увеличением уровня кортикостерона в крови после окончания стрессорной нагрузки и равнозначностью латентного периода захода в темный отсек при втором тестировании УРПИ.

Основным источником норадреналина в различных структурах головного мозга являются проекции нейронов синего пятна в различные отделы мозга. Активность нейронов синего пятна выражено зависит от влияния нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса, регулирующих содержание глюкокортикоидных гормонов в крови. Кортикотропин рилизинг фактор стимулирует нейроны синего пятна, что сопровождается ростом содержания норадреналина в различных отделах головного мозга [10]. Это согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании. Повышенный уровень глюкокортикоидного гормона кортикостерона после иммобилизационной стрессорной нагрузки выявлен у поведенчески активных крыс, нейрохимический профиль гиппокампа у которых характеризуется повышением уровня норадреналина во время стрессорной нагрузки и после ее окончания.

Таким образом, интерпретация результатов исследования поведения животных в тесте УРПИ требует учета результативности поведения для адекватной интерпретации выявляемых показателей. Формирование памятного следа об аверсивном электрокожном раздражении при первом тестировании УРПИ выступает в роли одного из факторов, определяющих поведение животных в данном тесте. При интерпретации результатов исследования с позиций теории функциональных систем можно сделать вывод о различных стратегиях результативного поведения животных в тесте УРПИ, выявляемых на основе регистрации удлинения латентного периода захода в темный отсек либо равнозначности временного интервала захода в темный отсек при первом и втором тестированиях УРПИ. Пассивная поведенческая стратегия достижения результата по избеганию аверсивного раздражителя сочетается с неизменностью содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и с неизменным уровнем кортикостерона в крови после стрессорного воздействия. Активная поведенческая стратегия избегания аверсивного раздражителя сопровождается ростом содержания норадреналина в дорсальном гиппокампе во время иммобилизационной стрессорной нагрузки и после ее окончания и увеличением уровня кортикостерона в крови после стрессорного воздействия.

Список литературы

1. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестник новых медицинских технологий*. 2002; 1: 16-18.
2. Перцов С. С., Коплик Е. В., Калиниченко Л. С. Интенсивность окислительных и антиоксидантных процессов в головном мозге крыс с разными параметрами поведения при острой стрессорной нагрузке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 7(152): 4-7.
3. Судаков К. В., Андрианов В. В. Теория функциональных систем как основа формирования системного мировоззрения студентов-медиков. *Сеченовский вестник*. 2012; 1: 29-33.
4. Судаков К.В. *Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу*. М., 1998.
5. Умрюхин П.Е. Пептид, вызывающий дельта-сон, блокирует возбуждающие эффекты глутамата на нейронах мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 7(134): 9.
6. Amit Z., Galina Z. H. Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression. *Physiol rev*. 1986; 4(66): 1091-1120.
7. Andrianov V. V. Neurochemical mechanisms of the participation of individual

neurons in the processes of anticipation and evaluation of the results of behavioral activity. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 1994; 6(24): 489-494.

8. Buchanan T.W., Tranel D. Stress and emotional memory retrieval: Effects of sex and cortisol response. *Neurobiol Learn Mem*. 2008; 2(89): 134-141.

9. Douglas A.J. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation. *Stress*. 2005; 1(8): 5-18.

10. Jedema H.P., Grace A.A. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *Journal of Neuroscience*. 2004; 43(24): 9703-9713.

11. Joca S.R., Ferreira F.R., Guimaraes F.S. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrenergic neurotransmitter systems. *Stress*. 2007; 3(10): 227-249.

12. Koplík E.V., Umryukhin P.E., Konorova I.L., Terekhina O.L., Mikhaleva I.I., Gannushkina I.V., Sudakov K.V. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008. 9(38): 953-957.

13. Kulkarni S.K. Heat and other physiological stress-induced analgesia: catecholamine mediated and naloxone reversible response. *Life Sciences*. 1980; 3(27): 185-188.

14. Landgraf R., Kessler M.S., Bunck M., Murgatroyd C., Spengler D., Zimbelmann M., Nussbaumer M., Czibere L., Turck C.W., Singewald N., Rujescu D., Frank E. Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: focus on vasopressin and glyoxalase-I. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007; 31: 89-102.

15. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007; 87: 873-904.

16. Murchison C.F., Zhang X.Y., Zhang W.P., Ouyang M., Lee A., Thomas S.A. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell*. 2004; 117: 131-143.

17. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press. 1998.

18. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000; 1(12): 2-19.

19. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship

between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002; 5(16): 557-568.

20. Tanaka M. Emotional stress and characteristics of brain noradrenaline release in the rat. *Industrial health*. 1999. 2(37): 143-156.

21. Tully K., Bolshakov V. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular brain*. 2010; 1(3): 3-15.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Умрюхин Алексей Евгеньевич, д.м.н., заведующий кафедрой нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Информация об авторах

Бабаевская Диана Ивановна, сотрудник лаборатории психиатрической нейробиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Калинин Сергей Алексеевич, сотрудник лаборатории психиатрической нейробиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Чекмарева Наталья Юрьевна, ассистент кафедры нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

Умрюхин Алексей Евгеньевич, д.м.н., заведующий кафедрой нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: alum1@yandex.ru

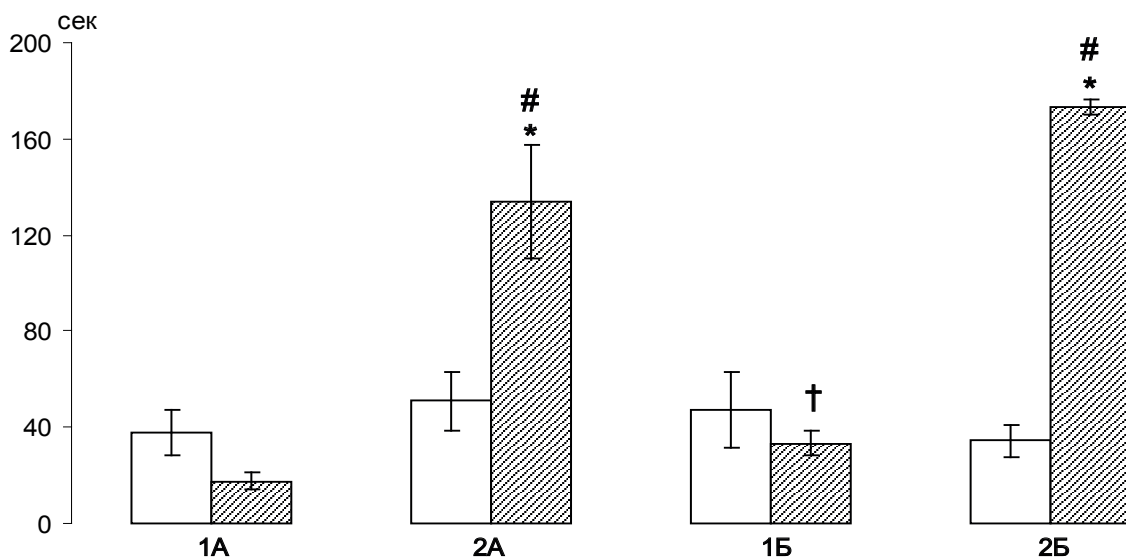


Рисунок 1. Значения латентных периодов захода крыс в темный отсек в тесте УРПИ при первом (светлые столбцы) и втором (заштрихованные столбцы) тестированиях активных (1) и пассивных (2) крыс, не стрессированных (А) и на фоне стрессорной нагрузки перед вторым тестированием (Б).

* - $p < 0,05$ по сравнению со значениями при первом тестировании УРПИ пассивных крыс;

- $p < 0,05$ по сравнению со значениями при втором тестировании активных крыс;

† - $p < 0,05$ по сравнению со значениями при втором тестировании активных крыс без стрессорной нагрузки.

Подписи цифр:

37,86±9,33 17,71±3,21

50,86±12,04 134,14±23,66

47,00±15,65 33,43±5,18

34,57±6,73 173,57±3,12

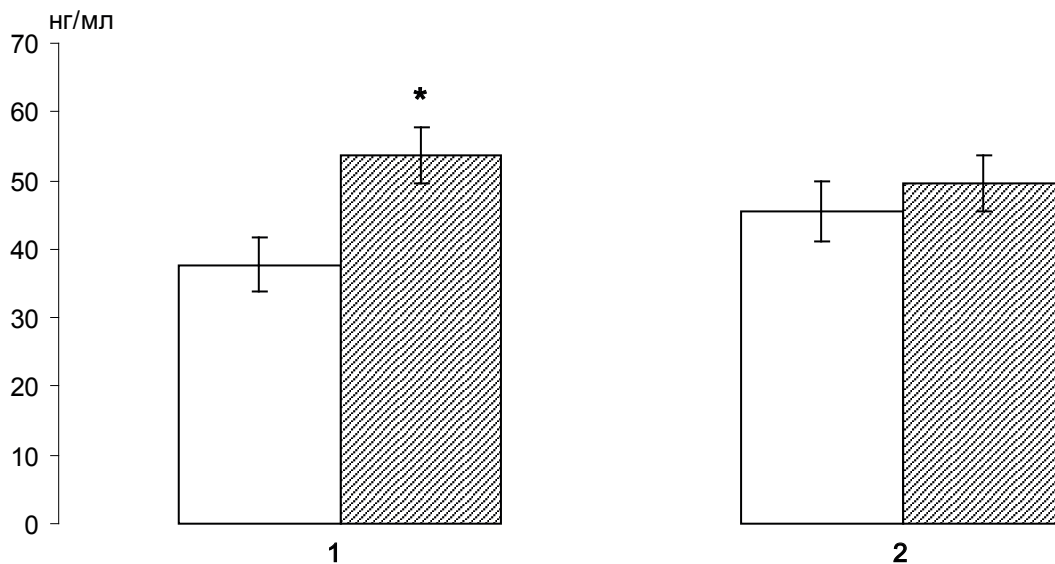


Рисунок 2. Содержание кортикостерона в крови крыс активных (1) и пассивных (2) не подвергнутых стрессорной нагрузке (светлые столбцы) и через час после часовой иммобилизационной нагрузки (заштрихованные столбцы).

* - $p < 0,05$ по сравнению с содержанием у активных нестрессированных крыс.

Подписи цифр:

37,76±4,03

53,75±4,12

45,48±4,29

49,61±3,98

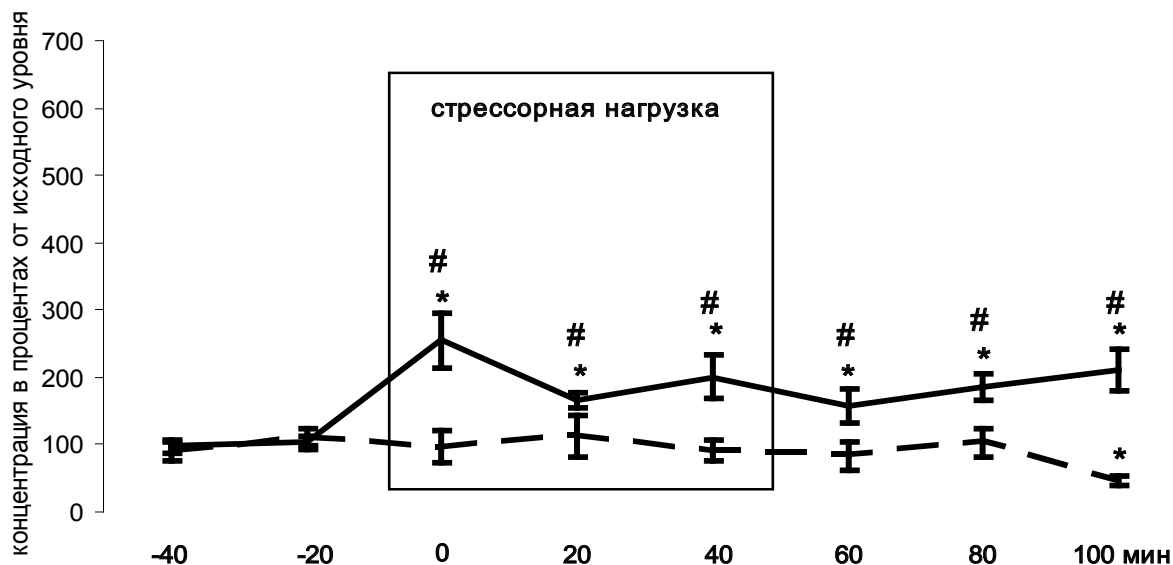


Рисунок 3. Концентрация норадреналина в диализатах дорсального гиппокампа, собранных в исходном состоянии покоя, во время часовой иммобилизации и после ее окончания у активных (сплошная линия) и пассивных (пунктирная линия) крыс.

* - $p < 0,05$ по сравнению с уровнем норадреналина в исходном состоянии покоя;

- $p < 0,05$ по сравнению с уровнем пассивных крыс.

Подписи цифр:

	-40 мин	-20 мин	0	20 мин	40 мин	60 мин	80 мин	100 мин
Акт	97,26±10,48	102,74±10,48	254,78±41,68	165,78±12,18	200,22±32,06	157,49±23,97	184,79±19,56	211,05±31,08
Пасс	89,47±13,15	110,55±13,15	96,59±24,13	112,75±30,28	90,88±15,40	83,70±21,33	103,35±20,64	45,97±6,92

Таблица 1

Показатели поведения крыс в тесте «Открытое поле»

показатель	группа активных (n=14)	группа пассивных (n=14)
латентный период первого движения	1,75±0,30	2,71±0,41
латентный период выхода в центральную зону	61,44±7,11	62,55±10,04
количество пересеченных периферических квадратов	98,63±2,41	56,45±1,64***
количество пересеченных центральных квадратов	10,28±1,34	3,90±0,55***
количество стоек в периферической зоне	17,47±1,28	11,26±0,82***
количество стоек в центральной зоне	0,44±0,12	0,06±0,04***
количество исследованных объектов	3,84±0,59	2,13±0,35*
продолжительность груминга	8,91±1,46	18,71±1,96***
количество фекальных болюсов	4,03±1,38	3,58±1,34
количество уринаций	0,38±0,10	0,71±0,15
СКА	160,65±1,86	73,81±1,45***

Примечание: * - $p < 0,05$ и ***- $p < 0,001$ между группами активных и пассивных крыс.