

Х.Ю. ИСМАЙЛОВА, Т.М. АГАЕВ, Т.П. СЕМЕНОВА

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ**

(моноаминергические механизмы)

Баку – «Нурлан» – 2007

© Хадиджа Исмаилова - 2007

Все права защищены

УДК 612.821.6+ 612.822.3+ 615.78

Исмаилова, Х.Ю., Агаев, Т.М., Семенова, Т.П.

Индивидуальные особенности поведения:

(моноаминергические механизмы).

Баку: «Нурлан», 2007. – 228 стр.

ISBN 978-9952-8094-0-4

1. Поведение-Нейрофизиология

612.8-dc22

Монография посвящена изучению нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально-типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности организации различных отделов головного мозга. Выдвинуто представление о том, что регуляция врожденного и приобретенного поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу определяется различным врожденным соотношением активности серотонин-, норадреналин- и дофаминергических систем мозга. Результаты позитивных влияний на поведение животных, наблюдаемых при вмешательствах в баланс активности моноаминергических систем с помощью олигопептидов и предшественников оксида азота, открывают перспективу поиска новых психофармакологических подходов коррекции нарушений ряда врожденных и приобретенных форм поведения.

Исследование взаимосвязи между индивидуальными особенностями поведения животных и спецификой моноаминергического метаболизма их мозга имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку направлено на выяснение механизмов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности и эмоциональной устойчивости организма к действию стрессорных раздражителей. Понимание этих механизмов необходимо для разработки мер индивидуальной профилактики и терапии различных нарушений работы мозга, основанной на коррекции измененного метаболизма моноаминов мозга.

Книга предназначена для нейрофизиологов, нейрохимиков, нейрофармакологов, психологов и клиницистов.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время давление стресса на живые организмы, включая человека, не только не уменьшается, а, наоборот, увеличивается и потому проблемы индивидуальных и типологических основ устойчивости к стрессу приобретают общебиологическую актуальность. Реактивность к стрессу, стрессустойчивость, являются основным критерием приспособленности и жизнеспособности при изменении условий обитания, в экстремальных ситуациях и при других стрессовых воздействиях. В последние десятилетия широкое признание завоевала точка зрения, согласно которой устойчивость организма к действию физических и эмоциональных стресс-факторов определяется индивидуальным набором антистрессовых защитных механизмов.

В этой связи актуальным является выяснение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально-типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности организации различных отделов головного мозга. Монография, посвященная этой проблеме, как с теоретической, так и с практической стороны является весьма актуальной и своевременной.

Отличительной особенностью данного исследования является комплексный (поведенческий, фармакологический и биохимический) подход к решению поставленной задачи, позволивший решить вопрос о механизмах, определяющих зависимость врожденных и приобретенных форм поведения от соотношения активности моноаминов мозга (серотонина, норадреналина, дофамина) и типологического статуса организма. В результате исследования, проведенного с использованием современных физиологических подходов для изуче-

ния исследовательской активности в различных поведенческих тестах, формирования условнорефлекторных реакций на фоне положительного и отрицательного подкреплений, дискриминации эмоционально различных воздействий, осуществляемых в рамках одной модальности подкрепления, оценки реактивности к сенсорным стимулам разной модальности, а также биохимических сдвигов в различных структурах головного мозга у животных с различной устойчивостью к акустическому стрессу вполне справедливо установлено, что в регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения, а также в мнестических процессах у животных с типологическими особенностями высшей нервной деятельности важную роль играет генетически врожденное соотношение активности серотонин-, дофамин- и норадренергической систем мозга.

В опытах на животных в условиях патологии, обусловленной дисбалансом активности моноаминергических систем мозга, развивающемся при введении нейротоксина 6-оксидофамина в структуры мозга авторами выявлены дополнительные доказательства дифференцированного участия серотонин-, дофамин- и норадренергической систем мозга в регуляции поведения у животных с различной индивидуальной особенностью нервной системы.

В монографии также освещен вопрос о фармакологической коррекции нарушений высшей нервной деятельности, обусловленных фенотипическими особенностями организации мозга, проведенного с использованием короткого пептида - тафцина, способного оптимизировать функционирование эндогенной антистрессовой системы и обладающего нейрпсихотропной активностью. Сопоставление биохимических и поведенческих эффектов тафцина у животных с различной устойчивостью к стрессу позволило авторам су-

дить, что позитивный эффект этого олигопептида наиболее четко проявляется у животных с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции и с высоким уровнем тревоги-страха. Полученные данные указывают на перспективность поиска корректоров нарушений поведения путем использования пептидных препаратов эндогенной природы из группы тафцина.

Специальная серия экспериментов посвящена “Изучению функционального значения оксида азота в регуляции индивидуальной чувствительности животных к действию аудиогенного раздражителя”. Результаты исследования данной серии подтверждают представление об антиконвульсивном действии оксида азота у аудиогенно-судорожных крыс, которое, по мнению авторов, возможно, обусловлено вмешательством предшественника оксида азота в обмен моноаминов, изменяющим врожденное соотношение активности норадреналин-, серотонин- и дофаминергических систем мозга. В этом аспекте знание функционального значения оксида азота с моноаминами имеет большое практическое значение для понимания механизмов регуляции повышенной реактивности центральной нервной системы при эпилепсии и разработки адекватных подходов ее лечения с помощью антиконвульсантов.

На основании полученных материалов авторы вполне справедливо приходят к выводу, что существенная роль моноаминов мозга и их соотношения состоит в поддержании эмоционального статуса, который, в свою очередь, и определяет характер усвоения новых знаний и формирование целенаправленного поведения.

Авторы предполагают, что познание механизмов участия моноаминергических систем мозга в регуляции индивидуальной реактивности центральной нервной системы и

поведения животных играет важную роль в понимании этиологии и генеза патологических отклонений в поведении, а также для обоснования и разработки методов их коррекции с помощью правильного подбора фармакологических средств и их дозировок.

Оценивая монографию, надо отметить, что она оставляет хорошее впечатление, представляет результаты законченного исследования, имеющее теоретическое и научно-практическое значение. Монография может представлять интерес для специалистов в области физиологии, патофизиологии, психофармакологии и психологии.

А.Н. Иноземцев

*доктор биологических наук, ведущий научный
сотрудник кафедры “Высшей Нервной
Деятельности” Московского Государственного
Университета им. М.В. Ломоносова*

ВВЕДЕНИЕ

Исследование механизмов индивидуально-типологических особенностей реагирования центральной нервной системы (ЦНС) человека и животных на воздействие факторов окружающей среды является одной из самых актуальных проблем в медико-биологических науках. В последние десятилетия широкое признание завоевала точка зрения, согласно которой устойчивость организма к действию физических и эмоциональных стресс-факторов определяется индивидуальным набором антистрессовых защитных механизмов (Громова и др., 1985в, 1986; Gromova, 1988; Ливанова и др., 1994, 1998; Семенова, 1992, 1997; Середенин и др., 1995, 1998; Гуляева, Степаничев, 1997; Судаков, 1997, 1998; Ашмарин, 1999, 2001; Seredenin, 2005).

Отсюда закономерно возникает вопрос о том, посредством каких нейрохимических процессов ЦНС управляет формированием реакций, являющихся физиологической основой индивидуальной устойчивости организма. При ближайшем рассмотрении проблема оказывается еще более сложной и многогранной, поскольку необходимо не только установить природу этих процессов, но и понять, как они зависят от индивидуальных (фенотипических) особенностей чувствительности ЦНС к действию стресс-факторов, обуславливающих различия в устойчивости организма к стрессорным воздействиям.

Вместе с тем, в последние годы все большее внимание уделяется изучению функциональной специфики ЦНС, обусловленной генетическими и фенотипическими особенностями, для решения таких проблем, как регуляция поведения, памяти, обучения и адаптации человека и животных в нормальных и патологических условиях (Саульская, 1988; Ширяева и др, 1992; Гуляева, Степаничев, 1997; Малых, Равич-Щербо, 1998; Герштейн и др., 2000). Поведение человека - явление высшей степени сложности. "Ни одна из био-

логических наук, ни психология, ни социология не могут претендовать на приоритет в раскрытии механизмов поведения. Только постоянно имея в виду это положение, можно рассматривать вклад отдельных дисциплин в эту проблему” - пишет академик И.П.Ашмарин (2001). Большую актуальность приобретает проблема изучения функциональной зависимости высших функций мозга от степени выраженности эмоциональной чувствительности нервной системы к действию стресс-факторов. Установлено, что лицам с повышенной эмоциональной реактивностью организма к стрессовым воздействиям присущи определенные способности к обучению и оценке жизненных ситуаций, а также определенный вид трудовой и социальной деятельности. Там, где необходимы хладнокровие и расчет, такие лица терпят неудачу, проявляют растерянность. Наоборот, лица с пониженной степенью эмоциональной чувствительности нервной системы к негативным факторам окружающей среды ведут себя неадекватно в ситуациях, где необходимы энергичные действия, им свойственна недооценка опасности обстановки (Симонов, 1992, 2004). В то же время вопрос о нейрофизиологических механизмах функциональной зависимости интегративной деятельности мозга от индивидуальной реактивности животных на действие стресс-факторов остается практически неизученным.

Появились первые экспериментальные работы, свидетельствующие о том, что структуры мозга, ответственные за регуляцию эмоциональной реактивности организма к стрессу, являются в то же время структурами, деятельность которых связана с регуляцией процессов памяти, обучения и биологической оценки значимости действующих раздражителей (Дьякова, Руденко, 1993). Показано, что разная степень выраженности эмоциональной реактивности формируется деятельностью фронтальной коры, миндалины, гиппокампа и гипоталамуса (Симонов, 1987). От уровня активности этих структур зависит - относится ли данный субъект

к подтипу эмоционально-резистентных или эмоционально-толерантных. Установлено, что эти же структуры непосредственно вовлечены в формирование как врожденных, так и приобретенных форм поведения (Хомская, 1972; Айвазшвили, 1975; Урываев, 1978; Гасанов, 1986; Гасанов, Меликов, 1986; Gasanov, Melikov, 1991). При этом подчеркивается их специфическая роль в формировании типа высшей нервной деятельности (ВНД) и характера поведения (Симонов, 1992, 2004).

В течение последних двух десятилетий все большее внимание привлекает связь нейрохимических факторов с различными сторонами поведения человека, в том числе и социального. Становится очевидной невозможность исправления таких патологических влечений, как наркомания и алкоголизм без воздействия на глубинные нейрохимические процессы. Накоплен значительный опыт медикаментозной коррекции таких патологических форм поведения детей, как дефицит внимания и гиперреактивность. Получены данные о наследственных отклонениях метаболизма таких нейромедиаторов, как серотонин (5-ОТ), дофамин (ДА) и норадреналин (НА), сопряженных с повышенной вероятностью развития и проявления агрессивного и неадекватного поведения.

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволил нам выдвинуть представление о том, что кроме функциональной двойственности ряда структур головного мозга имеет место функциональная двойственность и в деятельности его нейромедиаторных систем. Можно предположить, что указанные выше медиаторы (НА, ДА и 5-ОТ), с одной стороны, определяют врожденный эмоциональный статус нервной системы (Бенешова, 1978; Белова, 1985; Кулагин, Болондинский, 1986), с другой -, участвуют в нейрохимическом обеспечении процессов организации исследовательского поведения, обучения и памяти (Громова и др., 1985в; Gromova, 1988; Кругликов, 1989; Gasanov, Meli-

kov, 1991; Семенова, 1997; Аскеров и др., 2000; Melik et al., 2000; Мамедов, 2002; Мехтиев и др., 2003).

Известно, что различные виды врожденных и приобретенных форм поведения формируются и реализуются при доминирующем участии одного из моноаминов (МА). Так, рефлексы поискового типа и поведение, где решаются пространственные задачи, а также рефлексы положительного знака формируются в условиях преобладания активности ДА - и 5-ОТ-ергической систем мозга (Громова, Семенова, 1989; Семенова, 1992, 1997; Gasanov, Melikov, 1991), тогда как фрустрирующее поведение, рефлексы негативного знака формируются и осуществляются при доминантном участии катехоламинергической (КА) системы головного мозга (Айвазшвили и др., 1973; Алликметс, Жарковский, 1976).

Можно предположить, что существенная роль МА мозга и их соотношения состоит в поддержании эмоционального статуса, который, в свою очередь, и определяет характер усвоения новых знаний и формирование целенаправленного поведения. Нарушение нормального соотношения активности МА-ергических систем мозга может оказывать влияние на закрепление индивидуальных программ адекватного поведения, формирование задержек психического развития. В пользу этого предположения говорят и данные других исследователей, показавших, что тип поведенческой реакции тесно связан с эмоциональной устойчивостью подопытных особей к действию стресс-факторов (Вальдман и др., 1976), с особенностями их биохимического и вегетативного гомеостаза (Ротенберг, Аршавский, 1979).

В связи с вышеизложенным, актуальным является выяснение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально - типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности функционирования различных образований головного мозга. Несмотря на достаточно большое число работ, посвященных решению этой проблемы, до настоящего

времени не были предприняты попытки систематического изучения роли МА-ергических систем в регуляции интегративной деятельности мозга животных, характеризующихся различной устойчивостью к стрессовым воздействиям. Решение этих задач предполагает использование системного подхода, позволяющего корректно интегрировать в рамках единого исследования концепции и методы современной нейрофизиологии, нейрохимии и нейропсихофармакологии. Следует подчеркнуть, что успешное решение проблемы определяется во многом методическими подходами, используемые для оценки степени выраженности эмоциональной реактивности экспериментальных животных. До последнего времени разделение животных на эмоционально-резистентных (ЭР) и эмоционально-толерантных (ЭТ) проводили с использованием метода открытого поля. Детальный анализ такого подхода показал, что при его использовании не удается достаточно четко разграничить животных по их эмоциональному статусу вследствие интерференции показателей исследовательского и эмоционального поведения с двигательной активностью (Бенешова, 1978). В связи с этим, актуальной остается проблема поиска новых методов определения типа ВНД животных. Результаты исследования механизмов стресса привели к разработке более адекватного методического приема, позволившего проводить достаточно корректно их разделение по характеру реакции животного на действие стресс-стимулов. В частности, обнаружено, что сильный акустический раздражитель способен вызывать у животных стресс (Крушинский, 1960). Показано, что феномен аудиогенных судорог у грызунов является удобной моделью для изучения эмоциональной резистентности к стрессовым воздействиям (Долин, Долина, 1972).

Изучение особенностей индивидуальной реактивности животных на действие сильного звукового раздражителя, а также характеристик их поведения и биохимической организации мозга имеет значение не только для теории современ-

ной нейробиологии, но и для клинической практики. Результаты таких исследований открывают новые пути направленной коррекции патологических форм поведения в условиях действия на организм экологических, социальных, физических и эмоциональных стресс-факторов (Gromova, 1988; Семиохина и др., 1993; Федотова и др., 1996; Семенова, 1997; Ашмарин, 1999, 2001; Ермакова и др., 2000; Аллахвердиев, 2002), а также раскрывают новые подходы к оценке нейропсихотропной активности фармакологических препаратов и пониманию механизмов их антистрессового действия.

При изучении механизмов регуляции процессов обучения и памяти у животных, различающиеся по устойчивости к стрессу, большое значение имеет выявление взаимосвязи МА-ергических и пептидергических систем в механизмах регуляции поведения животных (Вальдман, 1984; Клуша, 1984; Чепурнов, Чепурнова, 1985; Иноземцев и др., 1990; Семенова, 1992; Середенин и др., 1995; Ашмарин, 1999, 2001; Saferov, 1999; Козловская и др., 2000). В связи с тем, что синтез коротких аминокислотных цепочек более перспективен для последующего производства фармакологических препаратов (Вальдман, 1984), весьма плодотворным является изучение роли отдельных фрагментов биорегуляторов, в частности, фрагмента иммуноглобулина – тетрапептида тафцина (L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинин), обладающего психотропной активностью (Вальдман, 1984; Каменский и др., 1986; Ашмарин и др., 1987; Середенин и др., 1998; Козловская и др., 2000) в механизмах регуляции поведения животных с различной устойчивостью к стрессу.

Для понимания молекулярных механизмов регуляции индивидуальной реактивности ЦНС животных большой интерес представляет изучение роли взаимодействия оксида азота (nitric oxide-NO) с МА. Исследованиями последних лет показано, что оксид азота - это реактивный свободный радикальный газ, действует как диффузная внутриклеточная ре-

гулирующая молекула, играющая роль универсального регулятора множества физиологических процессов в организме, в том числе и в ЦНС и обладающая защитными свойствами при стрессорных воздействиях (Мальшев, Манухина, 1998). В литературе обосновывается представление о системе оксид-азота как о новой стресс-лимитирующей системе. Выявлена способность экзогенных метаболитов данной системы повышать, а ингибиторов - снижать устойчивость организма к стрессу, а также регулировать адаптивные возможности организма (Манухина, Мальшев, 2000, 2005). Известно также, что оксид азота продуцируется в ЦНС и является нейротрансмиттером (Vincent, 1994), стимулирующим реализацию таких нейромедиаторов, как НА (Montague et al., 1994), ДА (Zhu et al., 1992), а также модулирует центральную 5-ОТ-ергическую систему (Squadrito et al., 1994; Yamada et al., 1995; Kadowaki et al., 1996; Yan et al., 1998).

В монографии представлены результаты многолетних исследований, посвященных изучению функциональной специфичности МА-ергических механизмов регуляции врожденных и приобретенных форм поведения у животных с различными типологическими особенностями ВНД, показателями которых являются не только индивидуальная реактивность к стрессовым воздействиям, но и различное соотношение активности 5-ОТ,- ДА и НА-ергической систем мозга.

Результаты исследования, проведенного с использованием современных методов анализа интегративной деятельности мозга и биохимических сдвигов уровня МА на фоне фармакологического вмешательства в активность МА-ергических, пептидергических систем и в активность оксид азота, позволили получить новые данные, характеризующие зависимость врожденных и приобретенных форм поведения от соотношения активности МА мозга и типологического статуса организма.

Установлено, что в регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения у животных

с различными типологическими особенностями ВНД важную роль играет генетически врожденное соотношение активности 5-ОТ, ДА и НА-ергических систем мозга. Предполагается, что баланс активности МА-ергических систем мозга, являющийся структурной основой функциональной связи эмоций и когнитивных процессов, определяет типологические особенности ВНД животных.

Выявлено, что у животных, различающихся по степени эмоциональной устойчивости к стрессу, выявлены различия в характере участия МА в процессах сохранения и воспроизведения следовых процессов. Установлено, что ухудшение их воспроизведения коррелирует с врожденным преобладанием содержания НА в структурах мозга, а улучшение сохранения и воспроизведения следовых процессов - с врожденным преобладанием ДА и 5-ОТ в мозге.

Показано, что в условиях патологии, обусловленной дисбалансом активности МА-ергических систем мозга, развивающимся при внутрижелудочковом введении нейротоксина 6-оксидофамина (6-ОДА), ЭР к стрессовым раздражителям крысы подвержены резкому нарушению ряда показателей врожденных и приобретенных форм поведения, т.е. ЭР крысы более подвержены риску поломок при нарушении баланса МА мозга.

Установлено глубокое нарушение поведения у ЭР крыс и при нарушении НА-ергической иннервации фронтальной области неокортекса введением специфического нейротоксина 6-ОДА. Выявлено, что КА-ергическая система фронтальной области неокортекса по-разному вовлечена в регуляцию когнитивных процессов у животных, исходно различающихся по уровню активности этой системы и по их устойчивости к стрессу. Тем самым получены новые подтверждения структурной специфичности МА-ергических механизмов регуляции врожденных и приобретенных форм поведения у крыс с различными типологическими особенностями ВНД.

Выявлена взаимосвязь МА-ергических и пептидергических систем в механизмах регуляции поведения животных, различающиеся по эмоциональной чувствительности к стрессу. Обнаружено, что системное введение тетрапептида тафцина ЭТ к действию стрессового раздражителя животным сопровождается облегчением процесса обучения и дискриминации эмоционально-отрицательных воздействий, усилением ориентировочно - исследовательской активности и ослаблением экспериментально вызываемой реакции фрустрации. Длительное введение тафцина ЭТ к стрессу животным, воздействуя на МА-ергические системы мозга, улучшает у них показатели поведения.

В работе изучена роль взаимодействия оксида азота с МА в регуляции предрасположенности животных к судорожной активности. Ослабление паттернов эпилептических судорог в присутствии избытка предшественника оксида азота - аминокислоты L-аргинина у предрасположенных к судорожной активности крыс сопровождается усилением исследовательской активности, что, возможно, обусловлено вмешательством предшественника оксида азота в обмен МА.

Результаты позитивных влияний на поведение животных, наблюдаемых при вмешательстве в баланс активности МА-ергических систем с помощью олигопептидов и предшественников оксида азота, открывают перспективу поиска новых подходов для коррекции нарушений ряда врожденных и приобретенных форм поведения.

Исследование взаимосвязи между индивидуальными особенностями поведения животных и спецификой метаболизма МА мозга имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку направлено на выяснение механизмов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности и устойчивости организма к действию стрессорных раздражителей. Понимание нейрохимических механизмов, определяющих тип ВНД и характер его влияния на высшие интегративные процессы, позволяет выработать адекватные ре-

комендации для тестирования людей при отборе и оценке их профессиональной пригодности, а также для разработки рекомендаций при лечении больных с различными нарушениями работы мозга препаратами, влияющими на метаболизм МА головного мозга.

В настоящую работу вошли исследования, выполненные в лаборатории “Нейрофизиология обучения” Института Физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана (г.Баку), в отделе “Проблемы памяти” Института Биофизики клетки АН России (г.Пушино-на-Оке) и в Отделе Физиологии Медицинского факультета 19 Маис Университета (г.Самсун, Турция).

ГЛАВА 1.

ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ

Общие представления о типологических особенностях ВНД

К настоящему времени накопилось множество бесспорных фактов, позволяющих утверждать, что индивидуальные свойства центральной нервной системы (ЦНС), определяют все многообразие форм отношения организма к окружающей его среде, в том числе поведение, а также характер функциональной деятельности внутренних органов, обменных, иммунобиологических реакций и т.д.

Интерес к изучению индивидуальных различий в поведении исходит из недр древней медицины. Уже в далекие времена врачи подмечали, что склонность к тем или иным заболеваниям связана с индивидуальными особенностями характера людей. Более того, как в клинике, так и в экспериментах исследователи сталкиваются с проблемой вариабельности реакций на идентичные внешние импульсы (лекарства, стресс и т.д.). Эти различия зависят не только от состояния организма к моменту воздействия на него, но также в значительной мере обусловлены генетическими факторами. Стремления объяснить разную реактивность отдельных индивидуумов их принадлежностью к определенному типу, а, следовательно, к врожденной, конституциональной основе ВНД уже известны со времен Гиппократов.

Первая попытка дать теоретическое обоснование наблюдавшимся явлениям была сделана Гиппократом в его учении о темпераментах, сохраняющим свою значимость на протяжении столетий. Гиппократ, исходя из учения о “соках

тела” считал, что преобладание горячей крови (sanguis) делает человека энергичным и решительным сангвиником, избыток охлажденной слизи (phlegma) придает ему черты хладнокровного и медлительного флегматика, едкая желчь (choli) обуславливает вспыльчивость и раздражительность холерика, а черная испорченная желчь (melan choli) определяет поведение вялого унылого меланхолика.

Теория Гиппократа, объяснявшая различия темпераментов соотношением жидкостей в организме, несмотря на то, что сейчас представляется нам наивной, замечательна тем, что в ней развивалась идея различий в соматической конституции организмов. В дальнейшем возникло немало новых гипотез, объяснявших различия в поведении не свойствами материальной основы, не объективными причинами, а свойствами «души».

Тип нервной системы И.П.Павлов (1951) рассматривал как наследственную основу нервной деятельности - генотип. Воздействия внешней среды, под влиянием которой организм постоянно находится в течение своей жизни, изменяет первоначальный тип, образуя новые качества нервной деятельности, единые с природными ее свойствами. По автору, взаимодействие между организмом животного и средой складывается из сложного сочетания врожденных реакций, образовавшихся в процессе эволюции данного вида и функциональных отношений, приобретенных в процессе индивидуальной жизни, т.е. временных связей. Изучение типов нервной системы И.П.Павлов приурочивал к трём явлениям: силе процессов возбуждения и торможения, их взаимной уравновешенности и подвижности. Сила нервных процессов, по Павлову, определяется большей или меньшей степенью работоспособности корковых клеток, способностью их выносить большое и длительное напряжение. Уравновешенность нервных процессов характеризуется соотношением силы процессов возбуждения и торможения, а их подвижность - способностью нервной системы быстрее или

медленнее переключаться в своей деятельности с возбудительного процесса на тормозной и, наоборот, с тормозного на возбудительный. Считается, что слабость, неуравновешенность и инертность нервных процессов является "отрицательной" чертой типа, в то время как сила, уравновешенность и подвижность - "положительной" чертой. По Б.М.Теплову (1963), характеристика свойств нервной деятельности не является по своему содержанию понятием "положительным" или "отрицательным". Слабость и инертность нервных процессов имеют как положительные, так и отрицательные стороны. Автор считает, что "силу – слабость" и "лабильность - инертность" нервных процессов следует рассматривать как параметры, характеризующие качественно различные стороны способа уравновешивания организма со средой. Применительно к человеку павловская типология к началу 60-х годов подвергалась наиболее систематической экспериментальной и теоретической разработке в трудах Б.М.Теплова и В.Д.Небылицина (1971). Они пришли к выводу о том, что следует говорить не о типах, а о свойствах нервной системы, комбинация которых характеризует ту или иную индивидуальность. Школа Б.М.Теплова объяснила, почему в процессе эволюции сохранился так называемый слабый тип, почему он не был элиминирован естественным отбором. Если сильный тип обнаруживает высокую устойчивость в экстремальных ситуациях, то повышенная чувствительность слабого типа представляет не менее ценное качество в условиях, где требуется способность к быстрому и точному различению внешних сигналов. Было показано, что представители разных типов нервной системы решают одни и те же задачи в равной степени успешно, только каждый из них использует свою тактику деятельности. В.Д. Небылицин (1968), в свою очередь, ввел понятие об общих свойствах нервной системы, к числу которых отнес два основных параметра: активность и эмоциональность. Автор полагал, что в основе активности

лежат индивидуальные особенности взаимодействия активирующей ретикулярной формации мозгового ствола и передних отделов неокортекса, в то время как эмоциональность определяется индивидуальными особенностями взаимодействия передних отделов новой коры с образованиями лимбической системы головного мозга.

К сходным представлениям о морфофизиологических основах типологии человека пришла группа английских исследователей, которую связывают с именами Г. Айзенка (Eysenck, 1981) и Дж. Грея (Gray, 1972). С помощью специально разработанных тестов Г. Айзенк выделил три основных параметра: 1) экстраинтроверсивность, 2) эмоциональную устойчивость и противостоящий ей невротизм, 3) психотицизм, противоположным по-люсом которого является устойчивое следование социальным нормам. Автор характеризует экстраверта как открытого, разговорчивого, активного субъекта, а интроверта как необщительного, замкнутого, пассивного. Высоконевроидный субъект характеризуется как тревожный, озабоченный, легко склонный к гневу, эмоционально неустойчивый. Ему противостоит эмоционально устойчивая личность. По В.Д. Небылицину (1968), невротизм весьма близок "эмоциональности". Высокопсихотичный же тип Г. Айзенка предстает как холодный, эгоцентричный, безразличный к окружающим и агрессивный субъект, в то время как низкопсихотичный есть дружелюбный, сочувствующий, считающийся с правами альтруист. По мнению Г. Айзенка, в основе экстраинтроверсии лежат индивидуальные особенности взаимодействия активирующей ретикулярной формации и передних отделов новой коры. Более того, Дж. Грей (Gray, 1972) добавил к этим двум структурам гиппокамп и медиальную часть перегородки. У интроверта более развита септо-гиппокампальная система, тормозящая поведение; у экстраверта-побуждающая система, образованная латеральным гипоталамусом и медиальным пучком переднего мозга. Степень невротизма определяется, по Айзенку

(Eysenck, 1981), индивидуальными особенностями взаимодействия лимбических структур с образованиями новой коры. Согласно автору, эмоционально нестабильный экстраверт соответствует холерическому темпераменту античных авторов, стабильный экстраверт - сангвинику, нестабильный интроверт-меланхолику, а стабильный интроверт- флегматику. С другой стороны, некоторые исследователи (Garsio-Sevilla, 1984) попытались найти аналоги экстраинтроверсии, невротизма и психотизма у животных, главным образом, у крыс. В качестве экспериментального приема здесь обычно используют методику открытого поля, где исследовательская активность служит показателем экстраинтровертивности, а так называемая "эмоциональность" (количество уриаций и дефекаций) - показателем невротизма. Степень агрессивности рассматривают в качестве аналога психотизма. Показано, что в основе индивидуально-типологических различий поведения лежат определенные свойства нервной системы и, прежде всего, структурно-морфологические и биохимические особенности различных образований головного мозга. Среди последних особое значение придается гиппокампу, миндалине, гипоталамусу и фронтальной коре (Симонов, 1987). Автором (Simonov, 1981) была выдвинута гипотеза о формировании типологических особенностей, согласно которой индивидуальный характер взаимодействия этих 4-х структур лежит в основе типов ВНД человека и животных. По его мнению, взаимоотношения информационной (лобная кора-гиппокамп) и мотивационной (миндалине-гипоталамус) систем определяют индивидуальные (типологические) особенности, сопоставимые с классификацией Г.Айзенка. Так, взаимоотношения информационной и мотивационной систем обуславливают параметры экстра - интроверсии, а систем лобная кора-гипоталамус и гиппокамп-миндалине - общую эмоциональность (невротизм). От активности систем гипоталамус - гиппокамп зависит подвижность или инертность животных. Концепция "че-

тырех структур" постулирует существование экстра - и интровертов с такой же необходимостью, как темпераменты античных авторов и типы нервной системы по И.П.Павлову. Так, у холериков функционально-преобладающей является фронтальная кора и гипоталамус, у флегматиков - фронтальная кора и миндалина. Для сангвиников характерно преобладание гипоталамуса и гиппокампа, а для меланхоликов - гиппокампа и миндалины (Дьякова, Руденко, 1993). В подтверждение сказанному имеются работы, в которых сопоставлены типологические особенности ВНД собак с уровнем синхронизации биопотенциалов в разных парах перечисленных структур. Обнаружено, что условия для взаимодействия между ними, судя по максимуму функции кросскорреляции, являются важным фактором, определяющим типологию собак (Чилингарян, 1999). Более того, при исследовании межполушарной асимметрии параметров электрической активности гиппокампа и миндалины и уровня синхронизации между симметричными участками структур лимбической системы у собак, предполагается возможная связь большей активированности гиппокампа и миндалины в одном из полушарий мозга с конкретными составляющими типологии собак (Чилингарян, 2002).

Большой интерес представляет сравнительное исследование типов ВНД с помощью различных методических приемов. Так, индивидуально-типологические особенности ВНД обнаруживаются в методике выбора между вероятностью и ценностью пищевого подкрепления (Чилингарян, 2006), в двигательных пищевых реакциях, в секреторных и двигательных оборонительных условных рефlekсах, а также в огромном разнообразии вегетативных процессов. А.Б.Коганом (1970) высказано мнение о том, что тип нервной системы животного следует определять с учетом экологических и эволюционных особенностей животных. А.М.Иваницкий (1971), изучая с помощью вызванных потенциалов истерию и шизофрению, выдвинул гипотезу об отражении типологи-

ческих особенностей нервной системы в характере позднего и раннего компонентов вызванного потенциала. В.Н.Семагиным с соавт. (1988) в основу разделения животных на группы было положено поведение при действии биологически сильного раздражителя: крика стимулируемой электрическим током особи того же вида. Методика "эмоционального резонанса" была задумана автором для выявления конкурирующих мотиваций, которые могут быть основой конфликта. Поведение животных определялось в этих условиях, с одной стороны, потребностью избежать сигналов оборонительного возбуждения партнера, а с другой, - свойственной крысам потребностью находиться в замкнутом пространстве (Хоничева, Ильяна Вильяр, 1981). При доминировании первой крыса избегает закрытый отсек, при доминировании второй - остается в нем. Однако, и в том и в другом случае степень напряженности эмоционального конфликта наименьшая. Характер поведения крыс в тесте "эмоциональный резонанс" позволяет быстро и с большой степенью достоверности разделить животных на группы в соответствии с индивидуальными типологическими особенностями поведения. О. Бенешова (1978) для характеристики типа ВНД у крыс и их генетического отбора использовала другие критерии: 1) интенсивность исследовательской активности в открытом поле, которая достоверно коррелировала с двигательной активностью, 2) частоту дефекаций. Этот критерий в качестве одной из первых реакций на умеренно стрессовое открытое поле представляет собой простой тест вегетативной реактивности животных. Ввиду того, что вегетативная реактивность тесно связана с тем, что называют эмоциональной реактивностью (Hess, 1948), О.Бенешова (1978) считает этот параметр критерием эмоциональной лабильности или стабильности. Кроме того, поскольку критерий интенсивности исследовательской активности и частота дефекаций имеют отношение к разным функциям ЦНС и между ними не обнаруживается корреляции (Venes et al., 1967), О.Бенешова

(1978) полагает, что в случае применения комбинации обоих критериев возможно получить более полную характеристику типа реактивности ВНД как с двигательной, так и с вегетативной (или эмоциональной) стороны.

Индивидуальные различия устойчивости организма к эмоциональному стрессу

Экспериментальное изучение на животных типологических особенностей стрессустойчивости к различного рода воздействиям является важным и необходимым в современной медицине. Исследования, проведенные на белых крысах, показали, что они могут быть разделены на несколько типов по поведению в стрессорных ситуациях: агрессивно-конфликтной (Воронина, 1978), вынужденного - неизбежного плавания (Буреш и др., 1991; Мельников и др., 2004), открытого поля (Середенин и др., 1994; Петров и др., 1996; Лысенко и др., 2001; Мельников и др., 2004; Елишина и др., 2006). В связи с анализом индивидуальной устойчивости к эмоциональным стрессам особый интерес в плане изучения индивидуально-типологических особенностей поведения проявляется к тесту открытого поля (Маркель, 1981; Судаков, 1998). Указаны корреляционные отношения между показателями поведения животных в открытом поле и степенью их предрасположенности к эмоциональному стрессу (Белова и др., 1985; Abel, 1991; Коплик и др., 1995; Коплик, 1997). Регистрируемая в тесте открытого поля двигательная активность животного - горизонтальная (амбуляция) и вертикальная (вставание на задние лапы) находятся в определенной зависимости от эмоциональности и отражают также ориентировочно-исследовательскую активность (Маркель, 1981; Буреш и др., 1991). Так, согласно представлениям ряда авторов, фактор эмоциональности в открытом поле проявляется через локомоторную активность крыс (Титов, Каменский, 1980), в то время как норковые реакции,

вертикальные стойки и груминг могут рассматриваться как неспецифическое проявление ориентировочно-исследовательской активности (Пошивалов, 1978). В соответствии с уровнем двигательной активности в тесте открытого поля, учитывая средние значения показателя горизонтальной двигательной активности, ряд исследователей подразделяли крыс на особи с активным, средним и пассивным типами поведения (Семенова и др., 1979; Медведева, Маслова, 1993; Ливанова и др., 1998), предполагая при этом, что в основе такого разброса лежит различие в уровне активности нейромедиаторных систем мозга (Белова и др., 1985; Громова и др., 1985в). В частности, для слабоактивных крыс характерно превалирование функциональной активности 5-ОТ-ергической системы мозга, в то время как для животных высокоактивных - превалирование КА-ергической системы (Семенова и др., 1979). Некоторые исследователи (Бондаренко и др., 1988) в тесте "открытого поля" проводили отбор животных по уровню эмоционально-поведенческой реактивности по качественным и по количественным показателям. Так, по данным Е.А.Юматова, О.А.Мещеряковой (1990), индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу коррелирует с количественными показателями ориентировочно-исследовательского поведения, причем по количественным соотношениям вертикальной и горизонтальной составляющих двигательной активности можно прогнозировать устойчивость к эмоциональному стрессу у крыс. Повышенную эмоциональную реактивность связывают с низкой двигательной активностью и повышенной дефекацией и ряд других исследователей (Маркель и др., 1977). Однако существуют данные, свидетельствующие об ограничениях отмеченной обратной корреляции названных выше показателей (Archer, 1973). Возможность прогнозирования поведения после стрессирующего воздействия на основе исходных поведенческих параметров в тестах открытого поля, вынужденного плавания и эмоционального резонанса показали также ряд

других исследователей (Буреш и др., 1991; Симонов, 1992; Саркисова, Куликов, 1994; Середенин и др., 1994; Петров и др., 1996), что позволило им с определенной долей вероятности относить конкретных животных к типу особей, устойчивых или неустойчивых к острому стрессу, вызванному электрошоковым раздражением. Однако при высокой точности прогнозирования оценка степени информативности параметров проводилась лишь на основе поведенческих признаков, тогда как устойчивость к стрессу полнее отражена при сочетании поведенческих тестов с морфологическими методиками, позволяющими описать повреждения, вызванные стрессом (Петров и др., 1996). По мнению авторов, зависимость параметров поведения (двигательной и исследовательской активности) с уровнем повреждения сетчатого слоя надпочечника позволяет рекомендовать ее в качестве одного из возможных способов предварительного разделения животных на группы по уровню стрессустойчивости. Выявлены также корреляции между индивидуально типологическими особенностями поведения крыс и степенью их устойчивости к кислородной недостаточности (Ливанова и др., 1994). Авторами была показана устойчивость организма к повреждающим воздействиям и способность адаптироваться к ним: животные с низкой резистентностью к гипоксии обладают слабым типом нервной системы и повышенной эмоциональной реактивностью. Более того, рядом авторов (Бондаренко и др., 1985; Гуляева, Степаничев, 1997) исследовано свободнорадикальное окисление липидов в мозге, крови и некоторых других органах у крыс с разными индивидуально-типологическими особенностями поведения. Выявлено, что для «эмоциональных» крыс, отобранных в тесте «открытого поля», характерно более высокое содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов в мозге, печени, сердце до и после стресса по Десидерато в сравнении с «неэмоциональными» животными (Бондаренко и др., 1985). Представлены также радиоиммунологические

данные, свидетельствующие о том, что устойчивость животных к эмоциональному стрессу зависит и от содержания в гипоталамусе отдельных олигопептидов, таких как β -эндорфин, пептид, вызывающий дельта-сон и вазопрессин. При этом показано, что у устойчивых к эмоциональному стрессу животных наблюдается более высокое содержание указанных олигопептидов, чем у предрасположенных к стрессу (Судаков, 2003). Более того, имеются данные, позволяющие прогнозировать устойчивость животных к эмоциональному стрессу и по характеру электрической активности лимбико-ретикулярных структур и коры мозга. Так, у кроликов под воздействием стрессорных факторов выявлено возникновение групповых различий в электроэнцефалограмме: одна группа животных характеризовалась эпилептиформной активностью, другая - активацией электроэнцефалограммы в коре и подкорковых структурах (Судаков, 1977). Более конкретно это продемонстрировано в работе П.Е. Умрюхина (1996). Установлено, что различные группы животных достоверно отличались по выраженности у них дельта, тета- и альфа ритмов. Показано, что группа крыс, предрасположенная к эмоциональному стрессу, отличалась от устойчивых значительной выраженностью у них тета- и альфа-ритма и меньшей выраженностью дельта-ритма. Эти данные указывают на то, что характер электрической активности мозга также может служить прогностическим критерием устойчивости животных к эмоциональному стрессу. Показано также, что некоторые структуры головного мозга, в частности, лимбико-ретикулярные принимают участие в механизмах формирования и регуляции устойчивости животных к эмоциональному стрессу. Установлено, что двустороннее разрушение медиальных и латеральных ядер перегородки снижает устойчивость животных к эмоциональному стрессу, что проявляется в изменении поведения устойчивых крыс в открытом поле (их поведение напоминает поведение предрасположенных к стрессу животных),

а также в увеличении гипертрофии надпочечников и инволюции тимуса и повышения смертности животных в условиях стресса (Коплик, 1997). Предприняты также попытки выявить связь показателей поведения в открытом поле с показателями устойчивости регуляции артериального давления в условиях эмоционального стресса (Судаков и др., 1981), состояния сердечно-сосудистой системы (Gomes et al., 1989) и систем крови (Витриченко, 1987).

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что индивидуальные различия устойчивости к патогенным воздействиям, в частности, к эмоциональному стрессу, необходимо учитывать при разработке профилактических мер и терапии нарушений, вызываемых стрессорными воздействиями, принимая во внимание специфику типологии поведения.

Физиолого-генетическое изучение эмоциональности у крыс

Экстремальные условия существования, экстремальные воздействия накладывают определенный отпечаток на характер поведенческих реакций организма, призванных при этих воздействиях обеспечить сохранение оптимальных условий существования. Имеются работы, свидетельствующие о том, что специфика поведенческих признаков, характерная для экстремальных условий существования, обеспечивается генетическими механизмами, причем значимость генетических факторов в организации реагирования не одинакова в разных экстремальных (стрессовых) ситуациях у разных видов животных и у разных особей (Beazer, 1971). При этом автором показано, что стрессовые воздействия могут включать формы поведения, при которых проявляются генетические дефекты, скрытые в обычных условиях существования.

На протяжении длительного времени все большее число исследователей, работающих в области физиологии нерв-

ной системы и поведения, используют генетические модели, применение которых позволяет решать проблему причинно-следственных взаимоотношений между нейрохимическими и функциональными особенностями нервной системы и поведением. Важное место в этом отводится индивидуально-типологическим характеристикам нервной системы, которые во многом определяют индивидуальные особенности поведения человека и животных. В этой связи проводятся работы по исследованию мозга на генетически различных линиях крыс, отличающихся разной устойчивостью к эмоциональному стрессу (Герштейн и др., 2000). В ряде исследований показано, что устойчивость животных к эмоциональному стрессу обусловлена как генетически детерминированными, так и приобретенными особенностями организма (Симонов, 1987; Судаков и др., 1990; Юматов, Мещерякова, 1990; Горбунова, 2000). В основном, большое внимание уделяется изучению морфо-функциональной специфики ЦНС, обусловленной генетическими (различные линии крыс) и индивидуальными (выявление различий в пределах одной линии) особенностями, и, прежде всего, для решения таких проблем, как поведение, память, обучение, адаптация и пластичность. В основной массе это работы физиологические (Ширяева и др., 1992; Малых, Равич-Щербо, 1998), среди которых имеются единичные морфологические (Дмитриев и др., 1988; Герштейн и др., 2000) и биохимические (Белова и др., 1985; Саульская, 1988; Гуляева, Степаничев, 1997; Герштейн, 2001), но достаточно отрывочные и несистематичные.

Д.А.Кулагиным (1982) впервые изучены особенности эмоциональности и двигательной активности в открытом поле крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), первой в бывшем СССР линии крыс, селекционированной по поведенческому критерию. Автором на разных этапах оттога не за проведено сравнительно-генетическое исследование линейных особенностей эмоциональности и двигательной активности крыс линии Вистар и КМ, различающихся по степени

готовности к аудиогенным судорожным реакциям и по способности к обучению. Линия крыс КМ, для которой характерна более высокая двигательная активность и меньшая эмоциональность, обладает более высокой способностью к обучению в лабиринте по сравнению с животными линии Вистар, характеризующихся меньшей двигательной активностью и большими величинами эмоциональности. Имеются данные о поведении в методах открытое поле, вынужденное плавание, потребление и предпочтение 20% раствора сахарозы у крыс WAG /Rij, генетически предрасположенных к абсанс-эпилепсии, с крысами линии Wistar. О депрессивно-подобных особенностях поведения крыс WAG /Rij свидетельствовали достоверно низкие (по сравнению с Wistar) показатели активности в открытом поле, большее время иммобилизации в методе "вынужденное плавание" и сниженные потребление и предпочтение раствора сахарозы (Kozlovskaya et al., 2006). Животные различных линий отличаются также и разной устойчивостью физиологических показателей и возможностью адаптации к острому и хроническому эмоциональному стрессу (Gomes et al., 1989; Abel, 1991). Показано, что крысы линии Вистар обладают наибольшей устойчивостью к эмоциональному стрессу по сравнению с крысами линии Август (Судаков и др., 1990; Гуревич и др., 1998), и что животные этих линий различаются по характеристикам ответной реакции на идентичную электрокожную стимуляцию (Судаков и др., 1990). В частности, в исследованиях Т.В.Стрекаловой (1995) выявлено, что крысы линии Вистар в ответ на электрокожное раздражение преимущественно проявляли активно-оборонительные реакции, в то время как крысы линии Август в тех же условиях на однотипные раздражения реагировали в большем проценте случаев пассивно-оборонительной реакцией. Это позволило автору считать, что характер поведения у крыс в ответ на электрокожное раздражение тоже может быть одним из прогностических критериев их устойчивости к эмоциональному стрессу.

су. Показано, что крысы линии Август и Вистар, различающиеся как по степени устойчивости к стрессорным воздействиям, так и по поведенческим характеристикам, отличаются в норме и по уровню кортикостероидов в крови (Маркель, 1981), КА в головном мозгу (Иванова, 1979), а также по показателям нейромедиаторного и белкового видов обмена, которые рассматривают как тесты, адекватно отражающие функциональное состояние ЦНС (Герштейн и др., 2000; Герштейн, 2001). Более того, у этих крыс цитохимически показаны особенности ответной реакции на экспериментальную дисфункцию ДА-ергической системы различных структур головного мозга (Сергутина, 2000).

Выявлены линейные и индивидуальные различия содержания НА и ДА в разных структурах мозга у крыс при остром иммобилизационном эмоциональном стрессе и показано, что эти различия определенным образом коррелируют с устойчивостью крыс к эмоциональному стрессу (Судаков и др., 1990). У крыс линии Вистар, отличающихся от крыс линии Август большей устойчивостью к эмоциональному стрессу, обнаружено достоверно более высокое содержание НА в гипоталамусе и более низкий уровень ДА в области среднего мозга. При иммобилизационном стрессе у крыс обеих линий наблюдалось снижение уровня НА в гипоталамусе, причем у крыс, проявивших устойчивость к эмоциональному стрессу, снижение уровня НА в гипоталамусе было достоверно менее выражено, чем у предрасположенных к стрессу животных (Судаков, 1997). Результаты этих исследований показывают, что наиболее характерным признаком устойчивости животных к эмоциональному стрессу оказался высокий уровень содержания НА в гипоталамусе (Горбунова, Белова, 1992). С другой стороны, предрасположенность к судорогам у животных не во всех случаях связана с низким уровнем 5-ОТ. Так, по данным Розенцвейга (Rosenzweig, 1964), из двух линий крыс, различающихся по высоте порога электросудорог, уровень 5-ОТ мозга оказался

более высоким у линии, имеющей более низкий порог электросудорог. В основном, содержание 5-ОТ у крыс линии Август в различных структурах мозга было выше, чем у крыс линии Вистар (Горбунова, Белова, 1992). Уровень 5-ОТ выше и у крыс линии КМ, имеющей предрасположенность к аудиогенной эпилепсии свыше, чем 90% случаев по сравнению с крысами линии Вистар, у которой эта предрасположенность составляет 15% (Крушинский, 1960). Тем не менее, работами Т.М.Ивановой (1979) выявлено, что и в пределах каждой линии выделяются животные, предрасположенные и устойчивые к стрессу, отличающиеся особенностями обмена биогенных аминов мозга. Автор считает, что поскольку имеется определенная зависимость между содержанием биогенных аминов мозга и ответом организма на эмоциональные перенапряжения, можно предположить, что неодинаковая устойчивость к стрессорному воздействию крыс разных линий в определенной степени обусловлена генетически.

Рядом исследователей изучены изменения активности моноаминоксидазы (МАО) типов А и В в нескольких анатомических структурах мозга у генетически предрасположенных к каталепсии крыс (генетическая каталепсия) (Колпаков, 1990), представляющих собой экспериментальную модель генетически детерминированной формы поведения-каталепсии (Войтенко и др., 2000). Известно, что в механизмах регуляции стрессорной реактивности принимает участие 5-ОТ (Науменко, 1975), а в регуляции спонтанной двигательной активности принимает участие ДА (Коновалов, Сериков, 2000). Н.Н.Войтенко с соавт. (2000) не исключают, что пониженная активность моноаминоксидазы А в среднем мозге и в полушариях у крыс с генетической каталепсией может участвовать в повышении стрессорной реактивности у крыс - каталептиков (Колпаков, 1990). В то же время повышенная активность моноаминоксидазы В в стриатуме, основной структуре мозга, вовлеченной в механизмы ката-

лепсии, у крыс с генетической каталепсией может участвовать в снижении спонтанной двигательной активности (Скринская и др., 1997). Подтверждением выше сказанному служат данные об участии 5-ОТ в возникновении каталепсии, выраженность которой зависит от активности ключевого фермента биосинтеза серотонин-триптофангидроксилазы (Ророва, Kulikov, 1995), тогда как дофаминовая система, как и ряд других, лишь модулирует ее проявление (Куликов и др., 1988). Эти данные, проведенные на различных линиях животных, подтверждают наличие метаболических особенностей, определяющих индивидуальные особенности поведения. Кроме того, многие авторы отмечают существенные половые различия у крыс в степени эмоциональности и двигательной активности: у самок величина дефекации ниже, а степень двигательной активности выше, чем у самцов (Hall, 1934; Broadhurst, 1958). При сравнении уровня 5-ОТ в лимбических и других структурах мозга установлено, что у самцов он выше, чем у самок. Та же закономерность (у высокорезактивных самцов уровень 5-ОТ выше, чем у малореактивных) отмечена при сравнении между собой самцов двух линий-селекционированных на высокую и низкую реактивность. В то же время, среди самок не обнаружено отличий между высокорезактивными и малореактивными особями ни по показателям двигательной активности, ни по уровню 5-ОТ (Sudak, Maas, 1969). Половые различия рассматриваются в различных поведенческих тестах: самки крыс демонстрируют лучшие результаты в различных задачах активного и пассивного избегания (Streenberg et al., 1990). Они более активны в тесте открытого поля (Cierpial et al., 1989) и обладают меньшей чувствительностью к действию патогенной стрессовой нагрузки (Streenberg et al., 1990).

Физиологические и психологические аспекты аудиогенного стресса

Определенное значение имеют данные об общих закономерностях эмоционально-поведенческих проявлений стресса, а также исследования этих проявлений при кратковременных акустических экстремальных воздействиях, которые могут вызывать “врожденное” чувство страха (Уотсон, 1980). Сверхсильная, как и очень слабая, интенсивность раздражителя может ослабить или затормозить адаптивную активность биологической системы. Показано, что звуковое воздействие интенсивностью в диапазоне 80-90 дБ активизирует психические процессы и реакции (Goolkasian, Edwards, 1977). С другой стороны, при одном и том же уровне интенсивности акустического воздействия возникали поведенческие реакции, характеризовавшиеся у одних людей торможением двигательной активности, у других - ее возрастанием, что говорит о значении индивидуальной предрасположенности человека в той или иной направленности изменений поведения при акустическом стрессе (Китаев-Смык, 1980). Повышенная чувствительность к звуку - достаточно давно и подробно описанный патологический признак, свойственный лабораторным грызунам (крысам и мышам) (Крушинский, 1960; Попова, Полетаева, 1997). Чаще всего судорожные припадки, возникающие у мышей и крыс при действии сильного звука, исследуются как модель судорожных состояний человека и в этом качестве получено большое количество данных о биохимических и физиологических особенностях, свойственных этой патологии (Loscher, 1992; Семиохина и др., 1993; Jobe et al., 1995). Сильные звуки могут тормозить двигательную, поведенческую активность людей. Известно, что сверхсильный длительный звук, сопряженный с моделированием опасности, воспринимаемой как реальная, может на сравнительно длительный срок вводить людей в

шоковое состояние, которое подчас переходит в состояние протрации с катаплексией или в истерический припадок, подчас сопровождающийся судорогами (Ничков, Кривицкая, 1969).

В настоящее время известно несколько линий лабораторных животных, у которых в ответ на звуковой раздражитель с достаточным постоянством возникает генерализованный судорожный припадок (Jobe et al., 1995). В России еще в 60-е годы в лаборатории Л.В.Крушинского в Московском Университете была разработана модель аудиогенной эпилепсии на грызунах и выведена генетическая линия крыс, у которых сильный звуковой раздражитель вызывает эпилептиформные судорожные припадки (Крушинский, 1960). Однако работы последних лет показали, что у части крыс линии КМ эпилептиформный припадок может провоцироваться не только сильным звуком, но и стрессогенной обстановкой - в открытом поле в условиях красного света (Козенков, 2006). Линия крыс КМ успешно используется в экспериментах, являясь прекрасной моделью конвульсивной формы эпилепсии (Кузнецова, 1998; Ермакова и др., 2000). Исходная теоретическая предпосылка состояла в том, что у этих животных нарушен баланс возбуждательных и тормозных процессов в структурах головного мозга. В частности, Л.В.Крушинским (1960) отмечено, что значительно более неблагоприятные стрессовые реакции (вплоть до гибели животного) вызывают у определенных животных не первое экстремальное действие прерывистого звука, а повторное его воспроизведение спустя несколько секунд. Согласно его концепции, это объясняется тем, что после первого воздействия ослабляются тормозные процессы в нервной системе с повышением, соответственно, уровня ее возбудимости. Такая реакция возможна только при индивидуальной предрасположенности к ней, что является генетической особенностью особи. Г.Д. Кузнецовой (1998) показано, что у крыс линии КМ аудиогенный судорожный припадок протекает по

классическому типу: реакция начинается (через несколько секунд после начала стимуляции) коротким сильным моторным возбуждением, после чего развиваются клонические судороги и в большинстве случаев тоническая фаза припадка. Некоторые исследователи (Bures et al., 1983) для вызова аудиогенного судорожного припадка используют звонок или гудок силой 100 дБ и более. Анализ, проведенный Г.Д.Кузнецовой (1998), показал, что спектр этого сигнала находится в основном в звуковом диапазоне. Выше 15-20 кГц лежит лишь небольшая часть сигнала. В то же время было показано (Крушинский, 1960), что ультразвуковые раздражители (20 кГц и выше) имеют более низкий порог для вызова аудиогенного приступа. Л.В.Крушинский (1960) же для демонстрации аудиогенных судорог использовал «звон ключей», являющийся звуковым сигналом сложного состава, значительно меньший по интенсивности, чем звонок или гудок, и который может быть адекватным стимулом для вызова аудиогенного припадка. Основная мощность данного сигнала лежит в ультразвуковой части спектра. Кроме того, для него характерен сложный спектральный состав и прерывистый, фрагментарный характер звучания. Использованный автором для вызова аудиогенных припадков «звон ключей» представляет собой достаточно слабый (50-60 дБ) акустический сигнал с множеством пиков в частотном диапазоне от 13 до 85 кГц с максимумом в пределах 20-40 кГц со средней интенсивностью 50-60 дБ и величиной пиков до 80-90 дБ. Сложный состав и прерывистая структура данного ультразвукового раздражителя могут иметь существенное значение, поскольку по своей интенсивности, спектральному составу и сложной структуре они близки ко многим различным по биологической значимости естественным акустическим коммуникативным сигналам крыс (Кузнецова, 1998). Автор полагает, что существенными для вызова припадка являются не только частота и сила, но и форма сигнала. Использование такого сигнала может явиться причиной «ошибки» и

возникновения отрицательного эмоционального напряжения. У одних крыс это вызывает реакцию груминга или катаlepsии, а у других приводит к срыву и возникновению аудиогенных судорог. Тем не менее, для крыс линии Вистар, не реагировавших на “звон ключей” аудиогенным приступом, этот звуковой раздражитель все же не был безразличным. Практически все “неаудиогенные” крысы во время тестирования звуком начинали усиленно умываться. Появление груминга во время звукового тестирования и повышение тактильной чувствительности (легкое касание рукой шерсти животного), обнаруживающееся сразу после окончания стимуляции, свидетельствуют о появлении сильного эмоционального напряжения отрицательного характера - страха, беспокойства животного (Вальдман и др., 1984; Бондаренко и др., 1988). Возникновение каталептического состояния после звукового стимула у крыс с пассивно-оборонительными формами поведения также свидетельствует об усилении отрицательного эмоционального фона. Предполагается, что судорожный припадок у крыс в ответ на звуковое раздражение является результатом “конфликта” между стремлением избежать действие сильного звукового раздражителя и невозможностью это сделать из-за замкнутого пространства, в котором находится животное во время акустического воздействия (Bitterman, 1944).

Судорожный припадок - это активизация двигательной сферы в виде деформированной защитной двигательной реакции. Согласно концепции Л.А.Китаев-Смыка (1983) эта реакция, во-первых, уже “не может” не возникнуть из-за критического накопления “потенциала необходимости” защитных действий ввиду высокой определенности угрожающего, вредоносного фактора. Во-вторых, условия замкнутого пространства препятствуют проявлению адекватной защитной реакции в виде бегства или агрессии. У определенной части животных “потенциал необходимости” защитного реагирования достигает уровня, при котором это реаги-

рование не может не “включаться“. Поскольку защитное поведение не может проявиться в полной “целесообразной” форме, то оно распадается на некоторые элементарные движения, напряжение и расслабление мышц. При этом работают системы реципрокной регуляции мышц - антагонистов, механизмы, попеременно выключающие группу, достигшую максимального напряжения (усилия) с одновременным включением мышцы - антагониста. Это вызывает клоническую судорожную реакцию. Л.В.Крушинский и Л.М.Молодкина (1949), исследовавшие поведение белых крыс при прерывистом звуке электрического звонка 80-130 дБ, обнаружили, что у значительного числа животных в ответ на звук возникает двигательное возбуждение. У некоторых животных оно сразу переходит в судорожный припадок. Такие крысы названы “одноволновыми”. У других животных первичное двигательное возбуждение при непрерывном звучании звонка прерывалось на 10-15 секунд, после чего движения вновь активизировались, заканчиваясь судорожным припадком с тоническими и клоническими судорогами. Такие крысы обозначались как “двухволновыми”. После моторного возбуждения и судорожного припадка обычно наступало ступорное состояние и затем полная арефлексия. Через 1-2 минуты после восстановления рефлексов наблюдалась “восковая гибкость”, когда животному можно было придать любую вычурную позу. У большинства крыс в ответ на включение звонка не возникало судорожных припадков и либо возрастала двигательная активность, либо поведение существенно не изменялось. С.Ничков и Г.Н.Кривицкая (1969) при звуковом воздействии в структуре двигательной активности крыс отметили агрессивность, повышенную возбудимость, защитные движения, принятие позы беспокойства - поднимание на задние лапы. Некоторые животные в этих условиях вздрагивали, забивались в угол клетки или принимали “мимикрическую” защитную позу. Авторы указали, что сразу после прекращения действия звука крысы

оставались неподвижными, а в большинстве случаев животные были расслабленные и очень покорные. Однако у некоторых, напротив, появлялась пугливость (они вздрагивали при малейшем шорохе) и агрессивность с повышенной чувствительностью к прикосновениям.

В целях отыскания биологических основ феномена аудиогенной чувствительности показано, что у грызунов в силу анатомо-физиологических особенностей слуховой системы подобная высокая чувствительность в случае действия раздражителя экстремальной силы (звук 100 дБ) может вызвать столь высокое возбуждение, которое, в свою очередь, провоцирует механизм запуска генерализованного судорожного припадка (Попова, Полетаева, 1997). На основании исследований влияния акустического стресса на ЦНС животных С.Ничков и Г.Н.Кривицкая (1969) установили, что “звуковое возбуждение” через ряд подкорковых образований достигает коркового конца слухового анализатора, в котором патогенное раздражение создает патологический очаг возбуждения, который проявляется у разных животных по-разному в зависимости от состояния и типа ВНД. Это возбуждение всегда распространяется и на корковый конец кожнодвигательного анализатора, о чем судят по возникновению в нем значительных изменений даже у, так называемых, невозбудимых крыс, у которых отсутствует внешняя поведенческая реакция на этот раздражитель. Известно, что аудиогенная судорожная чувствительность снижается при систематическом воздействии звуком (Батуев и др., 1997). Аудиогенные судорожные припадки у крыс снижаются также и в процессе латерализованной электрической стимуляции их мозга (Кановалов, Отмахова, 1989). Более того, в ряде работ исследовались подходы к коррекции судорожных состояний путем трансплантации нервной ткани (Ермакова и др., 2000). Установлено также, что электромагнитное излучение тормозит эпилептиформные поведенческие реакции, обусловленные звуковым стимулом, благодаря воздей-

ствию его на ДА-ергические структуры мозга и возникновению резонансных эффектов в корково-подкорковых структурах под действием модулированных электромагнитных излучений (Коновалов, Сериков, 2000). Показано, что снижение судорожной активности у крыс линии КМ с наследственными аудиогенными судорогами, может быть достигнуто также введением эпифизарного гормона мелатонина (Савина и др., 2005). Отмечена и важная роль различных фармакологических веществ в патогенезе аудиогенных судорожных припадков (Батуев и др., 1979; Федотова и др., 1996). Но, вместе с тем, существует ряд доказательств того, что аудиогенный судорожный припадок по механизму своего возникновения четко отличается от судорог, вызванных фармакологическим путем (Попова, Полетаева, 1997). Показано, что как пентилентетразол, так и стрихнин воздействуют непосредственно на синаптические мембранные процессы, вызывая патологическое усиление возбуждения нейронов. В то же время действие звука на организм, в первую очередь, провоцирует в ЦНС развитие сильнейшего процесса возбуждения, которое, не являясь судорожным, проявляется в виде мощного локомоторного ответа - фазы двигательного возбуждения. Эта фаза характерна только для аудиогенного приступа и отсутствует при фармакологически вызванных судорогах. На аудиогенной модели акустического стресса показано, что в мозге мышей линии ДБФ/2j, предрасположенных к акустическому стрессу, отмечено противоположное влияние блокаторов серотониновых и α_2 -адренорецепторов на возникновение аудиогенных судорог. При этом установлено, что на фоне блокады α_2 -адренорецепторов повышается эффективность реципрокных влияний антагонистов - рецепторов серотониновой природы на поведение (Semenova, Ticks, 1993; Семенова, 1997). В экспериментах на крысах с различным уровнем аудиогенной возбудимости изучены особенности возникновения судорожных реакций и содержание медиаторных аминокислот (глута-

мата, аспарата, глицина и таурина) в структурах головного мозга. Выявлено, что мозг высоковозбудимых животных характеризуется повышенным содержанием глутамата и сниженным содержанием глицина и таурина в различных его структурах (Якименко, 1999). При этом показано, что снижение судорожной активности у крыс линии КМ с наследственными аудиогенными судорогами может быть достигнуто введением таурина, противосудорожный эффект которого, возможно, связан с движением кальция между клеткой и средой (Гуревич, 1986). Более того, при экстремальных по интенсивности или по продолжительности акустических воздействиях отмечено изменение активности гипофиз-адреналовой системы, характерное для стресса (Ничков, Кривицкая, 1969). Зависимость в индивидуальной подверженности аудиогенному стрессу от особенностей функционирования гипофиз-адреналовой системы подтверждается тем, что у животных, подверженных аудиоприпадкам, резко снижена реакция этой системы на звук, удаление же надпочечников, напротив, повышает вероятность возникновения аудиогенного возбуждения и судорог (Пухов, 1964).

Таким образом, данные анализа литературы свидетельствуют о том, что живые организмы характеризуются типологическими особенностями их ВНД. Наиболее адекватным подходом для выявления индивидуальных особенностей организации ЦНС является оценка характера реакции животных на эмоционально-негативные воздействия в сопоставлении с характером изменения активности МА-ергических систем мозга, которые являются функциональной основой связи эмоций и памяти (Громова, 1985; Gromova, 1986). Показано, что наиболее адекватной моделью для экспериментального изучения данной проблемы являются крысы линии Вистар, характеризующиеся различной индивидуальной устойчивостью к действию стрессовых акустических раздражителей.

ГЛАВА 2.

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ

Структурная, функциональная и биохимическая организация моноаминергических систем мозга

Достижения в изучении роли биогенных аминов (5-ОТ, НА, ДА) в деятельности ЦНС привели в последние годы к представлению о наличии в мозге МА-ергических систем. МА-ергическая система включает строго локализованные скопления нейронов с обширной сетью разветвленных отростков, в которых осуществляется ферментативный синтез, транспорт, хранение, выделение, специфический захват определенного моноамина и его инактивация.

Наличие в структурах мозга КА и 5-ОТ и их региональное распределение было показано с помощью биологических и биохимических методов еще в начале 50-х годов (Amin et al., 1954). Однако представление о МА-ергических системах мозга стало возможным лишь спустя десятилетие благодаря появлению флуоресцентно-гистохимического метода Фалька с соавт. (Falck et al., 1962). Этот метод впервые был привлечен к изучению мозга шведскими учеными Дальштром и Фуксом (Dahlstrom, Fuxe, 1964), которые с его помощью показали наличие в ЦНС различных животных специальных групп нейронов, синтезирующих КА (НА, ДА) и 5-ОТ. Ими подробно описана локализация в мозге МА-содержащих нейронов, тела которых образуют скопления в продолговатом и среднем мозге, т.е. в филогенетически старых его частях, относительно мало дифференцировавшихся в результате эволюционного развития позвоночных, и предложена их классификация, которая сохранила свое значение до настоящего времени. Аксоны этих клеток формируют компактные пути, оканчивающиеся в разных отделах голов-

ного и спинного мозга. В мозге млекопитающих авторы выявили 13 групп нейронов, синтезирующих КА, и обозначили их А₁-А₁₃. Выявленные указанным методом по желтому свечению эти нейроны локализованы на уровне продолговатого мозга (А₁-А₄), варолиева моста (А₅-А₇), среднего (А₈-А₁₀) и промежуточного (А₁₁-А₁₃) мозга. Группы нейронов А₈, А₉ и А₁₀ среднего мозга составляют ДА-ергическую систему. Остальные группы нейронов, обозначенные индексом А, относятся к НА-ергической системе. Позднее были обнаружены еще две группы - А₁₄ и А₁₅, содержащие ДА и локализованные в области перивентрикулярного ядра и обонятельных луковиц (Bjorklund, Nobin, 1973). Нейроны же, содержащие 5-ОТ, характеризуются желтой флуоресценцией и сосредоточены в 9 ядрах ствола мозга, обозначенных, соответственно, В₁-В₉, расположенных также на уровне продолговатого мозга (В₁-В₄), варолиева моста (В₃, В₅, В₉) и среднего мозга (В₇-В₉). Большинство этих ядер расположено в медиальной части мозга, составляющей систему - ядер шва. При этом отмечается, что КА-ергические нейроны представлены в виде парных структур, в то время как группы 5-ОТ нейронов (за исключением В₉) являются непарными образованиями и располагаются по средней линии ствола мозга.

На основании того, в каком направлении отходят от МА-ергических нейронов аксоны, их делят на две большие группы (рис.1). К первой относится большинство клеток каудальной части продолговатого мозга, аксоны которых направляются в спинной мозг и образуют нисходящие пути. Ко второй группе относятся МА-ергические нейроны, дающие начало восходящим путям, проецирующимся к структурам переднего мозга. Подробное описание МА-ергических систем представлено в ряде обобщающих работ (Understedt, 1971б; Буданцев, 1976; Узбеков, Пигарева, 1979).

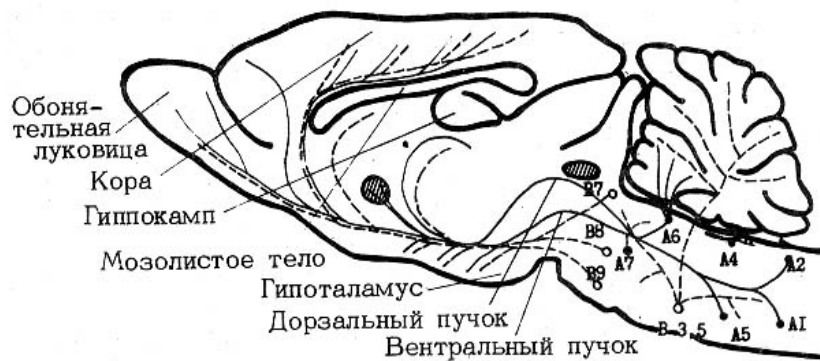


Рис. 1. Схема распределения МА путей в мозге крыс (Dahlstrom, Fuxe, 1964).

При исследовании роли МА-ергических систем мозга в регуляции поведения большой интерес представляет распределение в мозге восходящих МА-ергических волокон. Для 5-ОТ-ергической системы это в значительной степени аксоны, отходящие от перикарионов, локализованных в дорзальном (nucleus Raphe dorsalis, В₇) и медианном (nucleus Raphe medianum, В₈) ядрах среднего мозга (Understedt, 19716; O'Hearn, Molliver, 1984; Azmitia, 2001). Источником восходящих НА-проекций в мозге позвоночных является, в основном, парное ядро голубого пятна (locus coeruleus, А₆) (Understedt, 19716; Swanson, Hartman, 1975). Восходящие мезокортикальная и мезолимбическая ДА-содержащие системы берут начало от черного вещества (pars compacta substantia nigra, А₈, А₉), а также группы А₁₀, локализованной в области интерпедункулярного ядра (Understedt, 19716).

С помощью чувствительного энзимо-изотопного микрометода, позволившего количественно определить содержание аминов в микрообъемах мозговой ткани, исследовано количественное содержание 5-ОТ, НА, ДА, а также активность ферментов, участвующих в их синтезе более чем в 100

отделах мозга (Saavedra et al., 1974), включая гиппокамп, новую кору, мозжечок. Согласно их данным, все исследованные образования содержат НА, ДА и 5-ГТ, хотя их количество является неодинаковым в различных структурах. Наибольшее количество 5-ОТ обнаружено в ядрах шва, где сосредоточены тела 5-ОТ нейронов и в местах с большой плотностью 5-ОТ волокон (медиальный пучок переднего мозга) и терминалей (супрахиазматическое ядро, амигдаларный комплекс). Содержание аминов в структурах мозга отчетливо коррелирует с активностью синтезирующих их ферментов в соответствующих структурах. Так, большому количеству 5-ОТ в дорзальном ядре шва соответствует наибольшая активность триптофангидроксилазы и 5-ОТ-декарбоксилазы, свидетельствующая об интенсивности синтеза 5-ОТ в этом ядре (Saavedra et al., 1974). Показано, что все исследованные ядра шва содержат наряду с 5-ОТ, также НА и ДА. В свою очередь, в группе НА - нейронов A_6 (locus coeruleus) выявлено значительное количество 5-ОТ (Saavedra et al., 1974) и ДА (Versteeg et al., 1976). При этом снижение концентрации НА в ядрах шва и в голубом пятне, вызванное введением животным ингибиторов дофамин- β -гидроксилазы, сопровождается существенным увеличением 5-ОТ в ядрах шва, особенно в группе B_3 без изменения его концентрации в дорзальном ядре шва и в голубом пятне (Saavedra et al., 1974). Эти данные указывают на существование определенной взаимосвязи между НА- и 5-ОТ-ергическими системами мозга. Из вышеизложенного очевидно, что одни и те же структуры мозга содержат различные МА. Имеются также данные о том, что на поверхности одного и того же нейрона оканчиваются различные МА терминали. Однако еще в первых флуоресцентно-гистохимических работах было обращено внимание на то, что число МА-терминалей и интенсивность их свечения не одинаковы в таких структурах-мишенях, как кора головного мозга, гиппокамп, мозжечок и другие (Fuxe, 1965). Показано, что общая концентрация 5-ОТ в гиппокампе зна-

чительно ниже, чем в коре головного мозга, но почти вдвое превосходит его содержание в мозжечке (Saavedra et al., 1974). В отличие от 5-ОТ, концентрация НА в гиппокампе выше, чем в коре головного мозга (Versteeg et al., 1976). В мозжечке содержание НА ниже по сравнению с гиппокампом и новой корой, однако его концентрация в этой структуре выше, чем 5-ОТ (Versteeg et al., 1976). Наряду с этим выявлено, что и разные отделы коры головного мозга содержат различное количество НА, ДА и 5-ОТ (Versteeg et al., 1976; Levitt, Moore, 1978). При помощи энзимо-изотопного микрометода Палкович (Palkovits, 1981), исследуя содержание НА и ДА в 27 участках коры мозга крыс, обнаружил их во всех исследованных микроучастках с наибольшей концентрацией НА в пириформном и энторинальном отделах коры мозга. Содержание ДА в целом было значительно ниже НА и крайне варьировало в разных отделах. По данным других авторов (Versteeg et al., 1976) во фронтальной коре выявляется минимальная концентрация НА, тогда как концентрация 5-ОТ во фронтальной коре втрое превосходит его концентрацию в затылочной области коры головного мозга (Bassant et al., 1984). Неравномерным является также и распределение МА в коре головного мозга по ее слоям (Lapierre et al., 1973; Descarries et al., 1979; Levitt, Moore, 1978). Методом Фалька-Хилларта (Falck et al., 1962) показано, что терминалы КА-ергических нейронов локализованы преимущественно в первом слое коры (Swanson, Hartman, 1975; Levitt, Moore, 1978), в то время как более чувствительные методы продемонстрировали плотную НА-ергическую иннервацию не только поверхностных, но и глубоких корковых слоев (Lidov et al., 1980). Послойный же анализ содержания 5-ОТ в коре головного мозга выявил его уменьшение по мере углубления (Descarries et al., 1979).

При анализе структурно-функциональной организации МА-ергических систем мозга широко используются методы электролитического и хирургического повреждения МА-ер-

гических нейронов ствола мозга и их проводящих путей с последующим биохимическим, гистохимическим, автордиографическим исследованием содержания МА, а также состояния МА-ергических волокон и терминалей в различных структурах мозга. Многочисленные исследования с избирательными разрушениями отдельных ядер 5-ОТ и КА-ергических систем мозга позволили судить о связях этих систем с другими структурами мозга. Так, разрушение голубого пятна, дорзального и медианного ядер шва и других роstralных МА-ергических нейронных групп ствола мозга сопровождается дегенерацией КА и 5-ОТ-терминалей и снижением уровня соответствующих аминов в гиппокампе, коре головного мозга и других переднемозговых структурах (Levitt, Moore, 1978). Эти данные свидетельствуют о том, что источником МА в переднемозговых структурах являются МА-синтезирующие нейроны ствола мозга. Такие исследования позволили также выявить существование избирательных проекций отдельных групп МА-ергических нейронов к определенным структурам. Так, например, локальное разрушение медианного ядра шва (B8) не влияет на уровень 5-ОТ в стриатуме и стволе мозга и резко снижает его содержание в септальных ядрах, гиппокампе, коре и гипоталамусе (Jacobs et al, 1977). Разрушение дорзального ядра шва (B7) сопровождается значительным снижением уровня 5-ОТ и активности триптофангидроксилазы, участвующей в его синтезе, в стриатуме, теленцефалоне, коре и стволе мозга без существенных изменений в септальной области и гиппокампе (Dray et al., 1978). Оба эти ядра дают моносинаптические проекции к черной субстанции, оказывая на ее ДА-нейроны 5-ОТ-ергическое тормозное влияние. Эти данные послужили основанием для представления о раздельном существовании и функциях мезостриатного и мезолимбического 5-ОТ путей. Избирательные проекции к переднемозговым структурам характерны и для НА-ергических нейронов ствола мозга (Levitt, Moore, 1978). Одностороннее разру-

шение синего пятна вызывает снижение уровня НА во всех слоях коры головного мозга крыс соответствующей стороны.

Сведения о структурно-функциональной организации МА-ергических систем мозга были получены также использованием метода селективного разрушения нейрональных систем с помощью химических веществ. Такая селективная нейрхимическая дегенерация структур, связанных с синтезом определенных медиаторов, вначале была получена для КА-ергические системы.

Введение животным 6-ОДА в латеральные желудочки мозга сопровождается обильным разрушением не только КА-ергических волокон и терминалей, но и исчезновением флюоресценции в самих НА-ядрах, в частности, в голубом пятне (Understedt, 1971a; Descarries et al., 1975a). Аналогичные данные получены и для 5-ОТ-ергической системы мозга с помощью внутрижелудочкового введения животным 5,6-диокситриптамина (5,6-ДОТ), которое сопровождалось селективной дегенерацией 5-ОТ-волокон и терминалей (Baumgarten, Lachenmayer, 1972), резким и продолжительным (до месяца и более) снижением уровня мозгового 5-ОТ и конечного продукта его обмена-5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) (Daly et al., 1973). Показано, что эффекты указанных веществ зависят от способа их введения и от возраста животных (Tassin et al., 1975). Внутрибрюшинное или местное (в ствол мозга) введение 6-ОДА новорожденным крысятам (до 5-7 дня их постнатального онтогенеза) снижает уровень НА в гиппокампе и коре головного мозга, не влияя на его содержание в гипоталамусе. При этом обнаружено одновременное увеличение НА в стволе мозга, что не наблюдается при интрацистернальном введении токсина. В более поздних исследованиях установлено, что интрацистернальное введение 5,7-ДОТ 3-х дневным крысятам разрушает тела 5-ОТ нейронов в дорзальном и медиальном ядрах шва и их терминали. В отличие от этого введение 5,7-ДОТ

взрослым животным разрушает лишь 5-ОТ-терминали, оставляя интактными тела нейронов (Towle et al., 1984). В настоящее время эти вещества, позволяющие избирательно выключить ту или иную систему, широко используются при анализе структурной организации МА-ергических систем мозга и их компенсаторных возможностей (Sachs, Jonnson, 1975), а также для исследования роли МА в онтогенетическом развитии мозга (Schmidt, Bhatnagar, 1979) и регуляции поведения животных (Громова, Семенова, 1986). В частности, эти приемы широко используются при анализе роли 5-ОТ, НА, ДА в процессах обучения (Громова, Семенова, 1986).

Экспериментальные данные, полученные на различных животных (крысы, мыши, морские свинки) при изучении образования истинных синаптических контактов МА-терминалей со структурами-мишенями, показали, что МА-ергические волокна имеют как несинаптические варикозные расширения, так и типичные синаптические контакты с характерными для них пре- и постсинаптическими областями (Отеллин и др., 1984). В первом случае МА выделяются из терминалей непосредственно в межклеточное пространство и действуют на множество нейронов, оказывая генерализованное влияние на структуры-мишени (Descarries et al., 1979). В отличие от этого синаптическое высвобождение МА обеспечивает более локальное и специфическое их взаимодействие с постсинаптическими элементами (Olshowka et al., 1981). В соответствии с этим возникло представление о нейромодуляторной и нейромедиаторной функциях этих МА. Важным для утверждения представлений о медиаторной роли 5-ОТ является высокое содержание этого биогенного амина в синаптических окончаниях, т.е. месте, где осуществляется химическая передача импульса с аксона на воспринимающий рецептор (Anden et al., 1966). В пользу медиаторной роли МА свидетельствуют также многочисленные биохимические исследования, выявившие содержание

5-ОТ и КА, а также фермента дофамин-бета-гидроксилазы в синаптических пузырьках, выделенных из мозга (кора, мозжечок) крыс и морских свинок. Известно также, что синаптосомы из различных отделов мозга включают и выделяют меченые МА (Coyle, Henrey, 1973).

Таким образом, анализ структурной организации МА-ергических терминалей свидетельствует о возможности функционирования МА в ЦНС как в виде синаптических передатчиков, так и в качестве дистантно действующих нейрогормонов.

В исследованиях шведских авторов показано, что МА-содержащие нейроны мозгового ствола дают обширные восходящие и нисходящие проекции, оканчивающиеся в различных структурах мозга тонкими МА-терминалями (Dahlstrom, Fuxe, 1964; Fuxe, 1965; Anden et al., 1966; Understedt, 1971), которые представляют собой окончания аксонов МА-содержащих нейронов ствола мозга. Волокна этих нейронов объединяются в пучки и образуют МА-пути. Первые сведения о ходе восходящих и нисходящих МА-путей обобщены Анденом с сотр. (Anden et al., 1966). Согласно этим данным большая часть восходящих МА-ергических волокон входит в состав медиального пучка переднего мозга, проходящего через латеральный гипоталамус. Впервые проводящие пути от ядра шва наблюдали Наута и Кейперс (1962), описав после разрушения медиального ядра шва дегенерацию в гипоталамусе и септуме.

С помощью гистохимического метода показано, что восходящие 5-ОТ-ергические пути идут от среднемозговых ядер шва (Falck et al., 1962). Азмитиа (Azmitia, 2001) описано шесть восходящих к структурам конечного мозга пучков волокон, берущих начало от дорзального (В₇) и медианного (В₈) ядер шва. Четыре из этих пучков берут начало от В₇, два от обоих ядер. Обнаружено, что два пучка идут в составе медиального пучка переднего мозга, остальные - вне его. Установлено, что большее число клеток от дорзального

ядра шва проецируется к области фронтальной коры, а не к теменной, которая, в свою очередь, получает все больше афферентов от дорзального ядра шва, чем затылочная область коры (O'Hearn, Molliver, 1984). Эти данные согласуются с результатами биохимических исследований, обнаруживших, что передняя область фронтальной коры содержит в два раза больше 5-ОТ, чем теменная и затылочная (Reader, 1980). В отличие от дорзального ядра шва в медианном ядре шва не обнаружено различий в топографической организации. При этом каждая область коры получает однотипное число проекций от его нейронов.

Свенсон и Хартман (Swanson, Hartman, 1975), применяя более специфический для НА-нейронов и волокон иммунофлуоресцентный метод, отметили наличие двух восходящих НА-ергических путей: дорзального НА-пути, оканчивающегося в неокортексе и гиппокампе, и вентрального, волокна которого идут к области гипоталамуса. Детальный анализ восходящей системы НА-волокон проведен Луазу (Loizou, 1969), наблюдавшим при локальных разрушениях голубого пятна ослабление свечения в терминальной системе волокон, берущих начало от этого ядра. Ослабление флуоресценции обнаружено после разрушения голубого пятна как на ипсилатеральной, так и на контрлатеральной стороне относительно разрушения, что свидетельствует о наличии некоторого переkreшивания НА-ергических путей. Одностороннее стереотаксическое разрушение голубого пятна у крыс сопровождалось глубоким снижением уровня НА на ипсилатеральной стороне во всех областях коры: во фронтальной на 70%, сенсомоторной - на 86%, сингулярной - на 90%, слуховой - на 91% и зрительной на 94% (Levitt, Moore, 1978).

Использование энзим-изотопной методики (Falck et al., 1962) в сочетании с биохимическим определением тирозингидроксилазы позволило провести картирование в ЦНС клеточных групп, содержащих ДА (Versteeg et al., 1976; Palkovits, 1981). Результаты гистохимических и биохимических иссле-

дований показали, что ДА присутствует во всех мозговых структурах, однако его распределение, как и распределение НА в различных областях мозга, весьма неоднозначно. ДА рассматривается как предполагаемый нейромедиатор. Однако его повсеместное присутствие необязательно связано в этой функции, поскольку в ряде структур он выступает как предшественник НА. В областях с высоким содержанием НА в перикарионах (голубое пятно) или аксонах (гипоталамические ядра) содержание ДА составляет одну седьмую - одну десятую часть от концентрации НА, что рассматривается как доказательство того, что ДА в этих структурах является предшественником НА. Предполагается, что ДА в областях, где концентрация его эквивалентна или выше концентрации НА, выполняет медиаторную функцию.

Гистофлуоресцентная методика позволила обнаружить несколько областей, богатых ДА нервными терминалями (Lindwall, Bjorlund, 1974), перикарионы которых широко представлены в среднем мозге. Отсюда системы ДА-восходящих проекций обозначены как мезостриатная, мезокортикальная и мезолимбическая ДА-ергические системы.

Мезостриатная ДА-ергическая система начинается от клеточных групп А₉ и, вероятно, А₈. Эта самая мощная из всех ДА-ергических систем: две трети ДА в ЦНС сосредоточены в ней. Медиальные клетки А₉ и А₁₀ посылают волокна к лимбическим областям, обонятельным луковицам и nucleus accumbens, латеральные проецируются к стриатуму и амигдале (Koob et al., 1975). Перерезка волокон, собранных в нигростриатный тракт, приводит к значительному понижению уровня ДА и тирозингидроксилазы в стриатуме (Understedt, 1971a).

Мезокортикальная ДА-ергическая система, образованная аксонами клеток, перикарионы которых лежат в группе А₉ и А₁₀ среднего мозга (Lindwall, Bjorlund, 1974), восходят в составе нигростриатного ДА-ергического пучка. Часть аксонов проходит через внутреннюю капсулу, другая часть через стриатум достигает коры. Наибольшая концентрация ДА

отмечается во фронтальной коре (Versteeg et al., 1976). Дофаминовые терминалы были найдены во всех корковых слоях, но более густо они представлены в глубоких – V и VI слоях.

Мезолимбическая ДА-ергическая система наиболее диффузна. Ее волокна иннервируют структуры лимбической системы - гиппокамп, прозрачную перегородку, уздечку, амигдалу и ряд таламических ядер (Fuxe et al., 1974).

Впервые представление о последовательности процессов, приводящих к образованию КА, было высказано Блашко (Blaschko, 1973). Согласно его взглядам, основным предшественником КА является фенилаланин, тирозин и дигидрооксифенилаланин (ДОФА). В настоящее время широкое признание получила схема образования КА, предложенная Дунканом (Duncan, 1972) (рис.2), согласно которой синтез ДА, НА и адреналина начинается с гидроксирования фенилаланина фенилаланин-4-гидроксилазой и превращения его в тирозин. Последний, в свою очередь, подвергаясь действию фермента тирозингидроксилазы, переходит в ДОФА. Тирозингидроксилаза, являясь начальным катализатором превращений тирозина, является лимитирующим ферментом на пути биосинтеза КА.

С целью снижения синтеза КА наиболее часто применяют альфа-метил-р-тирозин, который блокирует активность синтезирующего фермента. Если подобной блокады нет, то на следующем этапе ДОФА превращается в ДА. В этом процессе принимает участие фермент ДОФА-декарбоксилаза. Синтез ДОФА и ДА проходит в нейрональной цитоплазме, при этом ДА как и НА и адреналин сохраняется затем в мелких плотных везикулах, из которых высвобождается путем экзоцитоза. Блокатором активности ДОФА-декарбоксилазы является α -метил-ДОФА, введение которого сопровождается значительным снижением уровня КА в мозге (Hess et al., 1961).

Еще одно гидроксирование, с помощью дофамин-бета-гидроксилазы, переводит ДА в НА. Экспериментально синтез

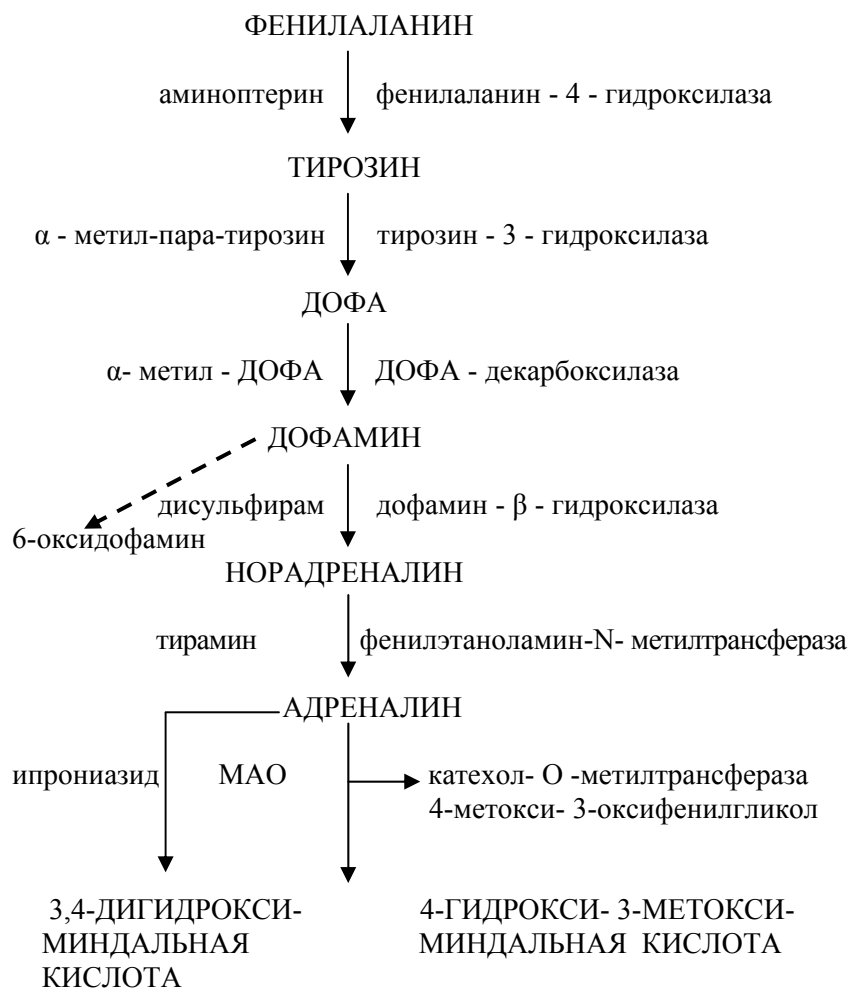


Рис.2. Основные пути синтеза и разрушения КА (Duncan, 1972; Мецлер, 1980).

НА может быть прерван на этом этапе с помощью дисульфирама (Goldstein, Nakajima, 1967). Участие же фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы завершает процесс образования эпинефрина или адреналина (Axelrod, Weinshilboun, 1972).

Выделение различных КА и биосинтезирующих ферментов зависит от фенотипа нейронов. Показано, что не все ферменты их синтеза выделяются вместе КА-ергическими нейронами (Axelrod, 1972). Так, ДА-ергическими клетками выделяется только тирозингидроксилаза, НА-ергические клетки выделяют тирозингидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу, но не выделяют фенилэтанолламин-N-метилтрансферазу, в то время как адренергические нейроны и хромаффинные клетки выделяют все три фермента.

Представления о путях образования 5-ОТ и дальнейших его превращениях в значительной степени базируются на исследованиях Юденфреда, в результате которых была опубликована первоначальная схема биосинтеза и метаболизма 5-ОТ в организме животных и человека (Underfriend et al., 1956). В последующие годы эта схема претерпела значительные изменения и дополнения на основании дальнейших исследований (Мецлер, 1980) (рис.3). Установлено, что в живом организме 5-ОТ образуется из триптофана. Последний в результате гидроксилирования триптофангидроксилазой превращается в 5-окситриптофан (5-ОТФ), который является непосредственным предшественником 5-ОТ (Ильющенок, 1977). В дальнейшем под влиянием фермента 5-ОТФ-декарбоксилазы из 5-ОТФ образуется 5-ОТ. Блокада активности ферментов на первой или второй стадиях с помощью пара-хлорфенилаланина (Кое, Weissman, 1966) или α -метил-ДОФА нарушает процесс синтеза этого амина. Активность триптофангидроксилазы, в определенной степени, регулируется количеством триптофана. Внутривнутрибрюшинное введение мышам триптофана повышает ее активность в мозге (Diez et al., 1968). С другой стороны, считается, что триптофандекарбоксилаза не является специфическим для 5-ОТФ ферментом, а катализирует также декарбоксилирование и других аминокислот: 3,4-ДОФА, тирозина, триптофана (Попова и др., 1978). Представляется, что триптофандекарбок-

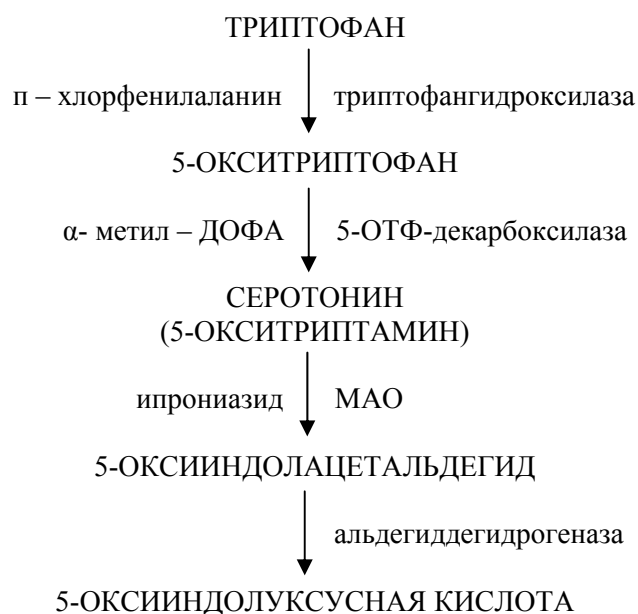


Рис.3. Схема синтеза и разрушения 5-ОТ (Мецлер, 1980).

силаза фактически не самостоятельный фермент, а один из видов активности фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, и при этом, возможно, она идентична ДОФА-декарбоксилазе, превращающей ДОФА в ДА (Christenson et al., 1972).

Последующие превращения КА и 5-ОТ связаны с процессами окислительного дезаминирования и трансметилирования. Катализатором реакции окислительного дезаминирования является моноаминоксидаза, которая участвует в инактивации биогенных аминов (Гурьянова, Буданцев, 1975). Специфическими конечными продуктами данного пути катаболизма КА и 5-ОТ являются, соответственно, 3,4-дигидроксиминдальная и 5-ОИУК. Инактивацию этих аминов останавливают с помощью таких ингибиторов моноаминоксидазы, как ипрониазид и ниаламид. Самая высокая активность моноаминоксидаз показана в гипоталамусе (Bogdanski, Udenfriend, 1956),

где отмечен и наибольший уровень 5-ОТ. Сходно с 5-ОТ и региональное распределение конечного продукта его метаболизма 5-ОИУК. Известно, что моноаминоксидаза, осуществляющая окислительное дезаминирование 5-ОТ, является ферментом с выраженной биологической универсальностью. Она не специфична для 5-ОТ, т.к. действует и на другие моноамины - НА, адреналин, ДА, триптамин и другие (Eble, 1965). Изменение функциональной активности 5-ОТ-нейронов не всегда сопровождается изменением уровня 5-ОТ в мозге. Содержание 5-ОТ в тканях представляет собой сложную величину, которая зависит от интенсивности синтеза, механизмов, осуществляющих депонирование 5-ОТ, от обратного поглощения 5-ОТ, выделившегося в ответ на нервный импульс, и, наконец, от интенсивности его разрушения. При повышении активности 5-ОТ-ергических нейронов содержание 5-ОТ может и не измениться, если повышенное разрушение компенсируется усилением его синтеза или повышением обратного поглощения. Поэтому более полное представление дает сочетанное определение 5-ОТ и каких-либо показателей, которые могут свидетельствовать об интенсивности его обмена – активности триптофангидроксилазы, активности моноаминоксидазы, содержания 5-ОИУК. Чаще других методов используется с этой целью определение 5-ОИУК, составляющей 90% от уровня всех метаболитов 5-ОТ (Weissbach et al., 1961). Поэтому определение 5-ОИУК четко отражает интенсивность разрушения 5-ОТ. Ярко выраженное сходство распределения 5-ОТ и НА-ергических систем практически в любом отделе головного мозга показано в исследованиях многих авторов (Morrison et al., 1981; Understedt 1981б). При этом выявлено наличие прямого биохимического и функционального взаимодействия этих систем. В морфологических исследованиях обнаружено присутствие в ядрах шва НА-ергических нейронов и терминалей (Baraban, Aghajanian, 1981). Биохимические исследования выявили в ядрах шва наличие НА (Versteed et al., 1976) и

ферментов, синтезирующих катехоламины-тирозингидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу (Saavedra et al., 1974). С другой стороны, в голубом пятне на ультраструктурном уровне продемонстрировано присутствие 5-ОТ-ергических терминалей (Baraban, Aghajanian, 1981), 5-ОТ-содержащих клеток (Lidov et al., 1978) и фермента синтеза 5-ОТ-триптофангидроксилазы (Pickel et al., 1977). В морфологических исследованиях выявлены прямые проекции от ядер шва к голубому пятну (Morgane, Jacobs, 1979) и, наоборот, моносинаптические проекции от нейрона голубого пятна к ядрам шва (Bogdanski, Udenfriend, 1956), а также имеются данные о наличии взаимной регуляции 5-ОТ- и НА-ергических систем на уровне рецепторного аппарата (Lanfumeu, Adrien, 1988). Совокупность этих данных указывает на прямое биохимическое и функциональное взаимодействие этих систем. Наряду с этим обнаружено, что повышение уровня 5-ОТ путем введения животным больших доз (500-600 мг/кг) предшественника его синтеза 5-ОТФ понижает концентрацию НА в мозге (Johnson et al., 1968). 5-ОТФ является средством для повышения содержания эндогенного 5-ОТ, особенно в головном мозге. Однако широкая распространенность и неспецифичность фермента, декарбоксилирующего триптофан, является причиной того, что 5-ОТ может образовываться после введения его предшественника не только там, где происходит естественное превращение 5-ОТФ в 5-ОТ, но и во всех других тканях, где имеется декарбоксилаза ароматических аминокислот, например, там, где образуется ДА из ДОФА. При этом показано, что 5-ОТ может вытеснять и замещать собой эндогенные КА (Ng et al., 1972). Точно так же и ДА после введения ДОФА может образовываться не только в ДОФА-ергических, но и в 5-ОТ-ергических нейронах (Ng et al., 1970), понижая уровень 5-ОТ (Karobath et al., 1971). С другой стороны, показано, что внутривенное или внутривентральное введение животным предшественника НА - L-ДОФА приводит к падению содержания 5-ОТ в моз-

ге животных (Алликметс, 1977; Петков и др., 1984) за счет снижения его синтеза в синапсосомах (Karobath et al., 1972) или усиления катаболизма 5-ОТ (Алликметс, 1977). Приведенные данные согласуются с представлением о наличии общего фермента для процессов декарбоксилирования предшественников обоих аминов (Karobath et al., 1972). Взаимосвязь между 5-ОТ и НА-ергической систем мозга была обнаружена также в условиях снижения их активности. Так, при торможении синтеза КА под влиянием веществ, ингибирующих активность тирозингидроксилазы (Jouvet, 1973) или дофамин-бета-гидроксилазы (Johnson et al., 1968), наблюдается ускорение синтеза 5-ОТ. Более того, при определении содержания биогенных аминов в мозге после электролитического разрушения голубого пятна или ядер шва (Kostowski et al., 1974), в одном случае в конечном мозге было отмечено возрастание метаболизма 5-ОТ (при неизменном уровне содержания 5-ОТ достоверно увеличивался уровень 5-ОИУК), а в другом, при коагуляции ядер шва усиливался метаболизм НА. Последний эффект объясняется ускорением синтеза НА, т.к. было показано, что электролитическое разрушение дорзальных и медианных ядер шва приводит к возрастанию активности тирозингидроксилазы - одного из ферментов синтеза КА (Mc Rae Deguerce et al., 1982). С другой стороны установлено, что в условиях патологии взаиморегуляция МА-ергических систем может нарушаться. Это проявляется в том, что теряется специфичность синтеза медиаторов в случае введения предшественников. При введении ДОФА - предшественника синтеза КА, наблюдается повышение содержания в мозге уровня 5-ОТ и, наоборот, при введении 5-ОТФ - предшественника синтеза 5-ОТ, наряду с повышением его уровня отмечается увеличение содержания НА в целом мозге (Громова, 1980; Громова и др., 1985в). Имеются также определенные экспериментальные факты, которые дают основание предполагать и наличие сопряженных взаимоотношений между 5-ОТ- и ДА-ерги-

ческой системами (Rochette, Bralet, 1975). На это указывает присутствие в черной субстанции (средоточие тел дофамин-содержащих нейронов) 5-ОТ (Palkovits, 1981) и синтезирующего его фермента триптофангидроксилазы (Browstein et al., 1975), а также локализация 5-ОТ в везикулах нервных терминалей, расположенных в этой структуре мозга (Parizek et al., 1971). Кроме того, обнаружено, что после электролитического разрушения медианного ядра шва падение уровня 5-ОТ в черной субстанции коррелировало с возрастанием концентрации ДА (Dray et al., 1978) или его метаболита гомованилиновой кислоты (Samanin et al., 1978) в стриатуме - структуре, содержащей ДА-терминали.

Установлено, что действия биогенных аминов на клетки-мишени осуществляются через специальные образования - рецепторы, локализованные на мембранах вне - или внутри клеток. Показано, что активные участки рецепторов представляют собой белки, которые могут стереоспецифически связываться с соответствующими моноаминами (Пидевич, 1977). Известны два различных типа центральных 5-ОТ рецепторов: на самих 5-ОТ-ергических нейронах (пресинаптические рецепторы) и на нейронах, иннервируемых 5-ОТ-ергическими волокнами (постсинаптические рецепторы). Пресинаптические 5-ОТ рецепторы играют физиологическую роль в локальной регуляции синтеза или освобождения 5-ОТ терминалями по механизму обратной связи (Ahlquist, 1948). В мозге животных и человека большое внимание уделено изучению этих двух типов 5-ОТ рецепторов, названные 5-ОТ₁ и 5-ОТ₂. Первый из них специфически связывается с ³H-5-ОТ, а второй - с ³H-спироперидолом (Peroutka et al., 1981). Распределение их в различных областях ЦНС указывает на наиболее высокую концентрацию 5-ОТ₁ рецепторов в дорзальных ядрах шва, черной субстанции и некоторых отделах гиппокампа, а 5-ОТ₂ рецепторы преимущественно встречаются в коре и гиппокампе (Cross-Isseroff et al., 1990). Считается, что влияние 5-ОТ на аденилатциклазу и его тор-

мозное действие на активность нейронов передаются через 5-ОТ₁ рецепторы. В отличие от этого поведенческие эффекты 5-ОТ и его возбуждающее влияние на электрическую активность нейронов реализуются посредством 5-ОТ₂ рецепторов (Peroutka et al., 1981). Исследования с использованием высокоспецифичных лигандов показали существование подтипов рецепторов 5-ОТ₁, обозначенных 5-ОТ_{1А}, 5-ОТ_{1В} и 5-ОТ_{1С}. Установлено, что рецепторы подтипа 5-ОТ_{1А} взаимодействуют с β-адренергическими веществами (Сергеев, Шимановский, 1987). Известно также, что одни и те же вещества (спироперидол, спиперон) могут связываться как с 5-ОТ₂, так и с ДА₂-рецепторами (Schotte et al., 1983). Эти данные вместе с наблюдениями о наличии 5-ОТ₂ рецепторов свидетельствуют о существовании реальных механизмов взаимодействия 5-ОТ с НА, ДА и холинергическими системами мозга. Используя агонисты рецепторов 5-ОТ_{1А} и 5-ОТ_{1В}, установлено, что эти рецепторы участвуют в ауторегуляции синтеза и высвобождения 5-ОТ. В опытах с использованием тетрадоксина было определено, что рецепторы 5-ОТ_{1А} локализованы на телах нервных клеток, а рецепторы 5-ОТ_{1В} присутствуют в окончаниях нервов в период раннего развития крысы, подобно тому, как это описано для мозга взрослых животных (Henry et al., 1999). В частности показано, что 5-ОТ может оказывать прямое влияние на α- и β-адренорецепторы. Предполагают, что такая возможность обусловлена некоторым сходством в структуре серотонин- и адренорецепторов (Guermek, 1966). В последние годы появились данные о наличии в ЦНС 5-ОТ₃, 5-ОТ₄, 5-ОТ₅, 5-ОТ₆, и 5-ОТ₇ рецепторов, однако, сведения о них весьма неполные. Установлено, что выделяющийся в синаптическую щель медиатор действует на специфическую рецепторную часть постсинаптической мембраны. Эта рецепторная часть, по-видимому, представляет собой дискретные молекулярные структуры, “каналы”, способные открываться (активироваться), пропускать определенного типа ионы и закры-

ваться (инактивироваться). Существенным компонентом “ворот”, обеспечивающим открытие или закрытие канала в тысячные доли секунды, является белковая группировка (Костюк, 1975).

Роль моноаминов мозга в реализации различных форм поведения

Регуляторная роль нейромедиаторов в обеспечении функций клеток мозга и процессов памяти и обучения отражена в ряде монографий и руководств (Ильюченков, 1977; Азарашвили 1981; Громова и др., 1985в; Кругликов, 1989; Семенова, 1992). Участие КА-ергических механизмов мозга, как и других нейромедиаторных систем, в процессах обучения и памяти подтверждается многочисленными фактами изменений метаболизма НА и ДА при обучении и изменений процесса обучения и памяти при варьировании функционального состояния НА-ергической и ДА-ергической нейромедиаторных систем (Ильюченков, 1977; Громова, 1980; Бородин, 1986; Громова, Семенова, 1986; Кругликов, 1989). Эти изменения достигаются как путем хирургических и фармакологических воздействий, приводящих к количественным изменениям содержания КА в головном мозге, так и путем воздействий на соответствующие рецепторы. Большинство данных, свидетельствующие об изменении уровня КА в процессе фиксации и формирования энграмм памяти получены при внутрижелудочковом или при внутривентрикулярном введении (в голубое пятно, дорсальный пучок переднего мозга) 6-ОДА. Отмечаемое при этом снижение НА и ДА сопровождается нарушением выработки, фиксации и воспроизведения следа памяти на оборонительные реакции условного активного и пассивного избегания (Crow, Wendlandt, 1975; Кругликов, 1989). Напротив, повышение уровня эндогенных КА при введении предшественников этих медиаторов, в частности тирозина, или при введении

экзогенного НА непосредственно в структуры мозга способствует улучшению процессов запоминания и повышению эффективности воспроизведения условных рефлексов с отрицательным подкреплением у крыс (Bracs, Jackson, 1979).

В процессах формирования и фиксации временных связей важную роль играют и ДА-ергические механизмы мозга (Major, White, 1978). Показательны в этом отношении данные Н.Ф.Суворова (1983), который обнаружил возрастание уровня ДА в нигростриарной системе у крыс при выработке и реализации условнорефлекторных реакций избегания разной степени сложности. Тем не менее, данные о возможности участия ДА в регуляции обучения и памяти по сравнению с НА, несколько противоречивы. Некоторые исследователи (Разумникова, Ильюченко, 1984) приписывали ДА, как и НА, роль нейромедиатора, контролирующего выработку и упрочение навыков с отрицательным подкреплением на том основании, что активация нигростриарной системы ДА его агонистами (амфетамином, апоморфином и др.) значительно увеличивала стойкость оборонительных и аверсивных условных реакций у животных. Напротив, снижение функциональной активности нигростриарной системы (разрушениями, введением нейролептиков) нарушает выработку, хранение и выполнение различных выработанных типов поведения и вызывает амнезию (Routtenberg, Kim, 1978). В литературе показано, что эффекты ДА отчасти реализуются через образующийся из него НА. Так, облегчение извлечения следа памяти на пространственную дифференцировку под влиянием апоморфина, агониста ДА, коррелировало с повышением НА в коре мозга и гиппокампе крыс (Sara et al., 1984). Особенности выработки и закрепления временных связей зависят не только от абсолютных уровней НА и ДА, но и от соотношений между этими аминами (Cooper et al., 1973). В этом факте находят, в частности, выражение тесная взаимосвязь НА-ергических и ДА-ерги-

ческих механизмов мозга в организации поведения (Antelman, Caggiula, 1977).

Одним из подходов углубленного изучения роли КА в механизмах обучения и памяти связан с дифференцированной оценкой участия в них НА-, ДА-ергической мозговых систем. Так, для изучения отдельных эффектов ДА и НА в формировании условнорефлекторного поведения применяли нейротоксин 6-ОДА. Показано, что как внутрицистернальное (Heubach et al., 1978) введение 6-ОДА, так и локальное его введение животным в черную субстанцию (Price, Fibiger, 1975) или хвостатое ядро (Neill et al., 1974), нарушает формирование рефлексов на электрокожном и пищевом подкреплении. При этом результаты этих исследований не утверждают, что ДА-ергическая система мозга специфически участвует в регуляции условнорефлекторного поведения, поскольку ухудшение выполнения условного рефлекса активного избегания развивается параллельно с нарушением произвольных двигательных реакций животных и появлением у них реакций застывания (freezing) (Beer, Lenard, 1975). Основным аргументом в пользу преимущественного включения ДА системы в регуляцию обучения на электрокожном подкреплении являются данные о параллелизме нарушения у крыс формирования условного рефлекса активного избегания, понижения активности тирозингидроксилазы и уровня ДА в стриатуме. Представляется, что нарушения выработки условных рефлексов, возникающие при вмешательствах в активность КА-системы мозга, в большей степени обусловлены смещением баланса ДА/НА (Айвазашвили и др., 1973, Кругликов, 1989).

Роли 5-ОТ в деятельности высших отделов ЦНС посвящен ряд монографий и обзоров (Буданцев, 1975; Ильюченко, 1977; Пидевич, 1977; Попова, Науменко, Колпаков, 1978; Громова, 1980; Бородкин, Шабанов, 1986; Гасанов, Меликов, 1986; Кругликов, 1989; Семенова, 1992). Участие 5-ОТ-ергических механизмов мозга в процессах обучения и

памяти подтверждается фактами изменения метаболизма 5-ОТ при обучении и изменения обучения и памяти при изменениях функционального состояния 5-ОТ-ергических механизмов мозга (Ильюченко, 1977; Громова, 1980; Бородкин, Шабанов, 1986, Кругликов, 1989; Семенова, 1992). Снижение содержания 5-ОТ в головном мозге в большинстве случаев приводит к ускорению выработки оборонительных условных рефлексов (реакций активного избегания) (Tenen, 1976). Однако, Вандервольф (Vanderwolf, 1989) приводит противоположные данные, где указывает на невозможность выработки реакции избегания после введения 5,7-ДОТ. Более того, снижение содержания 5-ОТ в головном мозге путем блокады его синтеза с помощью парахлорфенилаланина может как облегчить формирование и воспроизведение условных рефлексов (Vorhess, 1979), так и нарушить эти процессы (Klinberg et al., 1983). Возможно, что противоположные эффекты данных соединений обусловлены различием во времени введения веществ и последующим тестированием животных. Эти факты послужили основанием для предположения о том, что в мозге существует ряд относительно автономных 5-ОТ-ергических систем, регулирующих разные аспекты поведения. Различные способы снижения 5-ОТ в мозге в разной степени затрагивают каждую из этих систем, что и находит свое выражение в соответствующих изменениях обучения и памяти (Ogren, Ross, 1977). В то же время Р.И.Кругликовым (1989) было обнаружено, что дефицит 5-ОТ в мозге, обусловленный разрушением ядер шва, не препятствует закреплению оборонительных рефлексов, но избирательно и полностью предотвращает закрепление цепных двигательных пищевых условных рефлексов. На фоне введения парахлорфенилаланина нарушения этих видов рефлексов носят столь же глубокий характер, как и при разрушении ядер шва (Кругликов, 1989). На основании этих исследований предполагается, что для консолидации временных связей необходим определенный - оптимальный

диапазон концентраций 5-ОТ в головном мозге. Выход за пределы этого диапазона как в сторону снижения, так и, в особенности, в сторону повышения содержания 5-ОТ в мозге ухудшает условия консолидации временных связей, что приводит к развитию частичной или полной амнезии (Кругликов, 1989). Показано также, что у животных на фоне пониженного содержания 5-ОТ в мозге, обусловленного разрушением ядер шва, введением 5,7-ДОТ или парахлорфенилаланина, отмечено усиление ориентировочно-исследовательской деятельности (Jacobs et al., 1977). Более того, повреждение структуры 5-ОТ-, или КА-ергической системы фронтальной коры и гиппокампа, обусловленное локальным введением 5,7-ДОТ и 6-ОДА в одноименную область неокортекса, сопровождается разнонаправленными изменениями исследовательского поведения и обучения животных (Исмайлова и др., 1989). Введение 5,7-ДОТ сопровождается уменьшением времени выполнения условнорефлекторной пищедобывательной реакции и повышением уровня ориентировочно-исследовательской активности в открытом поле. Напротив, после введения 6-ОДА снижается уровень исследовательского поведения по сравнению с контролем и возрастает время выполнения формируемой у животных реакции. Эти данные нашли свое подтверждение и в работах Н.П.Шугалева с соавт. (2002), показавшие усиление исследовательской активности в открытом поле при введении 5,7-ДОТ в дорсальное ядро шва.

Повышение содержания 5-ОТ в головном мозге, достигаемое парэнтеральным введением 5-ОТФ или ингибирование моноаминоксидазы, расщепляющей 5-ОТ, существенно изменяет образование и закрепление временных связей. Показано, что при избытке 5-ОТ в мозге нарушается выработка пищевых (Воронина, Тушмалова, 1963) и оборонительных (Шаляпина, Телегди, 1972) условных рефлексов. Однако имеются указания, что при избытке 5-ОТ в мозге мо-

жет облегчаться выработка оборонительных условных рефлексов (Жигайло и др., 1971). С другой стороны, введение животным 5-ОТФ или триптофана, стимуляция ядер шва могли оказывать также и отрицательное влияние на скорость и эффективность обучения животных независимо от того, на пищевом или электрокожном подкреплении проходило формирование у них условнорефлекторных реакций (Воронина, Тушмалова, 1963; Бородкин, Шабанов, 1986). Эти и другие противоречия, помимо различий использованных методических приемов, частично находят свое объяснение в различиях количественных сдвигов содержания 5-ОТ в головном мозге. Эта зависимость четко показана в исследованиях Т.П.Семеновой (Семенова, 1973, 1997), согласно которым интраперитонеальное введение крысам 10 мг/кг 5-ОТФ за 1 час до выработки двигательного-пищевых условных рефлексов ускоряло их выработку и повышало устойчивость к последующему угашению, повышение же дозы вводимого 5-ОТФ до 50мг/кг, напротив, резко ухудшало выработку этих рефлексов.

Таким образом, выработка как оборонительных, так и пищевых условных рефлексов сопровождается изменениями активности 5-ОТ-, ДА- и НА-ергических систем мозга. Направленность и выраженность сдвигов в содержании каждого из аминов зависят от степени упроченности формируемых навыков, особенностей вырабатываемых рефлексов, эмоционального знака используемого подкрепления. С другой стороны, обнаружено наличие определенной зависимости между индивидуальными или генетическими особенностями эмоционального поведения животных и уровнем содержания НА, ДА и 5-ОТ в их мозге (Белова и др., 1985; Попова и др., 1985; Gromova, 1988). Установлено вовлечение 5-ОТ-ергической системы мозга в механизмы генетического контроля как активно-оборонительной агрессии, так и пассивно-оборонительного поведения (Попова, 2004). Сделано заключение, что 5-ОТ_{1A}- рецепторы и ферменты метаболизма

5-ОТ мозга вовлечены в реализацию генетического контроля защитно-оборонительного поведения. Предполагается, что экспрессия 5-ОТ_{1A}-рецепторов определяет уровень тревожности и страха и, соответственно, предрасположенность к защитно-оборонительному поведению, в то время как предпочитаемая стратегия защитного акта (активно- или пассивно-оборонительная) зависит от генетически детерминированных особенностей метаболизма 5-ОТ в структурах мозга (Попова, 2004). Содержание 5-ОТ в мозге хорошо обучающихся животных достоверно отличается от его содержания у плохо обучающихся. При этом в процессе выработки реакции двустороннего избегания у крыс с высокой способностью к обучению наблюдается снижение, а у крыс с низкой способностью - усиление метаболизма 5-ОТ (Driscoll et al., 1983). В подтверждение сказанному имеются данные и том, что у животных генетических линий, отличающихся способностью к быстрому обучению, содержание 5-ОТ в мозге ниже, чем у медленнообучающихся (Halevey, Stone, 1977). Работами Т.П. Семеновой (1992) показано, что врожденное соотношение активности 5-ОТ и НА-систем мозга крыс линии Вистар определяет уровень их ориентировочно-исследовательской активности и прочность сохранения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Показано, что для высокоактивных животных характерно превалирование активности НА-системы, в то время как для слабоактивных - превалирование 5-ОТ-системы мозга. Анализ сохранения УРПИ, проведенный у этих животных, показал, что способностью к лучшему сохранению навыка обладают те из них, баланс активности МА-ергических систем которых смещен в сторону преобладания 5-ОТ-мозговой системы. Эта же закономерность сохранялась в случае направленного вмешательства в активность этих систем: сохранение УРПИ облегчалось на фоне введения 5-ОТФ и ухудшалось на фоне введения L-ДОФА (Семенова, 1992). Установлено, что чем выше уровень содержания НА в нео-

кортексе и ниже в стволовых структурах мозга мышей, тем быстрее происходит у них формирование условного рефлекса активного избегания (Krause et al., 1970).

Таким образом, исходные различия в содержании биогенных аминов в мозге определяют эффективность обучения животных и кроме того, сам процесс обучения сопровождается изменениями содержания 5-ОТ, НА и ДА в мозге. Это дает основание предположить, что путем направленного вмешательства в активность МА-ергических систем мозга можно вызывать направленные воздействия на эффективность процессов обучения и памяти, облегчая или нарушая их. Из всех перечисленных литературных материалов следует, что взаимодействию МА-ергических систем мозга принадлежит существенная роль в процессах обучения и памяти. Исследование взаимодействия МА-ергических систем показало, что оно носит асимметричный характер: изменения функционального состояния КА-ергических механизмов мозга в большой степени влияют на состояние 5-ОТ-ергических механизмов, чем изменения функционального состояния 5-ОТ-ергических систем мозга на состояние КА-ергических (Гецова, Орлова, 1982). Показано, что стимуляция голубого пятна или непосредственное подведение НА к нейронам изменяет их чувствительность к другим нейромедиаторам (Кругликов, 1989). Что же касается холинергической и МА-ергических систем, то предполагается, что в процессах обучения и памяти холинергические механизмы мозга участвуют как в формировании, так и в фиксации временных связей, НА-ергические механизмы мозга в большей степени причастны к формированию временных связей, а 5-ОТ-ергические к их фиксации. Помимо этого Р.И.Кругликов (1989) полагает, что холинергическая система мозга участвует в нейрохимическом обеспечении информационных, а МА-ергические системы - эмоционально-мотивационных компонентов условного рефлекса. Имеется факт большого сходства 5-ОТ-ергических и НА-ергических путей и областей распределения их терми-

налей с результатами биохимических исследований обмена 5-ОТ и НА, свидетельствующими о наличии некоторых общих ферментных систем, участвующих в обмене обоих аминов. Благодаря этому усиление функции одной системы и ее реализации на определенных нейронных структурах должно сказываться на функционировании другой системы. Так, если путем введения в организм больших доз 5-ОТФ повысить синтез 5-ОТ, то это сказывается на уровне НА, содержание которого в мозге уменьшается (Jonsson et al., 1968). По данным Е.А.Громовой (1980), повышение уровня 5-ОТ в головном мозге ускоряет выработку пищевых и замедляет выработку оборонительных условных рефлексов, а повышение содержания НА в головном мозге, напротив, приводит к ускорению выработки оборонительных и замедлению выработки пищевых условных рефлексов. Обе МА-ергические системы находятся в реципрокных отношениях, так что повышение функционального состояния одной из них сопровождается снижением уровня функционального состояния другой. С другой стороны, Е.А.Громова (1980) рассматривает МА-ергическую систему мозга как структурную основу функциональной связи эмоций и памяти. КА-ергические и 5-ОТ-ергические системы мозга являются теми звеньями системы структурно-функциональной организации эмоций и эмоциональной памяти, которые имеют генетически закрепленные анатомические связи с другими отделами ЦНС. Их влияние, в конечном итоге, сводится к положительному или отрицательному возбуждению, что обуславливает быстрое и прочное запоминание эмоционально значимых событий. Формирование эмоционально негативного состояния связывается с преобладанием НА-ергических механизмов, а эмоционально позитивных - с 5-ОТ-ергической системой. Т.П.Семенова (1992) постулирует, что для развития эмоционально положительных или отрицательных состояний необходим различный уровень активации ЦНС: для положительных более низкий, чем для отрицательных.

Иначе говоря, при понижении уровня активации ЦНС, обусловленном превалированием активности 5-ОТ-ергической системы, создаются условия, оптимальные для обучения на эмоционально положительном подкреплении. В случае повышения уровня активации ЦНС за счет превалирования активности НА-ергической нейромедиаторной системы создаются условия, оптимальные для обучения на эмоционально отрицательном подкреплении. Результаты исследований, направленных на изучение роли 5-ОТ и НА-ергических систем в регуляции исследовательского поведения и обучения, вскрывают реципрокность взаимоотношений этих систем и их влияний на указанные формы поведения. Это проявляется в том, что один и тот же эффект на поведение животных может быть получен как при активации одной системы, так и при угнетении активности второй (Громова и др., 1985в).

Таким образом, особенности структурной организации МА-ергических систем мозга обеспечивают в условиях действия стресс-факторов быстрое изменение функционального состояния гипоталамуса, гиппокампа и неокортекса, участвующих в регуляции не только эмоционального поведения, но и процессов обучения и памяти.

ГЛАВА 3.

РЕГУЛЯЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Исследование проведено на половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 250-300г. в хронических условиях. Предварительно крыс тестировали на чувствительность к воздействию стрессового акустического раздражителя. С этой целью каждое животное подвергали воздействию звучания электрического звонка (90-120 дБ), который вмонтирован в потолок частично звукоизолированной камеры. Максимальная продолжительность звукового воздействия - 120 сек. У одной части животных в ответ на сильное звуковое раздражение отмечалось появление тремора и манежного бега, переходящего в эпилептоидный судорожный припадок, сопровождающийся иногда вокализацией, у другой части - в ответ на включение звонка появлялась либо короткая ориентировочная реакция, либо поведение существенно не изменялось. В эксперименты брали крыс, у которых при повторных 3-4-кратных воздействиях на них звуком наблюдались эти реакции. Различие в реагировании на акустический стресс раздражитель позволило разделить животных на две группы. Крыс, подверженных судорожной активности, характеризовали как эмоционально-толерантных (ЭТ), а крыс без двигательного возбуждения - как эмоционально-резистентных (ЭР) к действию стрессового воздействия. Крыс содержали в группах по шесть-семь в клетке на стандартном пищевом режиме.

В данном разделе монографии представлены результаты исследований, посвященные изучению особенностей поведения ЭР и ЭТ животных, а также выяснение роли моноаминов мозга в его регуляции.

Регуляция врожденных форм поведения животных с различной эмоциональной устойчивостью

Врожденные формы поведения оценивали по показателям ориентировочно-исследовательской активности, определяемой по трем экспериментальным методикам: открытого поля, норковой камеры и метода, характеризующего уровень сенсорного внимания.

Установка “открытого поля” представляла собой площадку, расчерченную на 100 квадратов. 16 квадратов, наиболее удаленных от стенок камеры, представляли собой центр поля. Установка находилась в слабоосвещенной звукоизолированной камере и во время опыта освещалась лампой 200 вт, укрепленной на высоте 1 м над центром поля. Учитывали латентный период выхода из центра поля (сек), число пересеченных квадратов (горизонтальная исследовательская активность), число вставаний на задние лапы (вертикальная исследовательская активность), число почесываний и умываний (grooming), число пересечений центра поля и реакцию застывания (freezing). Такая форма регистрации поведения позволяет оценить не только особенности исследовательской активности животных, но и их способность к адаптации в новой обстановке в условиях умеренного стресса, вызванного большим открытым пространством и ярким освещением.

Изучение ориентировочно-исследовательской активности животных проводили также по методу норковой камеры, в которой отсутствуют стрессирующие раздражители (Бондаренко и др., 1981; Маслова и др., 2001). Установка “норковой камеры” представляла собой площадку, расчерченную на 16 квадратов, имеющих в центре каждого отверстие диаметром 0,5см. Эксперименты проводились при рассеянном слабом освещении. Такая форма регистрации поведения позволяет наблюдать за поведением животных в условиях, приближенных к естественным формам среды оби-

тания. Крысу помещали в центр поля и подсчитывали число пересеченных квадратов, вертикальных стоек и норковых реакций (заглядываний в отверстия).

Наблюдения за животными в открытом поле и в норковой камере проводили в утренние часы и все показатели учитывали как за каждую минуту, так и за весь период тестирования (3 мин).

Определение уровня "сенсорного внимания" проводили по методике Маршалла и Тейтельбаума (Marshall, Teitelbaum, 1977) в модификации Т.П.Семеновой (1992), позволяющей количественно учитывать реакции животных на действие сенсорных стимулов разной модальности: соматосенсорных (тактильных), зрительных, обонятельных.

Ориентировочно-исследовательское поведение в тесте "открытое поле". Сравнительный анализ исследовательского поведения крыс обеих групп выявил особенности их реакций в открытом поле (рис.4). ЭР к стрессу крысы отличаются от ЭТ повышенным уровнем как горизонтальной, так и вертикальной исследовательской активности, что проявляется в увеличении числа пересеченных квадратов и вертикальных стоек. При этом у ЭТ крыс в отличие от ЭР отмечается достоверное снижение числа вставаний на задние лапы как по минутам, так и за весь период наблюдения. Так, число вставаний на задние лапы по минутам у ЭР крыс составляет: 1-я мин - $4,0 \pm 0,4$; 2-я мин - $4,1 \pm 0,4$; 3-я мин - $3,2 \pm 0,4$, а за весь период наблюдения - $11,3 \pm 0,9$, в то время как у ЭТ животных эти показатели составляли в 1-ю мин - $3,1 \pm 0,4$; во 2-ю мин - $2,2 \pm 0,3$; в 3-ю мин - $2,2 \pm 2,0$, а за весь период наблюдения - $7,5 \pm 0,8$.

Таким образом, ЭР крысы в открытом поле активнее ЭТ по числу пересеченных квадратов в 1,35 раз ($p < 0,01$) и числу вставаний на задние лапы в 1,52 раза ($p < 0,01$). В литературе имеются данные, свидетельствующие о положительной корреляции между числом пересеченных квадратов и вертикальных стоек (Титов, Каменский, 1980).

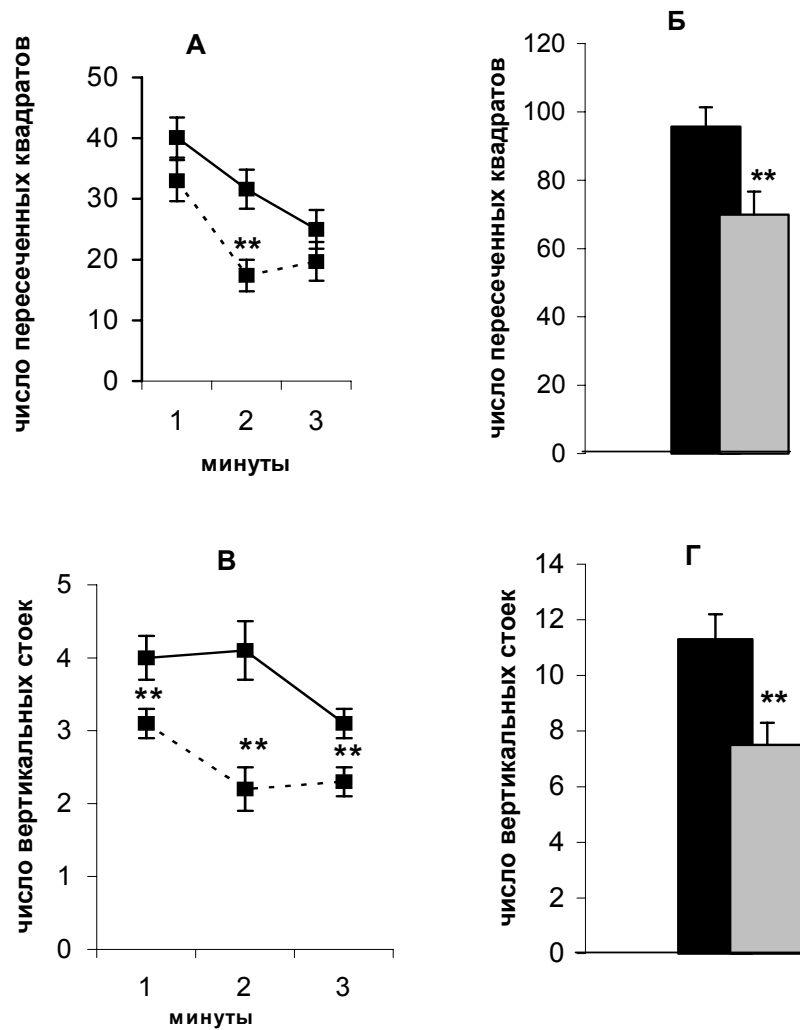


Рис. 4. Характеристика поведения в открытом поле крыс с различной эмоциональной устойчивостью к акустическому стрессу. Сплошная линия и темные столбики - ЭР к стрессу крысы (n=28); пунктирная линия и светлые столбики - ЭТ крысы (n=30). А, В - данные по минутам тестирования; Б, Г - данные за 3 минуты тестирования. Достоверность различий данных между группами: ** - $p < 0,01$.

Ориентировочно - исследовательское поведение в тесте " норковая камера". В отличие от открытого поля, в норковой камере ЭТ животные характеризуются более высоким уровнем горизонтальной и вертикальной исследовательской активности, что выражается у них достоверным увеличением числа пересеченных квадратов в 1,65 раз ($p < 0,01$), числа вертикальных стоек в 1,38 раз ($p < 0,05$) и тенденцией к увеличению числа норковых реакций по сравнению с ЭР крысами (рис.5).

Таким образом, в открытом поле ЭР животные характеризуются более высокой активностью ориентировочно-исследовательского поведения, в то время как в норковой камере, напротив, ЭТ животные характеризуются более высоким уровнем исследовательского поведения.

Реактивность к действию сенсорных стимулов различной модальности. Анализ ориентировочной реакции на соматосенсорные стимулы показал, что у ЭТ крыс она характеризуется тенденцией к снижению по сравнению с ЭР животными: 1,7 и 1,4 условных единиц (усл.ед) соответственно. При этом, изучение индивидуальных характеристик чувствительности различных зон тела на соматосенсорные стимулы у ЭР крыс выявило ослабленную выраженность ее в передней и центральной части спины и живота. У большинства крыс показана идентичная выраженность ориентировочной реакции в идентичных зонах правой и левой сторон тела. Более ослабленный эффект этой реакции был отмечен у ЭТ крыс, причем ослабление ее выявлено как в области головы и передних конечностей, так и в передней и центральной части спины и живота (рис.6).

Ориентировочная реакция на зрительное раздражение у ЭТ - крыс имеет некоторое снижение уровня реактивности по сравнению с У: 2,07 и 1,86 усл.ед. соответственно.

Сопоставление характера проявления ориентировочной реакции на обонятельные раздражения также выявило тенденцию к снижению чувствительности к этим стимулам у ЭТ крыс по сравнению с ЭР: 2,5 и 2,2 усл.ед. соответственно.

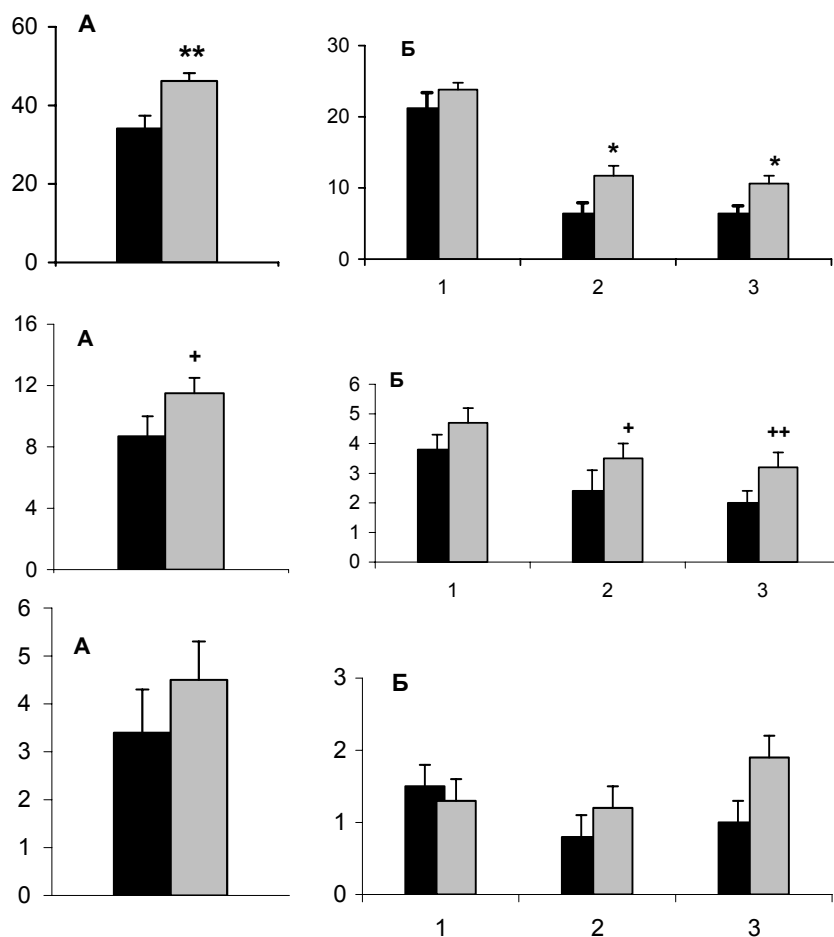


Рис. 5. Изменения уровня ориентировочно-исследовательской активности ЭР (темные столбики) и ЭТ (светлые столбики) к акустическому стрессу животных в норковой камере. Верхний ряд - число пересеченных квадратов; средний ряд - число вертикальных стоек; нижний ряд - число норковых реакций. А - за 3 мин. наблюдения; Б - по минутам. Достоверность различий данных между группами: * - $p < 0,05$; + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$.

Регуляция приобретенных форм поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью

Приобретенные формы поведения характеризовали по способности животных к формированию условнорефлекторных реакций на пищевом и болевом (электрокожном) подкреплениях.

В качестве модели обучения на пищевом подкреплении использовали условнорефлекторную двигательную пищедобывательную реакцию (УДПР), выработку которой проводили в экспериментальной камере, имеющей стартовое, центральное и целевое отделения. У животных формировали условнорефлекторную реакцию побежки к полочке, расположенной в целевой камере. Подкреплением служило получение крысой хлебных таблеток весом 50 мг. Условным сигналом начала реакции служило открывание дверцы, разделяющей стартовый и центральный отсеки. О степени выработки навыка судили по изменению общего времени выполнения целенаправленной реакции, а также отдельных ее компонентов.

Во всех опытах с обучением проводили визуальную регистрацию компонентов эмоционально-поведенческих реакций, сопровождающих формирование у крыс условнорефлекторной реакции: числа пассивных выходов из стартовой камеры, пассивных преодолений центрального отсека, пассивных подходов к полке в целевом отсеке, а также числа вертикальных стоек, соответственно, во всех отсеках.

Для оценки особенностей влияния эмоционального состояния на реализацию условного рефлекса использовали методику поведенческого контраста, позволяющего в рамках одной модальности подкрепления формировать эмоционально различные состояния путем резкого увеличения или снижения величины пищевого подкрепления по сравнению с первоначальной, которая использовалась при формировании УДПР (Семенова, Ли, 1982). Преимущество данной методики состоит в том, что она позволяет количественно характеризовать разнонаправленные изменения эмоционального поведения животных по характеру ответа, возникающего

при изменении величины подкрепления. Хотя данная методика не позволяет прямо судить о знаке эмоционального состояния, возникающего в ответ на изменение величины подкрепления, она дает основание для суждения о степени адекватного реагирования животных на это изменение. В частности, относительное изменение времени выполнения крысами побегов в ответ на изменение величины подкрепления позволяет по показателям адаптивной перестройки ответа характеризовать успешность условнорефлекторной деятельности при 10-кратном увеличении или 10-кратном уменьшении величины подкрепляющего стимула. Согласно информационной теории эмоций П.В.Симонова (1981), степень замедления выполнения рефлекторной пищедобывательной реакции при резком уменьшении величины пищевого подкрепления может служить мерой фрустрации (Crespi, 1942) или эмоционально-отрицательного состояния животного, приводящего в определенных условиях к развитию у него невротического состояния (Хананашвили, 1978). В отличие от этого, повышение скорости реакции при резком увеличении величины пищевого подкрепления может рассматриваться как поведенческое проявление эмоционально положительного состояния. По определению автора (Симонов, 1981), положительные эмоции - это состояние, которое животное стремится продлить, повторить или ускорить их наступление, а отрицательные эмоции - состояния, которые оно, напротив, стремится избежать, прервать или задержать их наступление. Отсюда, если при увеличении величины подкрепления животное совершает побежки быстрее, чем до изменения, то есть, если оно стремится ускорить наступление момента вознаграждения, то можно говорить о возникновении у него эмоционально-положительного состояния. Таким образом, исходя из представлений о системной организации поведения, изменение скорости выполнения рефлекторных реакций рассматривается как показатель изменения реактивности животного на предъявляемые стимулы, в основе которого лежит изменение эмоционального состояния животного. Согласно теории функциональных

систем П.К.Анохина, обратная афферентация о параметрах совершившегося поведенческого акта и сопоставление ее с акцептором результатов действия определяет не только успешность приспособительной реакции, но и сопровождающее ее эмоционально-положительное или эмоционально-отрицательное состояния (Анохин, 1980; Судаков, 2002, 2004, 2005). Показано, что неподкрепление или первые подкрепления малым количеством пищи вызывают рассогласование в акцепторе результатов действия и сопровождаются развитием определенной последовательности реакций: появлением пищедобывательной реакции неудовлетворения, которую И.П.Павлов обозначал как “трудное состояние”, переходящее у животных в отрицательную физиологическую реакцию и полным устранением положительного условного рефлекса. Напротив, значительное увеличение пищевого подкрепления в условиях выполнения целенаправленной деятельности оценивается организмом как положительное явление, обеспечивающее ему выигрыш (Анохин, 1980).

Таким образом, механизмы как положительных, так и отрицательных эмоций содействует одному и тому же процессу - формированию более точной модели в акцепторе результатов действия.

С целью получения эмоционально различных состояний крыс после выработки целенаправленной реакции на пищевом подкреплении (50 мг хлеба) изменяли его величину в сторону увеличения до 500 мг (второй этап) с последующим уменьшением до 50 мг (третий этап). Длительность каждого этапа равнялась 5 дням. Изменение экспериментальной ситуации, связанное с увеличением или уменьшением величины подкрепления, приводило к изменению времени выполнения целенаправленной реакции, уменьшая или увеличивая его. Оценку поведения животных проводили в первый и пятый дни изменения величины подкрепления. Для количественного учета эмоциональной реактивности введен коэффициент дискриминации (Кд) эмоционально-положительных и эмоционально-отрицательных воздействий. Вычисление проводили по формуле: $K_d = (T^2 - T^1) : T^1$, где T^1 - время реакции до изме-

нения величины подкрепления, T^2 - время реакции после изменения величины подкрепления. Разность $T^2 - T^1$, отнесенная к исходному значению времени выполнения реакции (T^1) в абсолютных единицах, достаточно объективно отражает степень изменения данного показателя. По значениям Кд можно судить о степени приспособительной реакции животного: чем больше абсолютное его значение, т.е. чем больше различие в значениях времени выполнения реакции до и после изменения величины подкрепления, тем лучше животное реагирует на это изменение. Знак коэффициента свидетельствует об увеличении (+) или уменьшении (-) данного показателя после изменения величины подкрепления.

Важным условием в данной методике является то, что первый период обучения не должен быть продолжительным (5 дней по 5 побегов) и к его концу величина времени выполнения реакции должна снижаться не более чем на 30% от начального уровня, так как в случае снижения данного показателя до минимальной величины было бы невозможно дальнейшее сокращение продолжительности побегов при увеличении подкрепления (176). Вторым условием использования данной методики обучения является поддержание у животных постоянного уровня пищевой мотивации, который соответствовал первоначальной потере веса на 10%.

Формирование и реализация процесса обучения условной реакции на пищевом подкреплении. В опытах с обучением на пищевом подкреплении выявлено более медленное формирование УДПР у ЭТ крыс (рис.7). Видно, что общее время выполнения реакции у них на всем протяжении обучения было больше по сравнению с ЭР животными. Учет и анализ времени выполнения животными различных компонентов реакции позволил обнаружить разную степень их изменений в ходе обучения: у ЭТ крыс замедлено прохождение центрального и целевого отсеков (рис.7В,Г), что согласно теории функциональной системы свидетельствует о нарушении у животных процессов афферентного синтеза, принятия решения и акцептора результатов действия (Анохин, 1980; Судаков, 2002).

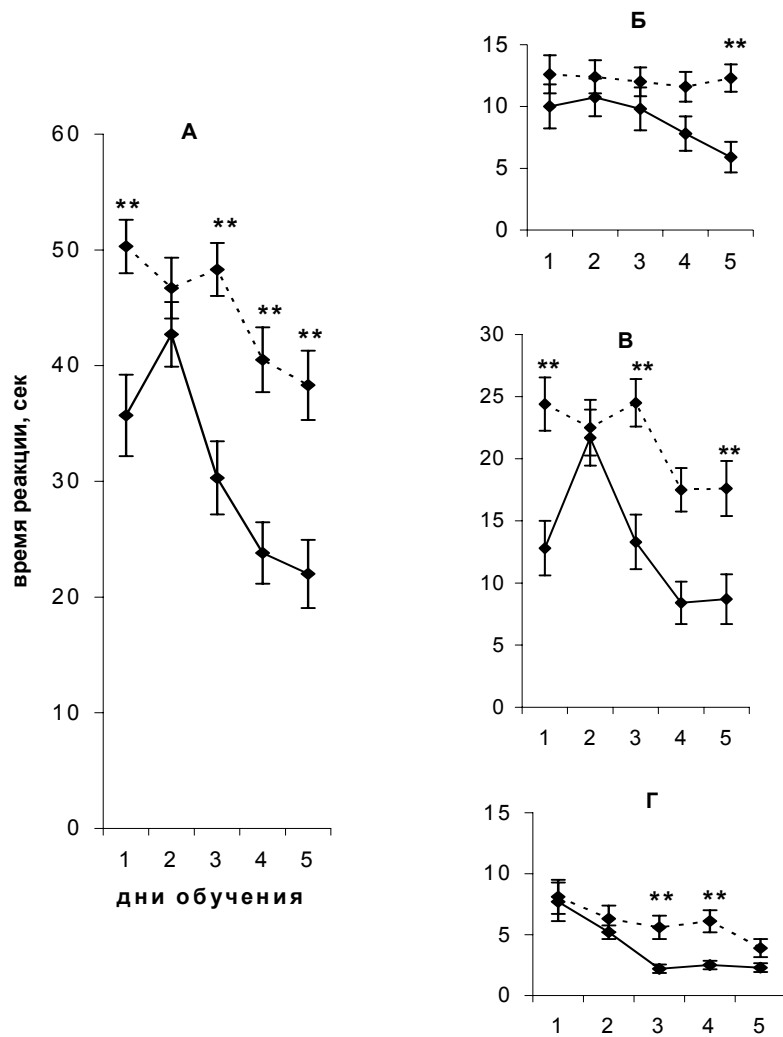


Рис.7. Динамика изменения общего времени выполнения условной двигательной пищедобывательной реакции (А) и отдельных ее компонентов: времени выхода из стартовой камеры (Б), прохождения центрального отсека (В) и завершения целенаправленной реакции (Г) у ЭР (сплошная линия) и ЭТ (пунктирная) к акустическому стрессу крыс. Достоверность различий данных между группами: ** - $p < 0,01$.

Результаты анализа спектра поведенческих реакций, сопровождающих формирование у крыс условной реакции, показали (рис. 8), что в первый день обучения у ЭР крыс наблюдалось меньшее число пассивных переходов из одной части камеры в другую и большее число вертикальных стоек во всех ее отсеках. В то же время у ЭТ крыс отмечается обратная картина: большее число пассивных переходов из всех отсеков камеры и меньшее число в них вертикальных стоек. Снижение выраженности пассивно выполненных реакций у ЭР крыс по сравнению с ЭТ указывает на ослабление у животных реакций страха перед новой обстановкой.

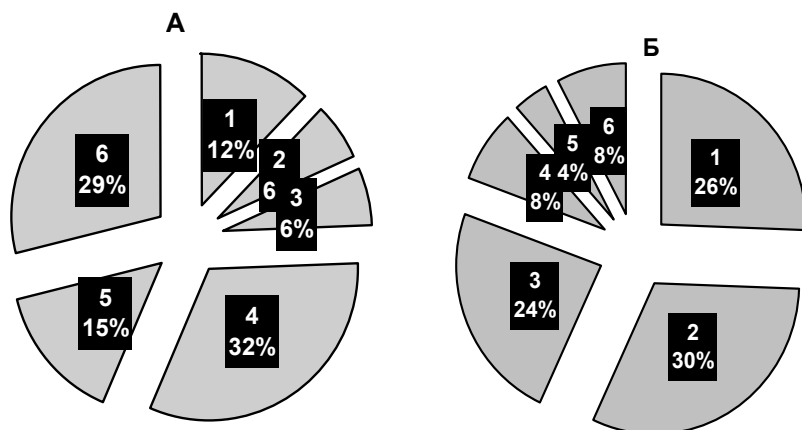


Рис. 8. Спектр эмоционально- поведенческих реакций, сопровождающих формирование условной двигательной пище-добывательной реакции у ЭР (А) и ЭТ (Б) к акустическому стрессу крыс. Цифры на векторах круга указывают на степень выраженности (в %) различных компонентов эмоционального поведения: 1 - пассивный выход из стартовой камеры; 2 – пассивное преодоление центрального отсека; 3 – пассивный подход к полке в целевом отсеке; 4, 5, 6 – вертикальные стойки, соответственно, в стартовом, центральном, целевом отсеках камеры.

Эмоциональное поведение крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессовым воздействиям. Между животными обеих групп выявлены различия в характере перестройки условнорефлекторных реакций при эмоционально различных воздействиях, обусловленных изменением величины пищевого подкрепления (рис. 9). Как видно, у ЭТ крыс по сравнению с ЭР отмечается более высокий уровень дискриминации эмоционально-положительного воздействия. Это проявляется в уменьшении времени выполнения реакции и выражается в достоверно значимом увеличении абсолютного значения коэффициента дискриминации по сравнению с ЭР животными (0,77 и 0,56, соответственно, при $p < 0,01$). В то же время, при резком понижении величины пищевого подкрепления у ЭТ крыс отмечается развитие реакции фрустрации, отказ выполнять ранее сформированную целенаправленную пищедобывательную реакцию, что проявляется в увеличении времени выполнения реакции и, следовательно, выражается в достоверно значимом увеличении коэффициента дискриминации по сравнению с ЭР животными (1,8 и 0,44, соответственно, при $p < 0,01$).

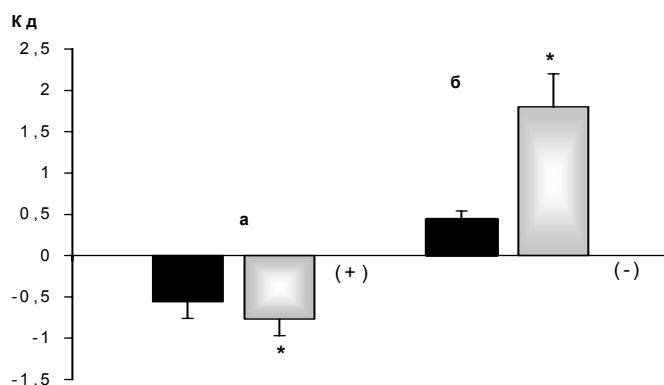


Рис. 9. Особенности перестройки условной двигательной пищедобывательной реакции при увеличении и уменьшении величины пищевого подкрепления у ЭР (темные столбики) и ЭТ (светлые столбики) к акустическому стрессу крыс. По оси абсцисс: величина коэффициента дискриминации (Кд) эмоционально-положительного (а) и эмоционально-отрицательного (б) воздействий. Достоверность различий данных между группами: *- $p < 0,05$.

Полученные факты свидетельствуют о существенных различиях в способности к обучению у крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессу. У эмоционально-толерантных животных выявлено понижение способности к формированию УДПР, а также повышенная эмоциональная реактивность.

Соотношение уровня серотонина, норадреналина, дофамина и их метаболитов в мозге животных с различной эмоциональной устойчивостью

Биохимический анализ содержания НА, ДА, 5-ОТ и их метаболитов проводили в трех структурах головного мозга: фронтальной коре, гипоталамусе и каудальном отделе мозгового ствола. Содержание НА, ДА и 5-ОТ проводили по модифицированному методу Шлюмфа с соавт. (Schlumpf et al., 1974), 5-ОИУК-флуоресцентным методом Карзона и Грина (Curzon, Green, 1970), гомованилиновой кислоты (ГВК) – модифицированным методом Хандрич и Дезир (Handrich, Deuzer, 1973). Количество аминов в пробе находили, используя стандартные растворы серотонин-креатина сернокислого, НА, дофамина гидрохлорида, а также 5-ОИУК и ГВК (“Серва”, ФРГ). У части животных уровень содержания биогенных аминов и их метаболитов определяли спектрофлуориметрическим методом А.Б.Когана и Н.В.Нечаевой (1979). Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре типа MPF-4 (“Hitachi”, Япония).

Биохимический анализ содержания КА, 5-ОТ и их метаболитов в неокортексе, гипоталамусе и в каудальном отделе ствола мозга выявил существенные различия в их распределении у ЭР и ЭТ крыс (табл. 1). Главное отличие в распределении биогенных аминов состояло в снижении уровня НА в коре, гипоталамусе и каудальном отделе мозгового ствола у ЭТ животных по сравнению с ЭР и достоверном повышении уровня 5-ОТ в коре и в мозговом стволе. В области гипоталамуса отмечается некоторое снижение уровня

5-ОТ при повышенном содержании 5-ОИУК, что указывает на усиленный обмен 5-ОТ в этой области мозга. Уровень ДА во всех структурах был повышен у ЭТ крыс по сравнению с ЭР. Более высокая концентрация его отмечена в области коры головного мозга и мозгового ствола. В то же время у ЭТ крыс концентрация метаболита ДА в стволе, содержащем основные скопления МА-ергических нейронов, не отличалась от ЭР животных. Эти данные согласуются с результатами исследований А.В.Горбуновой и Т.И.Беловой (1992), показавшие, что наиболее характерным признаком устойчивости к эмоциональному стрессу является высокий уровень содержания НА в гипоталамусе. Более того, в исследованиях Е.А.Громовой с сотр. (1985в) выявлен дефицит НА в структурах мозга ЭТ животных по сравнению с ЭР, сопровождающийся повышенным уровнем ДА в стволе и повышенной интенсивностью обмена 5-ОТ в гипоталамусе.

Таблица 1

Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/г) в структурах мозга крыс с различной эмоциональной устойчивостью

Группы	Структуры мозга	НА	ДА	5-ОТ	5-ОИУК	ГВК
ЭР	кора	208±30	218±42	318±33	465±89	31±8
	гипоталамус	228±58	327±58	394±42	613±46	81±33
	ствол	290±27	399±49	378±59	808±50	128±26
ЭТ	кора	166±28	413±64*	439±63*	576±149	127±71**
	гипоталамус	187±18	419±56	317±50	888±62	275±98
	ствол	263±25	569±138*	653±57**	915±60	166±24

Примечание: Достоверность различий данных между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Полученные факты свидетельствуют о том, что имеются существенные отличия в поведении крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессу. По показателям исследовательского поведения в открытом поле, т.е. в условиях действия на животных стресс-стимулов (яркий свет, открытое пространство) и уровня направленного внимания к сенсорным стимулам, более высокие их значения отмечались к ЭР крыс, в то время как по показателям исследовательского поведения в норковой камере (в ситуации, когда действие стрессирующих раздражителей ослаблено) более высокие их значения наблюдаются у ЭТ крыс. Наши результаты согласуются с данными ряда исследователей, показавшие, что ЭР к стрессу животные в тесте “открытого поля” характеризуются коротким латентным периодом начала исследовательской активности, высокой двигательной активностью (большое число пересеченных периферических квадратов и периферических стоек) и низким показателем вегетативного баланса. ЭР к стрессу животные характеризуются пролонгированным латентным периодом начала исследовательской активности, низкой двигательной активностью (малое число пересеченных квадратов и периферических стоек) и высоким показателем вегетативного баланса (Коплик и др., 1995; Коплик, 1997). Полученные нами данные находят также подтверждение и в работах исследователей, выявивших наличие тесной связи между различными показателями поведения в открытом поле и эмоциональной реактивностью в условиях стресса (Abel 1991; Van Borell, Hurnik, 1991).

В опытах же с обучением у ЭТ крыс выявлено понижение способности к формированию условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции. У этих же крыс отмечалась более выраженная способность дискриминировать эмоционально различные воздействия, свидетельствующая о том, что ЭТ животные эмоционально более лабильны.

Представляет интерес сопоставить особенности поведения и обучения крыс с характером содержания биогенных аминов и их метаболитов в различных структурах мозга. Анализ данных, полученных у ЭР и ЭТ крыс к звуковому

раздражителю, выявил различия в распределении биогенных аминов и их метаболитов в исследуемых структурах. Основное различие заключается в том, что ЭР крысы исходно отличались повышенным уровнем содержания НА и пониженным уровнем содержания 5-ОТ, а ЭТ животные – высоким уровнем содержания ДА и 5-ОТ. Наши данные совпадают с данными литературы, где на крысах линии Вистар с высокой и низкой возбудимостью головного мозга, отобранных по признаку наличия или отсутствия аудиогенных судорог, изучали параметры связывания 5-ОТ рецепторов первого типа (C_1) в разных структурах мозга (Гопкалов, 1990). Специфичность связывания определяли радиолигандным методом во фракции грубых мембран через 2 недели после тестирования реакции на звук. В качестве меченого лиганда использовали 3H -5-ОТ. У крыс с высокой возбудимостью показано большое сходство к 3H -5-ОТ в коре, перегородке, латеральном гипоталамусе, черной субстанции, дорсальном гиппокампе, однако число мест связывания в этих структурах было понижено по сравнению с крысами с низкой возбудимостью. В то же время в вентромедиальном гипоталамусе, ядрах шва, вентральном гиппокампе сродство лиганда к C_1 -рецепторам у крыс с высокой возбудимостью было ниже, при этом число мест связывания в гипоталамусе было выше, в гиппокампе - ниже, чем у крыс с низкой возбудимостью. В голубом пятне не обнаружено различий параметров связывания у крыс с высокой и низкой возбудимостью. Автор полагает, что состояние 5-ОТ рецепторов первого типа является одним из факторов, принимающих участие в генетическом детерминировании уровня аудиогенной возбудимости у крыс. Более того, в литературе выявлена связь между содержанием НА и 5-ОТ в центральных структурах мозга крыс различных линий и устойчивостью к эмоциональному стрессу (Горбунова, Белова, 1992). В частности, показано, что ЭР животные обладают большим содержанием НА в отдельных структурах мозга и меньшим содержанием 5-ГТ (Sudak, Maas, 1969). Такая же связь отмечалась и в наших экспериментах, где у ЭТ крыс с меньшей исследовательской актив-

ностью в открытом поле имело место снижение содержания НА, в то время как повышение содержания НА у ЭР крыс совпадало с увеличением исследовательской активности. Относительно участия 5-ОТ в регуляции гиперактивности единого мнения нет. Существуют данные, указывающие как на способность 5-ОТ вызывать гиперактивность, так и отрицающие этот факт (Geyer et al., 1972). В наших экспериментах повышенный обмен 5-ОТ у ЭТ крыс сопровождается меньшим уровнем двигательной активности. Полученные нами факты подтверждаются результатами наблюдений некоторых исследователей, обнаруживших, что в механизмах регуляции эмоциональной реактивности НА-ергическая система оказывает тормозное, а 5-ОТ - возбуждающее влияние (Кулагин, Болондинский, 1986). В то же время при анализе механизмов двигательной активности показано возбуждающее влияние НА-ергической системы и тормозное - 5-ОТ. При этом выявлена обратная корреляционная связь между эмоциональными реакциями животных и их двигательной активностью (Герштейн, 2001).

На основании вышеизложенного, можно предположить, что отмечаемые в наших экспериментах различия в биохимических изменениях уровня содержания различных МА определяют различия исследовательского поведения у крыс, предрасположенных или нет к судорогам.

Известно, что содержание биогенных аминов в значительной мере определяется активностью ферментов, осуществляющих синтез и распад данных веществ. Результаты наших исследований показали, что высокая концентрация ДА у ЭТ крыс отмечается в мозговом стволе, содержащем скопления нейронов, которые синтезируют ДА и НА. Можно предположить, что снижение НА на фоне повышения ДА у ЭТ крыс объясняется врожденной недостаточностью активности фермента дофамин-бета-гидроксилазы, обеспечивающей переход ДА в НА (Громова и др., 1985в).

Таким образом, наблюдаемые особенности процессов обучения целенаправленной реакции и исследовательского поведения у ЭТ животных обусловлены, очевидно, генети-

чески ослабленной активностью НА-ергической и усилением активности ДА-ергической и 5-ОТ-ергической систем мозга. Другими словами, крысы линии Вистар, различающиеся по степени чувствительности к стрессовым воздействиям и характеризующиеся в норме различным содержанием биогенных аминов в структурах мозга, характеризуются и различиями ориентировочно-исследовательского и эмоционального поведения, а также процессов обучения. Это находит подтверждение и в работах других исследователей (Маркель и др., 1977; Бенешова, 1978; Белова и др. 1985; Герштейн, 2000). Более того, в литературе имеются данные, показавшие важную роль превалирования активности 5-ОТ-ергической системы в создании условий, оптимальных для обучения на эмоционально положительном подкреплении и НА-ергической системы - для процессов обучения на эмоционально отрицательном подкреплении (Семенова, 1992, 1997). В наших экспериментах у ЭТ к стрессу крыс дискриминация эмоционально-отрицательных воздействий сопровождается формированием высокого уровня фрустрации на фоне активации у них ДА-ергической системы мозга. Подтверждением вышесказанному являются данные о повышении у крыс уровня фрустрации на фоне введения им L-ДОФА, непосредственного предшественника синтеза ДА (Семенова, 1992, 1997).

Таким образом, исходное соотношение активности 5-ОТ- и ДА-ергических систем мозга у ЭТ к стрессу животных вызывает заметные изменения в характере адаптивных перестроек поведения в условиях резкого изменения величины пищевого подкрепления.

Обнаружено также, что ЭР животные, в отличие от ЭТ, обладают повышенной исследовательской активностью в незнакомой обстановке, высокой способностью к обучению условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции и характеризуются повышенным уровнем НА и сниженным уровнем ДА и 5-ОТ в мозге. Подобное соотношение физиологических и биохимических характеристик обнаружено у животных генетических линий, отличающих-

ся способностью к быстрому обучению. У таких животных содержание 5-ОТ в мозге было ниже, чем у медленнообучающихся (Howard et al., 1974). В отличие от этого, ЭТ крысы с пониженным уровнем НА в мозге характеризуются повышенной исследовательской активностью в норковой камере, т.е. в ситуации, приближенной к естественным формам среды обитания для данного вида животных. Аналогичные результаты были получены Эллисон и Бреслер (Ellison, Bresler, 1974). Показано, что преобладание активности НА-ергической системы коррелирует с более высоким, а 5-ОТ-ергической системы с более низким уровнем поведенческих показателей активации ЦНС (Семенова и др., 1979). Обнаружено также, что условные рефлексy, показателем которых является скорость их выполнения, формируются тем быстрее и легче, чем выше уровень активации ЦНС (Lat, 1964; Семенова 1997).

Таким образом, исходное содержание биогенных аминов в структурах головного мозга определяет как поведение, так и характер стрессорной реакции (Горбунова, 2000), что обусловлено генетикофункциональной организацией ЦНС (Доведова, Манакова, 2000).

На основании собственных результатов и данных литературы можно предположить, что в регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения у животных с различной эмоциональной реактивностью к стрессу важную роль играет различное генетически детерминированное соотношение активности 5-ОТ-, ДА-, НА-ергических систем мозга.

Формирование и воспроизведение условной реакции пассивного избегания у крыс с различной эмоциональной устойчивостью

В качестве модели обучения на болевом подкреплении использовали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) ударов электрического тока. Формирование УРПИ методом Буреша в модификации В.К.Федорова с сотр.

(1972) проводили в установке, представляющей собой две смежные камеры: большую, освещенную “безопасную” размером $40 \times 40 \times 35 \text{ см}^3$ и малую, затемненную “наказующую” размером $10 \times 12 \times 20 \text{ см}^3$. Пол малой камеры сделан из медных стержней диаметром 2 мм, расстояние между центрами которых 10 мм. Большая и малая камеры соединены круглым проходом диаметром 6 см, который может перекрываться дверцей - задвижкой.

Выработка оборонительного рефлекса основана на инстинктивном стремлении животного находиться в темном помещении. Прочность сформированной реакции характеризовали степенью ее сохранения через 24 часа, на 2-е и 5-е сутки после обучения, что позволяло судить об особенностях сохранения следа памяти. Степень сохранения УРПИ определяли по общему времени нахождения крыс в светлом отсеке (не более 300 с) у одних и тех же животных через 24 часа, на 2-е и 5-е сутки после обучения. Сохранение рефлекса оценивали также и по числу крыс, не заходивших в малую камеру с электрофицированным полом.

Анализировали спектр поведенческих (хаотично-поисковые движения, вставание на задние лапы, груминг) и вегетативных (число болюсов дефекации) показателей, отмечаемых при тестировании УРПИ во все дни экспериментального периода.

Сравнительный анализ обучения животных с различной эмоциональной реактивностью к стрессу выявил особенности сохранения у них УРПИ. Тестирование этой реакции через 24 часа после обучения не выявило достоверных различий в прочности сохранения навыка у крыс обеих групп. Различие в прочности сохранения навыка проявлялось лишь при тестировании на 2-е сутки и 5-е сутки после обучения. Обнаружено, что ЭР крысы по сравнению с ЭТ имели низкие показатели сохранения условнорефлекторной реакции как через 2-е суток после обучения: 16,9% и 20,3 % ($p < 0,05$), так и через 5 суток: 20% и 25,7% ($p < 0,01$), соответственно (табл. 2). Количество заходов в темный отсек в указанные дни тестирования у ЭР крыс было выше по сравнению с ЭТ.

Так, одна часть ЭР крыс по несколько раз заходила и выходила из затемненной камеры, но в конце концов оставалась в ней, другая же часть при помещении в освещенный отсек, развернувшись в сторону затемненной камеры, почти без задержки входила в нее и оставалась там до конца опытов, демонстрируя таким поведением нарушение сохранности сформированного навыка. Общее время пребывания животного в “безопасном” отсеке через 2-суток после обучения составляло у ЭР крыс в среднем $222,0 \pm 0,6$ сек, а у ЭТ - $267 \pm 0,9$ сек ($p < 0,05$) (рис. 10). Тестирование УРПИ через 5-суток обучения также показало, что время нахождения в светлом отсеке у ЭР крыс составляло в среднем $172,6 \pm 0,06$ сек, что достоверно ($p < 0,01$) ниже общего времени пребывания в светлом отсеке у ЭТ, составляющего в среднем $217,0 \pm 0,7$ сек.

Таблица 2

Сохранение условной реакции пассивного избегания (%) у животных с различной эмоциональной реактивностью к действию стрессового раздражителя

Группы	Сохранение УРПИ	
	через 2-е суток	через 5 суток
ЭР	16,9 %	20,3 % *
ЭТ	20 %	25,7 % **

Примечание: Достоверность различий данных между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

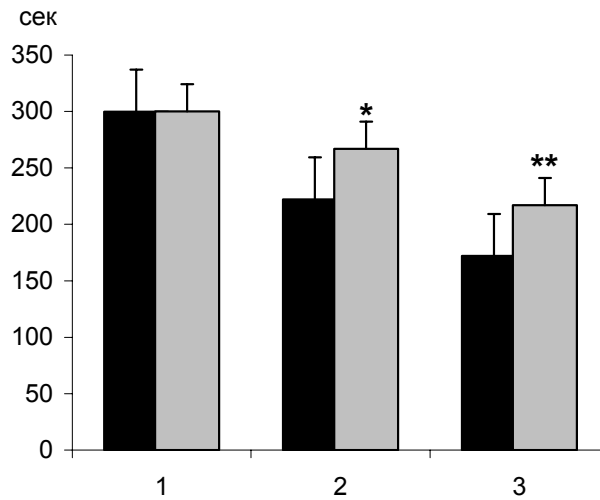


Рис.10. Общее время пребывания в безопасном отсеке после обучения условной реакции пассивного избегания крыс с различной эмоциональной устойчивостью. 1 - через 24 часа; 2 - на 2-е сутки; 3 - на 5-е сутки. Темные столбики - ЭР к стрессу крысы; Светлые столбики - ЭТ крысы. Достоверность различий данных между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Различия в способности к сохранению УРПИ у крыс обеих групп еще нагляднее выступают при использовании в качестве показателя число животных, сохранивших навык. Число ЭТ крыс, у которых отмечено сохранение условной реакции через 2-е суток после обучения, составляло 90 %, а у ЭР- 66 % ($p < 0,05$). Через 5 суток после обучения эти показатели составляли соответственно: 55 % - у ЭТ и 22 % у ЭР крыс ($p < 0,05$) (рис. 11).

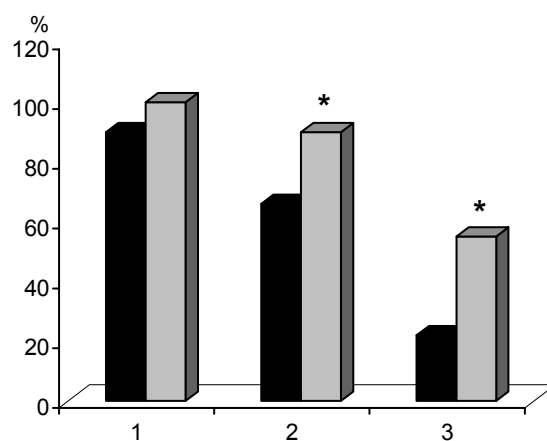


Рис. 11. Число крыс (%) с различной эмоциональной устойчивостью, сохранивших условную реакцию пассивного избегания. Условные обозначения те же, что на рис. 10.

Результаты анализа спектра поведенческих и вегетативных показателей, сопровождающих воспроизведение условно-рефлекторных ответов при тестировании УРПИ через разные интервалы времени выявили различия в характере поведения в “безопасном” отсеке животных обеих экспериментальных групп (рис.12). Эти различия наиболее ярко выражены при тестировании УРПИ через 24 часа и 2-е суток после обучения. У эмоционально-толерантных крыс через 24 часа в 23 % случаях отмечались хаотично - поисковые движения, у ЭР - в 5,4 % случаях, уровень же дефекации составлял 47 и 72% соответственно. При тестировании через двое суток уровень поисковой активности у ЭТ крыс составлял 56%, у ЭР - крыс - 31 %, уровень дефекаций составлял 19 и 53 % , соответственно.

Таким образом, результаты экспериментов выявили в группе ЭТ крыс более высокий процент животных, сохранивших навык через разные сроки после формирования УРПИ, сопровождающийся повышенным уровнем у них поисковой активности и более низким уровнем вегетативного показателя по сравнению с ЭР животными.

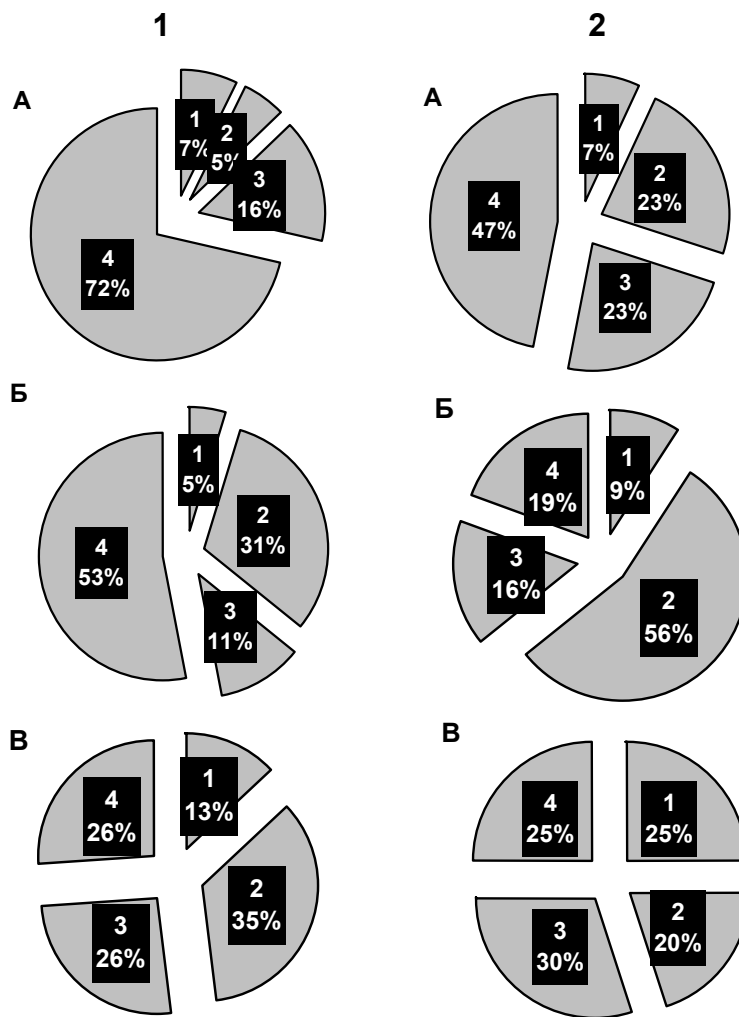


Рис. 12. Спектр эмоционально-поведенческих реакций, сопровождающих выполнение условной реакции пассивного избегания у ЭР (1) и ЭТ (2) к стрессу крыс. А - через 24 часа; Б – через 2-е суток; В - через 5- суток после обучения условной реакции. Цифры на векторах круга указывают на степень выраженности (%) различных компонентов поведения: 1-груминг реакции, 2-поисковая активность, 3-вертикальные стойки; 4-болусы дефекации.

Представляет интерес сопоставить особенности воспроизведения следовых реакций у крыс с различной эмоциональной реактивностью к стрессовым воздействиям с характером содержания биогенных аминов и их метаболитов в различных структурах мозга (рис. 13). Анализ данных, полученных у крыс обеих групп, выявил различие в их распределении в исследуемых структурах. Основное различие между животными этих групп заключалось в более высокой концентрации ДА и 5-ОТ на уровне мозгового ствола у ЭТ животных по сравнению с ЭР. При этом концентрация метаболита 5-ОТ в этой структуре, содержащей основные скопления МА-нейронов, не отличалась от ЭР крыс. Наряду с этим в области гипоталамуса у ЭТ животных наблюдалось повышенное содержание 5-ОИУК при некотором снижении уровня 5-ОТ, что указывает на усиленный обмен 5-ОТ в этой области мозга. Уровень НА у ЭТ крыс по сравнению с ЭР во всех исследуемых структурах был достоверно ниже, а уровень ДА - достоверно выше. Эти данные согласуются с результатами исследований (Громова и др., 1985в), выявившими дефицит НА в структурах мозга ЭТ к стрессу животных по сравнению с ЭР-крысами, сопровождающийся повышенным уровнем ДА в стволе и повышенной интенсивностью обмена 5-ОТ в гипоталамусе. Результаты экспериментов выявили лучшее сохранение УРПИ у ЭТ крыс во все дни тестирования, характеризующееся увеличением времени пребывания в светлом отсеке установки и повышенным уровнем поведенческих и сниженным уровнем вегетативных показателей. Предполагается, что наблюдаемые особенности сохранения УРПИ у ЭТ крыс, по-видимому, связаны с врожденной ослабленной активностью НА-ергической системы и усилением активности ДА-ергической и 5-ОТ-ергической систем мозга. Обнаружено, что усиление активности 5-ОТ-системы мозга создает условия, оптимальные для воспроизведения УРПИ, тогда как при усилении активности НА-ергической

системы процесс воспроизведения ранее сформированной реакции несколько затруднен (Семенова, 1992). Увеличение времени пребывания животных в "безопасном" отсеке при снижении содержания НА в мозге дисульфидом обнаружено также в исследованиях Р.И. Кругликова (Кругликов, 1989). Согласно его гипотезе, НА играет ведущую роль в процессе формирования, а 5-ОТ - в процессе консолидации и сохранения следов памяти.

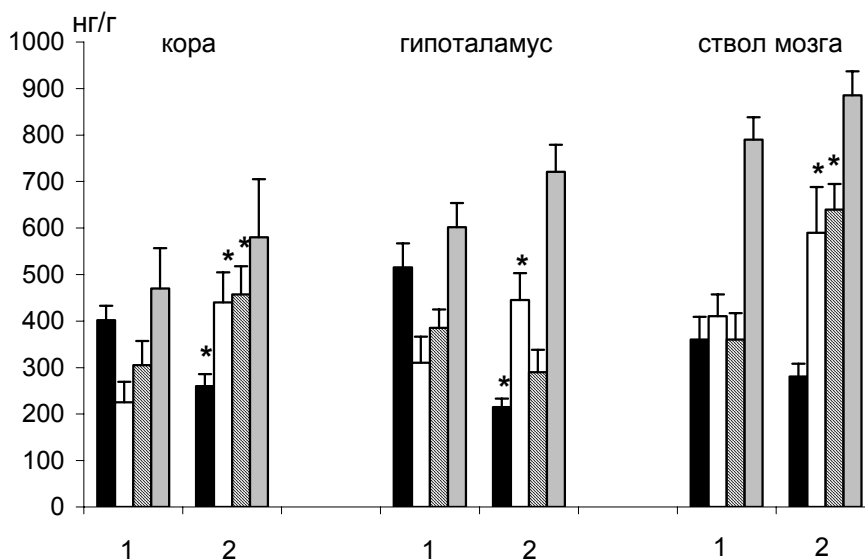


Рис.13. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/г) в структурах головного мозга крыс с различной эмоциональной устойчивостью(%). 1 - ЭР крысы; 2 - ЭТ крысы. Достоверность различий данных между группами: *- $p < 0,05$.

■ - НА □ - ДА ▨ - 5-ОТ ▩ - 5-ОИУК

Таким образом, соотношение индивидуальной чувствительности животных к стрессу с различными показателями активности МА-ергических систем мозга позволяет по-но-

вomu оценить характер участия 5-ОТ, НА и ДА в процессах сохранения и воспроизведения УРПИ. Ухудшение процесса сохранения УРПИ у ЭР к стрессу крыс, по-видимому, коррелирует с врожденным повышенным содержанием НА в структурах мозга, а улучшение сохранения условнорефлекторного навыка у ЭТ с врожденным повышенным содержанием ДА и 5-ОТ в мозге. Анализ сохранения УРПИ, проведенный у крыс линии Вистар показал, что лучшей способностью к сохранению навыка обладают те из них, баланс активности МА-ергических систем которых смещен в сторону преобладания 5-ОТ-мозговой системы (Семенова, 1992).

Таким образом, результаты нашего исследования в сопоставлении с данными литературы позволяют прийти к заключению, что крысы, различающиеся по степени эмоциональной устойчивости к стрессу и характеризующиеся в норме различным уровнем содержания биогенных аминов в структурах мозга, характеризуются также и особенностями сохранения и воспроизведения УРПИ.

Дифференцирование в наших экспериментах животных по степени эмоциональной устойчивости к стрессу и характеру соотношения активности МА-ергических систем мозга сделало возможным проведение более глубокого анализа роли этих систем в мнестических процессах и выявление различного характера участия НА, ДА и 5-ОТ в процессах сохранения следов памяти.

ГЛАВА 4.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ДЕПРИВАЦИИ АКТИВНОСТИ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Многочисленными авторами, исследовавшими влияние фармакологических веществ на обмен КА, показана важная роль последних в регуляции процессов обучения и памяти (Громова, 1980; Гасанов, Меликов, 1986; Кругликов, 1989; Gasanov, Melikov, 1991; Семенова, 1992; Мамедов, 2002). Однако системное введение предшественников или блокаторов синтеза КА не дает возможности дифференцированно оценить насколько эти эффекты обусловлены собственно изменением активности нейронов КА-ергической системы мозга. Применение же классических методов, принятых в физиологии для анализа роли отдельных мозговых структур или ядер, а именно повреждение их нейрональных входов или деструкция самих ядер не всегда возможно. Это связано с тем, что многочисленные ядра, образующие КА-ергическую систему мозга, расположены чрезвычайно диффузно в стволовых структурах мозга. В этой связи представляют большой интерес данные о химических веществах, способных специфически вмешиваться в активность отдельных медиаторных систем. Такие вещества получили название нейротоксинов за свою способность вызывать деструкцию нейронов определенной химической природы. К ним относятся 5,6-дигидрокситриптамин (5,6-ДОТ), 5-7-дигидрокситриптамин (5,7-ДОТ), 6-оксидофамин (6-ОДА), 5-оксидофамин (5-ОДА).

В последние годы повысился интерес исследователей к функциям КА-ергических систем головного мозга, при изучении которых широко используется нейротоксин - 6-ОДА, вызывающий селективную дегенерацию катехоламинергических структур и длительное понижение уровня КА в мозге (Uret-

sky, Iversen, 1970; Bloom, 1971; Iversen, Uretsky, 1971), не оказывая существенного влияния на 5-ОТ-ергические нейроны.

Впервые 6-ОДА был обнаружен и выделен в 1959 году из гомогенизированных тканей при изучении ферментативного превращения ДА в НА (Senoh et al., 1959). Показано, что он является одним из естественных метаболитов ДА (Мецлер, 1980) и может синтезироваться эндогенно в стриатуме из ДА. При метаболических нарушениях синтез 6-ОДА способен усиливаться до потенциально токсических количеств, например, в случае изменения активности цитохром Р450-редуктазы, локализованной в КА-ергических нейронах мозга крыс и обезьян (Hanglund et al., 1984). Кроме того, некоторые фармакологические вещества также потенцируют его образование, в частности метиламфетамин (Commins et al., 1987). Предполагается, что эндогенный 6-ОДА оказывает разрушающее действие на ДА-нейроны мозга, провоцируя развитие паркинсонизма, задержки психического развития (Commins et al., 1987). Системное введение 6-ОДА животным приводило к резкому и длительному снижению содержания НА в периферических органах и тканях (Porter et al., 1963), обусловленному дегенерацией симпатических нервов и их терминалей (Tranzer, Thoenen, 1968). Однако изменений уровня НА в мозгу взрослых животных при системном введении 6-ОДА не было отмечено (Мецлер, 1980). Лишь у котят было обнаружено некоторое снижение НА в гипоталамусе, что в совокупности указывает на непроницаемость этого вещества через гематоэнцефалический барьер. В пользу этого имеются сведения о том, что 6-ОДА не проникает ГЭБ и оказывает центральное действие только при внутримозговом введении (Thoenen, Tranzer, 1973). Структурная специфика влияния токсинов при внутримозговом введении определяется характером их диффузии в различные области мозга. Это послужило стимулом для исследований центральных эффектов 6-ОДА при внутрижелудочковом или внутримозговом его введении. Установлено, что

сразу после введения 6-ОДА в мозг и вступления его в контакт с терминалями нейронов НА-ергической системы начинает разворачиваться определенная последовательность событий, зависящая от дозы введенного вещества. На первом этапе 6-ОДА, являясь близким аналогом ДА, захватывается КА-содержащими терминалями с помощью нейрональных мембранных механизмов, затем аккумулируется в них, вытесняет НА из рецепторных мест и затем транспортируется по аксонам в тела нейронов, где замещает НА в запасных гранулах, выступая в качестве ложного нейромедиатора (Tranzer, Thoenen, 1968). Внутри нейронов молекулы 6-ОДА накапливаются в запасных гранулах, о чем свидетельствует усиление затемнения, наблюдаемое под электронным микроскопом. При небольших дозах 6-ОДА снижение содержания КА в структурах мозга является результатом снижения активности ферментов, участвующих в их синтезе, при этом структурных изменений КА-ергических нейронов не происходит. Высокие дозы 6-ОДА приводят к значительному торможению превращением ^{14}C -тирозина в ^{14}C -НА в стволе мозга и вызывает снижение его уровня. Отсюда, первой фазой действия 6-ОДА является угнетение им синтеза КА и это отмечается до того, как начинают выявляться структурные изменения на электроннограммах. По достижении критической внутринейрональной концентрации 6-ОДА или его метаболитов начинаются деструктивные процессы и происходит распад клеточных ферментов (Tranzer, Thoenen, 1968) и вырабатывающих энергию цитохромов или смежных элементов дыхательной транспортной цепи. На этом этапе нервные терминали теряют способность проводить электрические потенциалы, однако механизм поглощения ими КА при этом еще сохраняется (Haeusler, 1971). Через некоторое время в случае полного разрушения КА-терминалей, обусловленного введением больших доз 6-ОДА, в исследуемой ткани наблюдается не только снижение уровня КА и активности тирозингидроксилазы, но и потеря терминалями

способности к захвату КА, что указывает на их дегенерацию (Iversen, Uretsky, 1971). Токсичность 6-ОДА является следствием того, что он подвержен быстрому бесферментативному аутоокислению, в результате чего в клетках образуется ряд высокореакционноспособных промежуточных продуктов, которые вовлекаются в процесс клеточной деструкции посредством связывания с нуклеофильными группами нейрональных макромолекул. Среди продуктов окисления 6-ОДА обнаружены о- и п-хиноны (Heikkila et al., 1973), вызывающие снижение процесса нейронального захвата КА (Johnson, Sachs, 1975) и соединения, резко снижающие содержание кислорода в клетке: пероксид водорода (H_2O_2), супероксидный O_2^- - и гидроксильный радикалы, любой из которых может обуславливать деструкцию нервных терминалей (Barchardt et al., 1977). Предполагают, что расход кислорода (присутствующего внутри клетки в концентрации до 10^{-3} М) при образовании H_2O_2 из 6-ОДА приводит к гипоксии и отрицательно влияет на целостность клетки (Heikkila et al., 1973). Кроме того, H_2O_2 разрушает нейроны путем взаимодействия с их структурными липидами, мембранными и ферментными SH-группами, белковыми NH_2 -группами и другими структурными соединениями. Предполагается, что нейротоксическое действие 6-ОДА обусловлено также его способностью вызывать денатурацию белков (Rotman et al., 1976). Совокупность этих данных проливает свет на механизм токсического действия 6-ОДА на КА-ергические нейроны мозга при внутримозговых его инъекциях, сопровождающихся острой депривацией активности соответствующих нейронных систем.

Первоначальные исследования центрального действия 6-ОДА были проведены преимущественно с его внутрижелудочковым введением. Результаты ряда исследований свидетельствуют о значительном снижении содержания НА и ДА в различных структурах мозга под влиянием 6-ОДА, степень которого находится в зависимости от вводимой

дозы и времени, прошедшего с момента введения (Descaries et al., 1975). При этом отмечена более высокая чувствительность к нейротоксину НА-ергических нейронов по сравнению с ДА-ергическими. Так, внутрижелудочковое введение 5 или 50 мкг 6-ОДА снижало содержание НА в целом мозгу соответственно на 30 и 50%, в то время как содержание ДА оставалось неизменным (Uretsky, Iversen, 1970). С другой стороны, этими же авторами показано, что введение 6-ОДА в дозах 100-250 мкг уже через два дня приводило к понижению уровня НА на 81 %, а ДА на 60 %. Большие же дозы 6-ОДА снижали количество обоих аминов, однако уменьшение содержания НА наступало быстрее, чем ДА (Descaries et al., 1975) и только при очень высоких дозах 6-ОДА (500 мкг), граничащих с летальными, снижение содержания обоих аминов выравнивалось, достигая 80%. Благодаря разной чувствительности ДА и НА нейронов к действию 6-ОДА оказалось возможным получить избирательное повреждение НА- или ДА-ергической нейрональной системы. С одной стороны, дробное многократное введение малых доз 6-ОДА приводит к избирательному истощению количества НА мозга при неизменном количестве ДА (Breese, Traylor, 1970), с другой, - избирательное снижение содержания ДА отмечается при совместном введении 6-ОДА с ингибиторами моноаминоксидазы (Zigmound, Stricker, 1972). Установлено также, что трициклические антидепрессанты, такие как дезипрамин, протриптилин и дезметилимипрамин, более избирательно ингибируют поглощение КА в НА-ергических нейронах, чем в ДА-ергических (Evetts, Iversen, 1970). Поэтому на фоне предварительного их введения происходит преимущественное снижение количества ДА в мозгу, в то время как содержание НА оставалось без изменений (Zigmound, Stricker, 1972).

Деструкция КА-содержащих нейронов под влиянием 6-ОДА влечет за собой и понижение активности, связанных с их функционированием внутриклеточных ферментов. Об-

наружено снижение активности тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы (Uretsky, Iversen, 1970), дофамин-бета-гидроксилазы (Reis, Molinoff, 1972) при неизменности активности моноаминоксидазы и катехол-О-метил-трансферазы. Одновременно с этим наблюдали нарушение механизма захвата КА-ергическими терминалями, свидетельствующее о дегенеративных процессах в последних. Это позволило сделать вывод о том, что 6-ОДА в ЦНС вызывает химическую симпатэктомию. И в этом случае степень угнетения активности ферментов была соизмеримой с той, что развивалась после электролитического разрушения КА-ергических структур (Goldstein et al., 1969). В связи с различием эффектов внутрижелудочкового введения 6-ОДА на содержание НА и ДА в отдельных структурах мозга возникло предположение, что причиной этого является их топографическое расположение по отношению к желудочкам мозга, что получило подтверждение при гистохимических исследованиях, обнаруживающих стадийность эффектов внутрижелудочкового введения 6-ОДА. Установлено, что первая стадия характеризовалась снижением НА и ДА в областях, прилежащих к стенкам желудочков (богатых преимущественно НА терминалями), а также дегенеративными изменениями аксонов и некоторых близлежащих нейронов. Вторая стадия выражалась снижением количества НА в терминалях отдаленных областей, включая неокортекс, являющимся, по видимому, результатом антероградной дегенерации первично пораженных нейронов (Understedt, 1971a). В основе различной восприимчивости мозговых структур к действию 6-ОДА может лежать также неодинаковая чувствительность терминалей, аксонов и клеточных тел КА-ергических нейронов к депривирующему влиянию этого препарата. Метод флуоресцентной микроскопии позволил выявить уменьшение численности и интенсивности свечения флуоресцирующих терминалей в мозгу на фоне введения крысам 6-ОДА при неизменности уровня свечения нейронов (Marasco et al.,

1979). Эти факты подтверждают представление о том, что в структурах, содержащих тела нейронов и аксоны, изменения под влиянием 6-ОДА выражены слабее, чем в областях, содержащих терминали. Однако перикарионы КА-ергических нейронов не являются полностью нечувствительными к действию токсина, на что указывает их деструкция, имеющая место как при внутрицистернальном (непосредственно в черное вещество, содержащее тела ДА-ергических нейронов или в область голубого пятна - скопление клеточных тел НА-ергических нейронов), так и при внутрижелудочковом введении препарата (Descarries et al., 1975). Описано даже полное исчезновение клеточных тел голубого пятна при внутрижелудочковом введении больших доз 6-ОДА (Descarries, Sausier, 1972).

Наряду с внутрижелудочковой инъекцией 6-ОДА широкое распространение получило непосредственное его введение в различные структуры мозга. Используя флуоресцентный метод Falck-Hillarp, Ангерштедт (Understedt, 1971b) описал дегенеративные явления в МА-ергических системах при локальной инъекции минимальных количеств 6-ОДА в различные группы КА-ергических нейронов, их проводящие пути и области терминалей. Так, введение 6-ОДА (2-8 мкг) в дорзолатеральную часть интерпендукулярного ядра вызывало дегенерацию НА-ергических аксонов, расположенных в этой области. Аналогичное количество 6-ОДА, введенное в хвостатое ядро, сопровождалось дегенерацией ДА-ергических терминальных отростков.

Таким образом, 6-ОДА в зависимости от места введения оказался способным разрушать как НА-ергические терминали в мозге, так и ДА-ергические.

Имеются указания на то, что в дополнение к специфической деструкции КА нейронов внутримозговая инъекция 6-ОДА в отдельных случаях может вызывать неспецифическое токсическое разрушение тканей у кончика канюли (Hokfelt, Understedt, 1973). Предполагается, что неспецифи-

ческое разрушение, вызываемое 6-ОДА, делает невозможным объяснение эффектов этого препарата только вмешательством в активность КА-ергических структур мозга (Poirier et al., 1972). Однако показано, что в случае применения адекватной дозы 6-ОДА поврежденными оказываются только нейроны КА-ергической системы мозга (Hokfelt, Understedt, 1973). Дозы препарата, вызывавшие неспецифическое повреждение ткани, были в пять раз выше адекватных (Poirier et al., 1972). Доказательства специфичности эффектов 6-ОДА на КА-ергические системы были получены также при биохимическом изучении его влияний на другие нейромедиаторные системы. Определение содержания 5-ОТ в целом мозгу крыс, получавших 6-ОДА в больших дозах (160-600 мкг), как при системном, так и при внутрижелудочковом его введении показало, что 5-ОТ-ергические нейроны слабо реагируют на действие этого препарата (Bartholini et al., 1971). Активность триптофангидроксилазы и скорость обмена 5-ОТ не изменяется в мозгу крыс после внутримозговой инъекции 6-ОДА или после системного введения этого препарата новорожденным животным (Bloom, 1971). Показано также, что на фоне понижения активности ДОФА-декарбоксилазы, наблюдаемого через 2-15 дней в десяти различных областях мозга, уровень активности 5-окситриптофандекарбоксилазы не снижался (Sims, Bloom, 1973). Известно также и о влиянии 6-ОДА на другие предполагаемые нейромедиаторы в ЦНС, в которых показано, что содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот, глицина и других аминокислот, таких как таурин, аланин и серин, оставалось в целом мозгу крысы без изменений после введения животным 6-ОДА (Niklas, Berl, 1973). В то же время количество ГАМК и ацетилхолина под влиянием 6-ОДА или не менялось совсем или менялось незначительно (Szklinik et al., 1980). Показана необычно большая продолжительность воздействия 6-ОДА на уровень содержания КА в мозге, достигающую несколько месяцев (Bloom, 1971;

Descaries et al., 1975). Так, двустороннее внутрижелудочковое введение крысам в дозе 150-200 мкг вызывало избирательное понижение уровня КА в мозге крыс через несколько часов, эффект углублялся в течение первых 2-7 дней и сохранялся на протяжении 2-3 месяцев.

Таким образом, однократное введение животным 6-ОДА позволяет получить у них избирательное и длительное понижение уровня активности определенных КА-ергических систем, что дает возможность использовать этот нейротоксин в качестве “инструмента” для анализа роли отдельных КА-ергических структур в регуляции различных форм поведения животных или физиологических систем организма. Тем не менее, анализ общего поведения животных, получавших 6-ОДА, не обнаружил резких нарушений. В течение первых часов после интравентрикулярного или интрацестерального введения препарата наблюдали сходный с резерпином эффект: крысы горбились, у них вздыбливалась шерсть (Evetts, Iversen, 1970). При этом у них сохранялась способность поддерживать температуру тела и регулировать ее при изменении температуры окружающей среды (Simmonds, Uretsky, 1970). Потребление пищи и воды у животных оставалось неизменным после внутрижелудочкового введения 6-ОДА в малых дозах. Афагия и адипсия же у крыс, обусловленная введением больших доз 6-ОДА в боковые желудочки, постепенно ослабевала до полного ее прекращения в течение двух-четырех недель (Understedt, 1971a). Предполагается, что изменения в пищевом и питьевом поведении на фоне введения дигидроокситриптамина могут быть обусловлены их неспецифическим воздействием на НА-ергические нейроны мозга (Zigmound, Stricker, 1972). Установлено, что интрацестеральное введение больших доз (600 мкг) 6-ОДА, приводящее к глубокому понижению уровня НА и ДА в мозге, приводило к возрастанию судорожной активности (Browning, Mayeenert, 1978). Так, однократное введение 6-ОДА в желудочки мозга крысам, чувствительным к аудиогенным

судорогам, приводило к их усилению (Bourn et al., 1972). В отличие от этого, длительность и сила постдекапитационных конвульсий у крыс резко сокращается на фоне введения 6-ОДА в латеральные желудочки (Suanaga et al., 1977). У крыс, получавших 6-ОДА, не наблюдали изменений эмоциональной реакции на неболевые стимулы, такие как поднесение прута к мордочке, захват лапки, и усиление ее на ноцицептивные стимулы, например, щипок хвоста (Fukuda et al., 1977). Показано, что на фоне 80%-го понижения содержания в гипоталамусе НА, обусловленного введением 6-ОДА в латеральные желудочки мозга у крыс, подвергшихся слабому стрессовому воздействию, реакция на него, оцениваемая по образованию кортикостерона *in vitro*, была слабее, чем у интактных (Di Renzo et al., 1979). В случае более сильного стрессового воздействия (проведения ложной билатеральной адренэктомии) интенсивность стрессовой реакции у обеих групп крыс была примерно сходной (Di Renzo et al., 1979). При анализе влияния депривации КА нейронов на двигательную и исследовательскую активность одни исследователи наблюдали ее возрастание (Vetulani et al., 1977), другие - понижение всех видов исследовательского поведения животных (Luthman et al., 1989). При анализе же эффектов 6-ОДА на обучение животных обращает на себя внимание их зависимость от типа формируемой реакции. Выявлено, что внутрибрюшинное введение 6-ОДА замедляло скорость выработки реакции пассивного избегания, значительно ослабляло формирование реакции избегания и избавления в различных тестах (Di Guisto, King, 1972). Выработка и выполнение ранее сформированной условной реакции активного избегания на фоне 6-ОДА были нарушены (Schwartzing, Carey, 1985), а формирование более сложных навыков у таких животных было невозможно (Klinberg, Seidl, 1978).

Таким образом, отмечаемые в обзоре наблюдения позволяют рассматривать острую депривацию активности КА-ерги-

ческих систем мозга под влиянием 6-ОДА в качестве экспериментальной модели патологических состояний, связанных с нарушением соотношения уровня НА и ДА в структурах мозга. Данная экспериментальная модель может служить для изучения возможности компенсаций, возникающих при этом нарушениях врожденных и приобретенных форм поведения.

Целью настоящего исследования явилось выяснение механизмов участия МА-систем мозга в регуляции поведения животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу при направленном вмешательстве в активность КА-ергических систем мозга и НА-ергической системы фронтальной области неокортекса.

Направленные вмешательства в активность МА-ергических систем мозга вызывали путем билатерально внутривентрикулярного (150 мкг в объеме 5 мкл) и локального введения во фронтальную область неокортекса (40 мкг в объеме 5 мкл) нейротоксина 6-ОДА ("Серва", Германия).

Операции по вживлению канюль в мозг для введения нейротоксина 6-ОДА проводили на животных под нембуталовым наркозом (40 мг/кг). Вживление стальных канюль осуществляли билатерально по стереотаксическим координатам атласа Фифковой-Маршала (Fifkova, Marshala, 1967) в боковые желудочки мозга крыс: AP=-1,5; L=1,0; H=4,0 мм и во фронтальную область неокортекса: AP=3,0; L=1; H=2 мм от поверхности кости. 6-ОДА с помощью микрошприца МКШ-10 (фирма "Hamilton", Швейцария) вводили в дозе 150 мкг в объеме 5 мкл в каждый желудочек и в дозе 40 мкг в объеме 5 мкл билатерально во фронтальную область неокортекса. 6-ОДА растворяли в физиологическом растворе с добавлением в качестве антиоксиданта 0,1%-го раствора аскорбиновой кислоты. Раствор готовили на холоду непосредственно перед введением каждому животному. Скорость введения веществ составляла 2 мкл/мин. Контрольным крысам вводили эквивалентный объем физиологического раствора с добавлением аскорбиновой кислоты.

Влияние внутрижелудочкового введения 6-ОДА на поведение и обмен моноаминов мозга у животных с различной эмоциональной устойчивостью

Сравнительный анализ поведения крыс контрольных и экспериментальных групп выявил, в основном, однонаправленные изменения под влиянием 6-ОДА у ЭР и ЭТ к стрессу животных. Однако степень этих изменений оказалась различной. Так, у всех животных, получавших токсин, отмечается ослабление исследовательской активности в условиях открытого поля по сравнению с контрольными животными, выражавшееся в достоверном снижении числа пересеченных квадратов и числа вертикальных стоек в течение всего периода тестирования. При этом снижение всех показателей исследовательской активности под влиянием токсина более выражено у ЭР крыс (табл. 3).

Таблица 3

Влияние внутрижелудочкового введения 6-ОДА на поведение в открытом поле крыс с различной эмоциональной устойчивостью

ГРУППЫ	Латентный период, сек	Число пересеченных квадратов за 3 мин.	Число вертикальных стоек за 3 мин.
ЭР			
Контроль	5,2 ± 1,2	116 ± 12,9	14,5 ± 0,6
6-ОДА	7,7 ± 2,1	75 ± 17,1	3,2 ± 2,1 **
ЭТ			
Контроль	7,0 ± 1,7	112 ± 21,3	9,7 ± 1,6
6-ОДА	5,4 ± 0,8	58 ± 16,7 ⁺	0,8 ± 0,3 **

Примечание: Достоверность различий данных между контрольной и экспериментальной группами: ** - $p < 0,01$; ⁺ - $p < 0,05$.

В норковой камере внутрижелудочковое введение 6-ОДА у всех животных по сравнению с контролем приводило также к ослаблению показателей исследовательского поведения, выражающемуся в достоверном снижении числа пересеченных квадратов, числа вертикальных стоек и числа норковых реакций. При этом у ЭР крыс снижение показателей ориентировочно-исследовательского поведения проявлялось сильнее, чем у ЭТ (рис. 14).

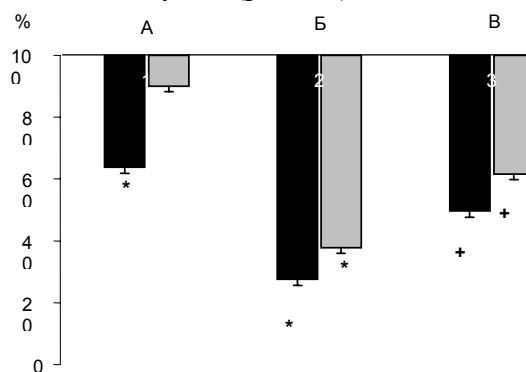


Рис.14. Изменения исследовательской активности в норковой камере у ЭР (темные столбики) и ЭТ (светлые столбики) к стрессу крыс на фоне 6-ОДА, введенного в латеральные желудочки мозга, по отношению к контролю, принятому за 100%. А - число пересеченных квадратов; Б - число вертикальных стоек; В - число норковых реакций. Достоверность различий данных по отношению к контролю: * - $p < 0,05$; + - $p < 0,05$.

Изменение реактивности к сенсорным раздражениям у всех животных, получавших 6-ОДА, по сравнению с исходным ее уровнем, представлены на рис.15. Видно, что введение токсина сопровождалось достоверным снижением реактивности по отношению ко всем видам стимуляции - соматосенсорной, зрительной и обонятельной. При этом степень снижения реактивности была более выраженной у ЭР животных ($p < 0,05$).

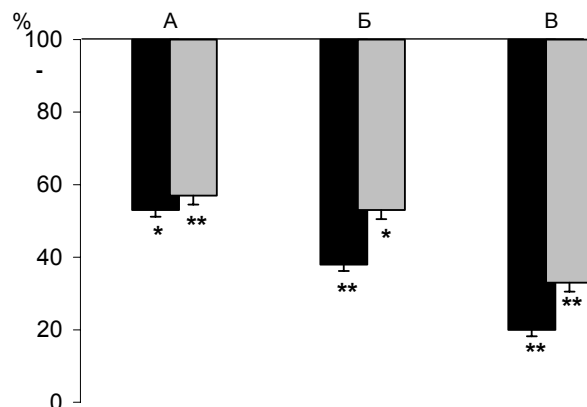


Рис. 15. Величина изменений реактивности к действию соматосенсорных (А), зрительных (Б) и обонятельных (В) стимулов у крыс на фоне 6-ОДА, введенного в латеральные желудочки мозга, по отношению к контролю, принятому за 100 %. Темные столбики - ЭР к стрессу крысы, светлые - ЭТ крысы. Достоверность различий данных по отношению к контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таким образом, по всем трем показателям, характеризующим уровень ориентировочно-исследовательской активности и направленного СВ, их величина под влиянием 6-ОДА значительно снижается, при этом у ЭР крыс это снижение выражено достоверно сильнее, чем у ЭТ.

В опытах с обучением на пищевом подкреплении было установлено, что внутрижелудочковое введение 6-ОДА оказывает различный эффект на ЭР и ЭТ животных. ЭР к стрессу животные, получавшие 6-ОДА, значительно отставали в скорости выработки условнорефлекторной реакции от контрольных (рис.16). Замедление скорости выполнения этой реакции имело место на всех ее этапах - в стартовом, центральном и целевом отсеках камеры. В отличие от этого у ЭТ животных под влиянием 6-ОДА наблюдалось облегчение выработки условнорефлекторной реакции, в основном, за счет ускорения побежки в центральном отсеке камеры (рис.17).

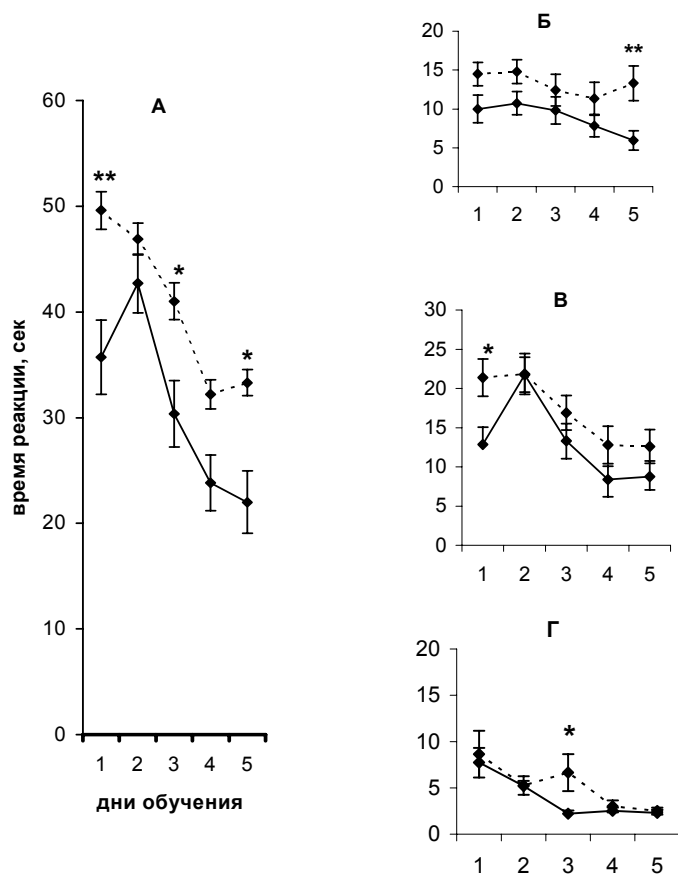


Рис.16. Динамика изменений общего времени выполнения условной двигательной пищедобывательной реакции (А) и отдельных ее компонентов: времени выхода из стартовой камеры (Б), прохождения центрального отсека (В) и завершения целенаправленной реакции (Г) у ЭР к стрессу крыс контрольной (сплошная линия) и экспериментальной (пунктирная) групп при обучении на фоне введения 6-ОДА в латеральные желудочки мозга. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

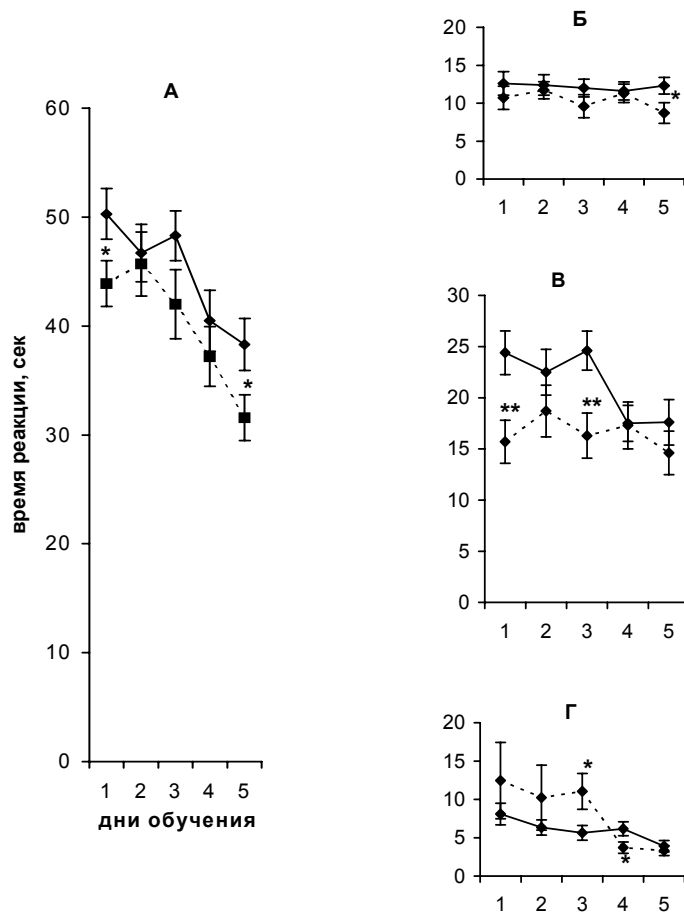


Рис. 17. Динамика изменения общего времени выполнения условной двигательной пищедобывательной реакции (А) и отдельных ее компонентов: времени выхода из стартовой камеры (Б), прохождения центрального отсека (В) и завершения целенаправленной реакции (Г) у ЭТ к стрессу крыс, контрольной (сплошная линия) и экспериментальной (пунктирная) групп при обучении на фоне введения 6-ОДА в латеральные желудочки мозга. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Анализ особенностей перестройки этой реакции на фоне эмоционально различных воздействий показал, что у животных, ЭР к стрессу, введение 6-ОДА сопровождалось улучшением дискриминации эмоционально-положительного воздействия, что выражалось в увеличении абсолютного значения коэффициента дискриминации (рис.18Аа). В отличие от этого, у ЭТ животных введение 6-ОДА сопровождалось ухудшением дискриминации эмоционально-положительного воздействия (рис.18Ба). При этом реакция ЭР и ЭТ животных на эмоционально-отрицательное воздействие, обусловленное уменьшением величины пищевого подкрепления, оказалась одинаковой и выражалась значительным уменьшением коэффициента дискриминации по сравнению с контрольными животными (рис.18Аб,Бб).

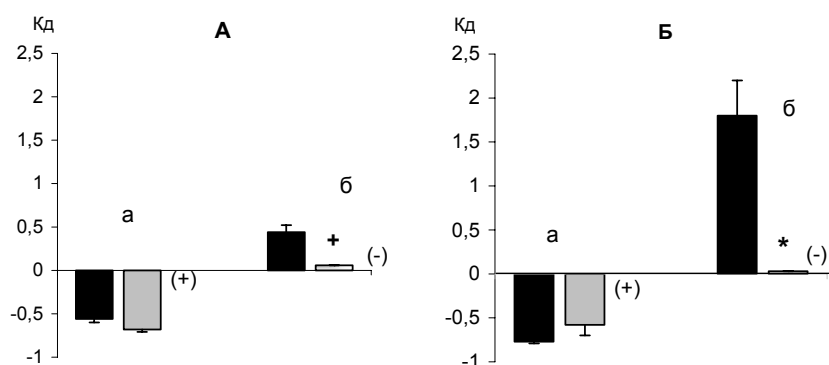


Рис. 18. Перестройка условной двигательной пищедобывательной реакции при увеличении (а) и уменьшении (б) величины пищевого подкрепления у ЭР (А) и ЭТ (Б) крыс на фоне введения 6-ОДА в латеральные желудочки мозга. По вертикали - величина коэффициента дискриминации (Кд) (усредненные данные по группам). Темные столбики - контроль; светлые - крысы, получавшие 6-ОДА. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; + - $p < 0,01$.

Таким образом, результаты исследований показали, что по большинству показателей поведения влияние 6-ОДА было более выраженным у животных ЭР к стрессу.

В связи с этими данными представляют интерес результаты морфологического и биохимического анализа мозга подопытных животных. После проведения опытов крысы декапитировали с соблюдением условий, исключающих их стрессирование перед забоем, затем мозг животных извлекался из черепной коробки и подвергался как гистологической обработке для уточнения локализации кончика канюли, так и для биохимических исследований.

Морфологический контроль кончика локализации канюли в латеральных желудочках мозга проведен у 11 крыс, получавших инъекцию нейротоксина в мозг, экспресс-методом на замороженных срезах. С этой целью извлеченный мозг помещали в фиксатор “суф” по Лилли, а затем проводили заливку в целлоидин по ускоренному методу Конефа-Лайонса. Фронтальная плоскость серийных срезов была сориентирована, соответственно, стереотаксическому атласу Фифковой и Маршала (Fifkova, Marshala, 1967). Толщина срезов составляла 15-20мк. Каждый десятый срез был окрашен по Нисслию и подвергался микроскопированию с целью определения локализации кончика канюль. Фотосъемка мозговых срезов производилась с помощью бинокулярной лупы МБС-1 с вмонтированной в нее микрофотонасадкой МНФ-5.

Анализ срезов мозга выявил, что лишь в двух случаях треки от канюль заканчивались в обоих боковых желудочках мозга (рис. 19). В четырех случаях только одна канюля достигала желудочка, а вторая заканчивалась: в мозолистом теле (2 случая), в неокортексе (1) и септальной области (1). В трех случаях обе канюли заканчивались над желудочком в прилегающей части мозолистого тела, и в остальных двух случаях оба трека от канюли заканчивались в неокортексе над мозолистом телом.

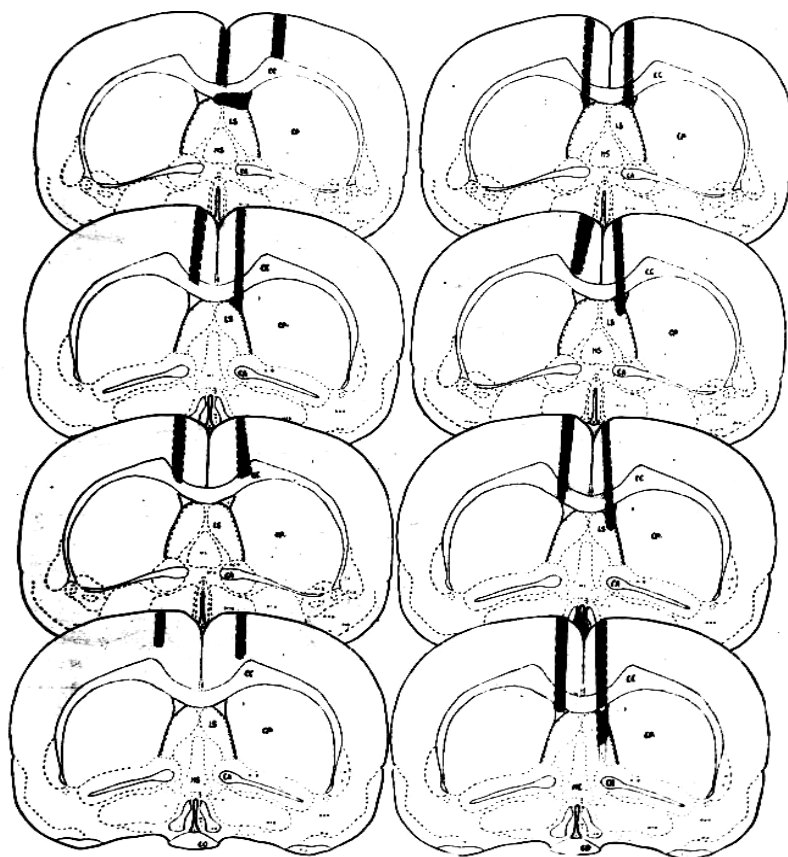


Рис. 19. Морфологический контроль локализации канюль в латеральных желудочках мозга крыс, получавших 6-ОДА.

Биохимический анализ мозга показал, что независимо от характера локализации кончиков канюль у животных, получавших через эти канюли инъекции 6-ОДА, наблюдались однонаправленные изменения в содержании моноаминов и их метаболитов по сравнению с контрольными.

Результаты биохимического анализа мозга всех животных подопытных и контрольных групп представлены в

табл.4. Сравнительный анализ данных, полученных у ЭР и ЭТ животных контрольных групп, представлен в верхней части таблицы. Видно, что основное различие между животными этих групп заключалось в более высокой концентрации ДА и 5-ОТ на уровне мозгового ствола у ЭТ животных по сравнению с ЭР. При этом концентрация их метаболитов в этой структуре, содержащей основные скопления МА-ергических нейронов, не отличалась от контрольных животных. Наряду с этим, в области гипоталамуса у ЭТ животных наблюдалось повышенное содержание 5-ОИУК при некотором снижении 5-ОТ, что указывает на усиленный обмен 5-ОТ в этой области мозга. Уровень НА у ЭТ животных по сравнению с ЭР во всех исследуемых структурах (фронтальная кора, гипоталамус, каудальный отдел ствола мозга) имел тенденцию к снижению, а уровень ДА был повышен. В целом эти наблюдения согласуются с результатами исследований, выявивших дефицит НА в структурах мозга ЭТ животных по сравнению с ЭР, сопровождающийся повышенным уровнем ДА в стволе и повышенной интенсивностью 5-ОТ в гипоталамусе (Громова и др., 1985).

Представляет интерес сопоставить особенности реагирования МА-ергических систем мозга у ЭР и ЭТ животных на воздействие 6-ОДА. Проведение такого анализа показало, что достоверное снижение уровня НА по сравнению с контрольными животными, обусловленное введением 6-ОДА, имело место лишь у ЭР крыс. У эмоционально толерантных животных наблюдалось преимущественно снижение ДА. При этом снижение уровня НА в мозговом стволе ЭР животных под влиянием 6-ОДА сопровождалось достоверным повышением содержания 5-ОТ в этой структуре мозга. В отличие от этого, у ЭТ животных имело место повышение 5-ОТ в коре и гипоталамусе, коррелирующее со снижением уровня ДА в этих областях мозга.

Таблица 4

Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/г)
в структурах мозга контрольных и подопытных крыс
с различной эмоциональной на фоне
внутрижелудочкового введения 6-ОДА

Группа	Область мозга	НА	ДА	5-ОТ	5-ОИУК	ГВК	
Контроль	ЭР	Кора	208±30	218±42	318±33	465±89	31±88
		Гипоталамус	228±35	327±58	394±42	613±46	81±33
		Ствол	290±27	399±49	378±59	808±50	128±26
	ЭТ	Кора	166±28	413±64*	439±63*	576±149	127±71 ⁺⁺
		Гипоталамус	187±18	419±56	317±50	888±62	275±98
		Ствол	263±25	569±138*	653±57 ⁺⁺	918±60	166±24
6-ОДА	ЭР	Кора	125±29*	252±54	265±30	582±132	98±68
		Гипоталамус	55±13 ⁺⁺	286±60	400±138	747±136	107±28
		Ствол	184±33	277±30	583±22*	813±50	111±39
	ЭТ	Кора	144±43	380±83	508±21	542±111	100±43
		Гипоталамус	209±30	323±88	563±59	801±85	124±36
		Ствол	240±30	338±65	521±37	1040±47	137±28

Примечание: Достоверность различий данных: * - $p < 0,05$; ⁺⁺ - $p < 0,01$. Статистическая значимость в верхней части таблицы отражает различие между ЭР и ЭТ животными контрольных групп. В нижней части таблицы - сдвиги содержания медиаторов и их метаболитов у животных, получавших 6-ОДА, по отношению к соответствующей контрольной группе животных.

Таким образом, результаты биохимического исследования свидетельствуют о том, что под влиянием 6-ОДА у ЭР животных снижается уровень НА, в то время как у ЭТ – снижается преимущественно уровень ДА. На основании

полученных данных можно предположить, что указанное различие связано с тем, что ЭР животные исходно отличались более высоким уровнем НА, а ЭТ - более высоким уровнем содержанием ДА. Значительное снижение НА и ДА в различных структурах мозга, приводящее к изменениям показателей поведения при внутрицистеральном введении 6-ОДА, показали ряд исследователей (Herman et al., 1976). Выявлено также, что внутрижелудочковое введение токсина обеим группам крыс отражается на снижении ориентировочно - исследовательской активности, реактивности к сенсорным раздражителям и изменении выработки условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции. Наши исследования согласуются с данными литературы, показавшие, что разрушение КА проекций, вызываемое введением 6-ОДА, сопровождается нарушением у животных ориентировочно-исследовательского поведения в тесте "открытого поля" (Maurten et al., 1986), способности реакции на соматосенсорные, обонятельные и зрительные стимулы, угнетением ранее выработанных пищевых реакций и нарушением реакции фрустрации (Understedt, Ljunberg, 1974; Vetulani et al., 1977; Громова и др., 1985). Некоторые авторы связывают эти нарушения с повреждением ДА-ергической системы мозга (Marshall, 1979). Показано, что подавление ДА-ергической системы, вызванное 6-ОДА, вызывало снижение двигательной активности в тесте "открытого поля" (Schwartzing, Carey, 1985), значительное нарушение ориентировки животных на сенсорные раздражители, акинезию, адипсию и афагию и лишало животных способности выполнять уже выработанные реакции (Understedt, Ljunberg, 1974). Введение предшественника ДОФА или агониста дофаминовых рецепторов апоморфина восстанавливало эту способность, а также компенсировало сенсорное внимание к тактильным стимулам (Understedt, Ljunberg, 1974; Marshall, 1979). Однако в наших экспериментах степень этих изменений у обеих

групп животных под влиянием внутрижелудочкового введения 6-ОДА оказалась различной. Так, полученные нами данные свидетельствуют о том, что по ряду показателей (реактивность к действию сенсорных раздражений разной модальности, исследовательская активность в норковой камере, выработка условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции и ее перестройка в условиях эмоционально-положительного воздействия, обусловленного увеличением пищевого подкрепления), нарушения поведения под влиянием 6-ОДА были более выраженными у ЭР животных по сравнению с ЭТ. При этом более глубокое понижение исследовательской активности у ЭР крыс коррелировало с замедлением выработки условнорефлекторной реакции на начальных ее этапах. В отличие от этого у ЭТ животных введение 6-ОДА сопровождалось облегчением выработки этой реакции.

Представляет интерес, что и биохимические сдвиги в структурах мозга ЭР и ЭТ животных, обусловленные воздействием 6-ОДА, оказались различными. При этом у ЭР животных наблюдалось значительное снижение уровня НА во всех исследуемых структурах. По-видимому, именно этим и объясняется более выраженное ослабление реактивности и исследовательской активности у ЭР животных по сравнению с ЭТ. В пользу этого свидетельствуют данные об угнетении этих показателей поведения при направленных вмешательствах в активность НА-ергической системы, обусловленные введением блокатора синтеза НА - дисульфирама, альфа-метил-тирозина или электрическим разрушением голубого пятна (основного НА-ергического ядра, дающего начало восходящим НА-ергическим проекциям к структурам переднего мозга), ведущих к снижению ее активности (Громова и др., 1985а,б; Семенова и др., 1988). То обстоятельство, что эти данные были получены на животных без учета их устойчивости к стрессу, не противоречит данным, полученным в настоящем исследовании, поскольку в общей

популяции животных неустойчивые составляют лишь около 20%. Подтверждением участия НА-ергической системы в регуляции указанных форм поведения служат данные о возможности восстановления исследовательского поведения крыс в открытом поле при трансплантации им в неокортекс эмбриональной ткани голубого пятна (Брагин и др., 1984; Семенова и др., 1988). Известно также, что НА-ергические нейроны более чувствительны к действию 6-ОДА, чем ДА-ергические: внутрижелудочковое введение 6-ОДА в дозе 1-50 мкг сопровождалось снижением уровня НА, в то время как при введении более высоких доз (100-250 мкг) наблюдалось понижение уровня как НА, так и ДА (Descarries et al., 1975), но при этом НА на 81%, а ДА на 60% (Uretsky, Iversen, 1970). Обращает на себя внимание, что снижение уровня НА в стволе мозга ЭР животных сопровождалось увеличением уровня 5-ОТ. Этот факт подтверждает наблюдения других авторов о наличии взаиморегуляторных влияний НА и 5-ОТ систем (Pujol et al., 1973) и согласуется с представлением о реципрокности их взаимоотношений (Громова и др., 1985).

На основании полученных данных можно предположить, что более выраженное снижение реактивности и исследовательской активности у ЭР животных по сравнению с ЭТ связано с тем, что первые исходно отличались более высоким уровнем НА, а вторые - более высоким содержанием ДА.

Влияние локального введения 6-ОДА во фронтальную область коры на поведение животных с различной эмоциональной устойчивостью

Известно, что фронтальная область неокортекса принимает участие в регуляции сложных форм поведения (Хомская, 1972; Шумилина, 1973; Симонов, 1987). Выявлена важная роль фронтальной коры в процессах краткосрочной памяти (Бериташвили, 1974), формировании следов памяти

(Randy et al., 1999), сенсорного, моторного и мотивационного обеспечения поведения (Прибрам 1975), а также в формировании сложных двигательных программ (Батуев, Таиров, 1978). Во многих работах подчеркивается регулирующее ее влияние на ориентировочно-исследовательское (Урываев, 1978) и эмоциональное поведение (Айвазашвили, 1975), двигательную активность (Хомская, 1972) и обеспечение определенного уровня внимания и обучения (Dobrowska, 1971). Согласно данным гистохимических и иммуногистохимических исследований фронтальная область неокортекса имеет богатую МА-ергическую иннервацию: наиболее высокие уровни содержания 5-ОТ и НА отмечаются именно в этой области мозга (Русock et al., 1979; Reader, 1981). Показано, что МА-ергические волокна в неокортексе проходят узким пучком через фронтальную область, распределяясь далее по всем остальным отделам (Morrison et al., 1979). Неокортекс мозга животных и человека получает прямые, широко распространяющиеся НА-ергические проекции от нейронов голубого пятна (Understedt, 1971). При этом терминалы КА-ергических нейронов локализованы преимущественно в первом слое коры (Lapierre et al., 1973; Swanson, Hartman 1975). Однако применение более чувствительных методов позволило выявить плотную НА иннервацию не только поверхностных, но и глубоких корковых слоев (Lidov et al., 1978). В свою очередь, ДА в измеримых количествах содержится во всех корковых областях мозга, его наибольшая концентрация отмечается во фронтальной, цингулярной, инсулярной и энторинальной коре и при этом дофаминовые терминалы были найдены во всех корковых слоях, но более густо они представлены в глубоких - V и VI слоях (Versteeg et al., 1976).

С целью выяснения механизмов участия МА-ергических систем фронтальной области коры головного мозга в регуляции врожденных и приобретенных форм поведения проведен анализ влияния локального введения 6-ОДА в эту

область мозга у крыс, различающихся по эмоциональной чувствительности к стрессу, на их поведение.

Результаты исследований показали, что нарушения НА-ергической иннервации фронтальной области неокортекса, вызванные введением 6-ОДА, неоднозначно влияют на поведение крыс с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу.

Анализ поведения в открытом поле крыс, получавших инъекцию 6-ОДА в лобную область неокортекса, выявил ряд особенностей их поведения в новой обстановке (рис. 20). Под влиянием токсина как у ЭР, так и ЭТ крыс наблюдалось достоверное ослабление горизонтальной и вертикальной исследовательской активности: у них было снижено число пересеченных квадратов и вертикальных стоек, но повышено число болюсов дефекации. При этом у ЭР крыс все показатели имели более низкие значения по сравнению с группой ЭТ животных. У эмоционально толерантных животных достоверно ниже показатели вертикальной исследовательской активности по сравнению с ЭР были лишь в 4-ую мин наблюдения, т.е. на фоне пониженной освещенности поля.

Исследование изменений поведения животных в норковой камере под влиянием 6-ОДА показало, что степень снижения всех показателей ориентировочно-исследовательской активности достоверно сильнее выражена у ЭТ крыс (рис. 21).

Изменение реактивности к сенсорным раздражителям у всех животных, получавших 6-ОДА, представлены на рис. 22. Установлено, что у ЭР крыс под действием токсина отмечается достоверное снижение ориентации на соматосенсорные, зрительные и обонятельные раздражители, в то время как у ЭТ, напротив, наблюдалось достоверное повышение чувствительности к их действию.

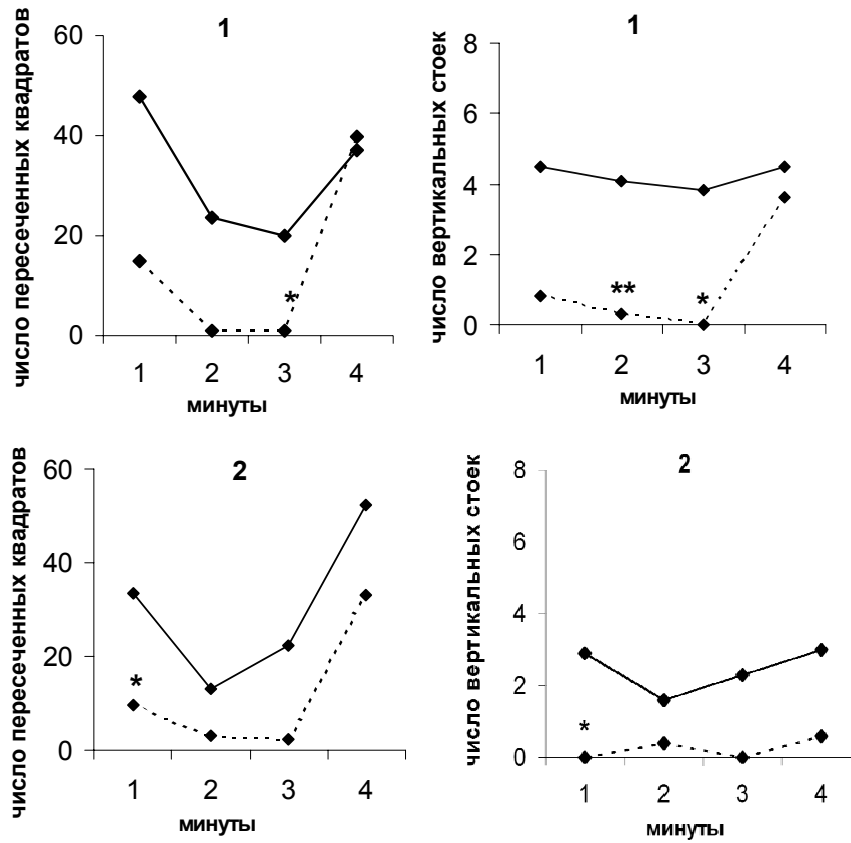


Рис. 20. Особенности поведения ЭР (1) и ЭТ (2) к акустическому стрессу крыс в открытом поле на фоне введения 6-ОДА во фронтальную область неокортекса. Сплошная линия - контрольные животные; пунктирная линия - опытные животные. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

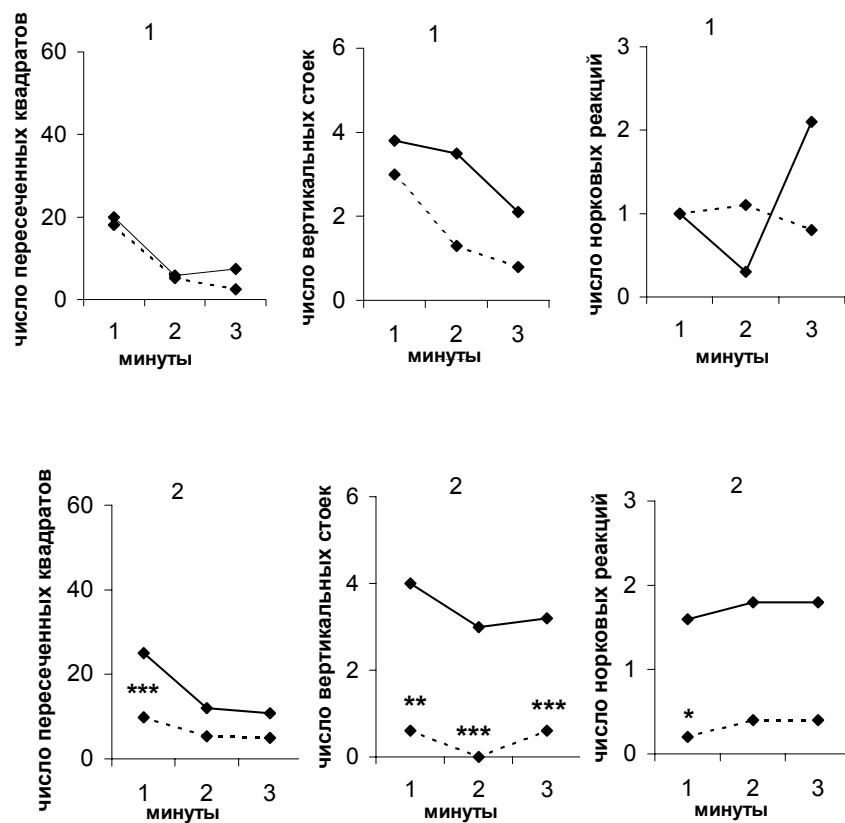


Рис. 21. Особенности поведения ЭР (1) и ЭТ (2) к акустическому стрессу крыс в норковой камере на фоне введения 6-ОДА во фронтальную область неокортекса. Сплошная линия - контрольные животные; пунктирная линия - опытные животные. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

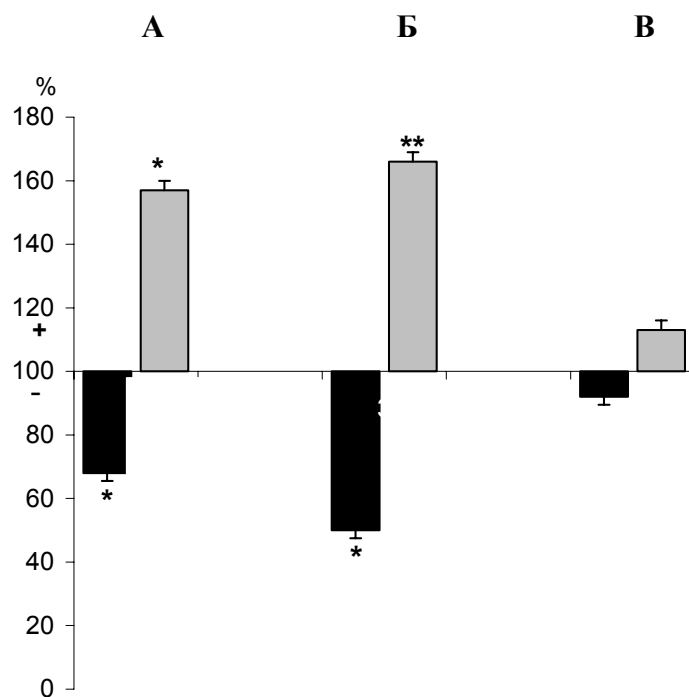


Рис. 22. Изменения реактивности к действию соматосенсорных (А), зрительных (Б) и обонятельных (В) стимулов у ЭР (темные столбики) и ЭТ (светлые столбики) к стрессу крыс на фоне 6-ОДА, введенного во фронтальную область неокортекса, по отношению к контролю, принятому за 100%. По вертикали - величина изменений, %. Достоверность различий данных по отношению к контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Эксперименты показали, что у ЭР крыс введение 6-ОДА в лобную область неокортекса сопровождается ухудшением обучения. Общее время выполнения условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции на всем протяжении обучения у них было больше по сравнению с контрольными животными. У эмоционально толерантных крыс, наоборот, на фоне введения нейротоксина отмечается увеличе-

ние скорости формирования реакции по сравнению с контролем, о чем свидетельствовало сокращение времени выполнения условной реакции (рис. 23).

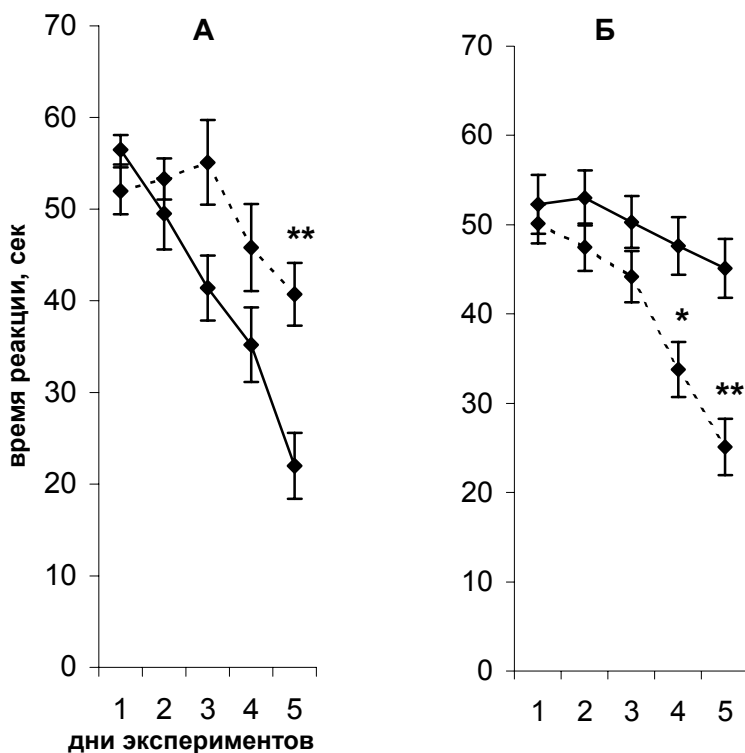


Рис. 23. Динамика изменения общего времени выполнения условной двигательной пицедобывательной реакции у ЭР (А) и ЭТ (Б) к стрессу крыс при введении 6-ОДА во фронтальную область неокортекса. Сплошная линия – контрольные крысы; пунктирная-опытные крысы. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$.

Различие эффектов 6-ОДА отмечено также и на эмоциональном поведении животных в условиях изменения величины в условиях изменения величины пищевой подкрепления (рис. 24). Сравнительный анализ абсолютных значений коэффициентов дискриминации сигналов в условиях увеличения и уменьшения величины

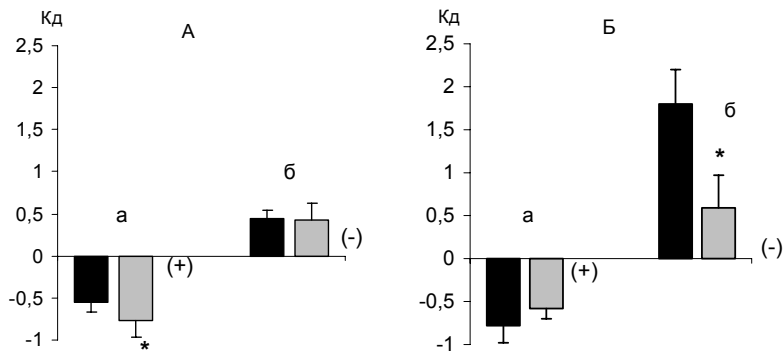


Рис. 24. Перестройка условной двигательной пищедобывательной реакции при увеличении (а) и уменьшении величины (б) пищевого подкрепления у ЭР (А) и ЭТ (Б) к стрессу крыс на фоне введения 6-ОДА во фронтальную область неокортекса. По вертикали - величина коэффициента дискриминации (Кд) (усредненные данные по группам). Темные столбики - контроль; светлые - крысы, получавшие 6-ОДА. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$.

пищевого подкрепления показал, что у животных ЭР к стрессу, на фоне введения 6-ОДА наблюдается усиление дискриминации эмоционально-положительного воздействия, обусловленного увеличением величины пищевого подкрепления, что выражается в достоверном увеличении абсолютного значения коэффициента дискриминации (рис. 24Аа), в то время как способность дискриминировать воздействия в условиях уменьшения величины пищевого подкрепления у контрольной и подопытной групп животных одинакова (рис.24 Аб). В то же время у ЭТ крыс по сравнению с контролем введение 6-ОДА сопровождается резким ослаблением дискриминации эмоционально-отрицательного воздействия, что выражается в достоверном уменьшении значения коэффициента дискриминации (рис. 24Бб).

Таким образом, на фоне локального введения 6-ОДА во фронтальную область неокортекса исследовательская активность в ОП, реактивность к действию сенсорных раздражителей, выработка условнорефлекторной реакции и ее перестройка в условиях эмоционально-положительного и эмоционально-отрицательного воздействия нарушены сильнее у животных ЭР к стрессу, чем у ЭТ. Исследовательское поведение в условиях теста НК достоверно сильнее нарушено под влиянием 6-ОДА у ЭТ к стрессу животных.

Результаты полученных исследований позволили установить неоднозначность влияния 6-ОДА на поведение крыс с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу при нарушении НА-ергической иннервации фронтальной области неокортекса.

В предыдущих исследованиях показано, что биохимические сдвиги в структурах мозга ЭР и ЭТ животных, обусловленные внутрижелудочковым введением 6-ОДА, были различны. При этом более глубокое снижение уровня содержания НА во всех исследуемых структурах мозга - фронтальной области выявлены у ЭР животных. У эмоционально толерантных животных наблюдалось преимущественное снижение уровня содержания ДА в гипоталамусе, коррелировавшее с повышением в нем уровня 5-ОТ. Возможно, что указанное различие связано с тем, что ЭР животные исходно отличались более высоким уровнем содержания НА, а ЭТ - более высоким содержанием ДА. По-видимому, подобные различия в биохимических изменениях уровня содержания различных МА определяют различия в нарушениях поведения у крыс с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу. Глубокое нарушение сложных форм поведения, наблюдаемое у ЭР крыс при введении 6-ОДА во фронтальную область неокортекса, согласуется с результатами исследований других авторов, которые описали подобные нарушения поведения при введении животным диэтилдитиокарбамата, при хронической и острой депривации активности

НА-ергических систем мозга, при разрушении голубого пятна (Громова и др., 1985а,б; Semenova et al., 1987; Семенова, 1992). Во всех этих случаях имело место глубокое понижение уровня содержания НА в исследуемых структурах мозга - фронтальной области неокортекса, гипоталамусе и в каудальном отделе мозгового ствола (Громова и др., 1985а,б; Semenova et al., 1987; Семенова, 1992).

При изучении действия внутрижелудочкового введения 6-ОДА на поведение животных с различной чувствительностью к стрессу также выявлена неоднозначность влияния этого препарата на ЭР и ЭТ животных. Установлено, что нарушения исследовательского поведения в открытом поле и в норковой камере, а также реактивности к стимулам различной модальности и выработки условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции более выражены у ЭР животных по сравнению с ЭТ. При этом более выраженное снижение исследовательской активности в открытом поле коррелировало с замедлением выработки условнорефлекторной реакции на начальных ее этапах. В отличие от этого у ЭТ животных введение 6-ОДА в латеральные желудочки мозга сопровождалось облегчением выработки этой реакции. Эти наблюдения подтверждают результаты настоящего исследования, как и данные о снижении уровня исследовательского поведения и увеличении времени выполнения формируемой реакции у животных при введении 6-ОДА в область неокортекса (Исмайлова и др., 1989). При этом то обстоятельство, что эти данные были получены на животных без учета их эмоциональной устойчивости к стрессу, не противоречит данным, полученным в настоящих исследованиях, поскольку в общей популяции животных ЭТ составляют лишь около 20%. Отмечаемые нарушения поведения у обеих групп животных при разрушении КА-иннервации лобных областей коры, возможно, связаны с изменениями содержания биогенных аминов, тем более известно, что при введении 6-ОДА во фронтальную область неокортекса от-

мечается снижение уровня ДА и НА не только в ней (Oades et al., 1987; Vanderwolf, 1989), но и в подкорковых структурах мозга (Pusock et al., 1979).

В целом, полученные в данном разделе данные о влиянии внутрижелудочкового и локального введения 6-ОДА в кору свидетельствуют о неодинаковом влиянии этих воздействий на разные формы врожденного и приобретенного поведения. Локальное выключение КА иннервации фронтальной области неокортекса позволило более дифференцированно оценить роль баланса активности МА этой области мозга в регуляции поведения животных в зависимости от их индивидуальной устойчивости к стрессу. Результаты биохимического анализа свидетельствуют о том, что различия врожденного баланса активности МА-ергических систем определяют эффективность и направленность этих воздействий.

Полученные результаты имеют принципиальное значение для понимания индивидуальной реактивности в патологии в связи с широким использованием препаратов, вмешивающихся в обмен МА.

ГЛАВА 5.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОНОАМИНОВ И ПЕПТИДОВ В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Для понимания механизмов взаимодействия пептидов с классическими медиаторами большое значение имеет открытие факта их сосуществования в одном и том же нейроне. Такое сосуществование пептида и биогенного МА ранее было обнаружено в определенных эндокринных клетках (Pearse, 1977). Наличие подобного явления в нервной системе заставляет пересмотреть классическое представление Дейла (Dale, 1935) “один нейрон - один медиатор”, так как один нейрон способен продуцировать, хранить и высвобождать больше одного медиатора.

Единое функционирование пептид - МА-ергических систем обеспечивает нормальные межклеточные коммуникации, передающие информацию от регуляторных клеточных элементов для поддержания гомеостаза нейрональной активности (Mc Kelvey et al., 1979). Участвуя в процессах кодирования и декодирования информации, нервная клетка, получающая большое количество сигналов, хранит их в памяти. При этом пептиды не всегда непосредственно участвуют в передаче нервного импульса: они могут облегчать высвобождение другого медиатора и регулировать продолжительность его влияния на постсинаптическую мембрану (Kwamme, 1978). Эти межклеточные коммуникации обеспечиваются благодаря существованию целого ряда аксо-аксональных, дендро-денридных синапсов и сети интернейронов (Zhu et al., 1981). Считается, что благодаря именно такой густой сети контактов обеспечивается тесное и быстрое взаимодействие между пептидергическими и другими ней-

ромедиаторными системами. Установлено, что пептидные гормоны могут модулировать МА передачу разными способами: воздействуя на катаболизм или биосинтез МА в терминалах, изменяя состояние постсинаптического рецептора для МА, посредством влияния на процессы высвобождения и обратного захвата МА, изменяя мембранную проницаемость. Эти эффекты пептидов могут быть, в частности, реализованы посредством пептидных рецепторов, заканчивающихся на МА-ергических элементах (Pickel, 1977). Модулирующее действие пептидов на нейромедиаторные процессы мозга квалифицируют как некое регуляторное действие, которое опосредовано состоянием транзиттерной системы. Оно может не проявляться на фоне оптимального функционирования физиологической или биохимической системы, но может быть выражено при сдвигах функционального состояния этих систем. Поэтому эффект пептидов на уровне целого организма проявляется различными, а подчас противоположными изменениями поведения или регистрируемого физиологического процесса в зависимости от исходного состояния организма. Поэтому считается, что при исследовании пептидов в гораздо большей степени, чем при изучении эффектов обычных психотропных фармакологических средств, необходима детализация исходного состояния животных или экспериментального объекта, а применительно к нейротранзиттерным системам - уровня синтеза, выделения медиатора и состояния пре- и постсинаптических элементов.

В настоящее время имеется много данных, демонстрирующих регулирующее действие нейропептидов на высшие интегративные функции мозга: процессы обучения и памяти, сна, а также участие их в реализации различных поведенческих реакций (Вальдман, Козловская, 1984; Клуша, 1984; Ашмарин и др., 1987; Семенова и др., 1988б; Семенова, 1992; Саферов, 1999). Имея в виду нейромодулирующее действие нейропептидов, с одной стороны, а с другой - то, что подобной полифункциональностью обладают МА, пред-

полагают, что разновидность эффектов пептидов в большой мере связана с их влиянием на МА-ергические процессы (Клуша, 1984). При этом показано, что характер эффекта нейропептидов зависит от исходного эмоционального состояния животных и состояния КА-ергической (Клуша, 1984; Вальдман и др., 1984; Ашмарин и др., 1987; Seredenin et al., 1996) и 5-ОТ-ергической (Семенова и др., 1989; Семенова, 1992; Середенин и др., 1995) систем мозга.

Представление о способности нейропептидов оказывать модулирующее влияние на нейромедиаторные системы мозга и регуляцию поведенческих процессов все больше подтверждается, в связи с чем выявление корреляций между поведенческими и нейрохимическими проявлениями действия нейропептидов является весьма актуальным (Вальдман и др., 1981). Актуальность и важность исследования функции нейропептидов определяется также тем, что их влияние направлено на нормализацию измененного состояния нейрохимического баланса в мозге, приводящего к коррекции поведенческих ответов.

Нейрорегулирующие принципы действия коротких пептидов. Метаболизму нейропептидов в последние годы уделяется большое внимание. При определении их жизненного периода обнаружены - короткое время существования нейропептидов и быстрая их деградация до фрагментов и отдельных аминокислот (Krieger, 1987). Немаловажную роль в адаптивных процессах ЦНС могут играть фрагменты пептидных гормонов, которые участвуют в поддержании МА-ергического баланса в мозге и проявляют характерные для нейропептидов нейромодулирующие и регуляторные эффекты. Период полураспада пептидных регуляторов составляет минуты, в то время как их воздействие на физиологические процессы может выявляться в течение значительно более длительного периода (часы, сутки). Установлено, что одним из объяснений этого различия является предположение о реализации физиологических эффектов пептидов опосредо-

ванно, через МА-ергические механизмы мозга. Имеется также и другое предположение, что, несмотря на короткий (в среднем 2-5 мин) период жизни пептидов, их действие продолжается гораздо дольше (30 мин - 2 ч.). Не исключено, что одной из причин, поддерживающих такую продолжительность эффекта пептида, является образование продуктов его метаболизма (Клуша, 1984).

Исследованиями на поведенческом уровне установлено, что не только эндогенные нейропептиды как таковые, но и ряд коротких фрагментов, образующиеся при энзиматическом расщеплении полипептидов, а также ряд пептидов периферического происхождения (и их фрагменты) и многочисленные синтетические низкомолекулярные пептиды оказывают влияние на МА-ергические процессы мозга (Ашмарин, 1982; Вальдман, Козловская, 1984; Клуша, 1984; Чепурнов, 1985).

В последнее десятилетие интенсивное развитие получило учение о малых пептидах - природных биорегуляторах, способных проникать в клетку, взаимодействовать с клеточными рецепторами. Так, появились данные о нейроактивности малого короткого пептида тафцина, который впервые был выделен в 1972 г. в Тафтском Университете (Бостон) из плазмы крови - из C_H_2 домена тяжелой цепи иммуноглобулинов JgG (Najjar, Nishioka, 1970) и описан как природный стимулятор фагоцитоза и иммуностимулятор (Nishioka et.al., 1972). Установлено, что тетрапептид-тафцин (Thr^{289} (треонин) - Lys^{290} (лизил) - Pro^{291} (пролин) - Arg^{292} (аргинин) образуется при многоступенчатой деградации иммуноглобулинов в периферических системах - селезенке и лейкоцитах (Najjar, Nishioka, 1970). На мембранах лейкоцитов молекула тафцина отщепляется под воздействием специфического фермента лейкокиназы. *In vitro* и *in vivo* тафцин повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, увеличивает миграцию макрофагов и стимулирует их иммуногенную активность.

Природный иммунорегулятор - тафцин представляет значительный интерес как соединение, на базе которого созданы новые синтетические лекарственные препараты широкого спектра действия. Изучено влияние тафцина и некоторых его производных, а именно: L-Leu—L-Lys—L-Pro—L-Arg (T₁); L-Thr—L-Ala—L-Val—L-Arg (T₂); L-Thr—L-Lys—L-Pro—d-Arg (T₃) на ряд показателей обмена веществ коры и лимбических структур головного мозга (гиппокампа, гипоталамуса, амигдалы). Изученные пептиды повышают активность дегидрогеназ белкового и углеводного обмена из цикла Кребса и тем самым увеличивают интенсивность окислительно-восстановительных процессов в нейронах различных структур мозга. Радиоиммунологический метод выявил наличие тафцина в циркулирующей крови, в то же время содержится ли тафцин в мозговой ткани, пока неизвестно. Однако выявлено стимулирующее влияние тафцина и его аналогов на поведенческие, ноцицептивные и глюкорегуляторные реакции (Клуша, 1984), на уровень биогенных аминов мозга (Зиле и др., 1980; Семенова и др., 1989), на функции ЦНС и эмоциональное поведение (Вальдман, Козловская, 1984, Клуша, 1984; Семенова и др., 1989). Показано также, что тафцин усиливает исследовательское поведение животных в открытом поле, оказывает модулирующее влияние на двигательную активность (Вальдман, Козловская, 1984; Каменский и др., 1986; Ашмарин и др., 1987; Семенова, 1992), улучшает процессы обучения и памяти (Семенова и др., 1989; Семенова, 1992), ослабляет реакции страха и тревоги (Андреев и др., 1980). Выявлено, что проявления страха и тревоги ослабевают тем сильнее, чем более выражены они были исходно (Клуша, 1984). Тафцин повышает также устойчивость животных к действию стрессорных факторов, снижает эмоциональную реактивность и облегчает решение экстраполяционных задач на фоне сильного эмоционального стресса (Вальдман и др., 1981; Попова и др., 1996). Рядом исследователей установ-

лено, что под действием тафцина усиливается у животных инициативность, создающая условия для коррекции патологических проявлений ВНД, обусловленной эмоционально-отрицательным состоянием (Вальдман и др., 1982). Действие тафцина проявляется также и в изменении ответов структур мозга на сенсорные посылки и обнаружены особенности его влияния на обменные процессы мозга, в частности, на медиаторный и белковый обмен (Доведова и др., 1986). Более того, в зависимости от характера экспериментальной модели, от исходного типа эмоционально - поведенческой реактивности животного, дозы и времени после введения короткие пептиды проявляли отчетливое психотропное действие, которое могло быть квалифицировано как психоактивирующее, транквилизирующее или антидепрессивное (Вальдман, Козловская, 1984). Психотропное действие тафцина и его аналогов представляет особый интерес, так как этот пептид не является нейропептидом. Для подхода к анализу возможного механизма психотропного действия коротких пептидов было исследовано их взаимодействие с рядом мембранных рецепторов головного мозга. Изучено, что транквилизирующий эффект ряда фармакологических веществ обусловлен их взаимодействием, с так называемыми, бензодиазепиновыми рецепторами, сопряженными с ГАМК-рецептором. Антидепрессивный эффект связан, отчасти, с имипраминовыми рецепторами, отчасти с адаптивными изменениями состояния β -адренорецепторов и серотонин₂ рецепторов. Психоактивирующий эффект в значительной степени опосредован воздействием на НА и ДА-ергические системы (Абдулов, Рожанец, 1982), с преимущественным влиянием на ДА-систему (Козловская и др., 1982; Вальдман, Козловская, 1984; Клуша, 1984). ДА-ергическая система является более чувствительным звеном для взаимодействия с низкомолекулярными пептидами эндогенного происхождения, детерминирующим структурным фактором которых является С-концевая амидная группа. Агонистические и ан-

тагонистические свойства пептидов обусловлены определенным аминокислотным составом. Нейромодуляторное действие природных пептидных гормонов включено в поддержание баланса активации ДА-ергических рецепторов (Зиле и др., 1980). Для проявления психостимулирующего действия тафцина необходимо нормальное функционирование как постсинаптических, так и пресинаптических ДА-ергических рецепторов. К этому выводу пришел И.П.Ашмарин с сотр. (1987, 1996), показавшие проявление возбуждающего действия тафцина как на фоне блокады постсинаптических (галоперидол), так и пресинаптических (апоморфин) рецепторов ДА. Данные о механизме центрального действия тафцина дали возможность исследователям утверждать, что его эффект, по-видимому, связан с ДА медиацией, в частности, с активностью тирозингидроксилазы и обратным захватом нейромедиаторов (Вальдман, Козловская, 1984). При этом регуляторное действие тафцина на метаболизм нейромедиаторов, в первую очередь ДА, по мнению некоторых исследователей, (Доведова, Стоилкович, 1989) опосредован его влиянием на синаптическую передачу, что может привести к перестройкам мультисенсорных систем мозга, а на поведенческом уровне проявиться в широком спектре антипсихотических свойств. Комплексное нейрофизиологическое и цитохимическое исследование на разных видах животных (собаки, кошки, кролики, крысы) показало, что при действии тафцина изменения в показателях биоэлектрической активности структур мозга (конфигурация вызванных потенциалов, возрастание абсолютных значений спектра мощности ЭЭГ) сопоставимы с активацией КА-ергических и подавлением 5-ОТ-ергических процессов, что согласуется с биохимическими данными, выявившими под влиянием тафцина активацию фермента тирозингидроксилазы и активацию метаболизма ДА и НА в ряде структур мозга (Dovedova, Gershtein, 1992; Попова и др., 1996). Однако авторами было показано, что в процессы, модулируемые пептидом, наиболее

вовлечена композиция структур, богатых ДА. Надо отметить, что в исследованиях Семеновой с сотр. (1989) также обнаружено изменение активности ДА-системы мозга под влиянием тафцина (300 мкг/кг). Однако характер изменения уровня 5-ОТ, НА, ДА и их метаболитов позволяет авторам предположить, что эффекты тафцина и его аналога определяются модуляцией не только КА-ергических, но и 5-ОТ-ергических процессов мозга. Показано, что через короткие промежутки времени после введения тафцина содержание биогенных аминов мозга не изменяется (Клуша, 1984; Ашмарин и др., 1987), несмотря на то, что активность ферментов их обмена может изменяться (Вальдман, 1982; Вальдман и др., 1982). Вместе с тем, имеются данные о том, что изменения в содержании биогенных аминов отмечались через довольно значительные промежутки времени после введения пептида (Семенова, 1992). По-видимому, несмотря на малую продолжительность времени жизни коротких пептидов в организме (Krieger, 1987), их введение может вызывать длительные нейрохимические изменения, ответственные за устойчивые или возникающие через значительные промежутки времени после их введения сдвиги в поведении животного.

Большинство исследователей, изучающих эффекты пептидов на поведение, вводят их в желудочки мозга. Однако такой путь не представляет интереса с позиций отбора потенциальных лекарственных веществ. Кроме того, известно, что при введении пептида в желудочки мозга уже через 2-4 мин выявляется его присутствие в крови (Passano et al., 1982). Поэтому многие исследователи оценивали влияние пептидов на поведение и эмоциональную реактивность при их системном (внутрибрюшинно) введении. Обнаружено, что тафцин в широком диапазоне доз (20-300 мкг/кг) вызывает возбуждение животных при введении как в мозг, так и внутрибрюшинно. При внутрибрюшинном введении тафцина в дозах 50-300 мкг/кг отмечается 2-х фазный (вна-

чале - синхронизирующий, затем – десинхронизирующий) характер изменения биоэлектрической активности мозга крыс, более выраженный в случае применения большой дозы тафцина. Наиболее постоянные изменения отмечены в ретикулярной формации, хвостом ядре, меньше изменялась биоэлектрическая активность коры мозга (Лаврецкая и др., 1981). Обнаружена корреляция между поведенческими эффектами пептидов и их влиянием на активность нейронов моллюска. Для некоторых пептидов (группы ТФ) выявлено 2-х фазное влияние на мембрану нейрона: вначале отмечено развитие деполяризации, затем гиперполяризации и уменьшение спайков в нейроне (Лаврецкая и др., 1981). Показана также двухфазность действия тафцина на поведение крыс, которое выявляется при использовании стрессорной модификации "открытое поле". В обеих фазах действия пептида отмечается ослабление поведенческих проявлений, ассоциирующихся в первой фазой с преобладанием при испуге активно-оборонительной реакции, во второй фазе - с возрастанием пассивно-оборонительной реакции. Это позволило сделать вывод о двухфазном действии тафцина на функциональное состояние ЦНС, причем подавление поведенческих реакций может быть косвенно связано с изменениями, вызванными тафцином в иммунной системе организма (Каменский и др., 1982). Эти же исследователи показали также, что тафцин в дозе 300 мкг/кг также вызывал у животных усиление двигательной активности. В "бесстрессорном" помещении они проявляли большую исследовательскую активность, чем контрольные крысы. В стрессорной модификации "открытое поле" эта доза пептида увеличивала груминг, отражающий эмоциональное состояние животного, снижала количество дефекаций и увеличивала количество стоек (Лаврецкая и др., 1981).

Установлено, что короткие пептиды при их периферическом введении способны проходить через гематоэнцефалический барьер и своим длительным влиянием на МА-ер-

гической системы поддерживать поведенческие изменения. Рядом исследователей (Козловская и др., 1982) при сопоставлении действия тафцина на поведение животных с разным уровнем активации КА-ергических систем мозга и динамики активности тирозингидроксилазы показано, что центральное действие тафцина во многом связано с модуляцией КА-ергических процессов в гипоталамусе и стриатуме, что косвенно подтверждает проникновение тафцина в мозг. Более того, исследование распределения ³H-меченого защищенного аналога тафцина при внутрибрюшинном введении выявило быстрое нарастание радиоактивности в крови, достигающее максимума к 15-й минуте. Сопоставление уровня радиоактивности в крови и в разных фракциях головного мозга через 1 час после внутрибрюшинного введения этого аналога тафцина выявляет высокое содержание метки в синаптосомальной фракции P₂ (Вальдман, 1984). Эти данные указывают на проникновение пептида через сосудистый барьер, однако они все же не позволяют дифференцировать - сохраняет ли пептид свою первичную структуру или же фиксируется проникновение в виде отдельной аминокислоты или фрагмента.

Большого внимания заслуживает оценка взаимодействия пептидов с мембранными липидами. Высказывается предположение (Вальдман, 1984), что взаимодействие с мембранными липидами может явиться одним из компонентов модулирующего воздействия коротких пептидов на МА-ергические процессы мозга. Известно, что состояние липидов мембраны определяет активность и чувствительность рецептора к действию сигнального вещества (лиганда), а также эффективность перестройки клеточного метаболизма в ответ на связывание лиганда посредством управления работой мембраносвязанного фермента. Ключевой фермент биосинтеза КА - тирозингидроксилаза является мембраносвязанным ферментом. При внутрибрюшинном введении тафцина изменяется активность этого фермента как в гипо-

таламусе, так и полосатом теле (Вальдман, 1984), что косвенно подтверждает проникновение тафцина в мозг.

Факт о наличии иммуностимулирующего тетрапептида тафцина центрального психостимулирующего действия, связанного с его модулирующим влиянием на МА-ергические медиаторные процессы мозга, открывает возможность получения психорегуляторов пептидной природы. Некоторые аналоги этого ряда имеют перспективу дальнейшего клинического исследования.

На основании вышеизложенного, целью данного раздела работы является проведение анализа механизмов психотропной активности тафцина, а именно, сопоставление влияния его на характер изменения тотального пула биогенных аминов и их метаболитов в мозге и поведение животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу.

Влияние тафцина на поведение и обмен моноаминов мозга животных с различной эмоциональной устойчивостью

Сравнительный анализ поведения животных контрольных и экспериментальных групп выявил разнонаправленные его изменения, развивающиеся под влиянием тафцина ("Сигма", США, в/б, 300 мкг/кг, ежедневно, за 30 мин до опыта) у ЭР и ЭТ к стрессу крыс.

Изменения реактивности к сенсорным раздражителям у животных, получавших тафцин, по сравнению с исходными ее показателями, представлены в табл. 5. У эмоционально толерантных к стрессу животных введение пептида сопровождается повышением реактивности по отношению ко всем видам сенсорной стимуляции - соматосенсорной, зрительной и обонятельной. В отличие от этого реактивность у ЭР животных имеет тенденцию к понижению.

Изменения исследовательской активности крыс в открытом поле под влиянием тафцина носили сходный ха-

рактик. У эмоционально резистентных к стрессу животных отмечалось ослабление исследовательской активности по сравнению с контрольными, выражающееся в достоверном снижении числа пересеченных квадратов и числа вертикальных стоек в течение всего периода тестирования (рис. 25). У крыс, ЭТ к действию стрессового акустического сигнала по сравнению с контролем, отмечено достоверное увеличение числа пересеченных квадратов.

Таблица 5

Изменение реактивности к сенсорным стимулам под влиянием тафцина у крыс с различной эмоциональной устойчивостью

Группы	Реактивность к стимулам		
	соматосенсорным	зрительным	обонятельным
ЭР			
Контроль	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,4
Тафцин	2,3 ± 0,4*	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,4
ЭТ			
Контроль	1,6 ± 0,2 ⁺	0,8 ± 0,3 ⁺⁺	1,6 ± 0,8 ⁺
Тафцин	3,0 ± 0,9**	3,0 ± 1,1**	3,0 ± 0,7*

Примечание: ¹⁾ Достоверность различий данных контрольных групп животных: ⁺ - p < 0,05; ⁺⁺ - p < 0,01; ²⁾ достоверность различий данных между контролем и опытом: * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

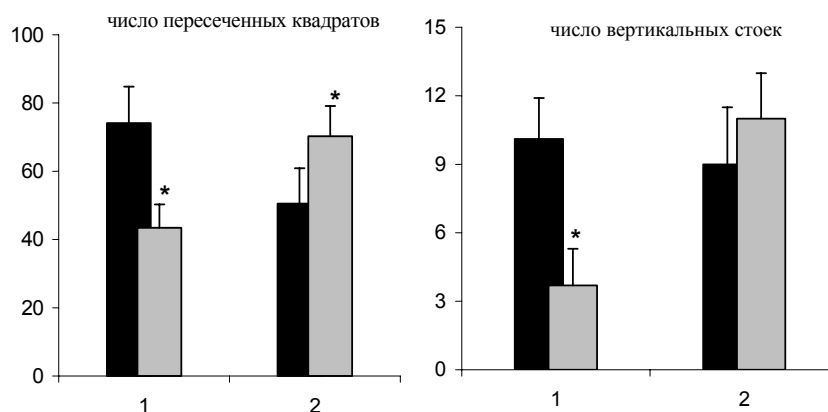


Рис. 25. Особенности поведения ЭР (1) и ЭТ (2) к стрессу крыс в открытом поле на фоне введения тафцина. Темные столбики - контрольные животные, получавшие физиологический раствор; светлые столбики – экспериментальные животные, получавшие тафцин. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$.

Сопоставление показателей поведения у крыс в норковой камере после введения тафцина показало (рис. 26), что у ЭТ к стрессу животных отмечается достоверное увеличение числа норковых реакций в 4,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными крысами, в то время как у ЭР к стрессу крыс отмечается обратная картина.

В опытах с обучением также установлено, что введение тафцина оказывает различное влияние на ЭТ и ЭР животных. Максимальное время выполнения условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции у животных равнялась 120 сек. У эмоционально толерантных крыс наблюдается достоверное облегчение выработки условнорефлекторной реакции, в основном, за счет ускорения побежки в центральном отсеке камеры (рис. 27). ЭР животные, получавшие тафцин, напротив, отставали в скорости выработки

условнорефлекторной реакции от контрольных (рис. 28). Замедление скорости выполнения этой реакции происходит за счет увеличения времени выхода из стартовой камеры и времени прохождения в центральном отсеке.

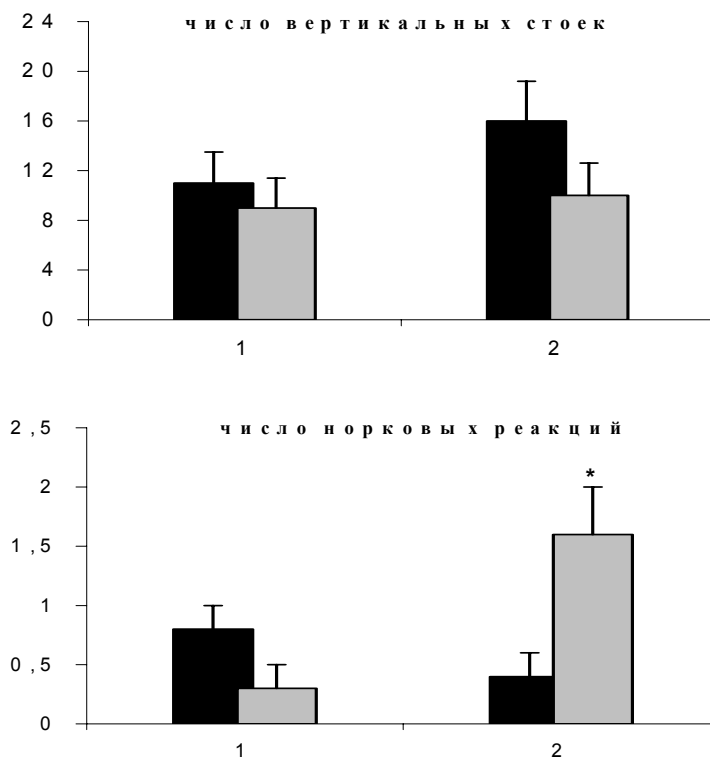


Рис. 26. Особенности поведения ЭР (1) и ЭТ (2) к стрессу крыс в норковой камере на фоне введения тафцина. Темные столбики - контрольные животные, получавшие физиологический раствор; светлые столбики – экспериментальные животные, получавшие тафцин. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$.

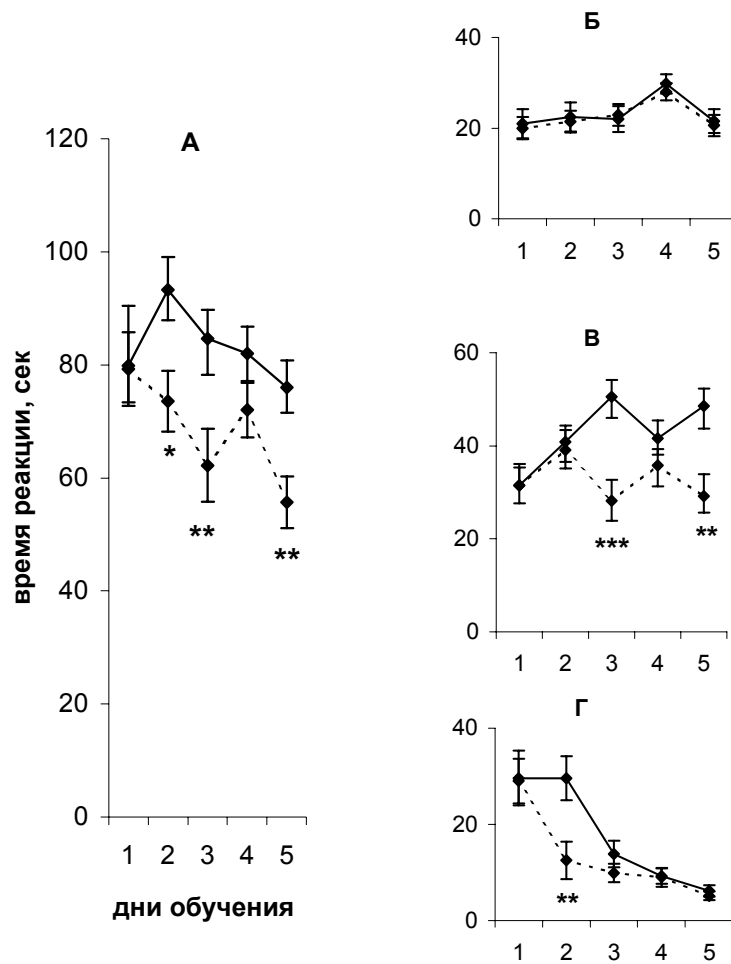


Рис. 27. Динамика изменения общего времени выполнения условной двигательной пищедобывательной реакции (А) и отдельных ее компонентов: времени выхода из стартовой камеры (Б), прохождения центрального отсека (В) и завершения целенаправленной реакции (Г) - у ЭТ к стрессу животных, контрольной (сплошная линия) и экспериментальной (пунктирная) групп при обучении на фоне введения тафци-на. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

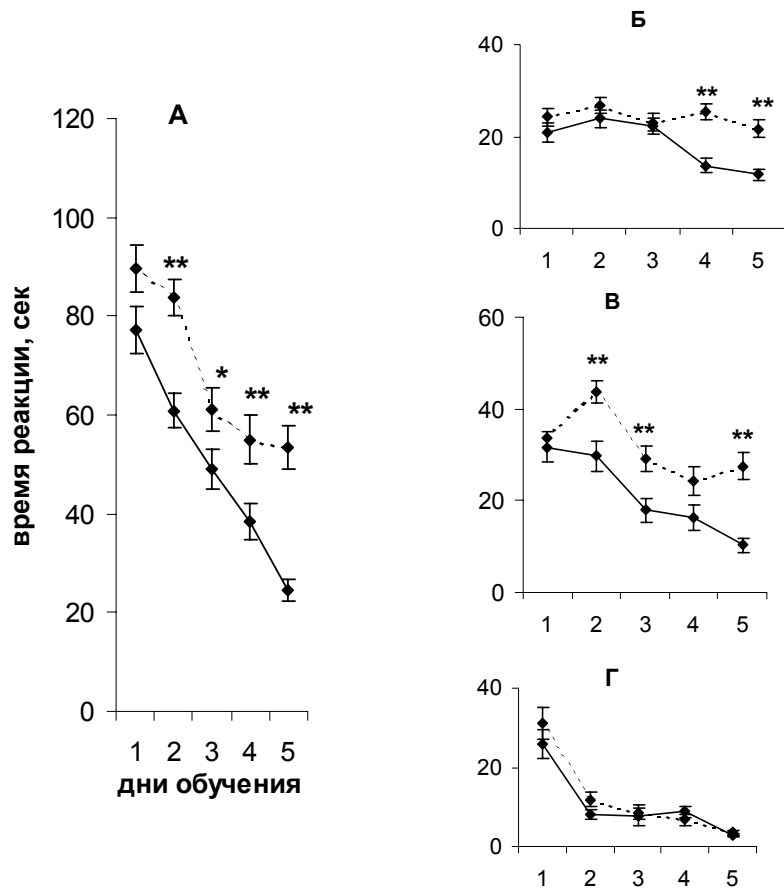


Рис. 28. Динамика изменений общего времени выполнения условной двигательной пищедобывательной реакции (А) и отдельных ее компонентов: времени выхода из стартовой камеры (Б), прохождения центрального отсека (В) и завершения целенаправленной реакции (Г) - у ЭР стрессу животных контрольной (сплошная линия) и экспериментальной (пунктирная) групп при обучении на фоне введения тафцина. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Анализ спектра эмоционально-поведенческих реакций, сопровождающих формирование условнорефлекторной реакции показал (рис. 29Б2, А2), что у ЭТ крыс, получавших тафцин, уже в 1-й день обучения снижается число пассивных выходов из центрального отсека по сравнению с контрольными животными: 43% и 66% соответственно, повышается уровень стартовой готовности. Снижение числа пассивно выполняемых реакций является высокосignificantным и

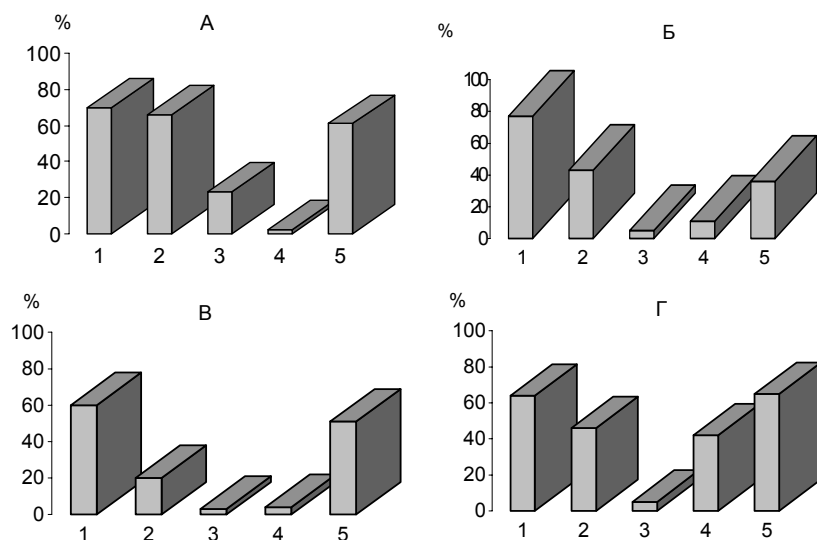


Рис. 29. Спектр эмоционально - поведенческих реакций, сопровождающих условную двигательную пищедобывательную реакцию у ЭТ (верхний ряд) и ЭР (нижний ряд) контрольной (А, В) и экспериментальной (Б, Г) групп животных на фоне введения тафцина. По вертикали - степень выраженности (%) различных компонентов эмоционального поведения: 1 - пассивный выход из стартовой камеры; 2 – пассивное преодоление центрального отсека; 3 - пассивный подход к полке; 4 - голосовые реакции; 5 - реакция страха.

указывает на ослабление реакции страха перед новой обстановкой: 36% и 61% соответственно (рис. 29Б5, А5). У эмо-

ционально резистентных животных под действием пептида отмечается усиление голосовых реакций по сравнению с контрольными: 42% и 4% соответственно (рис. 29Г4, В4), а также повышение числа пассивно выполняемых реакций в центральном отсеке: 46% и 20% соответственно (рис. 29Г2, В2), что обусловлено, вероятно, за счет усиления хаотической ориентировочно-исследовательской активности.

Различия эффектов тафцина отмечены также и при изучении характера перестройки рефлекторной реакции в условиях эмоционально-отрицательного воздействия, обусловленного снижением величины пищевого подкрепления. У эмоционально толерантных к стрессу животных, введение тафцина сопровождалось достоверным улучшением дискриминации эмоционально-отрицательного воздействия, о чем свидетельствует возрастание абсолютной величины коэффициента дискриминации по сравнению с группой контроля (рис. 30). В отличие

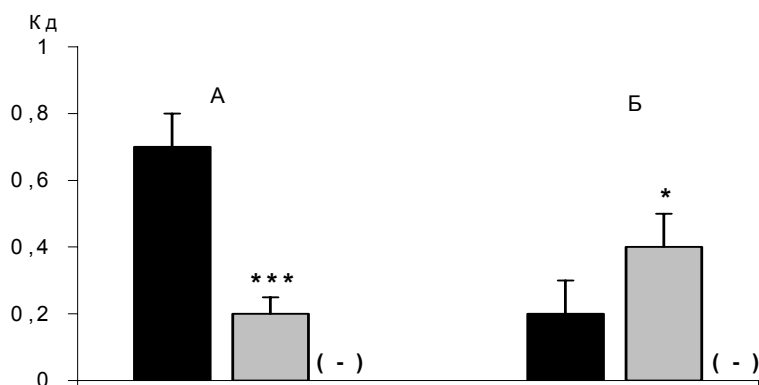


Рис. 30. Перестройка условной двигательной пищедобывательной реакции при уменьшении величины пищевого подкрепления у ЭР (А) и ЭТ (Б) к стрессу крыс на фоне введения тафцина. По вертикали - величина коэффициента дискриминации (Кд) (усредненные данные по группам). Темные столбики - контроль; светлые столбики - экспериментальные крысы, получавшие тафцин. Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$.

от этого у ЭР животных введение пептида сопровождается достоверным ослаблением дискриминации эмоционально-отрицательного воздействия.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что введение тафцина неодинаково влияет на обучение, исследовательское и эмоциональное поведение животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессорным воздействиям.

Биохимический анализ содержания НА, ДА, 5-ОТ и 5-ОИУК у ЭР и ЭТ крыс, подтвердив различия в исходном соотношении уровней активности у них МА-ергических систем мозга (табл.6.), выявил также различия в характере изменения этих показателей под влиянием тафцина. На фоне его введения ЭТ животным уровень НА в гипоталамусе возрастает на 290% ($p < 0,01$), в то время как уровень ДА ($p < 0,05$), 5-ОТ и 5-ОИУК ($p < 0,05$) понижается на 90, 60 и 72% соответственно (рис. 31). При этом характер соотношения МА в гипоталамусе ЭТ животных, получавших тафцин в течение 15 дней, приближается к таковому у ЭР. В отличие от этого в гипоталамусе у ЭР животных, получавших тафцин, отмечается достоверное понижение уровня НА ($p < 0,05$), а также достоверное повышение ДА ($p < 0,01$) и 5-ГТ ($p < 0,01$).

Таблица 6

Содержание биогенных аминов (нг/г) в гипоталамусе крыс с различной эмоциональной устойчивостью

Группы животных	НА	ДА	5-ОТ	5-ОИУК
ЭР	509±62	352±59	232±61	504±125
ЭТ	422±49*	770±176*	372±80*	582±75

Примечание: Достоверность различий данных между группами: * - $p < 0,05$.

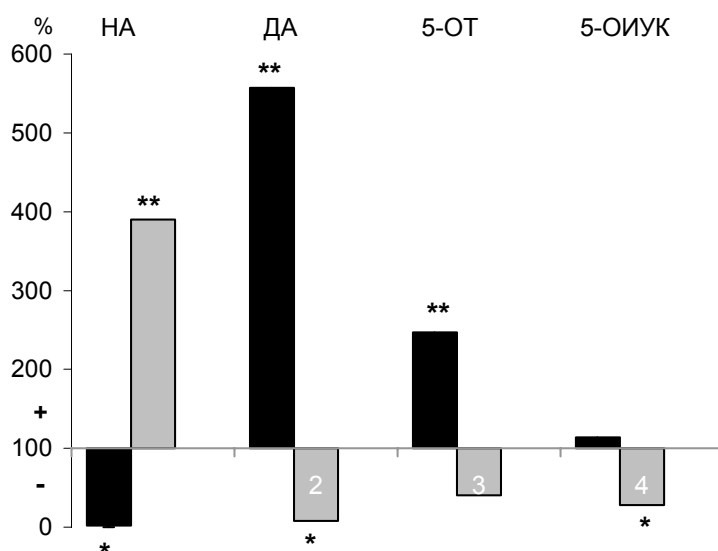


Рис. 31. Влияние тафцина на содержание НА, ДА, 5-ОТ и 5-ОИУК в гипоталамусе крыс с различной эмоциональной устойчивостью. За 100% принят уровень содержания моноаминов в гипоталамусе контрольных животных. Темные столбики - ЭР к стрессу крысы; светлые - ЭТ крысы. Достоверность различий данных по отношению к контролю: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что имеются существенные различия в характере влияния тафцина на поведение и уровень содержания НА в гипоталамусе крыс с различной эмоциональной устойчивостью к стрессорному воздействию. Эти факты имеют принципиальное значение для понимания индивидуальной реактивности в связи с широким использованием лекарственных метаболитических средств, вмешивающихся в обмен МА.

Полученные данные свидетельствуют о том, позитивный эффект тафцина наиболее значимо проявляется у ЭТ к действию стресс-стимулов животных. У них по сравнению с

контрольной группой животных достоверно улучшается реактивность к действию сенсорных раздражителей разной модальности, исследовательская активность в открытом поле, облегчается выработка условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции и ее перестройка в условиях эмоционально-отрицательного воздействия, обусловленного уменьшением величины пищевого подкрепления. При этом более выраженное повышение исследовательской активности у ЭТ животных коррелирует с ускорением выработки условной реакции на начальных ее этапах. В отличие от этого, введение тафцина ЭР животным сопровождается снижением реактивности к сенсорным стимулам, понижением уровня исследовательского поведения в открытом поле и нарушением процесса обучения. Ряд исследователей, используя в своих экспериментах синтетический аналог тафцина - гептапептид, обладающий антистрессовым действием и оптимизирующий процессы обучения и памяти (Семенова и др., 1988; Иноземцев и др., 1990; Петухова, Козловская, 1991), установили зависимость характера антидепрессивного действия этого пептида от типа эмоционально-поведенческой реактивности животных (Вальдман, Козловская, 1984; Середенин и др., 1995, 1998). Ими показано, что антистрессовое действие гептапептида проявляется только у животных с наследственно "пассивным" типом эмоционально-стрессовой реакции, ассоциируемой по ряду этологических и биохимических показателей с высоким уровнем тревоги-страха (freezing-реакции) (Бледнов и др., 1985). В тесте "открытое поле" антидепрессивный эффект гептапептида проявлялся инверсией "пассивной" формы эмоционального реагирования на стресс и появлением ориентировочно-исследовательской формы поведения, выражающейся в увеличении числа горизонтальных перемещений как в периферическом, так и в центральных областях открытого поля, а также возрастанием числа вертикальных стоек, что свидетельствует о снижении стресс-индуцируемой тревоги-страха. С другой сто-

роны, у животных с “активным” фенотипом эмоционально-стрессовой реакции гептапептид оказывает седативный эффект (Середенин и др., 1998). Наличие анксиолитических свойств и позитивного влияния на когнитивные функции показано и у препарата Селанка, синтетического гептапептида оригинальной природы, включающего тетрапептид Thr-Lys-Pro-Arg и 3 природные левовращающие аминокислоты Pro-Gly-Pro (цит. по Semenova, 2006). Установлено позитивное влияние Селанка на психофизиологическое состояние в виде улучшения параметров внимания, целенаправленной деятельности, увеличения скорости выполнения сенсорных реакций (Teleshova et al., 2006).

На основании вышеизложенного, предполагается, что наблюдаемое улучшение различных компонентов поведения под действием тафцина у ЭТ к стрессу крыс, обусловлено анксиолитическим действием пептида, сопровождающимся “активацией” поведения, в то время как у ЭР к стрессу крыс тафцин, напротив, оказывает седативный эффект на изучаемые процессы.

Показательно, что и биохимические сдвиги в структурах мозга ЭР и ЭТ животных, обусловленные введением тафцина, были различными. При этом у НУ животных под влиянием пептида наблюдалось значительное повышение уровня НА и снижение 5-ОТ и его метаболита 5-ОИУК в гипоталамусе. По-видимому, именно этим можно объяснить более выраженное повышение уровня внимания и исследовательской активности у этой группы животных. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о повышении аналогичных показателей поведения в условиях направленных вмешательств в активность НА-ергической системы, приводящих к ее усилению. Это можно было наблюдать при введении диоксифенилаланина или при трансплантации в неокортекс эмбриональной ткани голубого пятна животным с хронической депривацией активности КА-ергических систем, обусловленной неонатальным введением 6-ОДА

(Gromova, 1988; Семенова, 1992). Имеются биохимические данные, показавшие, что психостимулирующее действие, обнаруженное у тафцина, коррелирует с повышением активности КА-ергических систем мозга (Вальдман, 1982; Каменский и др., 1982), что согласуется с мнением исследователей, выявившие наличие у коротких пептидов регуляторного влияния на КА-ергические процессы (Ашмарин, 1982; Клуша, 1984). Различие нейрохимических эффектов отмечено у синтетически производного эндогенного тетрапептида тафцина Селанка с возможным влиянием его на МА-ергические системы мозга у животных с различной реакцией на стресс. На уровне анксиолитической дозы препарата наблюдается достоверное снижение содержания 5-ОТ и его метаболита 5-ОИУК в гиппокампе у мышей BALB/C с генетически обусловленной реакцией страха, тогда как у животных C57/Bl, активность которых не изменяется в условиях стресса, эти показатели не изменялись (Narkevich et al., 2006).

Данные о нормализующем действии тафцина на поведение ЭТ животных представляют большой интерес, поскольку установлено, что именно ЭТ крысы характеризуются более выраженной алкогольной мотивацией и повышенным потреблением алкоголя в условиях свободного выбора (Громова и др., 1985в; Gromova, 1988). Обращает на себя внимание тот факт, что повышение уровня НА в гипоталамусе у ЭТ животных сопровождается уменьшением уровня 5-ОТ и его метаболита. Это подтверждают наблюдения ряда авторов о взаимодействии НА- и 5-ОТ-ергических систем (Pujol et al., 1973; Гецова, Орлова, 1982) и согласуется с представлением о реципрокности их взаимоотношений (Семенова, 1992, 1997).

Е.А.Доведовой и М.Стоилкович (1989) показано влияние тафцина на метаболизм биогенных аминов при моделировании гипо- и гиперфункции МА-ергической медаторной системы. При этом, предполагается, что тафцин может быть

рекомендован в качестве лекарственного средства при патологических состояниях, в том числе и интоксикациях, сопровождающихся развитием острого синдрома гипер- или гипofункции DA-ергической системы мозга (Доведова, Стоилкович, 1989). Более того, показано разностороннее участие коротких пептидов в ответных реакциях на стресс, шок и др., что указывает на универсальные принципы действия этих веществ и позволяет считать их природными корректорами функционирования мозга (Доведова, Стоилкович, 1989), направленность действия которых зависит от исходного уровня реактивности организма. Таким образом, низкомолекулярные пептиды обладают выраженным эмоциотропным действием на поведение, при этом трансформируя исходный спектр эмоциональной реактивности в зависимости от типологических особенностей ВНД животных.

Полученные данные указывают на перспективность использования тафцина для коррекции нарушений, отмечаемых при патологии детского возраста - задержек психического развития и у животных с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции и с высоким уровнем тревоги-страха.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЖИВОТНЫХ К ДЕЙСТВИЮ АУДИОГЕННОГО РАЗДРАЖИТЕЛЯ

Открытие свойств оксида азота (nitric oxide, NO), как полифункционального физиологического регулятора, явилось одним из значительных достижений биологии последнего десятилетия (Moncada et al., 1991; Bredt, Snyder, 1994).

Оксид азота - это реактивный свободный радикальный газ действует как диффузная внутриклеточная регулирующая молекула, играющая важную роль в межклеточном посредничестве, являясь при этом важным внутриклеточным мессенджером. Необычность оксид азота как биологического мессенджера определяется его физико-химическими свойствами высоколабильного, короткоживущего, реактивного свободного радикала (Dawson, Snyder, 1994).

Исследованиями последних лет показано, что оксид азота играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов в организме, в том числе в ЦНС и обладает защитными свойствами при стрессорных воздействиях (Малышев, Манухина, 1998). Показана вовлеченность оксид азота (при использовании ряда предшественников и ингибиторов NO-синтазы) в процессы регуляции условнорефлекторного поведения (Reddy, Kulkarni, 1998), выработки и сохранения следов памяти (Yamada et al., 1995; Reddy, Kulkarni, 1998; Zou et al., 1998; Plech et al., 2003), а также участие его в регуляции локомоторной активности (Maren, 1998). Показана также вовлеченность оксид азота в механизмы синаптической пластичности, включая долговременную потенциацию в гиппокампе (Bannerman et al., 1994), регуляцию пресинаптического высвобождения нейротрансмиттеров (Moncada et al., 1991; Dawson, Dawson, 1996), а

также в регуляцию толерантности к этанолу (Khama et al., 1993), антисептического эффекта морфина (Rauhala et al., 1994) и поведенческой сенситизации кокаина (Pudiak, Bozarth, 1993). В условиях патологии оксид азота выступает как патогенетический регуляторный фактор при модельных состояниях, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, ишемией, мозговым инсультом, эпилепсией и другими судорожными расстройствами (Dawson, Snyder, 1994; Mulsch et al, 1994).

В литературе обосновано представление о системе оксида азота - универсального медиатора и регулятора физиологических функций организма - как о новой стресс-лимитирующей системе (Манухина, Малышев, 2000, 2005). При этом установлено, что NO-система отвечает 5 основным критериям стресс-лимитирующей системы: 1) способность оксид азота активироваться под действием стресса; 2) способность ограничивать выброс и (или) продукцию стресс-гормонов; 3) способность оксид азота ограничивать стрессорные нарушения и повреждения; 4) способность экзогенных метаболитов данной системы повышать, а ингибиторов - снижать устойчивость организма к стрессу, а также адаптивные возможности организма; 5) способность активироваться в процессе адаптации к повторным воздействиям факторов среды.

Метаболиты стресс-лимитирующих систем и их синтетические аналоги широко применяются в эксперименте и клинике для предупреждения и ограничения стрессорных повреждений (Меерсон, 1993).

При изучении влияния различных стрессоров на синтез оксид азота обнаруживали как его увеличение (Kishimoto et al., 1996), так и снижение (Persoons et al., 1995). Снижение продукции оксид азота чаще происходит при длительных или тяжелых стрессах и соответствует стадии истощения при чрезмерной стресс-реакции. Увеличение же продукции оксид азота обычно выявляется при действии кратковремен-

ных или умеренно интенсивных стрессов и, по-видимому, соответствует стадии мобилизации при адекватной стресс-реакции. При этом увеличение продукции оксид азота при стрессе происходит как в головном мозгу, так и в периферических органах за счет активации уже имеющегося фермента NO-синтазы (NOS) и (или) увеличения этого ферментного белка *de novo*. Так, иммобилизационный стресс активирует NOS и усиливает экспрессию ее гена в главных органах, ответственных за стресс-реакцию - гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках (Kishimoto et al., 1996). В паравентрикулярном ядре гипоталамуса крыс уже через 30 мин после острого стресса, вызванного принудительным плаванием, гистохимически обнаруживается увеличение числа нейронов с NO-синтазной активностью (Sander et al., 1995). Известно также, что оксид азота эффективно модулирует секрецию основных стресс-гормонов как на центральном, так и периферическом уровнях, ограничивая интенсивность стресс-реакции. Более того, в головном мозгу оксид азота предупреждает избыточную секрецию основных гипофизарных стресс-гормонов, таких как пролактин, гормон роста (Brann et al., 1997) и вазопрессин (Kostoglou-Athanassiou et al., 1998).

В литературе показано, что генетически различные линии крыс Вистар и Август характеризуются разным врожденным уровнем продукции оксид азота: у крыс линии Август уровень продукции оксид азота в организме выше, чем у крыс линии Вистар (Пшенникова и др., 2000, 2003). Исходно повышенная продукция оксид азота может, с одной стороны, обеспечивать крысам линии Август более эффективную защиту от стрессорной язвы желудка, в патогенезе которой важную роль играет дефицит оксид азота (Whittle et al., 1990), с другой,- усиливать падение артериального давления и делать его необратимым при таких NO-стимулирующих воздействиях, как тепловой шок (Манухина и др., 1996). Оксид азота, выполняющий многочисленные функции в различных тканях, привлекает внимание нейрофизио-

логов в связи с многочисленными данными о его возможной роли как нейромедиатора, нейромодулятора или вторичного посредника в разных отделах нервной системы. Долгое время считалось, что функции мозга обеспечиваются двумя типами нейротрансмиттеров - возбуждающим и тормозным. В настоящее время известно значительно большее их число, в том числе биогенные амины, аминокислоты, нейропептиды. Оксид азота принято считать первым представителем нового семейства необычных регуляторных молекул со свойствами нейротрансмиттера (Bredt, Snyder, 1994).

Нейромедиаторная функция оксид азота реализуется следующим путем: оксид азота синтезируется в ответ на физиологическую потребность ферментом NOS из его метаболитического предшественника аминокислоты L-аргинина при участии Ca^{2+} -кальмодулинзависимой NOS (Dawson, Snyder, 1994). Тем самым управление синтезом оксид азота является ключевым звеном в регуляции функциональной активности самого мессенджера. Способность оксид азота вызывать биологический эффект определяется его малой величиной, высокой реактивностью и способностью к диффузии в тканях, в том числе в нервной системе, что послужило основанием назвать оксид азота ретроградным мессенджером (Dawson, Snyder, 1994). Описано несколько изоформ NOS: конститутивная, постоянно присутствующая в нервных и эндотелиальных клетках (cNOS) и индуцибельная (iNOS), локализованная в макрофагах, клетках эндотелия и гладких мышцах. По преимущественной локализации в тканях выделяют нейрональную (nNOS), эндотелиальную (eNOS) и макрофагальную NOS (macNOS). Первые две являются преимущественно конститутивными, последняя функционирует как индуцибельная форма NOS (Bredt, Snyder, 1994).

Ввиду нестабильности и высокой диффузионной способности оксид азота в противоположность обычным нейротрансмиттерам не может резервироваться, высвобождаться или подвергаться обратному захвату пресинаптическими

окончаниями их синаптической щели при участии известных регуляторных механизмов. Короткая продолжительность жизни оксид азота, исчисляемая несколькими секундами, до недавнего времени не позволяла определить это вещество количественными методами и, в частности, изучить локализацию нейронов, продуцирующих оксид азота в мозге млекопитающих. В связи с этим, внимание исследователей привлекла к себе nNOS. Ряд исследователей считают невозможным получить очищенную NOS, поскольку фермент по мере очистки быстро теряет свою активность. Получить очищенный фермент из мозга (nNOS) удалось после того, как была установлена его кальмодулинзависимость (Bredt, Snyder, 1994). Местами ее локализации являются глутаматергические гранулярные клетки и ГАМК-ергические корзинчатые клетки мозжечка, нейроны коры мозга, в которых nNOS оказалась сококализована с соматостатином, нейропептидом Υ или ГАМК. В коре мозга и в полосатом теле нейроны, содержащие nNOS, составляют 1-2 % от общей популяции нервных клеток. Пирамидные клетки в области CA₁ гиппокампа практически не содержат nNOS, однако здесь, а также в области CA₃, как и в гранулярных клетках зубчатой извилины, обнаружена значительная концентрация eNOS (Dinerman et al., 1994). Структура NOS указывает на существование целого ряда регуляторных механизмов. Известно большое количество ингибиторов NOS, первыми из которых явились N-замещенные L-аргинина, то есть структурные аналоги природного субстрата фермента. Из них наибольшую известность получили нитро- и алкилпроизводные L-аргинина. В присутствии избытка аргинина ингибиторное действие уменьшается, что говорит в пользу конкурентного механизма ингибирования, связанного с воздействием на активный центр фермента. Отдельные изоформы NOS проявляют неодинаковую чувствительность к ингибиторам: N-нитро-L-аргинин является известным ингибитором нейронального и эндотелиального ферментов с

величиной константы ингибирования - $K=200-500\text{нМ}$. Предполагается, что клинически интересными могут оказаться именно ингибиторы с высокой специфичностью по отношению к отдельным изоформам NOS.

В организме животных и человека оксид азота образуется в нервных клетках при опосредуемом нейромодуляторами входе кальция. В частности, в мозге активация N-метил-D-аспартата - подтипа глутаматных рецепторов, широко представленных в различных отделах мозга запускает усиленный вход ионов Ca^{2+} в клетку, который, связываясь с кальмодулином, активирует NOS.

Таким образом, важную роль в регуляции NOS играют Ca^{2+} и кальмодулин (Раевский, 1997). Следующим этапом является взаимодействие оксид азота с гуанилатциклазой (Dawson et al., 1991). В опытах *in vivo* локальное введение N-метил-D-аспартата в гиппокамп крысы вызывает гибель нейронов, показав эффект глутаматной нейротоксичности (Moncada et al., 1991). После того, как было показано, что гранулярные клетки мозжечка в ответ на воздействие агонистами глутаматных рецепторов *in vitro* способны продуцировать оксид азота, последний стал рассматриваться как нейрональный мессенджер (Garthwaite et al., 1988). Известно, что повышенная аудиогенная чувствительность сопровождается увеличением концентрации возбуждающих нейромедиаторов (Ito, 1994). В частности, глутамат играет роль в инициации и распространении судорог (Meldrum, 1994). Данные о функциональной связи генерации оксид азота в мозге с активацией глутаматергической нейротрансмиссии (Garthwaite et al., 1988) стимулировали исследования по изучению роли оксид азота в патофизиологических механизмах судорожных состояний (Dawson et al., 1991; Mulsch et al., 1994). Имеются сообщения об участии оксид азота в развитии эпилептиформных судорог (Dawson et al., 1991), в частности, показано, что судорожный эффект агониста глутаматных рецепторов каиново́й кислоты сопровождается увеличе-

нием содержания оксид азота в мозге (Mulsch et al., 1994). Однако следует отметить, что имеющиеся данные о роли оксида азота в патогенезе судорожных расстройств противоречивы: одни авторы считают оксид азота проконвульсантом (Башкатова и др., 2001), другие приписывают оксид азоту антиконвульсивное действие (Mulsch, 1994; Marangoz, 1996). Предполагается, что оксид азота, действуя как ретроградный мессенджер, запускает цепь реакций, ведущих к ограничению распространения судорожной активности, и, таким образом, может рассматриваться как эндогенный антиконвульсант (Theard et al., 1995). Показано, что ингибирование NO-синтазы ведет к усилению судорог разной природы (Buisson et al., 1993). Имеются также данные об отсутствии прямой зависимости между характером судорог (тонический или клонический тип припадка) и степенью повышения содержания оксида азота в мозге (Раевский, 1997).

Вместе с тем известно, что оксид азота является нейротрансмиттером (Vincent, 1994), стимулирующим реализацию таких медиаторов, как норадреналин (Montague et al, 1994), дофамин (Zhu, Luo, 1992). Оксид азота вовлекается в регуляцию метаболизма 5-ОТ (Yamada et al., 1995), участвует в его медиации (Kadawaki et al., 1996) и модулирует центральную 5-ОТ-ергическую систему (Squadrito et al., 1994).

В работах, исследующих роль оксида азота в генезе и регуляции судорожных состояний, используются косвенные приемы, такие как применение метаболических предшественников (L-аргинин) или доноров NO (нитропруссид натрия и др.), а также ингибиторов NOS.

Влияние предшественников и ингибитора синтеза оксида азота на устойчивость животных к действию акустического стрессового раздражителя

Представляло большой интерес изучить как сказывается присутствие избытка предшественника оксид азота – амина-

кислоты L-аргинина и блокада синтеза оксида азота, создаваемая специфическим ингибитором NOS, таким как производное нитро-L-аргинина - N-нитро-L-аргинин (L-NAME) на чувствительность животных к действию акустического стрессового раздражителя. Показателем чувствительности в наших экспериментах служила интенсивность проявления у крыс судорожного припадка. Чувствительные к акустическому стрессу животные характеризуются дисбалансом активности MA-ергических систем. Известно, что оксид азота вовлекается в регуляцию метаболизма НА, ДА, 5-ОТ (Yan et al., 1998), дефицит содержания которых лежит в основе генеза многих видов судорожной активности (Ермакова и др., 2000). Аудиогенная судорожная активность у крыс используется исследователями как модель для анализа физиологических и биохимических механизмов эпилепсии и поиска способов профилактики и лечения этой болезни (Крушинский, 1960; Семиохина и др., 1993; Батуев и др., 1997; Кузнецова, 1998).

Тестирование стадий судорожных припадков проводили путем повторного трехкратного воздействия звуком (электрический звонок-90-120дб). Длительность звукового сигнала составляла 2 мин. При явном развитии эпилептиподобного припадка звук немедленно выключали, чтобы предотвратить смертность животного и развитие больших субдуральных кровоизлияний (Меерсон, Мамалыга, 1994). Проводили регистрацию латентного периода начала всех стадий судорожного припадка (1-сильное моторное возбуждение, безудержно-манежный бег, прыжки; 2-клонические судороги в позе “на животе”; 3-клонико-тонические судороги с падением животного на бок; 4-тонические судороги всей мускулатуры) (Laird, Jobe, 1987) (рис. 32). Регистрацию стадий аудиогенных судорог использовали для отбора однотипных групп из общей популяции крыс с сохранением у них всех фаз припадка. В наших экспериментах вторая, третья и четвертая стадии припадка представлялись обоб-

щенно в виде признака - “клинико-тонические судороги”. В эксперимент были отобраны крысы с ярко выраженными показателями манежного бега, переходящий в клонико-тонические судороги. У всех крыс определяли сохранность фаз судорожного припадка, а также латентный период первого судорожного вздрагивания.

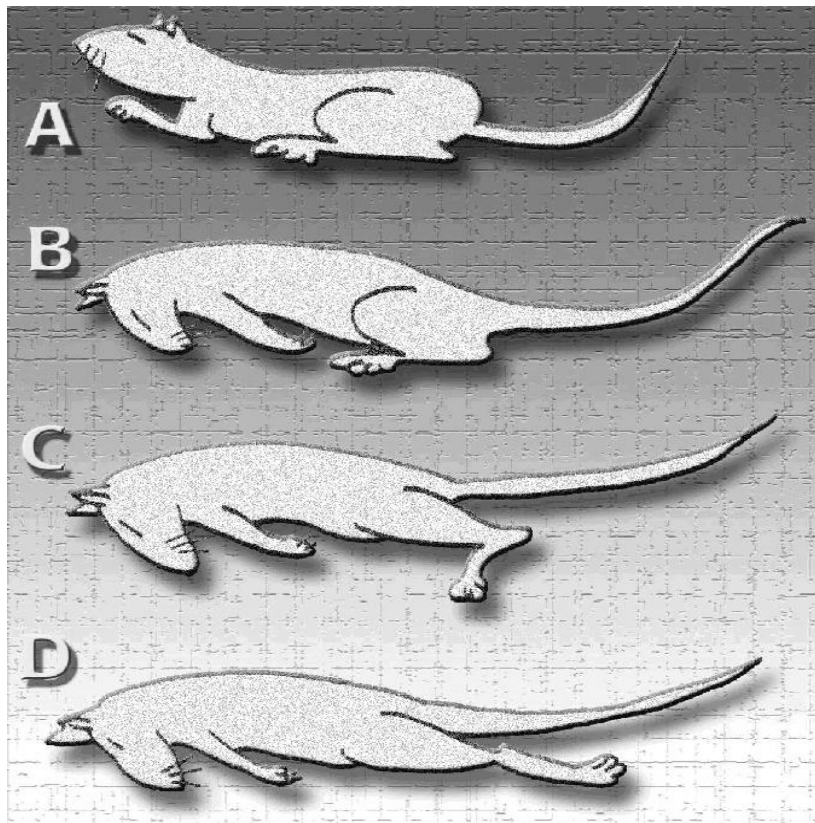


Рис. 32. Конвульсивные стадии судорожного припадка: А-сильное моторное возбуждение, сгибание передних и задних ног; В-клонические судороги в позе “на животе”; С-клонико-тонические судороги с падением животного на бок; D-тонические судороги всей мускулатуры.

Животным подопытных групп внутрибрюшинно вводили аминокислоту L-аргинин (1500 мг/кг)-более потенциальный предшественник оксид азота, аминокислоту D-аргинин (1500 мг/кг)-менее потенциальный предшественник оксид азота, а также специфический ингибитор синтеза NOS – метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (L-NAME) (60мг/кг). Контрольным крысам вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Каждая группа подвергалась тестированию на наличие судорожных реакций через час после введения физиологического раствора и соответствующих веществ.

Эксперименты показали, если у контрольных крыс в 100% случаях отмечались приступы манежного бега, как один из признаков судорожного припадка, переходящие в 70% случаях в клонико-тонические судороги (рис.33), то через час после интраперитонеального введения предшественника оксид азота - аминокислоты L-аргинина картина судорожного состояния резко изменилась. При этом у опытных крыс в ответ на стрессовый акустический раздражитель только в 60% случаях отмечались приступы манежного бега ($p < 0,05$), переходящие лишь в 10% случаях в клонико-тонические судороги ($p < 0,05$), в то время как в 40% случаях у подопытных крыс склонность к судорожным припадкам не сохранялась. Тем не менее, введение менее потенциального предшественника оксида азота - D-аргинина не сопровождалось изменением характера проявления аудиогенного судорожного припадка. Более того, влияние L-аргинина отчетливо проявлялось и в виде достоверного увеличения латентного периода двигательного возбуждения и первого судорожного вздрагивания по сравнению с контрольной группой животных (91,3 сек и 46,6 сек соответственно) ($p < 0,05$) (рис.34). Через час после внутрибрюшинного введения специфичес-

кого ингибитора синтеза NOS - L-NAME, латентные периоды начала двигательного возбуждения и судорожного припадка были короче у крыс экспериментальной группы (36,4 сек), в то время как степень сохранности всех признаков судорожного припадка у животных экспериментальных групп не отличалась от контроля (рис.33).

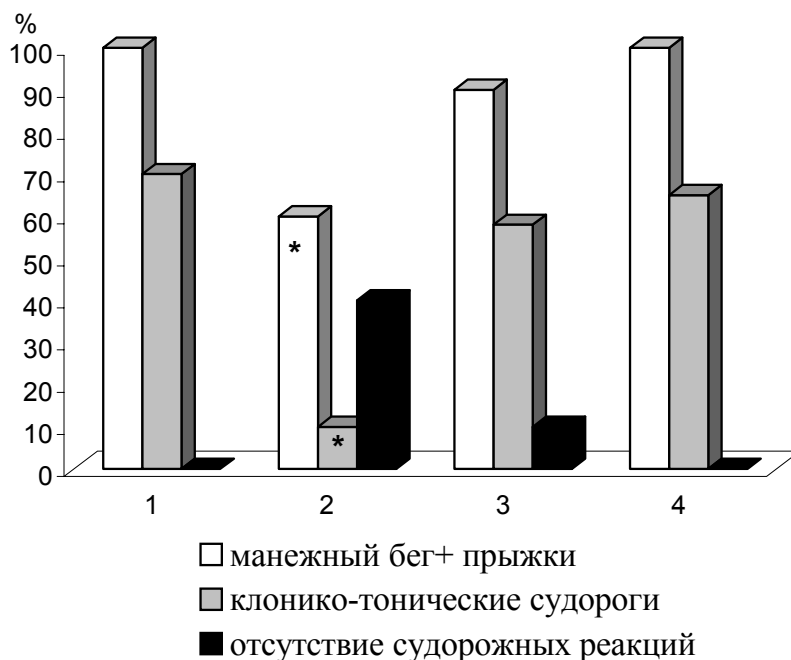


Рис. 33. Сохранность фаз судорожного припадка (%) под влиянием физиологического раствора (1), L-аргинина (2), D-аргинина (3), L-NAME (4). Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,01$.

Таким образом, результаты экспериментов показали, что у крыс с высокой чувствительностью к акустическому стрессу присутствие избытка L-аргинина снижало склонность к судорожным припадкам, что указывает на антиконвульсивное

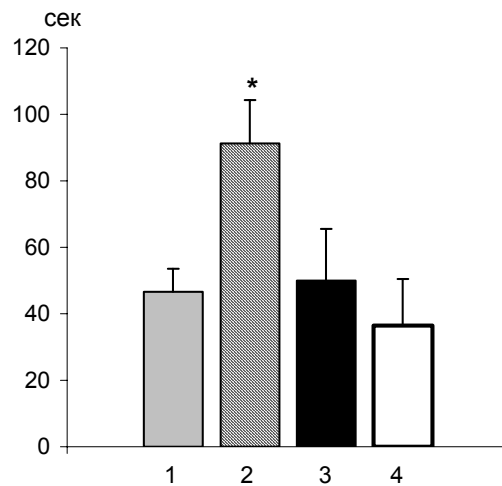


Рис. 34. Латентный период первого судорожного вздрагивания (сек) под влиянием физиологического раствора (1), L-аргинина (2), D-аргинина (3), L-NAME (4). Достоверность различий данных между контролем и опытом: * - $p < 0,05$.

действие L-аргинина, как предшественника NO. Известно, что L-аргинин в зависимости от дозы (500-5000 мг/кг) приводит к снижению чувствительности к звуку у крыс с генетической аудиогенной эпилепсией (крысы линии DBA/2), проявляя при этом антиконвульсивный эффект (Smith et al., 1996). Показано, что L-аргинин оказывает ингибирующее действие на аудиогенную эпилепсию и у крыс, предрасположенных к алкогольному влечению (Uzbaу et al., 1995). Эти данные подтверждают мнение исследователей об отсутствии прямой зависимости между характером судорог (клонический или тонический тип припадка) и степенью повышения содержания оксида азота в мозге (Раевский, 1997).

Сопоставление характера судорожного припадка с уровнем содержания биогенных аминов и их метаболитов в мозге крыс, предрасположенных к судорожным реакциям (см. главу 3), обнаружило, что у них имеет место дефицит

НА, сопровождающийся повышенной интенсивностью обмена 5-ОТ по сравнению с животными, резистентными к звуковому раздражителю. Более того, в стволовой части мозга у этих крыс наблюдали также заметно повышенную концентрацию ДА, что позволило предположить низкую врожденную активность фермента дофамин-бета-гидроксилазы, коррелирующую с синдромом аудиогенных судорог (Громова и др., 1985в; Катков и др., 1988).

На возможную роль 5-ОТ в регуляции чувствительности животных к аудиогенным судорогам указывает ряд исследователей (Laird et al., 1984). Выявлена также существенная роль 5-ОТ в механизмах каталепсии, вызванной нейролептиками (Koffler et al., 1978), а также в механизмах генетически детерминированной, наследственно закрепленной каталепсии крыс, в стриатуме головного мозга которых увеличена активность ключевого фермента синтеза 5-ОТ-триптофандекарбоксилазы (Попова и др., 1985). С другой стороны, имеются сведения о том, что причиной возникновения у животных судорожных эпилептиформных реакций может явиться дефицит центральной НА-ергической трансмиссии (Yan et al., 1998; Ермакова и др., 2000). Высказывается также мнение, что высокий уровень аудиогенной чувствительности обусловлен нарушением НА и 5-ОТ-ергических механизмов (Lindwall et al., 1994). Это согласуется с представлением С.А. Дамбиновой (2000), показавшей, что в патогенез аудиогенной эпилепсии вовлечен дисбаланс нейромедиаторных аминокислот.

Опираясь на данные литературы, свидетельствующие о том, что оксид азота стимулирует реализацию таких нейротрансмиттеров, как НА (Montague et al., 1994), ДА (Zhu, Luo, 1992), а также вовлекается в регуляцию метаболизма 5-ОТ в мозге (Yamada et al., 1995), можно предположить, что наблюдаемое на фоне введения L-аргинина снижение показателей судорожного припадка, возможно, вызвано повышением уровня НА и реципрокно-обусловленным понижением уровня 5-ОТ. Этот факт подтверждают наблюдения других авто-

ров о взаимодействии НА и 5-ОТ-ергических систем (Pujol et al., 1973) и согласуется с представлением о реципрокности их взаимоотношений (Громова и др., 1985в).

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают представление об антиконвульсивном действии оксида азота у аудиогенно-судорожных крыс (Mulsch et al., 1994; Marangoz, 1996; Манухина, Малышев, 2005), которое, возможно, обусловлено вмешательством предшественника оксида азота в обмен моноаминов, изменяющим врожденное соотношение активности НА,- ДА,-5-ОТ-ергических систем мозга.

Влияние предшественника и ингибитора синтеза оксида азота на исследовательское поведение животных, чувствительных к действию акустического стрессового раздражителя

В данной работе проведено исследование по изучению влияния L-аргинина (1500 мг/кг) и L-NAME (60 мг/кг) на проявления ориентировочно-исследовательского поведения в тесте “открытого поля” у крыс с предрасположенностью к судорогам вследствие дисбаланса у них врожденного уровня МА мозга. Известно, что эндогенный оксид азота вовлечен в регуляцию метаболизма НА, ДА, 5-ОТ и их метаболитов (Yamada et al., 1995; Yan et al., 1998), играющих важную роль в исследовательском поведении, в процессах обучения и памяти Громова и др., 1985; Кругликов, 1989; Семенова, 1992; Аскеров и др., 2000; Melik et al., 2000; Мамедов, 2002; Мехтиев и др., 2003).

Сравнительный анализ поведения контрольных и экспериментальных групп животных показал (рис. 35), что в открытом поле у крыс, предрасположенных к судорогам, через час после введения им L-аргинина (1500 мг/кг веса животного) отмечалось усиление ориентировочно-исследовательской активности по сравнению с контрольными животными, выражающееся в снижении латентного периода выхо-

да из центра поля и увеличении числа вертикальных стоек. Указанные изменения были более выражены через два часа после введения L-аргинина и проявлялись в увеличении числа груминга и достоверном увеличении числа вертикальных стоек. Через час после введения L-NAME (60 мг/кг веса животного) у крыс, предрасположенных к аудиогенным судорогам, наблюдалась тенденция к ослаблению ориентировочно-исследовательской активности, выражающаяся в снижении числа пересеченных квадратов.

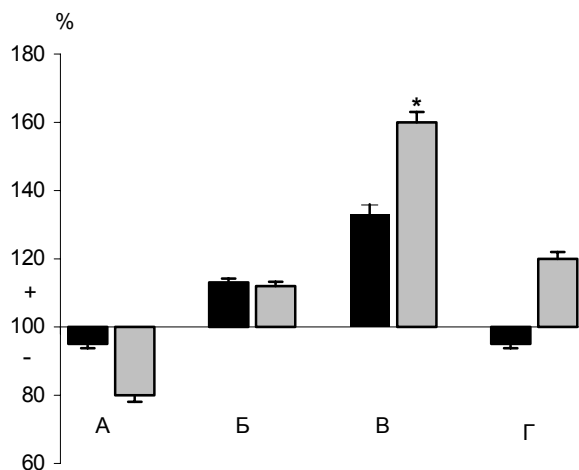


Рис. 35. Изменения поведения в открытом поле чувствительных к аудиогенным судорогам крыс при введении L-аргинина. По оси ординат - число реакций в процентах к исходному уровню, принятому за 100%. А - латентный период выхода из центра поля; Б - число пересеченных квадратов; В - число вертикальных стоек; Г - число груминга. Темные столбики - через час после введения; светлые столбики - через два часа после введения. Достоверность различий данных по отношению к контролю: * - $p < 0,05$.

Таким образом, результаты исследований показали позитивный эффект предшественника NO-аминокислоты L-аргинина на поведение крыс, чувствительных к судорогам, вы-

ражающийся в достоверном усилении у них вертикальной исследовательской активности, в то время как ингибитор NOS- L-NAME у крыс экспериментальной группы проявлял негативное влияние на показатели исследовательского поведения, выражающееся в некотором снижении числа пересеченных квадратов. Наши данные согласуются с результатами исследователей, показавшие подавление двигательной активности животных при введении ингибитора NOS- L-NAME (Yamada et al., 1995), при котором активность синтеза оксид азота в различных структурах головного мозга снижалась на 70-75% (Halcaк et al., 2000). Как было показано в главе 3, крысы, предрасположенные к акустическим судорогам, характеризовались ослабленной ориентировочно-исследовательской активностью в открытом поле, обусловленной, очевидно, генетически сниженной активностью НА-ергической и усиленной активностью ДА-ергической и 5-ГТ-ергической систем мозга. Понижение уровня исследовательского поведения в новой среде у крыс, чувствительных к аудиогенным судорогам, обнаружено и другими исследователями (Garcia-Cairasco et al., 1998). Поскольку эндогенный оксид азота стимулирует реализацию НА (Montague et al., 1994), ДА (Zhu, Luo, 1992) и участвует в медиации 5-ОТ (Kadawaki et al., 1996), можно предположить, что усиление исследовательской активности у крыс, чувствительных к судорогам под действием L-аргинина, вероятно, опосредовано повышением уровня НА и реципрокно связанным с ним понижением уровня 5-ОТ, вызванным усилением синтеза оксид азота на фоне избытка его предшественника - L-аргинина. Это подтверждает мнение исследователей об активирующем влиянии НА-ергической и тормозящем 5-ОТ-ергической систем мозга на исследовательское поведение крыс (Громова и др., 1985в). В то же время, отмечаемое ослабление исследовательского поведения у крыс, получавших L-NAME, по-видимому, связано с изменением метаболизма НА, обусловленное торможением синтеза оксида азо-

та. Полученные данные согласуются с исследованиями о тормозном влиянии L-NAME на локомоторную активность (Yamada et al., 1995).

Таким образом, изменения исследовательского поведения, отмечаемые у животных с повышенной чувствительностью к судорогам, под влиянием предшественника и ингибитора оксида азота, по-видимому, связаны с изменением врожденного соотношения активности биогенных аминов мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная задача исследования заключалась в выяснении нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально-типологические различия поведения, в основе которых лежат биохимические особенности функционирования различных образований головного мозга.

Отличительной особенностью данного исследования является комплексный (фармакологический, поведенческий и биохимический) подход к решению поставленной задачи, позволивший решить вопрос о механизмах, определяющих зависимость врожденных и приобретенных форм поведения от соотношения активности МА мозга (5-ОТ, НА, ДА) и типологического статуса организма.

Сопоставление данных физиологического исследования с характером биохимических сдвигов уровня биогенных аминов и их метаболитов в структурах головного мозга как в норме, так и патологии у животных с различной индивидуальной устойчивостью к стрессу позволило выявить роль МА-ергических и пептидергических механизмов в регуляции врожденных и приобретенных форм поведения в зависимости от их типологического статуса.

Установлено, что ЭР к акустическому стрессу животные, в отличие от ЭТ, характеризуются более высоким уровнем ориентировочно-исследовательского поведения в тесте "открытое поле", реактивности к сенсорным стимулам разной модальности (соматосенсорным, зрительным и обонятельным), но более низким уровнем исследовательской активности в тесте "норковой камеры". ЭР животные в отличие от ЭТ характеризуются также более высокой способностью к обучению на пищевом подкреплении и эмоционально более устойчивы.

Биохимический анализ содержания биогенных аминов в отдельных структурах мозга выявил у ЭР к стрессу крыс

повышение уровня содержания НА, а у ЭТ крыс - ДА и 5-ОТ. Результаты биохимической части исследования позволяют сделать вывод о том, что регуляция процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу определяется различным соотношением активности 5-ОТ-, ДА- и НА-ергической систем мозга. Использование комплексного подхода разделения животных на ЭР и ЭТ по физиологическим и биохимическим показателям позволило выявить различия в характере участия НА, 5-ОТ и ДА в процессах памяти. Ухудшение воспроизведения условной реакции пассивного избегания у ЭР к стрессу крыс коррелировало с врожденным повышенным содержанием НА в структурах мозга, а улучшение времени сохранения условнорефлекторного навыка у ЭТ крыс - с врожденным повышенным содержанием ДА и 5-ОТ.

Дополнительные доказательства дифференцированного участия 5-ОТ, ДА и НА-ергической систем в регуляции ряда врожденного и приобретенного поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу получены в опытах на животных с острой депривацией активности КА-ергической системы мозга и НА-ергической системы фронтальной области неокортекса, обусловленной введением им 6-ОДА - нейротоксина, способного эндогенно вырабатываться в мозге при некоторых формах патологии (паркинсонизм) или при введении ряда фармакологических веществ.

Внутрижелудочковое введение 6-ОДА животным сопровождается понижением реактивности к сенсорным раздражителям, снижением уровня исследовательской активности, нарушением процесса обучения на пищевом подкреплении. Нарушения врожденных и приобретенных форм поведения более выражены у ЭР крыс по сравнению с ЭТ. У животных ЭР к стрессу обнаружено значительное снижение уровня НА в структурах мозга, а у ЭТ - снижение уровня ДА. Более выраженные нарушения поведения под влиянием 6-ОДА у ЭР

крыс указывают на специфическую роль НА в регуляции у них этих форм поведения.

Рассмотрение вопроса о фармакологической коррекции нарушений ВНД, обусловленных фенотипическими особенностями организации мозга, проведено с использованием тафцина, способного оптимизировать функционирование эндогенной антистрессовой системы и обладающего нейрорепрогенеративной активностью. Взаимодействие МА-ергических и пептидергических систем мозга играет важную роль в регуляции поведения животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессорным воздействиям. В частности, рядом исследователей (Бондаренко и др., 1981; Вальдман и др., 1982; Вальдман, Козловская, 1984; Клуша, 1984; Ашмарин и др., 1987) показано, что, в основном, короткие пептиды оказывают регуляторное влияние на КА-ергические процессы мозга. Сопоставление действия тафцина на поведение животных с разным уровнем активации КА-ергической системы мозга и динамики активности тирозингидроксилазы показывает, что центральное действие пептида во многом связано с модуляцией КА-процессов в гипоталамусе и стриатуме (Вальдман и др., 1981), что косвенно подтверждает проникновение тафцина в мозг. Более того, показано, что модулирующее влияние тафцина на поведение реализуется через систему биогенных аминов и сопровождается изменением активности КА-ергических систем мозга с преимущественным влиянием, в частности, на ДА-ергическую систему (Вальдман и др., 1982; Козловская и др., 1982; Клуша, 1984; Ашмарин и др., 1987). В исследованиях Т.П.Семеновой (1992) также обнаружено изменение активности ДА-ергических систем мозга под влиянием тафцина. Однако по характеру изменения уровня 5-ОТ, НА, ДА и их метаболитов автор предполагает, что эффекты тафцина определяются модуляцией не только КА-ергических, но и 5-ОТ-ергических процессов мозга. В подтверждение вышесказанному в наших экспериментах также показано, что введение

тетрапептида тафцина вызывает изменения НА, ДА, 5-ОТ и их метаболитов в гипоталамусе, по-разному отражающиеся на поведении животных ЭР и ЭТ к стрессовым воздействиям. В частности, повышение уровня НА и снижение ДА и 5-ОТ и его метаболита у ЭТ животных достоверно повышает уровень ориентировочно-исследовательской активности в открытом поле, реактивность к действию сенсорных раздражителей, улучшает процесс обучения и дискриминации эмоционально-отрицательных воздействий. В то же время у ЭР крыс, получавших тафцин, отмечается обратная картина: в гипоталамусе ЭР крыс выявлено снижение уровня НА и повышение уровня ДА и 5-ОТ и его метаболита, коррелирующее у них со снижением всех показателей поведения. Длительное введение тафцина эмоционально толерантным к стрессу животным способствует нормализации соотношения в гипоталамусе уровня биогенных аминов, что указывает на способность низкомолекулярных коротких пептидов группы тафцина стимулировать реализацию поведенческих показателей. Сопоставление биохимических и поведенческих эффектов тафцина у животных с различной эмоциональной устойчивостью к стрессу позволяет судить, что позитивный эффект этого олигопептида наиболее четко проявляется у животных, ЭТ к действию стресс-стимулов.

Для практической медицины является важным выяснение механизмов влияния исходного эмоционального статуса организма на развитие и протекание у человека эмоциональных нарушений при стрессе и разработка методов повышения устойчивости к ним. В этом аспекте знание механизмов взаимодействия оксида азота с МА имеет большое практическое значение для понимания также механизмов регуляции повышенной реактивности ЦНС при эпилепсии и разработки адекватных подходов ее лечения с помощью антиконвульсантов. Известно, что оксид азота вовлекается в регуляцию метаболизма НА, ДА, 5-ОТ (Yamada et al., 1995),

а многие формы судорожной активности связаны с дефицитом нейромедиаторов и, в частности, МА (Ермакова и др., 2000). Нами установлено, что парэнтеральное введение животным с чувствительностью к аудиогенному стрессорному воздействию предшественника эндогенного антиконвульсанта оксида азота аминокислоты L-аргинина снижало у них порог судорожной готовности, в то время как введение менее потенциального предшественника оксида азота - D-аргинина не сопровождалось изменением особенностей аудиогенного судорожного припадка. При введении же специфического ингибитора NOS - метилового эфира N-нитро-L-аргинина (L-NAME) продолжительность и степень сохранности всех признаков судорожного припадка у опытных групп крыс не отличались от контроля.

Выявлены существенные различия и в характере действия предшественника и ингибитора оксида азота на ориентировочно-исследовательскую активность в открытом поле у крыс с предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Позитивный эффект предшественника оксида азота – аминокислоты L-аргинина значительно проявлялся у крыс, предрасположенных к судорогам по сравнению с контрольными крысами, что выражалось в усилении у них вертикальной исследовательской активности. С другой стороны, под влиянием ингибитора NOS L-NAME исследовательское поведение в открытом поле крыс, чувствительных к аудиогенным судорогам, не отличалось от контроля. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее антиконвульсивной активностью обладает предшественник оксида азота - L-аргинин.

Установлено, что снижение показателей судорожного припадка, а также усиление исследовательской активности в открытом поле крыс, предрасположенных к судорогам, вызвано, очевидно, повышением уровня НА и реципрочно связанным с ним понижением уровня 5-ОТ, побуждаемое

активацией синтеза оксида азота при избытке его предшественника- L-аргинина.

Таким образом, существенная роль МА мозга и их соотношения состоит в поддержании эмоционального статуса, который, в свою очередь, и определяет характер усвоения новых знаний и формирование целенаправленного поведения. Это позволяет предположить, что нарушение нормального соотношения активности МА-ергических систем мозга может оказывать влияние на закрепление индивидуальных программ адекватного поведения, на усиление задержек психического развития.

Совокупность полученных результатов свидетельствует о том, что в основе индивидуально-типологических различий поведения лежат свойства нервной системы, определяемые, прежде всего, структурно-морфологическими и биохимическими особенностями функционирования различных образований головного мозга.

Познание механизмов участия МА-ергических систем мозга в регуляции индивидуальной реактивности ЦНС и поведения животных играет важную роль в понимании этиологии и генеза патологических отклонений в поведении, а также для обоснования и разработки методов их коррекции с помощью правильного подбора фармакологических средств и их дозировок.

ЛИТЕРАТУРА

Абдулов Н.А., Рожанец В.В. Влияние пептидов на мембранные процессы как основа их моноаминергических механизмов. //В кн.: Фармакология нейропептидов. М., 1982, с. 40-45.

Азарашвили А.А. Исследование механизмов памяти с помощью физиологически активных соединений. //М.: Наука, 1981, 188 с.

Айвазашвили И.М. Значение прореальных извилин коры больших полушарий головного мозга в воспроизведении и сохранении эмоции страха у собак. //В кн.: Механизмы деятельности головного мозга. Тбилиси: Мецниереба, 1975, с. 31-40.

Айвазашвили И.М., Иорданишвили Г.С., Чиквадзе В.Н. О роли биогенных аминов в механизмах памяти. //Докл. АН СССР, 1973, т. 212, № 6, с. 1479-1481.

Аллахвердиев А.Р. Онтогенетические аспекты клинико-нейрофизиологических исследований. Proceedings of the modern problems of comparative physiology and biochemistry (of the Scientific conference dedicates of the 80-th anniversary of Academician Sh.K.Tagiyev). // Baki, 2002, с. 126-132.

Алликметс Л.Х. Взаимное влияние L-триптофана - L-ДОФА на поведение и обмен моноаминов в мозге крыс. //Ученые записки Тартуск. гос. ун-та. Труды по медицине. Тарту, 1977, т. 34, с. 9-20.

Алликметс Л.Х., Жарковский А.М. Влияние L-ДОФА на эмоциональные реакции и обмен серотонина в мозге ЦНС. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 1976, вып. 2, с. 134-137.

Андреев С.М., Анохин К.В., Антонова Л.В., Ашмарин И.П., Вальдман А.В., Галкин О.М., Калихевич В.Н., Каменский, А.А., Козловская М.М., Лаврецкая Э.Ф., Чаморовская Л.Г. Действие тетрапептида тафцина на эмоционально-поведенческие реакции. //Докл. АН СССР, 1980, т.253, № 2, с. 498-507.

Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. // М.: Наука, 1980, 197 с.

Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Магеррамова Л.М. Влияние белкового дефицита в пище на условнорефлекторную деятельность животного. // Известия АН Азерб. (серия биол. наук), 2000, № 1-3, с. 111-118.

Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии. // Патофизиол. и эксперимен. терапия, 1982, № 4, с. 13-27.

Ашмарин И.П. Биохимия мозга. // Изд-во Санкт-Петербург. Унив-та, 1999, 328 с.

Ашмарин И.П. Сигнальные молекулы и социальное поведение. // Нейрохимия, 2001, т.18, № 4, с. 243-250.

Ашмарин И.П., Сарычева Н.Ю., Власова Т.И., Калихевич В.Н., Каменский А.А. Коррекция тафцином фармакологически вызванных нарушений поведения белых крыс. // Бюлл. exper. биол. и мед., 1987, т. 103, № 2, с. 178-181.

Ашмарин И.П., Антиренко А.Е., Стукалов П.В. Нейрохимия. // Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996, 469 с.

Батуев А.С., Таиров О.П. Мозг и организация движений. // Л.: Наука, 1978, 247 с.

Батуев А.С., Брагина Т.А., Александров А.С., Рябинская Е.А. Аудиогенная эпилепсия: морфофункциональный анализ. // Журн. высш. нервн. деят., 1997, т. 47, вып. 2, с. 431-438.

Башкатова В.Г., Мелдрум Б., Чапман А., Ванин А.Ф., Микоян В.Д., Раевский К.С. Уровень оксида азота повышается в мозге мышечной линии ДВА/2 при аудиогенных судорогах: возможная роль метаболитных глутаматных рецепторов. // Нейрохимия, 2001, т. 18, № 4, с. 258-261.

Белова Т.И., Добракова М., Иванова Т.М., Опршалова З., Кветнанский Р. Вызванные эмоциональным стрессом изменения катехоламинов в ядрах мозга крыс, различающихся по поведению в открытом поле. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1985, т. 71, № 7, с. 813-821.

Бенешова О. Генетически обусловленная изменчивость поведения у крыс и ее биохимические препараты. //Журн. высш. нервн. деят., 1978, т. 28, вып. 2, с. 314-321.

Бериташвили И.С. Память позвоночных животных. //М.: Наука, 1974, 212 с.

Бледнов Ю.А., Федосеев Ю.Л., Зубриянов И.Л. Изучение олигопептидов мозга инбредных мышей при стрессовом воздействии. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. //Матер. 1-й Всесоюзн. конф., Томск: Гос. мед. ин-т, 1985, с. 128.

Бондаренко Н.А., Камышова В.А., Минеева М.Ф., Вальдман А.В. Влияние хронического стресса на поведение, соматическое состояние и активность тирозингидроксилазы мозга “эмоциональных” и “неэмоциональных” крыс. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 1981, № 1, с. 20-22.

Бондаренко Н.А., Девяткина Г.А., Воскресенский О.Н., Вальдман Н.В. Влияние хронического эмоционального стресса на состояние перекисного окисления липидов в тканях и крови эмоциональных и неэмоциональных крыс. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 1985, т.100, № 5, с. 12-17.

Бородкин Ю.С., Шабанов П.Д. Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти. //Л.: Наука, 1986, 150 с.

Брагин А.Г., Виноградова О.С., Громова Е.А. Влияние трансплантации норадренергической нервной ткани на уровень норадреналина мозга и поведение крыс с разрушением катехоламинергических систем. //Докл. АН СССР, 1984, т. 276, № 4, с. 999-1008.

Буданцев А.Ю. Моноаминергические системы мозга. //М.: Наука, 1976, 212 с.

Буреш Л., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. //М.: Мир, 1991, 399 с.

Вальдман А.В. Короткие пептиды как регуляторы КА-ергических процессов. Тезисы докл. Всесоюзн. симпоз. “Перспективы биоорганической химии в создании новых

лекарственных препаратов". //Рига, Ин-т орган. синтеза АН Латв. ССР, 1982, с. 15-17.

Вальдман А.В. Модулирующее действие коротких пептидов на моноаминергические процессы мозга как основа их психотропного эффекта. //Вопросы мед. химии, 1984, т. 30, вып. 3, с. 56-63.

Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. Психофармакология эмоций. //М.: Медицина, 1976, 327 с.

Вальдман А.В., Козловская М.М., Ашмарин И.П., Минеева М.Ф., Анохин К.В. Центральные эффекты тетрапептида тафцина. //Бюлл. exper. биол. и мед., 1981, № 7, с. 31-33.

Вальдман А.В., Бондаренко Н.А., Козловская М.М., Русаков Д.Ю., Колихевич В.И., Ардемасова З.А. Сравнительное изучение психотропной активности тафтсина и его аналогов. //Бюлл. exper. биол. и мед., 1982, т. 93, № 4, с. 49-52.

Вальдман А.В., Козловская М.М. Моноаминергические механизмы регулирующего влияния ряда коротких пептидов при моделировании патологии поведения. //Патол. физиол. и эксперимен. терапия, 1984, № 3, с. 60-67.

Вальдман А.В., Бондаренко Н.А., Маликова Л.А. Зависимость фармакологически обусловленной стрессустойчивости животных от типа эмоционально-поведенческой реактивности и разности протекания стресс-реакции. //В кн.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения. Кишинев, 1984, с. 322-330.

Витриченко Е.Е. Гематологические и гемодинамические корреляты экспериментально эмоционального стресса. //Автореф. дисс... канд. биол. наук. Харьков, Мед.ин-т, 1987, 16 с.

Войтенко Н.Н., Барыкина Н.Н., Колпаков В.Г. Возрастные изменения активности моноаминоксидазы в разных отделах мозга у крыс с генетической предрасположенностью к каталепсии. //Нейрохимия, 2000, т.17, № 3, с. 198-201.

Воронина М.Л., Тушмалова Н.А. Влияние 5-гидрокси-триптофана (предшественника серотонина) на пищедобы-

вательные условные рефлексы у кроликов. // Журн. высш. нервн. деят., 1963, т. 13, № 6, с. 1071-1076.

Гасанов Г.Г. Функциональная дифференциация моноаминов гиппокампа и амигдалы в механизме сенсорного подкрепления. //В сб.: Современные проблемы нейробиологии. Тбилиси, 1986, с. 85-86.

Гасанов Г.Г., Меликов Э.М. Нейрохимические механизмы гиппокампа, тета-ритм и поведение. //М.: Наука, 1986, 184 с.

Герштейн Л.М. Роль нейромедиаторов и белков в генетикофункциональной организации мозга животных. //Онтогенез, 2001, т. 32, № 1, с. 35-40.

Герштейн Л.М., Сергутина А.В., Худоерков Р.М. Морфохимическая характеристика мозга крыс, генетически предрасположенных (Август) и устойчивых (Вистар) к эмоциональному стрессу. //Нейрохимия, 2000, т. 17, № 2, с. 135-139.

Гецова В.М., Орлова Н.В. Взаимодействие моноаминергических систем в процессах выработки и закрепления временных связей. //Журн. высш. нервн. деят., 1982, т. 32, с. 1109-1115.

Гопкалов В.Г. Серотониновые рецепторы типа (C₁) у крыс с различным уровнем аудиогенной возбудимости головного мозга. //Биол. актив. вещества и регуляция функций мозга. Харьков, Мед. ин-т, 1990, с. 46-48.

Горбунова А.В. Вегетативная нервная система и устойчивость сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе. //Нейрохимия, 2000, т. 17, № 3, с. 163-184.

Горбунова А.В., Белова Т.И. Биогенные амины структур мозга крыс генетически различных линий в условиях стресса. //Журн. высш. нервн. деят., 1992, т. 42, вып. 2, с. 363-371.

Громова Е.А. Эмоциональная память и ее механизмы. //М.: Наука, 1980, 180 с.

Громова Е.А., Семенова Т.П., Грищенко Н.И. Механизмы токсического действия 6-оксидофамина на катехоламинергические структуры мозга. //Нейрохимия, 1985а, т. 4, вып. 4, с. 427-441.

Громова Е.А., Семенова Т.П., Грищенко Н.И. Влияние острой и хронической депривации активности катехоламинергических систем, вызванной 6-ОДА, на поведение животных. //Журн. высш. нервн. деят., 1985б, т. 35, № 6, с.1133-1141.

Громова Е.А., Семенова Т.П., Чубаков А.Р., Бобкова Н.В. Реципрокность взаимоотношений 5-ОТ и НА систем мозга и ее значение для регуляции поведения в норме и патологии. //Пушино, ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1985в, 59 с.

Громова Е.А., Семенова Т.П. Нейромедиаторные основы исследовательского поведения животных и его связь с условнорефлекторной деятельностью. //В кн.: Поисковая активность, мотивация и сон. Баку: Елм, 1986, с. 26-32.

Гуляева Н.В., Степаничев И.Ю. Биохимические корреляты индивидуально-типологических особенностей поведения крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 1997, т. 47, вып. 2, с. 329-338.

Гуревич В.С. Таурин и функции возбудимых клеток. //Л.: Наука, 1986, 112 с.

Гуревич В.С., Геропов А.В., Кост Н.В. Поэтапный статистический анализ свободного поведения крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 1998, т. 48, № 6, с. 1123-1128.

Гурьянова А.Д., Буданцев А.Ю. Моноаминооксидаза. //Успехи современной биологии, 1975, № 79, с. 184-205.

Дамбинова С.А. Нейрохимическое научное общество при Российской Академии Наук. //Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2000, т. 86, № 10, с. 1348-1355.

Дмитриев Ю.С., Дмитриева Н.И., Лопатина Н.Г., Гоццо С.Г. Структурные особенности головного мозга крыс с разной особенностью к образованию условного рефлекса

активного избегания. //Журн. высш. нервн. деят., 1988, т. 38, № 3, с. 565-570.

Доведова Е.Л., Качалова Л.М., Орлова Е.И. Метаболизм и биоэлектрическая активность отдельных частей головного мозга при действии нейропептида тафцина. //Журн. невропатол. и психиатрии, 1986, т. 86, № 7, с. 10-17.

Доведова Е.Л., Стоилкович М. Нейрохимические перестройки в синапсах мозга под влиянием тафцина в условиях дисфункции дофаминовой системы. //Сб. науч. трудов "Пластичность нервной системы", 1989, вып.18, с. 148-150.

Доведова Е.Л., Монакова М.Ю. Особенности метаболизма нейромедиаторов в корково-подкорковых структурах мозга крыс, различающихся по поведенческим характеристикам. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 2000, 130, № 9, с. 289-291.

Долин А.О., Долина С.А. Патология высшей нервной деятельности. //М.; 1972, 280 с.

Дьякова С.Д., Руденко Л.П. Динамика индивидуального предпочтения вероятности и ценности подкрепления при развитии экспериментального невроза. //Журн. высш. нервн. деят., 1993, т. 43, вып. 3, с. 443-453.

Епишина В.В., Багметов М.Н., Садыкова Т.В., Тюренков И.Н., Васильева О.С. Изучение антидепрессивного действия нового производства ГАМК у животных с различным типом поведенческой активности. //Матер.4-ой Международ. конф. "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам", 2006, с. 29.

Ермакова И.В., Кузнецова Г.Д., Лосева Е.В., Сидоренков А.Е., Иоффе М.Е. Использование нейротрансплантации для подавления судорожной активности у крыс с генетической эпилепсией. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 2000, т. 130, № 9, с. 279-285.

Жигайло Т.Л., Кочерга В.И., Пархомец П.К. Влияние мелипрамина на процесс формирования условного оборонительного рефлекса и содержание серотонина в головном мозге крыс.//Физиол. журн. СССР, 1971, т.71, с.627-632.

Зиле Р.К., Одынец Т.Г., Клуша В.Е. Влияние некоторых фрагментов пептидных гормонов на содержание биогенных моноаминов мозга мышей. //Химико-фармак. журн., 1980, т. 24, № 10, с. 52-56.

Иваницкий А.М. Корковый синтез и информационное значение вызванных потенциалов у человека. //В кн.: Физиология высшей нервной деятельности (Руководство по физиологии). М.: Наука, 1971, ч. 2, с. 240-255.

Иванова Т.М. Содержание биогенных аминов в некоторых отделах мозга крыс с различной устойчивостью сердечно-сосудистых реакций в условиях эмоционального стресса. //Автореф. дисс.... канд. биол. наук. М., 1979, 22 с.

Ильюченко Р.Ю. Нейрохимические механизмы мозга и памяти. //Новосибирск: Наука, 1977, 235 с.

Иноземцев А.Н., Кокаева Ф.Ф., Козловский И.И. Влияние гептапептида группы тафтсина с ноотропным компонентом действия на формирование реакции избегания в норме и при нарушении в конфликтной ситуации. //Бюлл. exper. биол. и мед., 1990, т. 109, № 5, с. 445-453.

Исмаилова Х.Ю., Гасанов Г.Г., Семенова Т.П., Бобкова Н.В., Нестерова И.В., Громова Е.А. Влияние локального введения 5,7- ДОТ и 6-ОДА в неокортекс на обучение и исследовательское поведение крыс в открытом поле. //Журн. высш. нервн. деят., 1989, т.39, вып.3, с. 548-554.

Каменский А.А., Сарычева Н.Ю., Шишова М.Б., Тушмалова Н.А. Двухфазный поведенческий эффект тетрапептида тафцина. //В кн.: Перспективы биоорганической химии в создании новых лекарственных препаратов. Рига, 1982, с. 52-57.

Каменский А.А., Калихевич В.Н., Сарычева Н.Ю. Временные характеристики действия тафцина на поведенческие реакции. //Бюлл. exper. биол. и мед., 1986, т. 101, № 1, с. 55-57.

Катков Ю.А., Бобкова Н.В., Фаст А.Е. Изменение метаболизма моноаминов мозга после дозированных двигатель-

ных нагрузок у крыс с разной предрасположенностью к аудиогенным судорогам. //Тезисы докл. Всес. рабочего совещания "Медиаторы и поведение". Новосибирск, 1988, с. 36-37.

Китаев-Смык Л.А. Психология стресса. //М.: Наука, 1983, 368 с.

Клуша В.Е. Пептиды - регуляторы функций мозга. Рига: "Зинатие", 1984, 181с.

Коган А.Б. Физико-химические основы условнорефлекторной деятельности. //В кн.: Физиология высшей нервной деятельности (Руководство по физиологии). М.: Наука, 1970, ч. 1, с. 430-472.

Коган А.Б., Нечаева Н.В. Быстрый и чувствительный метод одновременного определения ДА, НА, 5-ГТ, и 5-ГОИУК в одной пробе. //Лабораторное дело, 1979, № 5, с. 301-305.

Козловская М.М., Клуша В.Е., Бондаренко Н.А. Сопоставление психотропного и нейрхимического действия коротких пептидов. Нейрхимические основы психотропного эффекта пептидов. //Труды НИИ фармакологии АМН СССР, М., 1982, с. 95-105.

Козловская М.М., Середенин С.Б., Семенова Т.П., Мясников Н.Ф. Экспериментальное исследование и перспектива клинического применения гептапептида селанка. //Труды Межведомственного Совета по экспериментальной и прикладной физиологии, 2000, т. 9, с. 164-170.

Колпаков В.Г. Кататония у животных: генетика, нейрофизиология, нейрохимия. //Новосибирск: Наука, 1990, 200 с.

Коновалов В.Ф., Отмахова Н.А. Влияние латерализованной электростимуляции мозга на аудиогенный судорожный припадок у крыс. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 1989, т.108, № 7, с. 17-22.

Коновалов В.Ф., Сериков И.С. Динамика проявления поведенческой аудиогенной активности крыс при действии модулированного электромагнитного поля. //Журн. высш. нервн. деят., 2000, т. 50, вып. 5, с. 878-882.

Коплик Е.В. Перегородка мозга в механизмах индивидуальной устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. //Бюлл. exper. биол. и мед., 1997, т. 124, № 11, с. 501-505.

Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест открытого поля как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу у крыс линии Вистар. //Журн. высш. нервн. деят., 1995, т. 45, вып. 4, с. 775-781.

Костюк П.Г. Некоторые эволюционные проблемы в современной нейрофизиологии. //Журн. эвол. биох. и физиол., 1975, т.11, № 1, с. 3-10.

Кругликов Р.И. Нейрохимические основы обучения и памяти. //М.: Наука, 1989, 160 с.

Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. //М.: Наука, 1960, 264 с.

Крушинский Л.В., Молодкина Л.Н. Параличи, вызванные кровоизлияниями в ЦНС после припадков экспериментальной эпилепсии у крыс. //Доклады АН СССР, 1949, т. 66, № 2, с. 289-292.

Кузнецова Г.Д. Аудиогенные судороги у крыс разных генетических линий. //Журн. высш. нервн. деят., 1998, т. 48, вып. 1, с. 143-152.

Кулагин Д.А. Физиолого-генетическое изучение эмоциональности у крыс. //Автореф. дисс...канд. мед. Наук. Л., 1982.

Кулагин Д.А., Болондинский В.К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке. //Успехи физиол. наук, 1986, т. 17, № 1, с. 92-109.

Куликов А.В., Козлачкова Ч.Ю., Попова Н.К. О роли серотонина в проявлении каталепсии. //В кн.: Медиаторы и поведение. Новосибирск, 1988, с. 56-57.

Лаврецкая Э.Ф., Ашмарин И.И., Колихевич В.Н. Психотропные свойства и влияние на обучение тетрапептида тафтсина. //Фармакол. и токсикол., 1981, № 3, с. 275-279.

Ливанова Л.М., Левшина И.П., Курочкина Е.В. Влияние хронического стресса длительной адаптации к гипоксии

и их сочетания на поведение с разными типологическими особенностями. //Журн. высш. нервн. деят., 1994, т. 44, № 1, с. 75-79.

Ливанова Л.М., Левшина И.П., Ноздрачева Л.В., Элкабидзе М.Г., Айрапетьянц М.Г. Защитное действие отрицательных аэроионов при остром стрессе у крыс с различными типологическими особенностями. //Журн. высш. нервн. деят., 1998, т. 48, № 3, с. 554-556.

Лысенко А.В., Карантыш Г.В., Менджеричкий А.М. Участие моноаминов в изменении представленности основных форм поведения крыс разного возраста при гипокинезии. //Нейрохимия, 2001, т.18, № 2, с.132-141.

Малых Р.Б., Равич-Щербо И.В. Роль генотипа и среды в формировании межиндивидуальной изменчивости потенциалов мозга, связанных с движением. //Журн. высш. нервн. деят., 1998, т. 38, № 6, с. 1003-1009.

Малышев И.Ю. Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. //Биохимия, 1998, т. 63, № 7, с. 840-853.

Мамедов З.Г. Моноаминергические механизмы пластичности нервной клетки. //Баку, 2002, 244 с.

Манухина Е.Б., Азаматов З.З., Малышева Е.В., Малышев И.Ю. Гиперактивация эндотелия при тепловом шоке у крыс разных генетических линий. //Физиолог. журн. им. И.М.Сеченова, 1996, т. 82, № 5-6, с. 59-65.

Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота. //Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова, 2000, т. 86, № 10, с. 1283-1292.

Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Антистрессовые и адаптогенные функции оксида азота. //Научные труды 1 съезда физиологов СНГ. М., 2005, т.1, с. 37.

Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля». //Журн. высш. нервн. деят., 1981, т. 31, № 2, с. 301-306.

Маркель А.Л., Бородин П.М., Хусаинов Р.А., Плотников В.В. Генетическая детерминация эмоционального пове-

дения у крыс. //В кн.: Управление поведением животных. Доклады участников II Всесоюзн. конф. по поведению животных. М.: Наука, 1977, с. 195-196.

Маслова М.В., Маклакова А.С., Граф А.В., Соколова Н.А., Ашмарин И.П., Кудряшова Н.Ю., Крушинская Я.В., Гончаренко Е.Н., Шестякова С.В. Биогенные амины и поведение потомства после антенатальной гипоксии. Эффекты пептидных нейромедиаторов. //Нейрохимия, 2001, т. 18, № 3, с. 212-215.

Медведева И.А., Маслова М.Н. Активность Na, К-АТФ-азы эритроцитов при иммобилизационном стрессе у крыс с различной активностью. //Физиологический журнал им. И.М.Сеченова, 1993, т.79, № 10, с. 17-22.

Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина. Механизмы и защитные эффекты адаптации. //М. Нурохиа Medical LTD, 1993.

Меерсон Ф.З., Мамалыга Л.М. Защитное действие адаптации к гипоксии при аудиогенной эпилепсии и его пролонгирование с помощью фармакологических средств. //Патологическая физиология и общая патология, 1994, № 2, с. 120-123.

Мельников А.В., Куликов М.А., Новикова М.Р., Шарова Е.В. Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 2004, т.54, № 5, с. 712-717.

Мехтиев А.А., Козырев С.А., Никитин В.П., Шерстнев В.В. Избирательное влияние антител к белку SMP-69 на активность командных нейронов оборонительного поведения виноградных улиток. //Росс. физиолог. журнал, 2003, т. 89, с. 389-396.

Мецлер Д. Биохимия. //М.: Мир, т. 3, 1980, 487 с.

Науменко Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. //Новосибирск: Наука, 1975, 216 с.

Наута У.Дж., Кейперс Г.Г. Некоторые восходящие пути

ретикулярной формации ствола мозга //Ретикулярная формация мозга. Г.Г.Джаспер и др. (Ред.). М., 1962, с. 13-17.

Небылицын В.Д. К вопросу об общих и частных свойствах нервной системы. //Вопросы психологии, 1968, № 4, с. 29-43.

Ничков С., Кривицкая Г.Н. Акустический стресс и церебро-висцеральные нарушения. (Морфофизиологические исследования). //М.: Медицина, 1969, 231 с.

Отеллин В.А., Кучеренко Р.П., Гилерович Е.Г. Морфологические перестройки в головном мозге, вызванные снижением уровня катехоламинов. //Журн. невропат. и психиатр., 1984, т. 84, с. 971-981.

Павлов В.И. Физиологическая оценка характера кривых норм шума. //В кн.: Матер. научн. конф. по проблеме "Современное состояние учения о производственном шуме и ультразвуке". Л., 1968, с. 102-103.

Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. //Полное собрание сочинений. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1951, т.4, 451 с.

Петков В., Георгиев В., Русинов К. Нейромедиаторные взаимодействия в головном мозгу. //Исследование механизмов нервной деятельности. М.: Наука, 1984, с. 145-146.

Петров В.И., Григорьев И.А., Аджиенко В.Л., Веровский В.Е. Прогнозирование устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. //Журн. высш. нервн. деят., 1996, т. 46, № 6, с. 1119-1125.

Петухова Е.Г., Козловская М.М. Пептидергическая модуляция обучения двигательному условнорефлекторному навыку. //Журн. высш. нервн. деят., 1991, т. 41, № 4, с. 708-715.

Пидевич И.Н. Фармакология серотонинреактивных структур. //М.: Медицина, 1977, 280 с.

Полетаева И.И., Лильн И.Г., Бизикоева Ф.З., Иванов В.И. Чувствительность к звуку. //Онтогенез, 1996, т. 27, № 33, с. 34-40.

Попова Н.В., Полетаева И.И. Аудиогенные припадки у мышей, селектированных на большую и малую массу мозга. //Журн. высш. нервн. деят., 1997, т. 47, вып. 6, с. 1018-1023.

Попова Н.К. Роль серотонина в экспрессии генетически детерминированного защитно- оборонительного поведения. //Генетика, 2004, т. 40, № 6, с. 770-778.

Попова Н.К., Науменко Е.В., Колпаков В.Г. //Серотонин и поведение. Новосибирск, Наука, 1978, 305 с.

Попова Н.К., Куликов А.В., Колпаков В.Г., Барыкин Н.Н., Алехина Т.А. Изменения в серотониновой системе мозга крыс, генетически предрасположенных к каталепсии. //Журн. высш. нервн. деят., 1985, т. 35, вып. 4, с. 742-746.

Попова Н.С., Герштейн Л.М., Доведова Е.Л., Качалова Л.М. Соотношение поведенческих, биоэлектрических и цитобioхимических характеристик эффекта тафцина. //Журн. высш. нервн. деят., 1996, т. 46, вып. 1, с. 163-169.

Пошивалов В.П. Последствия зоосоциальной изоляции в зависимости от индивидуальных особенностей животного. //Журн. высш. нервн. деят., 1978, т. 28, № 2, с. 348-355.

Прибрам К. Языки мозга. //М.: Прогресс, 1975, 464 с.

Пухов В.А. О патогенезе комплексной профилактики и лечение кислородной недостаточности. //Автореф дисс... докт. мед. Наук. Л., 1964.

Пшенникова М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям. //Успехи физиол. наук, 2003, т. 34, с. 55-67.

Пшенникова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии. //Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2000, т. 86, № 2, с. 174-181.

Раевский К.С. Оксид азота - новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы. //Бюлл. exper. биол. и мед., 1997, № 5, с. 484-490.

Разумникова О.М., Ильюченко Р.Ю. Электрофизиологический анализ влияния активации дофаминергических и норадренергических систем на амнезию. //Журн. высш. нервн. деят., 1984, т. 34, № 2, с. 323-329.

Ротенберг В.С., Аршавский В.В. Стресс и поисковая активность. //Вопр. физиологии, 1979, № 4, с. 117-125.

Савина Т.А., Федотова И.Б., Полетаева И.И., Семиохина А.Ф., Щипакина Т.Г. Отставленные эффекты раннего постнатального введения эпифизарного гормона мелатонина на аудиогенные судороги. //Журн. высш. нервн. деят., 2005, т.55, № 1, с. 117-125.

Саркисова К.Ю., Куликов М.А. Индивидуальные различия в реакциях на острый стресс, связанные с типом поведения (прогнозирование устойчивости к стрессу). //Бюлл. экспер. биол. и мед., 1994, т. 47, № 1, с. 89-95.

Саульская Н.Б. Метаболизм дофамина и уровень ГАМК в структурах nigro-стриарной и мезолимбической систем мозга крыс при экспериментальной патологии высшей нервной деятельности. //Журн. высш. нервн. деят., 1988, т. 38, № 6, с. 1145-1151.

Семагин В.Н., Зухарь А.В., Куликов М.А. Тип нервной системы. Стрессоустойчивость и репродуктивная функция. //М.: Наука, 1988, 134 с.

Семенова Т.П. Оптимизация процессов обучения и памяти. //Пушино, 1992, 152 с.

Семенова Т.П. Роль взаимодействия серотонин - и норадренергической систем в регуляции поведения. //Журн. высш. нервн. деят., 1997, т. 47, вып. 2, с. 358-361.

Семенова Т.П., Иванов В.А., Третьяк Т.М. Содержание серотонина, норадреналина и дофамина в мозге крыс, различающихся уровнем двигательной активности. //Журн. высш. нервн. деят., 1979, т. 29, вып. 3, с. 640-643.

Семенова Т.П., Ли О.Н. Методика оценки эмоционально различных состояний у животных. //М.: Деп. в ВИНТИ. № 2992-82, 1982, 6 с.

Семенова Т.П., Брагин А.Г., Грищенко Н.И., Нестерова И.В., Виноградова О.С., Громова Е.А. Компенсация нарушений поведения, обусловленных введением 6-ОДА, при трансплантации эмбриональной ткани синего пятна. //Журн. высш. нервн. деят., 1988а, т. 38, № 5, с. 872-879.

Семенова Т.П., Козловская М.М., Вальдман А.В., Громова Е.А. Влияние тафцина и его аналога на обучение, память и исследовательское поведение крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 1988б, т. 38, вып. 6, с. 1033-1040.

Семенова Т.П., Гуревич Ч.В., Козловская М.М., Громова Е.А. О роли моноаминергических систем мозга в эффектах тафцина и его аналога на эмоциональное поведение животных. //Физиолог. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1989, т. 75, № 6, с. 759-765.

Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Кузнецова Л.М. Крысы линии Крушинского-Молодкиной как модель для изучения патологических состояний и методов их регуляции. //Лабораторные животные, 1993, т. 3, № 4, с. 202-206.

Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы. //М.: Медицина, 1987, 397 с.

Сергеева Л.Л. Возрастные особенности силы условного торможения при пищевом и оборонительном подкреплении у собак. //Журн. высш. нервн. деят., 1978, т. 28, № 3, с. 1207-1211.

Сергутина А.В. Пластичность мозга животных, различных по отношению к стрессу. //Матер. конф. "Новое в изучении пластичности мозга". М., 2000, с. 82-83.

Середенин С.Б., Воронина Т.А., Бурлакова Е.В., Молодавкин Г.М., Чернявская Л.И., Хорсева Н.И., Мдзинаришвили А.Л. Особенности антиконфликтного действия феназепама у крыс, отобранных с помощью метода вынужденного плавания. //Журн. высш. нервн. деят., 1994, т. 44, вып. 4-5, с. 831-836.

Середенин С.Б., Семенова Т.П., Козловская М.М., Медвинская Н.И., Незавибатько В.П. Особенности анксиолити-

ческого действия тафтсина и его аналога ТП-7 на поведение и обмен серотонина в мозге крыс с хронической депривацией активности серотонинергической системы. //Экспериментальная и клиническая фармакология, 1995, т. 58, № 6, с. 3-6.

Середенин С.Б., Козловская М.М., Бледнов Ю.А., Козловский И.И., Семенова Т.П., Чабак-Горбач Р., Незавибатько В.П., Мясоедов Н.Ф. Изучение противотревожного действия аналога эндогенного пептида тафтсина на инбредных мышах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. //Журн. высш. нервн. деят., 1998, т. 48, вып. 1, с. 153-160.

Симонов П.В. Условные реакции эмоционального резонанса у крыс. //В кн.: Нейрофизиологический подход к анализу внутривидового поведения. М.: Наука, 1976, с. 6-26.

Симонов П.В. Эмоциональный мозг. //М.: Наука, 1981, 223 с.

Симонов П.В. Модификация типологии Айзенка для крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 1984, т. 34, № 5, с. 953-961.

Симонов П.В. Мотивированный мозг. //М.: Наука, 1987, 267 с.

Симонов П.В. Стресс - как индикатор индивидуально-типологических реакций. //Патофизиология и экспериментальная терапия, 1992, № 4, с. 83-92.

Симонов П.В. Мозг: эмоции, потребности, поведение. //Избранные труды. М.: Наука, 2004, т.1, 438 с.

Скринская Ю.А., Попова Н.К., Никулина Э.М., Куликов А.В. Участие дофаминергической системы стриатума в регуляции каталепсии у мышей и крыс различных генотипов. //Журн. высш. нервн. деят., 1997, т. 47, вып. 6, с. 1032-1039.

Стрекалова Т.В. Особенности оборонительного поведения крыс в соответствии с их устойчивостью к эмоциональному стрессу. //Журн. высш. нервн. деят., 1995, т. 45, вып. 2, с. 420-422.

Суворов Н.Ф. Участие медиаторных систем базальных ганглиев в нейрхимических механизмах условного реф-

лекса. //В кн.: XIV съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П.Павлова, т.1, 1983, с. 20-22.

Судаков К.В. Корково-подкорковые взаимоотношения в условиях острого эмоционального стресса. //Журн. высш. нервн. деят., 1977, т.17, № 4, с. 318-325.

Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса. //Бюлл. экспер. биол. и мед., 1997, т. 123, № 2, с. 124-130.

Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. //М.: Горизонт, 1998, 263 с.

Судаков К.В. Теория функциональных систем: новый подход к проблеме интеграции физиологических процессов в организме. //Росс. физиол. журнал им. И.М.Сеченова, 2002, 88, № 12, с. 1590-1599.

Судаков К.В. Пептид, вызывающий дельта-сон, в церебральных механизмах эмоционального стресса. //Журн. эволюц. биох. и физиол., 2003, т. 39, № 6, с. 598-608.

Судаков К.В. Адаптивный результат в формировании функциональных систем организма. // Успехи совр. биол., 2004, т.124, № 5, с. 468-471.

Судаков К.В. Доминирующая мотивация в системных механизмах памяти. //Успехи физиол. наук, 2005, т.36, № 4, с. 13-36.

Судаков К.В., Юматов Ч.А., Душкин В.А. Генетические и индивидуальные различия сердечно-сосудистых нарушений у крыс при экспериментальном стрессе. //Вест. АМН СССР, 1981, № 12, с. 32-36.

Судаков К.В., Коплик Е.В., Салиева Р.М., Каменов З.А. Прогностические критерии устойчивости к эмоциональному стрессу. //В кн.: Эмоциональный стресс, физиологические и медико-социальные аспекты. Харьков: Прапор, 1990, с. 12-19.

Теплов Б.М. Новые данные по изучению свойств нервной системы человека. //В сб.: Типологические особенности высшей нервной деятельности человека. М.: Изд. АПН РСФСР, 1963, т. III, с. 198-213.

Теплов Б.М., Небылицын В.Д. Проблемы изучения основных свойств нервной системы человека. //В кн.: Физиология высшей нервной деятельности (Руководство по физиологии). М.: Наука, 1971, ч. 2, с. 224-239.

Титов С.А., Каменский А.А. Роль ориентировочного и оборонительного компонентов белых крыс в условиях «открытого поля». //Журн. высш. нервн. деят., 1980, т. 30, № 4, с. 704-711.

Узбеков М.Г., Пигарева З.Д. Биогенные амины в центральной нервной системе млекопитающих. //В кн.: Катехоламинергические нейроны. М.: Наука, 1979, с. 56-66.

Умрюхин П.Е. Поведение в открытом поле и электрическая активность лимбических структур и коры мозга крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу. //Журн. высш. нервн. деят., 1996, вып. 5, т. 46, с. 953-956.

Уотсон Д.Б. Бихевиоризм. //В кн.: Хрестоматия по истории психологии. М.: Изд-во МГУ, 1980, с. 34-46.

Урываев Ю.В. Системный анализ функций лобной коры. //Дисс. на соиск. докт. мед. наук. М., 1978.

Федоров В.К., Ситников Н.К., Ширяева И.В. Выработка условного оборонительного рефлекса пассивного избегания у крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 1972, т. 22, вып. 3, с. 624-627.

Федотова И.Б., Семиохина Л.Ф., Флесс Д.А., Архипова Г.В. Влияние дифенина, вальпроата и пептобарбитала на развитие эпилептиформного судорожного припадка у крыс линии Крушинского-Молодкиной. //Журн. высш. нервн. деят., 1996, т. 46, № 6, с. 1101-1108.

Хананашвили М.М. Информационные неврозы. //Л.: Медицина, 1978, 255 с.

Хомская Е.Д. Мозг и активация. //М.: Изд-во МГУ, 1972, 382 с.

Хоничева Н.М., Ильяна Вильяр Х. Характер поведения в ситуации избегания как критерий типологических особен-

ностей крыс. //Журн. высш. нервн. деят., 1981, т. 31, № 5, с. 975-981.

Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Нейропептиды и миндалина. //М., 1985, 128 с.

Чилингарян Л.И. Типологические особенности высшей нервной деятельности собак и максимумы функций кросс-корреляции между электрической активностью фронтальной коры и лимбических структур мозга. //Журн. высш. нервн. деят., 1999, т. 49, № 3, с. 385-399.

Чилингарян Л.И. Индивидуально-типологические особенности высшей нервной деятельности собак и межполушарная асимметрия электрической активности гиппокампа и миндалины. //Журн. высш. нервн. деят., 2002, т.52, № 1, с. 47-56.

Чилингарян Л.И. Выбор между вероятностью и ценностью пищевого подкрепления как способ выявления особенностей поведения собак. //Журн. высш. нервн. деят., 2005, т.55, № 1, с. 31-42.

Шаляпина В.Г., Телегди Г. Условнорефлекторная деятельность крыс при имплантации серотонина в миндалевидный комплекс. //Журн. высш. нервн. деят., 1972, т. 22, № 1, с. 104-107.

Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г., Кулагин Д.А., Глушенко Т.С. Дифференциальная чувствительность к невротизирующему воздействию линий крыс, различающихся по порогу чувствительности нервной системы. //Журн. высш. нервн. деят., 1992, вып. 1, т. 42, с. 137-143.

Шугалев Н.П., Ольшанский А.С., Хартманн Г. Влияние нейротензина на поведение крыс с повреждением серотонинергических нейронов. //Журн. высш. нервн. деят., 2002, т. 52, вып. 6, с. 750-755.

Шумилина А.И. Функциональная система как основа интегративной деятельности лобных отделов головного мозга. //В сб.: "Принципы системной организации функций". М.: Наука, 1973, с. 169-175.

Юматов Е.А., Мещерякова О.А. Прогнозирование устойчивости к эмоциональному стрессу на основе индивидуального тестирования поведения. //Журн. высш. нервн. деят., 1990, т. 40, № 3, с. 575-583.

Якименко Т.И. Медиаторные аминокислоты и пороги возникновения судорожных реакций у крыс с различной степенью возбудимости. //Эксперимен. и клинич. мед., 1999, № 1, с. 75-78.

Abel E.L. Behavior and corticosteroid response of Maudsley reactive and nonreactive rats in the open field and forced swimming test. //Physiol. and Behav. 1991, v. 50, p. 151-155.

Ahlquist R.P. A study of adrenotropic receptors. //Amer. J. Physiol., 1948, v. 153, p. 586-600.

Amin A.H., Crawford T.B., Gaddum J.H. The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. //J. Physiol., 1954, v. 126, p. 596-618.

Anden N.E., Dahlstrom A., Fuxe K., Larsson K., Olson L., Ungerstedt U. Ascending monoamine nervous to the telencephalon and diencephalon. //Acta Physiol. Scand., 1966, vol. 67, p. 313-326.

Antelman S.M., Caggiula A.R. Norepinephrine-dopamine interaction and behavior. //Science, 1977, v. 195, p. 648-653.

Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. //Anim. Behav., 1973, v. 21, № 2, p. 205-235.

Axelrod J., Weinshilboum R. Catecholamines. //J. Med. (England), 1972, v.287, p. 237-242.

Azmitia E.C. Modern views on an ancient chemical: Serotonin effects on cell proliferation, maturation and apoptosis. //Brain Research Bulletin, 2001, v. 56, № 5, p. 413-424.

Bannerman D.M., Chapman P.F., Kelly P.A.T., Butcher S.P., Morris R.G.M. Inhibition of nitric oxide synthase does not prevent the induction of long-term potentiation in vivo. //J. Neurosci., 1994, 14, p. 7415-7425.

Baraban J.M., Aghajanian G.K. Noradrenergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe demonstrated by electron microscopic autoradiography. //Brain Res., 1981, v. 204, p. 1-11.

Bartholini G., Thoenen H., Pletster A. Biochemical effects of 6-hydroxydopamine in brain without detectable ultrastructural changes. //In: "6-hydroxydopamine and catecholamine Neurons", ed. by T.Malmfors and M.Thoenen, North-Holland, Amsterdam, 1971, p. 163-170.

Bassant M.H., Fage D., Dedek J., Cathala F., Court L., Scatton B. Monoamine abnormalities in the brain of scrapie-infected rats. //Brain Res., 1984, 308 (1), p. 182-185.

Baumgarten H.G., Lachenmayer L. Chemically induced degeneration of indoleamine - containing nerve terminals in rat brain. //Brain Res., 1972, v. 38, p. 228-232.

Beazer S. From the to behavior. //Journ. Amer. Med. Assoc., 1971, v. 218, p. 1015-1022.

Beer B., Lenard L.G. Differential effects of intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in behavior of rats in approach and avoidance procedures reversal of avoidance decrements by lazepam. //Pharm. Biochem. Behav., 1975, v. 3, p. 879-886.

Benes V., Hrubes V., Benesova O. Relationship between orientational-exploratory and spontaneous motor activity in determining the type of higher nervous activity in rats. //Activ. nerv. sup., (Praha), 1967, v. 9, № 3, p. 266- 275.

Bitterman M.E. Behavior disorders as a function of the strength of antagonistic response tendencies. //Psychol. Res., 1944, v. 51, № 6, p. 375-378.

Bjorklund A., Nobin A. Fluorescence histochemical and microspectrofluorimetric mapping of dopamine and noradrenaline cell groups in the rat diencephalon. //Brain Res., 1973, v. 51, p. 193-205.

Blashko H. Catecholamine biosynthesis. //Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 105-109.

Bloom F. E. Fine structural changes in rat brain after intracisternal injection of 6-hydroxydopamine. //In: "6-hydroxydopamine and Catecholamine Neurons", ed. by T.Malmfors and H.Thoenen, 1971, p. 135-150, North-Holland, Amsterdam.

Bogdanski D.F., Udenfriend S. Serotonine and monoamine oxidase in brain. // J.Pharmacol. and Exptl. Therap., 1956, v. 116, p. 7-8.

Bourn W.M., Chin L., Picchioni A.L. Enhancement of audiogenic seizure by 6-hydroxydopamine. //J. Pharmac. Pharmacol., 1972, v. 24, p. 913-914.

Bracs P.U., Jackson D.M. The effect of intracerebrally applied dopamine on conditioned avoidance responding in rats. //Exp. Pharmacol. and Physiol., 1979, v. 6, p. 182-187.

Brann D.W., Bhat G.K., Lamar C.A., Mahesh V.B. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation. //Neuroendocrinology, 1997, 65, p. 385-395.

Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. //Annu. Rev. Biochem., 1994, 63, p. 175-195.

Breese G.R., Traylor T. Effect of 6-hydroxydopamine on brain norepinephrine and dopamine evidence for selective degeneration of catecholamine neurons. //J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, v. 174, № 3, p. 413-420.

Browning R.A., Mayeenert E.W. Effect of intracisternal 6-hydroxydopamine on seizure susceptibility in rats. //Eur. J. Pharmacol., 1978, v. 50, p. 91-101.

Brownstein M.J., Palkovits M., Saavedra J.M., Kizer J.S. Tryptophan hydroxylase in the rat brain. //Brain Res., 1975, v. 97, p. 163-166.

Buisson A., Lakhmeche N., Verrecchia C., Plotkine M., Boulee R.G. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. //Neuro Report., 1993, 4, p. 444-446.

Bures J., Buresova O., Huston J.P. Techniques and basic experiments for the study of brain behavior. // 2-nd ed. Amsterdam, Elsevier, 1983, 398 p.

Caferov F. Motivasyon ve emosiyanel reaksiyonların düzenlenme mekanizmalarında opioid peptidlerin rolü. //Abstracts of 25th Congress of the Turkish Physiological Society. Türkiye, Elazığ, 1999, p. 149.

Christenson J., Dairman W., Udenfriend S. On the identity of DOPA decarboxylase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1972, v. 69, p. 343-347.

Cierpial M.A., Shasby D.E., Murphy C.A. Open-field behavior of spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rats: effects of reciprocal cross-fostering. //Behav. and Neural. Biol., 1989, v. 51, № 2, p. 203-211.

Commins D., Axt K., Vosmer G., Seiden L.S. 5,6-Dihydroxytryptamine, a serotonergic neurotoxin, is formed endogenously in the rat brain. //Brain Res., 1987, v. 403, p. 7-14.

Cooper B.R., Breese G.R., Grant L.D., Howard J.L. Effects of 6-hydroxydopamine treatments on active avoidance responding: evidence for involvement of brain dopamine. //J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, v. 185, p. 358-363.

Coyle I.T., Henry D. Catecholamines in fetal and newborn rat brain. //Journ. Neurochem., 1973, v. 21, p. 61-67.

Crespi L. Quantitative variation of incentive and performance in the white rat. //American. Journ. Physiol., 1942, v. 55, p. 467-517.

Cross-Isseroff R., Israeli M., Biegon A. Autoradiographic analysis of serotonergic markers in brains of suicide victims. //Pharmacol. and Toxicol., Suppl., 1990, v. 66, № 3, p. 149.

Crow T.J., Wendlandt S. The role of the learning deficits and the locus coeruleus in the acquisition of a conditioning avoidance response. //J. Physiol. (Lond.), 1975, v. 252, p. 51-57.

Curzon G., Green A.R. Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindolacetic acid in small regions of rat brain. //Brit. Journ. Pharmacol., 1970, v. 39, № 3, p. 653-655.

Dabrowska J. Dissociation of impairment after lateral and medial prefrontal lesions in dogs. //Science, 1971, 171, p. 1037-1038.

Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoaminecontaining neurons system. 1. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. //Acta Physiol. Scand., 1964, v. 62, Suppl. 32, p. 1-5.

Daly J., Fuxe K., Jonsson G. Effects of intracerebral injections of 5,6-hydroxytryptamine neurons. //Brain Res., 1973, v. 49, p. 476-482.

Dawson V.L., Dawson T.M., London E.D., Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical culture. //Proc Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, p. 6368-6371.

Dawson T.M., Snyder S.H. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. //J. Neurosci., 1994, 14, p. 5147-5159.

Dawson T.M., Dawson V.L. Nitric oxide synthase. Role as brain and endocrine system. //Ann. Rev. Med., 1996, 47, p. 219-227.

Descarries L., Sausier G. Disappearance of the locus coeruleus in the rat after intraventricular 6-hydroxydopamine. //Brain Res., 1972, v. 37, p. 310-316.

Descarries L., Beadet A., De Champlain J. Selective deafferentation of rat neocortex by destruction of catecholamine neurons with intraventricular 6-hydroxydopamine. //In: Chemical Tools in Catecholamine Res., v.1, ed. G. Jonsson, 1975, North-Holland Publ. Comp., p. 101-106.

Descarries L., Beadet A., Watkins K.S., Garsia S. The serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis of adult rat. //Anat. Rec., 1979, v. 193, p. 520-531.

Diez P.M., Ngai S.H., Costa E. Factors modulating brain serotonin turnover. //In: Advances in Pharmacolog. N.Y.-L., 1968, v. 6, pt. 13, p. 75-92.

Di Guisto E.L., King M.G. Chemical sympathectomy and avoidance learning in the rat. //Journ.Comp. Physiol. Psychol., 1972, v. 81, p. 491-500.

Dinerman J.L., Dawson T.M., Schell M.J., Snowman A., Snyder S.H. Endothelial nitric oxide synthase localized to

hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity. //Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1994, v.91, № 10, p. 4214-4218.

Di Renzo G., Gillhan B., Holmes M.C., Jones M.T. The effect of pretreatment with intraventricular 6-hydroxydopamine on hypothalamo-pituitary-adrenocortical function in the rat. //J. Physiol. (Gr.Brit.), 1979, v. 293, p. 50-51.

Dovedova E.L., Gershtein L. Neurochemical peptides under the conditions of experimental injury. //Neurochem. Internat., 1992, v. 21, p. 86- 92.

Dray A., Davies J., Oakley N.R., Tongroach P., Vellucci S. The dorsal and medial raphe projections in the rat: electrophysiological, biochemical and behavioral observations. //Brain Res., 1978, 151, p. 431-442.

Driscoll P., Dedek J., Martin J.R., Zivkovic B. Two-way avoidance and acute shock-stress induced alternation of regional noradrenergic, dopaminergic and serotonergic activity in roman high- and low-avoidance rats. //Life Sci., 1983, v. 33, p. 1719-1725.

Duncan J. Laboratory of chemical neurobiology. //Allan Memorial Institute of Psychiatry, Mc Gill Univ., Montreal, Canada, 1972, Docum. n4957.

Eble J.N. A study of the potentiation of triptamine by monoamine oxidase inhibitors in the dog. //J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1965, v. 148, p. 48-53.

Ellison G.D., Bresler D.E. Test of emotional behavior in rats following depletion of norepinephrine, of serotonin or of both. //Psychopharmacologia, 1974, v. 34, p. 275-288.

Evetts K.D., Iversen L.L. Effect of protriptiline on the depletion of catecholamines induced by 6-hydroxydopamine in the brain of the rats. //Journ. Pharm.Pharmacol., 1970, v. 22, p. 540-543.

Eysenck H. Personality and psychosomatic diseases. //Acta nerv. super., 1981, 23, № 2, p. 112-129.

Falck B., Hillarp N., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. //J. Histochem. Cytochem., 1962, v.10, p. 348-354.

Fifkova E., Marshala I. Stereotaxic atlases for the cat, rabbit and rat. Electrophysiological methods in biological research. //S.Bures, N.Petran, J.Zahar (Eds.). N.Y. Acad. Press, 1967, p. 653-673.

Fukuda T., Yamada K., Suenaga N., Takishita S. Changes in spontaneous activity and emotional responses of rat treated with 6-hydroxydopamine at the sucking age. //Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1977, v. 230, p. 100-111.

Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. The distribution of monoamine terminals in the central nervous system. //Acta Physiol. Scand., 1965, v. 64, Suppl. 247, p. 37-85.

Fuxe K., Hokkfelt T., Jonsson J., Jonsson G., Lidbrink P., Ljungdahl A. The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and a frontal cortex. Evidence for meso-cortico-dopamine neurons. //Brain Res., 1974, v. 72, p. 349-355.

Garcia-Cairasco N., Oliveira J.A., Wakamatsu H., Bueno S.T., Guimaraes F.S. Reduced exploratory activity of audiogenic seizures susceptible Wistar rats. //Physiol. Behav., 1998, Jul; 64(5) p. 671-674.

Garsio-Sevilla L. Extraversion and neuroticism in rat. //Person. and Individ. Diff., 1984, v. 5, p. 511-532.

Garthwaite J., Charles S.L., Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. //Nature, 1988, v. 336, p. 385-388.

Gasnov G.G., Melikov E.M. Relay function of hippocampal monoamines in acquired and inborn forms of behavior. //Sov. Scientific Reviews Section F., 1991, v.5, part 2, p. 1-41.

Geyer M.A., Segal D.S., Mandel A.J. Effect of intraventricular infusion of dopamine and norepinephrine on motor activity. //Physiol. Behav., 1972, v. 8, № 4, p. 653-658.

Goldstein M., Nakajima K. The effect of disulfiram on catecholamine levels in the brain. //Journ. Pharm. Expt. Ther., 1967, v. 157, p. 96-102.

Goldstein M., Anagnoste B., Battista A., Owen W., Nakatani S. Studies of amines in the striatum in monkeys with nigral lesions. //Journ. Neurochem., 1969, v. 16, p. 645-653.

Gomes R.E., Pirra G., Cannata M.A. Open field behavior and cardiovascular responses to stress in normal rats. //Physiol. and Behav., 1989, v.45, № 4, p. 767-772.

Goolkasian P., Edwards D.S. The effect of long noise on the psychological refractory period. //Bull. Psychonom. Soc., 1977, v. 9, № 2, p. 139-141.

Gray J. The psychophysiological nature of intraversion-extraversion: a modification of Eysenk's theory. //Biological bases of Individual Behaviour. N.Y. L.: Acad. press., 1972, p. 182-205.

Gromova E.A. Monoaminergic brain systems and their role in the regulation of behaviour. //Sov. Sci. Rev. F. Gen. Biol., 1988, v. 2, p. 679-730.

Gyermek L. 5-Hydroxytryptamine and related Indolalkylamines Springer Verlag. //In: Handbook of Experimental Pharmacology XIX, Berlin, Heidelberg, New York, 1966, p. 471-483.

Haeusler G. Early pre-postfunctional effects of 6-hydroxydopamine. //Journ. Pharm. Exp. Ther., 1971, v. 178, p. 49-62.

Halcak L., Pechanova O., Ligova Z., Klemova L., Novacky M., Bernatova I. Inhibition of NO syntase activity in nervous tissue leads to decreased motor activity in the rat. //Physiol. Res., 2000, v. 49, № 1, p. 143-149.

Halevey A., Stone G.C. An interrelation between hypothalamic serotonin levels and nondiscriminated avoidance behavior. In: Neurochemical correlates of individual differences in animal learning capacity. //Ed. B.Weill, Behav. Biol., 1977, v. 19, p. 143-171.

Hall C.S. Emotional behaviour in the rat. 1. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. //J.Comp. Physiol., 1934, v. 22, p. 345-352.

Handrich D.R., Deuzer T.S. Simultaneous extraction and fluorometric measurement of brain serotonin, catecholamine 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic. //Analyt. Biochem., 1973, v. 55, № 2, p. 306-312.

Hanglund L., Kohler Ch., Haaparanta T., Goldstein M., Gustafsson J. Presence of NADPH-cytochrome P450 reductase in central catecholaminergic neurones. //Nature, 1984, v. 307, p. 259-262.

Heikkila R., Mytllineon C., Cote L., Cohen G. //Journ. Neurochem, 1973, v.20, p. 1345-1350.

Henry F., Boulenguez P., Lemont A., Hery M., Pesce G., Becquet D., Faudon M., Deprez P., Fache M. Identification and role of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in primary cultures of rat embryonic rastral raphe nucleus neurons. //Journ. Neurochem., 1999, 72, № 5, p. 1791-1801.

Herman L.S., Brus R., Drybanski A., Szkilnik R., Slominska-Lurck T. Influence of 6-hydroxydopamine in the behavioral effects included by apomorphine or clonidine in rats. //Psychopharmacology, 1976, 50, № 1, p. 73-80.

Hess S.M., Connomacker R.H., Ozaki M., Udenfrend S. The effects α -methyl-meta-tyrosine and methyl-DOPA on the metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo. //Journ. Pharm. Expt. Ther., 1961, v. 134, p. 129-138.

Hess W.R. Vegetative Funktionen und Zwischenhirn. //Basel, W. Schwabe, 1948.

Heybach J.P., Coover G.D., Lints C.E. Behavioral effects of neurotoxic lesions of the ascending monoamine pathways in the rat brain. //Journ. Compar. Physiol. Psychol., 1978, v. 92, p. 58-70.

Hokfelt T., Ungerstedt U. Specificity of 6-hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons: an electron

and fluorescence to intracerebral injection on the nigro-striatal dopamine system. //Brain Res., 1973, v. 60, p. 269-297.

Howard J.L., Grant L.D., Brees G.R. Effects of intracisternal 6-hydroxydopamine treatment of acquisition and performance of rats in a double T-maze. //Journ.Compar. Physiol., 1974, v. 86, p. 995-1007.

Ito M. Neurochemical approach to epilepsy. //No-To-Hattatsu, 1994, v. 26, № 2, p. 101-107.

Iversen L.L., Uretsky N.J. In: 6-Hydroxydopamine and catecholamine neurons. //(Eds. T. Malmfors, H.Thoenen) North-Holland Publ. Comp. Amsterdam-London, 1971, p. 171-186.

Jacobs B.L., Mosko S.S., Trulson M.E. The investigation of the role of serotonin in mammalian behavior. //Neurobiology of sleep and memory, N.Y. Acad. Press., 1977, p. 99-132.

Jobe P.C., Misha P.K., Adams-Curtis. The genetically epileptogenic rat (GEPR). //Ital. J. Neurol. Sci., 1995, v.16, p. 91-97.

Johnson G., Kim E.G., Boukma S.J. Mechanism of NE depletion by 5-HTP.//Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1968, v. 128, p. 509-512.

Jouvet M. Essai sur le reve. //Arch. Ital. Biol., 1973, v. 11, p. 564-576.

Kadowaki M., Gershon M.D., Kuwahara A. Is nitric oxide involved in 5-HT- induced fluid secretion in the gut? //Behav. Brain Resear., 1996, 73(1-2), p.293-296.

Karobath M., Diaz J.L., Huttunen M. The effect of L-DOPA on the concentrations of triptophan, tyrosine and serotonin in rat brain. //Europ. J. Pharmacol., 1971, v. 14, p. 393-396.

Karobath M., Diaz J.L., Huttunen M. Serotonin synthesis with rat brain synaptosomes effect of L-DOPA, 1-3-methoxytyrosine and catecholamine. //Biochem. Pharmacol., 1972, v. 21, p. 1245-1251.

Khama J.K., Morato G.S., Shah G., Chau A., Kalant H. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs rapid tolerance to ethanol. //Brain Res. Bull., 1993, 32, p. 43-47.

Kishimoto J., Tsuchiya T., Emson P.C., Nakayawa T., Sugiyama S. Implication of nitric oxide synthase activity in the genesis of water immersion: stress-induced gastric lesions in rats: the protective effects of FK506. //Aliment. Pharmacol. Ther., 1996, 10, p. 933-940.

Klinberg E., Seidl B. The participation of brain stem aminergic neurons in the regulation of behavioral activity and learning processes. //Abh. Akad.Wiss. D. D. R. Abt. Math., Naturwiss., Techn., 1978, v. 5, p. 279-284.

Klingberg H., Klingberg F., Kollner O., Kostner I. Unique applications of fenfluramine or p-chloroamphetamine in the early postnatal period influence the formation of conditioned avoidance responses in adult rats. //Biomed. Biochem. Acta., 1983, v. 42, p. 351-357.

Koe B.K., Weissman A. P-Chlophenilalanine depletory of brain serotonin. //Federat. Proc., 1966, v. 25, p. 452-467.

Koffer K.B., Berney S., Hornykeiwicz O. The role of the corpus striatum in neuroleptic and narcoticinduced catalepsy. //Europ. J. Pharmacol., 1978, v. 47, p. 81- 86.

Koob G.F., Balkom G.J., Meyerhoff J.L. Dopamine and norepinephrine levels in the nucleus accumbens, olfactory tubercle and corpus striatum following lesions in the neutral tegmental area. //Brain Res., 1975, v. 94, p. 45-55.

Kostoglou-Athanassiou I., Costa A., Navarra P., Nappi G., Forsling M.L., Grossman A.B. Endotoxin stimulates an endogenous pathway regulating corticotropin-releasing hormone and vazopressin release involving the generation of nitric oxide and carbon monoxide. //Journ. Neuroimmunol., 1998, 86, p. 104-109.

Kostowski W., Samanin R., Barregi S.R., Marc V., Garattini S., Valzelli L. Biochemical aspects of the interaction between midbrain raphe locus coeruleus in the rat. //Brain Res., 1974, v. 82, p. 178-182.

Kouzenkov V.S. Development spontaneous epileptiformic seizures among rats of Krushinsky-Molodkina line in open field test in red light. //Abstracts of 4-th International Conference "Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs", 2006, p.115.

Kozlovskaya M.M., Sarkisova K.Yu., Kozlovsky I.I. Selective action of Selank on behavior of WAG/Rij rats genetically predisposed to absence-epilepsia with concomitant depressive behavior. //Abstracts of 4-th International Conference "Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs", 2006, p.116.

Krause M., Gwozdz B., Stepkowski L., Pogorzelska T. Zdolnose do wytwarzana odruchow warunkowich a metabolism amin katecholowych w mozgowin //Acta Physiol. Polon., 1970, v. 20, p. 741-748.

Krieger D.T. Brain peptides: What, Where and Why? //Science, 1987, v. 222, p. 975-982.

Kwamme E. Peptide formation with relation to brain. //Вопросы биохимии мозга, 1978, вып. 13, с. 177-179.

Laird H.E., Dailey J.W., Jobe P.C. Neurotransmitter abnormalities in genetically epileptic rodents. //Fed. Proc., 1984, Jul; 43(10), p. 2505-2509.

Laird H. E., Jobe P.C. The genetically epilepsy-prone rat. In: Jobe P.C and Laird H.H.E. (Eds). //Neurotransmitters and epilepsy. Clifton. Humana Press, 1987, p.57-94.

Lanfume Y., Adrien S. Adaptive changes of β -adrenergic receptors after neonatal locus coeruleus lesion: regulation of serotonergic unit activity. //Synapse, 1988, v. 2, p. 644-649.

Lapierre Y., Beaudet A., Demianczuk N., Descarries L. Noradrenergic axon terminals in the cerebral cortex of rat. 2. Quantitative data revealed by light and electron microscope radioantography of the frontal cortex. //Brain Res., 1973, v. 63, p. 175-182.

Lat J. The spontaneous exploratory reactions as a tool for the psychopharmacological studies, a contribution towards a theory of contradictory results in psychopharmacology. //Phar-

macology in conditioning, learning and retention. Proceedings 11 International pharmacological meeting, Prague. Ed. M.J. Michelson, L.: Pergamon Press, 1964, p. 27-28.

Levitt P., Moore R.Y. Noradrenaline neuron innervation of the neocortex in the rat. //Brain Res., 1978, v. 139, p. 219-231.

Lidov H.G.W., Rice F.L., Molliver M.E. The organization of the catecholamine innervation of somatosensory cortex: the barrel field of the mouse. //Brain Res., 1978, v. 153, p. 557-584.

Lindvall O., Bengzon J., Elmer E. Grafts in models of epilepsy. //Functional neural transplantation, 1994, v. 2, p. 387-393.

Lindvall O., Bjorlund A. The organization of the ascending catecholamine neuron system in the rat brain as revealed by the gluoxilic acid fluorescence method. //Acta Physiol. Scand., 1974, Suppl. 412, p. 1-48.

Loizou L.A. Projections of the nucleus locus coeruleus in the albino rat. //Brain Res., 1969, v. 15, p. 563-566.

Loscher W. Genetical animal models of epilepsy. //Genetically Defined Animal Models of Neurobehavioral Dysfunctions, Ed. P. Driscoll. Boston: Birkhouser, 1992, p. 111-119.

Luthman J., Fredriksson A., Sundstrom Jansson G., Archer T. Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron system in the neonatal rat motor behavior and monoamine alterations at adult stage. //Behav. Brain Res., 1989, v. 33, p. 267-277.

Mabry P., Campbell B.A. Serotonergic inhibition of catecholamine-included behavioral arousal. //Brain Res., 1973, v. 49, p. 381-391.

Major R., White N. Memory facilitation by self-stimulation reinforcement mediated by the nigrostriatal bundle. //Physiol. Behav., 1978, v. 20, p. 723-733.

Marangoz G. Nitric Oksid ve Deneysel Epilepsi. //Oudokuz Mayıs Universitesi, Tıp Fakultesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 1996, 13(3), p. 165-183.

Maren S. Effects of 7-nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase (nNOS) inhibitor, on locomotor activity and contextual

feal conditioning in rats. //Brain Res., 1998, Aug 31, 804(1), p. 155-158.

Marshall J.F. Somatosensory inattention after dopamine-depleting intracerebral 6-OHDA injections: spontaneous recovery and pharmacological control. //Brain Res., 1979, v. 177, № 2, p. 311-324.

Marshall J.F., Teitelbaum P. New considerations in the neuropsychology of motivated behaviors. //In: Handbook of Psychopharmacology. L.L.Iversen, S.D.Iversen and S.H.Snyder (Eds.), Plenum Press, New York, 1977, v. 7, p. 201-229.

Maurten V.B., Dick V.H., Sjoerdje D. Central 6-OHDA affects both open field exploratory behaviour and the development of hypertension in SHR. //Biochem. and Behav., 1986, v. 24, № 1, p. 15-21.

McKelvey J.F., Lin C.J., Chan L. Biosynthesis of brain peptides. //In: Brain peptides: a new endocrinology, Ed. By A.M.Gotto, jun et al. Amsterdam etc., Elsevier, North Holland Biomed. Press, 1979, p. 183-196.

McRae Deguerce A., Berod A., Mermet A., Keller G., Chouvet G., Joh T.H., Pujol J.F. Alternation in tyrosine hydroxylase activity elicited by raphe nuclei lesions in rat locus coeruleus: evidence for the involvement of serotonin afferents. //Brain Res., 1982, v. 235, p. 285-301.

Meldrum B.S. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. //Neurology, 44 (11 Suppl 8): S14-23, 1994.

Melik E., Babar-Melik E., Ozqunen T., Binokay S. Median raphe nucleus mediates forming long-term but not short-term contextual fear conditioning in rats. //Behavioral Brain Research, 2000, 112, p. 145-150.

Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. //Pharmacol. Rev, 1991, 43, p. 109-142.

Montague P.R., Gancayco C.D., Winn M.J., Marchase R.B., Friedlander M.J. Role of NO production in NMDA receptor-mediated neurotransmitter release in cerebral cortex. //Science, 1994, 263, p. 973-977.

Morgane P., Jacobs M.S. Raphe projections to the locus coeruleus in the rat. //Brain Res. Bull., 1979, v. 4, p. 519-534

Morrison J.H., Molliver M.E., Grzanna R., Coyle J.T. The intracortical trajectory of the coeruleo-cortical projection in the rat: a tangentially organized cortical afferent. //Neuroscience, 1981, v. 6, p.139-158.

Mulsch A., Busse R., Mordvintcev P.I., Vanin A.F., Nielsen E.O., Kruger J.S., Olesen S.P. Nitric oxide promotes seizure activity in kainat-treated rats. //Neuro Report., 1994, 5, p. 2325-2328.

Najjar V.A., Nishioka K. Tuftsin: a natural phagocytosis stimulating peptide. //Nature, 1970, v. 228, p. 672-673.

Ng K.Y., Clase T., Colburn R., Kopin J. L-DOPA-induced release of cerebral monoamines. //Science, 1970, v. 170, p. 76-77.

Ng L.K., Clase T.N., Kopin J. Release of [³H]dopamine by I-5-hydroxytryptophan. //Brain Res., 1972, v. 45, p. 499-505.

Narkevich V.B., Kudrin V.S., Klodt P.M., Rayevsky K.S. The comparative study of the effect of Selank on brain monoaminergic systems of the BALB/C and C57/BI mice. //Abstracts of 4-th International Conference "Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs", 2006, p. 125.

Neill D.B., Boggan W.O., Grossman S.P. Impairment of avoidance performance by intrastriatal administration of 6-hydroxydopamine. //Pharmacol. Biochem. Behav., 1974, v. 2, p. 97-103.

Niklas W.J., Berl S. In vivo studies on the effect of 6-hydroxydopamine on amino acid metabolism in brain. //Brain Res., 1973, v. 61, p. 343-356.

Nishioka K., Constantopoulos A., Satoh P.S., Najjar V.A. The characteristics, isolation and synthesis of the phagocytosis stimulating peptide tuftsin. //Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 47, p. 172-179.

Oades R.D., Rivet J.M., Tagzouti K., Kharoufy H., Simon H., Le Moal M. Catecholamines and conditioned blocking: effects of ventral tegmental, septal and frontal 6-hydroxydopamine lesions in rats. //Brain Res., 1987, 406, № 1-2, p.136-146.

Ogren S.G., Ross B.S. Effects of reduced cerebral serotonin on learning. //Brain Res., 1977, v. 127, p. 379-381.

O'Hearn E., Molliver M. Organization of raphe-cortical projections in rat a quantitative retrograde study. //Brain Res. Bull., 1984, v. 13(6), p. 709-726.

Olshowka J.A., Molliver M.E., Grzanna R., Rice F.L., Coyle J.T. Ultrastructural demonstration of noradrenergic synapses in the rat central nervous system by dopamine-beta-hydroxylase immunocytochemistry. //J. Histochem Cytochem., 1981, 29(2), p. 271-280.

Palkovits M. Catecholamines in the hypothalamus: an anatomical review. //Neuroendocrinology, 1981, v.33, p. 123-128.

Parizek J., Hassler R., Bak I.J. Light and electron microscopic autoradiography of substantia nigra of rat after intraventricular administration of tritium labeled norepinephrine, dopamine, serotonin and the precursors. //Z. Zellforsch, 1971, v. 115. p. 137-148.

Pearse A.G.E. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related endocrine peptides in brain, intestine, pituitary, placenta and anuran cutaneous glands. //Med. Biol., 1977, v. 55, p. 115-125.

Peroutka S.G., Lebovits R.M., Snyder S.H. Two distinct central serotonin receptors with different physiological functions. //Science, 1981, v. 9, p. 351-375.

Persoons J.H.A., Schmagel K., Breve J., Berkenbosch F., Kraal G. Acute stress affects cytokines and nitric oxide production by alveolar macrophages differently. //Amer. J. Resp. Crit. Care Med., 1995, 153, p. 619-624.

Pickel V.M., Tong Hyub Jok, Reis D.J. A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus coeruleus: demonstration by immunocytochemical localization of the transmitter specific enzymes tyrosine and tryptophanhydroxylase. //Brain Res., 1977, v. 131, p. 197-214.

Plech A., Klimkiewicz T., Maksym B. Effect of L-arginine on memory in rats. //Pol. Journ. Pharmac., 2003, v.55, № 6, p. 987-992.

Poirier L.J., Langelier P., Roberge A., Boucher R., Kitsikis A. Nonspecific histopathological changes induced by the intracerebral injection of 6-hydroxydopamine. //Journ. Neurol. Sci., 1972, v. 16, p. 401-416.

Popova N.K., Kulikov A.V. On the role of brain serotonin in expression of genetic predisposition to catalepsy in animal models. //Amer. J. Mod. Genet., 1995, v. 60, p. 214-219.

Porter C.C., Totaro J.A., Stone C.A. Effect of 6-hydroxydopamine and some other components on the concentration of norepinephrine in hearts of mice. //Journ. Pharmacol. Exp. Ther., 1963, v. 140, p. 308-316.

Price M.T.C., Fibiger H.C. Discriminated escape learning and response to electric shock after 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal dopaminergic projection. //Pharmacol. Biochem. Behav., 1975, v. 3, p. 285-290.

Pudiak C.M., Bozarth M.A. L-NAME and MK-901 attenuate sensitization on the locomotor-stimulization effect of cocaine. //Life Sci., 1993, 53, p. 1517-1524.

Pujol J.F., Stein D., Blondaux Ch. Biochemical evidences for interaction phenomena between noradrenergic and serotonergic systems in the cat brain. Frontiers in catecholamine Research. //Eds. Usolin E., Snaider C.N.Y.: Pergamon Press, 1973, p. 771-772.

Pycock C. J., Carter C.J., Kerwin R.W. Possible involvement of frontal-cortical catecholamine systems in the regulation of neurotransmitter mechanisms at sub-cortical sites in the rat brain. //Biochem. Soc. Transactions, 1979, v. 7, № 1, p. 140-143.

Randy B.L., William K.M., Steven P.S. Frontal cortex contributes to the human memory formation. //Nature Neurosci., 1999, v. 2, № 4, p. 311-314.

Rauhala P., Idanpaan-Heikkila J.J., Tuominen R.K., Mannisto P.T. N-Nitro-L-arginine attenuates development of tolerance to antinociceptive but not to hormonal effects of morphine. //Eur. J. Pharmacol., 1994, 259, p. 57-64.

Reader T.A. Serotonin distribution in rat cerebral cortex: radioenzymatic assays with thin-layer chromatography. //Brain Res. Bull., 1980, v. 5, p. 609-613.

Reader T.A. Distribution of catecholamines and serotonin in the cerebral cortex. //Journ. Neurol. Transm., 1981, v. 50, № 1, p. 13-21.

Reddy D.S., Kulkarni S.K. Possible role of nitric oxide in the nootropic and aging and dizocilpine-induced learning impairment. //Brain Res., 1998, Jul 20; 799 (2), p. 215-229.

Reis D.J., Molinoff P.B. Brain dopamine- β -hydroxylase. Regional distribution and effects of lesions and 6-hydroxydopamine on activity. //Journ. Neurochem., 1972, v. 19, p. 195-204.

Rochette L., Bralet J. Effects of norepinephrine receptor stimulating agent "clonidine" on the turnover of 5-hydroxytryptamine in some areas of the rat brain. //Journ. Neural. Transm., 1975, v. 37, p. 259-267.

Rosenzweig M.R. Effect of heredity and environment on brain chemistry, brain anatomy and learning ability in the rat. //Kansas Studies in Education, 1964, v. 14, p. 3-31.

Rotman A., Daly J.W., Crevelling C.R. Oxygen-dependent reaction of 6-hydroxytryptamine, and related compound with proteins in vitro: a model for cytotoxicity. //Mol. Pharmacol., 1976, 12, № 6, p. 887-899.

Routtenberg A., Kim H.J. The substantia nigra and neostriatum: substrates for memory consolidation. Cholinergic monoaminergic interaction in the brain. //Ed. L. Butcher. New York: Acad. Press, 1978, p. 305-311.

Saavedra J.M., Brownstein M., Palkovits M., Kizer J.S., Axelrod J. Tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase: distribution in the individual rat hypothalamic nuclei. //Journ. Neurochem., 1974, v. 23, p. 869-871.

Sachs C., Jonsson G. Effect of 6-hydroxydopamine on central noradrenaline neurons during ontogeny. //Brain Res., 1975, v. 99, p. 277-291.

Samanin R., Quattrone A., Consolo S., Ladinski H., Algeri S. Biochemical and pharmacological evidence of the interaction of serotonin with other aminergic systems in the brain. Interaction between putative neurotransmitters in the brain. //S.Garattene, J.F.Pujol, R.Samanin (Eds.) N.Y.: Raven Press, 1978, p. 3-15.

Sander M., Hansen P.G., Victor R.G. Sympathetically mediated hypertension caused by chronic inhibition of nitric oxide. //Hypertension, 1995, 26, p.691-695.

Sara S.J., Grecksch G., Leviel V. Intracerebroventricular apomorphine alleviates spontaneous forgetting and increases cortical norepinephrine. //Behav. Brain Res., 1984, v. 13, p. 43-52.

Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H., Waser P.G., Hefti F. The fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine on milligram amount of brain tissue. //Biochem. Pharmacol., 1974, v. 23, p. 2437-2447.

Schmidt R.H., Bhatnagar R. Regional development of norepinephrine dopamine- β -hydroxylase and tyrosine hydroxylase in the rat brain subsequent to neonatal treatment with subcutaneous 6-hydroxydopamine. //Brain Res., 1979, v.66, p.293-308.

Schotte A., Maloteaux J.M., Laduron P.M. Characterization and region distribution of serotonin S₂-receptors in human brain. //Brain Res., 1983, v. 276, № 2, p. 231-235.

Schwartz R., Carey R.J. Deficits in inhibitory avoidance after neurotoxic lesions of the ventral striatum are neurochemically and behaviorally selective. //Behav. Brain Res., 1985, 18, № 3, p. 279-283.

Semenova T.P., Gromova E.A., Grishenko N.I. Behavioral, biochemical and histochemical effects of locus coeruleus transplantation in the rats with neurotoxic lesions of catecholaminergic system. //Neurosci., 1987, v. 22, № 3, p. 993-997.

Semenova T.P., Ticku M.K. Age dependent effects of antagonists of 5-HT_{1C} and α_2 -adrenergic receptors on androgenic

seizures and locomotor activity in DBA/2 mice. //Biogenic Amines, 1993, v. 10, № 1, p. 57- 65.

Semenova T.P., Kozlovskaya M.M., Zuikov A.B., Andreeva L.A. The role of monoamine oxidase A and brain lipids in the regulation of seasonal variations of individual sensitivity of hibernations to selanc. //Abstracts of 4-th International Conference "Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs", 2006, p. 134-135.

Senoh S., Creveling C.R., Ungerstedt S., Witkov B. Chemical, enzymatic and metabolic studies on the mechanism of oxidacion of dopamine. //Journ. Amer. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 6236-6240.

Seredenin S.B. Mechanism of individual responses to emotional stress and tranquilizers. //European Neuropsychopharmacology, 2005, v. 15, Suppl. S.87.

Seredenin S.B., Semenova T.P., Kozlovskaja M.M. The peculiarity of individual and genetically determined effects of tuftsine and its analogue on the emotional animal behaviour. //Ist PAN Asian Oceanic Congress of Neuroscience, Thailand, 1996, p.159.

Simmonds M.A., Uretsky N.J. Central effects of 6-hydroxydopamine on the body temperature of the rat. //Brit. J. Pharmacol., 1970, v. 40, p. 630-638.

Simonov P.V. Role of limbic structures in individual characteristics of behaviour. //Acta neurobiol. Exp., 1981, v. 41, № 6, p. 573-578.

Sims K.L., Bloom F.E. Rat brain L-3,4-dihydroxyphenylalanine and L-5-hydroxytryptophane decarboxylase activities: differential effects of 6-hydroxydopamine. //Brain Res., 1973, v. 49, p. 165-175.

Smith S.E., Man C.M., Gip P.K., Tang E., Chapman A.G., Meldrum B.S. Anticonvulsant effects of 7-nitroindazole in rodents with reflex epilepsy may result from α -citrulline formation. //British Journal of Pharmacology, 1996, p. 165-173.

Squadrito F., Calapai G., Altavilla D., Cucinotta D., Lingarelli B., Campo G.M., Arcoraci V., Sautebin L., Mazzaglia G., Caputi A.P. Food deprivation increases brain nitric oxide synthase and depresses brain serotonin levels in rats. //Neuropharmacology, 1994, v. 33, № 1, p. 83-86.

Streenberg H.L., Heinsbock R.P.W., Van Hest. Sex-dependent effects of inescapable shock administration on shuttle box-escape performance and elevated plus maze behavior. // Physiol. and Behav., 1990, v. 48, p. 571-576.

Suanaga N., Yamada K., Fukuda T. Correlation between central catecholamine level and post-decapitation convulsion in rat treated with 6-hydroxydopamine. //Brain Res., 1977, v. 122, p. 165-169.

Sudak H.S., Maas J.W. Behavioral-neurochemical correlation in reactive and nonreactive strains of rats. //In: Behavioral Genetics. N.Y., 1969, p. 471-475.

Swanson L.W., Hartman B.K. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the localization of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine- β -hydroxylase as a marker. //Journ. Compar. Neurol., 1975, v. 163, p. 467-471.

Szkinik R., Brus R., Herman Z.S. The concentration of γ -aminobutyric acid (GABA) in discrete areas of rat brain after chemical sympathectomy or serotoninectomy. //Acta Physiol. Polon., 1980, v. 31, p. 513-515.

Tassin I.P., Vellely L., Stinus L., Blanc G., Glowinski J., Thierry A. B. Development of cortical and nigro-neostriatal dopaminergic systems after destruction of central noradrenergic neurons in fetal or neonatal rats. //Brain Res., 1975, v. 83, p. 93-106.

Teleshova E.S., Syunyakov T.S., Bochkarev V.K., Neznamov G.G. Peculiar properties of Selank psychotropic action in psychoorganic syndrome. //Abstracts of 4-th International Conference "Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs", 2006, p.140-141.

Tenen S.S. The effects of p-chlorophenylalanine a serotonin depletor, on avoidance acquisition, pain sensitivity and related behavior in the rat. //Psychopharmacologia, 1976, Bd.10, S.204-219.

Theard M.A., Baughman L.V., Wang Q., Pellegrino D.A., Albrecht R.F. The role of nitric oxide in modulation brain activity and blood flow during seizures. //Neuro Report., 1995, v. 6, p. 921-924.

Thoenen H., Tranzer J.P. The pharmacology of 6-hydroxydopamine. //Ann. Rev. Pharm., 1973, v. 13, p. 169-180.

Towle A., Breese G., Mueller R., Coyle S., Lauder J. Early postnatal administration of 5,7-DHT: effects on serotonergic neurons and terminals. //Brain Res., 1984, v. 310, p. 67-75.

Tranzer J.P., Thoenen M. An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine. //Experientia, 1968, v. 24, p. 155-156.

Underfriend S., Titus E., Weissbach H., Peterson K.E. Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindol compound. //Journ. Biol. Chem., 1956, v. 219, p. 335-344.

Ungerstedt U. Use of intracerebral injections of 6-hydroxydopamine as a tool for morphological and functional studies on central catecholamine neurons. 6-Hydroxydopamine and catecholamine neurons. //T.Malmorts, H.Thoenen (Eds.). North-Holland Publ. Comp. Amsterdam, 1971a, p. 315-322.

Ungerstedt U. Stereotaxic mapping of monoamine pathways in the rat brain. //Acta Physiol. Scand., 1971b, suppl. 367, p. 1-48.

Ungerstedt U., Ljunberg T. Central dopamine neurons and sensory processing. //Journ. Psychiat. Res., 1974, № 11, p. 149-150.

Uretsky N.J., Iversen L.L. Effects of 6-hydroxydopamine containing neurons in the rat brain. //Journ. Neurochem., 1970, v. 17, p. 269-278.

Uzbay I.T., Sever B., Celik T., Ayhan I.H. Investigation of the effects of moclobemide in chronic ethanol feeding rats. //Pharmacol. Res., 1995, v. 32, № 5, p. 287-292.

Van Borell E., Hurnik J.F. Stereotypic behavior, adrenocortical function, and open field behavior of individually confined gestating sows. //Physiol. Behav., 1991, v. 49, p. 709-713.

Vanderwolf C.H. A general role for serotonin in the control of behavior: Studies with intracerebral 5,7-hydroxytryptamin. //Brain Res., 1989, v. 504, № 2, p.192-198.

Versteeg D., Gugten J., Jong W., Palkovits M. Regional concentration of norepinephrine and dopamine in rat brain. //Brain Res., 1976, v. 113, p. 563-574.

Vetulani J., Reichenberg K., Wisznowska G., Marchaj J. Short- and long-term effects of intraventricular 6-hydroxydopamine oxidase inhibitor. //Pol. J. Pharmacol. and Pharmacy, 1977, v. 26, № 4, p. 645-656.

Vincent S.R. Nitric oxide. A radical neurotransmitter in the central nervous system. //Prog. Neurobiol., 1994, v. 42, p. 129-160.

Vorhess Ch.V. Facilitation of avoidance acquisition on rats produced by p-chlophenylalanine or p-chloroamphetamine. //Pharmac. Biochem. and Behav., 1979, v. 10, p. 569-576.

Weissbach H., Lovenberg W., Readfield B.C., Udenfriend S. In vivo metabolism of serotonin and tryptamine effects of monoamine oxidase inhibition. //Journ. Pharmacol. and Exptl. Terap., 1961, v. 131, p. 26-30.

Whittle B.J.R., Lopez-Bemonte J., Moncada S. Regulation of gastric mucose integrity by endogenous nitric oxide: interaction with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat. //Brit. J. Pharmacol., 1990, v. 99, p. 607- 611.

Yamada K., Noda J., Nakayama S., Komori J., Sugihara H., Hasegawa T., Nubershima T. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. //Brait. Journ. of Pharmacology, 1995, v. 115, p. 852-858.

Yan Q.S., Dayley J.W., Steenbergen J.L., Jobe P.C. Anti-convulsant effect of enhancement of noradrenergic transmission

in the superior colliculus in genetically epilepsy-prone rats (GEPRs); a microinjection study. //Brain Res., 1998, Jan 12; v. 780, № 2, p. 199-209.

Zhu C.G., Sandri C., Akert K. Morphological identification of axo-axonic and dendro-dendritic synapses in the rat substantia gelatinosa. //Brain Res., 1981, v.230, p. 25-40.

Zhu X., Luo L. Effects of nitroprusside (nitric oxide) on endogenous dopamine release from rat striatal slices. //Journ. Neurochem., 1992, v. 59, p. 932-935.

Zigmound M.J., Stricker E.M. Deficits in feeding behavior after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in rats. //Science, 1972, v. 177, p. 1211-1214.

Zou L.B., Yamada K., Tanaka T., Kameyama T., Nabeshima T. Nitric oxide synthase inhibitors impair reference memory formation in a radial arm maze task in rats. //Neuropharmacology, 1998, v. 37, № 3, p. 323-330.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВНД	–	высшая нервная деятельность
ГАМК	–	гаммааминомасляная кислота
ГВК	–	гомованилиновая кислота
ДА	–	дофамин
ДОФА	–	дигидрооксифенилаланин
КА	–	катехоламины
КМ	–	крысы линии КМ (Крушинского-Молодкиной)
МА	–	моноамины
НА	–	норадреналин
5-ОИУК	–	5-оксииндолуксусная кислота
5-ОТ	–	5-окситриптамиин (серотонин)
5-ОТФ	–	5-окситриптофан
6-ОДА	–	6-оксидофамин
УРПИ	–	условный рефлекс пассивного избегания
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭР	–	эмоционально резистентные крысы
ЭТ	–	эмоционально толерантные крысы

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Введение.....	7
Глава 1. Типологические особенности высшей нервной деятельности и механизмы регуляции поведения в экстремальных ситуациях	17
Общие представления о типологических особенностях ВНД.....	17
Индивидуальные различия устойчивости организма к эмоциональному стрессу.....	24
Физиолого-генетическое изучение эмоциональности у крыс.....	28
Физиологические и психологические аспекты аудиогенного стресса	34
Глава 2. Моноаминергические системы мозга и их роль в регуляции поведения.....	42
Структурная, функциональная и биохимическая организация моноаминергических систем мозга.....	42
Роль моноаминов мозга в реализации различных форм поведения	62
Глава 3. Регуляция поведения животных с различной эмоциональной устойчивостью	72
Регуляция врожденных форм поведения животных с различной эмоциональной устойчивостью	73
Регуляция приобретенных форм поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью	79
Соотношение уровня серотонина, норадреналина, дофамина и их метаболитов в мозге животных с различной эмоциональной устойчивостью	86
Формирование и воспроизведение условной реакции пассивного избегания у крыс с различной эмоциональной устойчивостью	92
Глава 4. Влияние острой депривации активности катехоламинергической системы мозга на поведение животных с различной эмоциональной устойчивостью	101
Влияние внутривенного введения 6-ОДА на поведение и обмен моноаминов мозга у животных с различной эмоциональной устойчивостью	112
Влияние локального введения 6-ОДА во фронтальную область коры на поведение животных с различной эмоциональной устойчивостью	124

Глава 5. Функциональное значение взаимодействия моноаминов и пептидов в механизмах регуляции поведения у животных с различной эмоциональной устойчивостью.....	135
Влияние тафцина на поведение и обмен моноаминов мозга животных с различной эмоциональной устойчивостью.....	145
Глава 6. Функциональное значение оксида азота в регуляции индивидуальной чувствительности животных к действию аудиогенного раздражителя.....	159
Влияние предшественников и ингибитора синтеза оксида азота на устойчивость животных к действию акустического стрессового раздражителя.....	165
Влияние предшественника и ингибитора синтеза оксида азота на исследовательское поведение животных, чувствительных к действию акустического стрессового раздражителя.....	172
Заключение	176
Литература	182
Список принятых сокращений	226

Подписано в печать: 10.01.2007

Формат 60x84 1/16.

Объем: 14,2 п.л.

Заказ № 440

Тираж: 500

Издательство «Нурлан».
Директор: проф. Н.Мамедли
Тел: 497-16-32, 850-311-41-89
E-mail: nurlan1959@yashoo.com
Адрес: Баку, Ичеришехер,
3-й Магомаевский переулок 8/4

Хадиджа Юсиф гызы Исмайлова
Тельман Мамедали оглы Агаев
Татьяна Павловна Семенова

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПОВЕДЕНИЯ
(*моноаминергические механизмы*)