

# Моделирование девиантных форм поведения введением кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа в раннем онтогенезе у крыс\*

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ЛЕБЕДЕВ А.А.

д.б.н., ст.н.с. Физиологического отдела им. И.П. Павлова  
НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

ДРОБЛЕНКОВ А.В.

к.м.н., докторант кафедры нормальной анатомии  
Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Крысятам Вистар в возрасте 4—10—17 дней внутрибрюшинно однократно вводили кортиколиберин (кортикотропин-рилизинг гормон — КРГ; 0,5—1,0—2,0 мкг/крысу соответственно), активирующий систему стресса, или белки теплового шока 70 кДа (БТШ-70; 5—10—20 мкг/крысу), играющие роль внутриклеточных шаперонов и обладающие антистрессорными свойствами. У половозрелых крыс в возрасте 90—100 дней оценивали эмоциональные и двигательные формы поведения в пяти тестах, в том числе: в открытом поле, приподнятый крестообразный лабиринт, «чужак—резидент», тест Порсолта и ротационное поведение. Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняла поведение половозрелых крыс. Эти эффекты зависели от пола животного: самцы были более чувствительны в тестах на депрессивность (тест Порсолта), тревожность (приподнятый крестообразный лабиринт) и ротационное поведение. Менее чувствительными оказались тесты «открытое поле» и «чужак-резидент». Это подчеркивает, что исходная чувствительность самцов и самок к действию использованных агентов различна. Данные коррелировали с морфологическими исследованиями лимбических структур мозга. В частности, КРГ увеличивал рельефность (объем) нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки, не меняя их плотности, а БТШ-70 вызывал умеренную дегенерацию нейронов, снижая их плотность. Полученные данные необходимо учитывать при планировании и проведении экспериментальных исследований с влиянием на поведение различных фармакологических агентов, включая этанол и другие наркотикены.

**Ключевые слова:** девиантное поведение, кортиколиберин, БТШ-70, стресс, онтогенез, лимбические структуры мозга, крысы, самцы, самки

## Введение

Поиск адекватных моделей на животных (грызунах, прежде всего) для исследования девиантных форм поведения остается актуальной проблемой современной биологической наркологии и психиатрии [6, 10, 14]. Среди возможных моделей девиантного поведения (изменение агрессивности, эмоционального реагирования, реакции на вводимые наркотикены) особое место занимают исследования, связанные с воздействием неблагоприятных (агрессивных) факторов среды на развивающийся организм животного, чаще всего в пренатальный и ранний постнатальный периоды. Результатом таких исследований стала разработка концепции о «критических периодах» формирования эмоционально-мотивационного и двигательного поведения у грызунов, которая вошла в нейробиологию в последние годы, главным образом благодаря исследованиям с использованием избира-

тельных нейротоксинов [10, 11]. Так, в работах, выполненных в нашей лаборатории, показано, что применение нейротоксинов 6-гидроксидофамина и 5,7-дигидрокситриптамина (вызывают избирательную дегенерацию дофаминергических и серотонинергических нейронов соответственно), вводимых в пренатальный и постнатальный периоды крысам, вызывает грубые нарушения функционирования систем эмоционального реагирования и подкрепления, которые формируются во второй половине беременности и начальном постнатальном периоде. Во времени они совпадают с созревaniem моноаминергических проводящих путей мозга [5, 10] и процессами завершения синаптогенеза [9]. У крыс «критические» периоды в созревании подкрепляющих систем мозга охватывают третий триместр беременности и период до 17-го дня постнатального развития [3]. На формирование этих систем большое влияние оказывают факторы стресса (внешнего и внутреннего). С точки зрения формиро-

\* Поддержано грантами РФФИ №07-04-00549а и РГНФ №07-06-00346а

вания эмоциогенных систем мозга наиболее уязвим период раннего постнатального развития (у крыс — до 17-го дня жизни). Воздействие разных повреждающих факторов в этот период существенно меняет поведение взрослых (половозрелых) животных. Отмечены выраженные гендерные различия в эффектах веществ, вводимых в ранний постнатальный период [12]. Эти данные послужили отправной точкой для изучения отсроченных поведенческих эффектов кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона — КРГ), активирующего систему стресса [15], и антитрессорных белков теплового шока 70 кДа (БТШ-70) [1, 16], вводимых в ранний постнатальный период крысам.

Целью настоящего исследования стало сравнительное изучение поведения и особенностей морфологии лимбических областей мозга половозрелых крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде (4—10—17-й дни постнатального развития).

### Методика

**Выбор животных.** Опыты выполнены на 119 крысах Вистар массой 200—220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Все животные были разделены на несколько групп:

1) крысята, которым в возрасте 4 дней внутрибрюшинно однократно вводили 0,5 мкг/крысу КРГ (Sigma, США) или 5 мкг/крысу БТШ-70 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург);

2) крысята, которым в возрасте 10 дней вводили 1 мкг/крысу КРГ или 10 мкг/крысу БТШ-70;

3) крысята, которым в возрасте 17 дней вводили 2 мкг/крысу КРГ или 20 мкг/крысу БТШ-70. Животных содержали в однополых группах в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00—20.00 при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Все поведенческие опыты проводили на половозрелых животных в возрасте 90—100 дней в осенне-зимний период. После проведения всех поведенческих опытов животных декапитировали, извлекали мозг и готовили гистологические препараты.

**Исследование поведения крыс в «открытом поле».** Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытого поля» [6, 10], представляющего собой круглую площадку диаметром 8 см с 16 отверстиями (норками) диаметром 3 см каждая. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. Регистрировали ряд элементарных двигательных актов и поз: горизонтальную и вертикальную активность, груминг, заглядывание в норки, дефекацию, уринацию. Полученные данные обрабатывали математически.

**Исследование функциональной асимметрии мозга методом ротации.** Число ротаций определяли в полусфере диаметром 30 см через 30 мин после введения фенамина (2,5 мг/кг) за два последовательных периода по 10 мин, используя для анализа средние значения (определяемые за 10 мин). Регистрировали число полных вращений на  $360^\circ$  отдельно вправо и влево, а также число неполных ротаций от  $90^\circ$  до  $360^\circ$ . В последние 10 с каждой минуты тестирования в ротометре определяли также показатель стереотипии по 6-балльной шкале [10].

**Исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте.** Лабиринт состоял из двух открытых рукавов  $50 \times 10$  см и двух закрытых рукавов  $50 \times 10$  см с отрытым верхом, расположенных взаимно перпендикулярно. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в отрытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

**Исследование агрессии в тесте «чужак—резидент».** Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте «чужак—резидент» в соответствии с описанием этологического атласа [6]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс.

**Исследование антидепрессантной активности в тесте Порсолта.** Плавательный тест «отчаяния» Порсолта [18] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на треть заполненный водой с температурой  $27 \pm 1^\circ\text{C}$ . Животное помещают в цилиндр на 6 мин, регистрируют время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации рассматривают как антидепрессантный эффект [13, 18].

**Морфологические исследования.** Головной мозг крыс в возрасте 4 мес. через 3 мин после декапитации фиксировали в 9%-ном растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов. Производили ленточные серийные срезы головного мозга во фронтальной плоскости от лобного полюса правого полушария до рострального отдела моста. Шаг лезвия бритвы составлял 8 мкм, для последующей съемки на CCD Camera (320 KPixel) через микроскоп Laboval — 5 мкм. Расстояние среза от лобного полюса

полушария определяли по количеству серийных срезов. Вычисляли среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение. Срезы в гистологических микропрепаратах окрашивали гематоксилином-эозином и по Нисслю. Составление блоков иллюстраций производили с помощью программы Microsoft Windows XP [2].

**Статистическая обработка полученных материалов.** Выборка для каждой группы животных составила не менее 10—12 крыс. Результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U Вилкоксона—Манна—Уитни, дисперсионного анализа по методу ANOVA на персональном компьютере Pentium IV 2300 мГц.

### Результаты исследования и их обсуждение

**Поведение в «открытом поле».** КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития (0,5 мкг/крысу), умеренно снижал горизонтальную и вертикальную двигательную активность, число актов груминга и эмоциональность самцов крыс. У самок КРГ снижал горизонтальную и исследовательскую (число заглядываний в норки) активность и умеренно повышал вертикальную активность и эмоциональность. После введения КРГ на 10-й день постнатального развития (1 мкг/крысу) двигательная и исследовательская активность животных (самцов и самок) не

менялась, у самцов снижались число грумингов и показатели эмоциональности. Сходная закономерность для самцов сохранилась и после введения КРГ (2 мкг/крысу) на 17-й день постнатального развития. У самок при этом резко снижалась горизонтальная двигательная активность при неизменных остальных показателях поведения (табл. 1).

БТШ-70, вводимый на 4-й день жизни, снижал все исследованные показатели двигательного, исследовательского и эмоционального поведения только у самок, практически не меняя их у самцов. После введения БТШ-70 на 10-й день постнатального развития у всех животных (самцов и самок) горизонтальная двигательная активность не менялась, но резко снижались показатели груминга и эмоциональности. Аналогичная закономерность сохранилась для самцов и после введения БТШ-70 на 17-й день жизни. У самок, сходно с действием КРГ, при этом снижались показатели горизонтальной двигательной и исследовательской активности, а также повышалась эмоциональность.

Таким образом, КРГ и БТШ-70 действуют сходным образом на горизонтальную двигательную активность (в основном угнетая ее), причем тормозный эффект обоих агентов был выраженнее у самок. Показатели эмоциональности у самцов, как правило, снижались, у самок — возрастали. После введения

Таблица 1

Влияние КРГ или БТШ-70, вводимых в ранний постнатальный период, на поведение половозрелых крыс в «открытом поле»

| Показатели                                                                  | 4-й день  |            | 10-й день |           | 17-й день |            |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                                                                             | Самцы     | Самки      | Самцы     | Самки     | Самцы     | Самки      |
| <b>Контроль</b>                                                             |           |            |           |           |           |            |
| Число пересеченных квадратов                                                | 58,1±3,0  | 64,5±11,9  | 40,8±8,1  | 62,5±12,5 | 36,8±5,1  | 80,2±11,1  |
| Число стоек                                                                 | 5,5±1,25  | 5,9±1,2    | 1,5±0,5   | 8,0±0,2   | 4,2±1,7   | 6,0±0,2    |
| Число заглядываний в норки                                                  | 11,5±1,8  | 14,2±1,5   | 6,1±1,1   | 15,0±1,1  | 7,1±2,2   | 11,1±1,0   |
| Акты груминга                                                               | 6,1±1,1   | 4,5±1,3    | 5,2±0,8   | 7,5±1,3   | 5,5±1,3   | 5,0±1,1    |
| Болюсы дефекаций                                                            | 3,6±1,0   | 0,0±0,0    | 2,5±0,8   | 1,5±0,5   | 4,9±0,4   | 0,0±0,0    |
| <b>КРГ</b>                                                                  |           |            |           |           |           |            |
| Число пересеченных квадратов                                                | 46,8±11,1 | 51,5±3,9*  | 38,5±4,9  | 59,0±7,1  | 44,3±5,8  | 50,1±11,1* |
| Число стоек                                                                 | 3,1±0,9*  | 9,5±1,3*   | 1,0±0,1   | 9,4±1,4   | 6,3±1,2   | 10,1±3,0   |
| Число заглядываний в норки                                                  | 9,1±3,2   | 8,5±0,5*   | 6,5±1,1   | 10,1±1,5* | 8,1±1,1   | 18,8±3,9*  |
| Акты груминга                                                               | 2,5±1,2*  | 3,0±1,5    | 1,5±0,75* | 6,2±2,5   | 2,0±0,9*  | 4,3±1,4    |
| Болюсы дефекаций                                                            | 1,0±0,5*  | 2,1±1,8*   | 0,0±0,0*  | 1,2±1,0   | 1,0±1,0** | 0,0±0,0    |
| <b>БТШ-70</b>                                                               |           |            |           |           |           |            |
| Число пересеченных квадратов                                                | 42,5±16,1 | 36,1±1,1** | 35,2±12,3 | 60,2±7,2  | 29,4±7,3  | 58,2±15,1* |
| Число стоек                                                                 | 4,3±3,2   | 2,5±1,5*   | 5,7±4,5*  | 7,3±2,2   | 3,0±1,1   | 7,4±2,2    |
| Число заглядываний в норки                                                  | 10,5±8,1  | 8,1±2,8*   | 7,3±3,0   | 9,1±3,1*  | 5,2±2,1   | 7,3±3,1*   |
| Акты груминга                                                               | 4,1±2,8   | 1,5±0,5*   | 0,3±0,3** | 2,2±1,5*  | 1,5±0,5*  | 6,1±1,2    |
| Болюсы дефекаций                                                            | 1,0±1,0*  | 0,0±0,0    | 1,7±1,2   | 0,0±0,0*  | 2,0±1,4*  | 2,3±1,5*   |
| Примечание. * — p<0,05; ** — p<0,01 в сравнении с соответствующим контролем |           |            |           |           |           |            |

Таблица 2

**Влияние КРГ или БТШ-70, вводимых в ранний постнатальный период,  
на поведение половозрелых крыс в тесте «чужак—резидент» (число актов)**

| Показатели представленности акта, %                                                                | 4-й день   |           | 10-й день  |             | 17-й день   |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|------------|-------------|-------------|-----------|
|                                                                                                    | Самцы      | Самки     | Самцы      | Самки       | Самцы       | Самки     |
| <b>Контроль</b>                                                                                    |            |           |            |             |             |           |
| Индивидуальное поведение                                                                           | 36,9±3,1   | 75,5±7,8  | 85,3±26,2  | 100,0±7,3   | 100,0±6,6   | 81,7±14,2 |
| Коммуникативное поведение                                                                          | 47,1±5,1   | 24,5±7,1  | 14,2±10,1  | 0,0±0,0     | 0,0±0,0     | 18,3±8,0  |
| Агрессивное поведение                                                                              | 16,0±6,9   | 0,0±0,0   | 0,5±0,5    | 0,0±0,0     | 0,0±0,0     | 0,0±0,0   |
| Защитное поведение                                                                                 | 0,0±0,0    | 0,0±0,0   | 0,0±0,0    | 0,0±0,0     | 0,0±0,0     | 0,0±0,0   |
| <b>КРГ</b>                                                                                         |            |           |            |             |             |           |
| Индивидуальное поведение                                                                           | 54,0±34,3  | 54,5±5,1* | 38,5±3,2*  | 61,0±17,3*  | 63,0±24,5*  | 81,7±14,1 |
| Коммуникативное поведение                                                                          | 39,5±28,3  | 42,4±3,9* | 61,5±6,1** | 37,2±15,1** | 35,2±12,8** | 18,3±8,2  |
| Агрессивное поведение                                                                              | 6,5±3,2*   | 3,4±3,0*  | 0,0±0,0    | 1,8±1,5*    | 0,8±0,5*    | 0,0±0,0   |
| Защитное поведение                                                                                 | 0,0±0,0    | 0,0±0,0   | 0,0±0,0    | 0,0±0,0     | 0,0±0,0     | 0,0±0,0   |
| <b>БТШ-70</b>                                                                                      |            |           |            |             |             |           |
| Индивидуальное поведение                                                                           | 68,9±11,2* | 78,8±20,2 | 48,1±7,2*  | 66,9±13,2*  | 70,5±15,4*  | 57,6±9,1* |
| Коммуникативное поведение                                                                          | 29,1±9,2*  | 20,2±18,1 | 48,9±5,3** | 33,1±13,2** | 26,5±13,4** | 42,4±9,1* |
| Агрессивное поведение                                                                              | 0,0±0,0**  | 0,0±0,0   | 3,0±1,2*   | 0,0±0,0     | 3,0±1,5*    | 0,0±0,0   |
| Защитное поведение                                                                                 | 2,0±1,1*   | 1,0±1,0   | 0,0±0,0    | 0,0±0,0     | 0,0±0,0     | 0,0±0,0   |
| Примечание. * — $p<0,05$ ; ** — $p<0,01$ ; *** — $p<0,001$ в сравнении с соответствующим контролем |            |           |            |             |             |           |

Таблица 3

**Влияние КРГ или БТШ-70, вводимых в ранний постнатальный период,  
на поведение половозрелых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте**

| Показатели                                                                       | 4-й день  |            | 10-й день |             | 17-й день |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|------------|
|                                                                                  | Самцы     | Самки      | Самцы     | Самки       | Самцы     | Самки      |
| <b>Контроль</b>                                                                  |           |            |           |             |           |            |
| Время в открытых рукавах, с                                                      | 18,1±3,5  | 36,5±2,5   | 38,7±5,1  | 12,0±5,1    | 36,2±10,2 | 19,3±4,5   |
| Число выглядываний из закрытых рукавов                                           | 5,1±1,5   | 5,5±1,5    | 2,5±1,5   | 2,5±0,5     | 2,2±1,3   | 8,0±1,5    |
| Число свешиваний с платформы лабиринта                                           | 4,3±1,5   | 6,0±1,2    | 8,5±1,5   | 2,0±1,5     | 4,6±2,2   | 1,0±0,5    |
| Число переходов через центральный отсек                                          | 2,6±1,4   | 1,5±0,5    | 1,7±0,3   | 1,0±0,5     | 3,1±1,4   | 1,0±1,0    |
| <b>КРГ</b>                                                                       |           |            |           |             |           |            |
| Время в открытых рукавах, с                                                      | 25,8±11,3 | 12,2±4,2** | 20,5±6,1* | 31,4±8,5*   | 15,1±6,1* | 26,9±6,1   |
| Число выглядываний из закрытых рукавов                                           | 10,5±3,2* | 4,0±1,2    | 14,5±3,5* | 4,6±3,6     | 3,5±0,8   | 3,5±1,8*   |
| Число свешиваний с платформы лабиринта                                           | 2,2±0,9*  | 2,1±1,5*   | 1,2±0,5*  | 2,8±1,6     | 3,5±1,5   | 4,5±1,8*   |
| Число переходов через центральный отсек                                          | 1,1±0,5   | 1,0±0,5    | 3,1±1,0*  | 2,0±1,1     | 1,1±0,5*  | 3,0±1,8    |
| <b>БТШ-70</b>                                                                    |           |            |           |             |           |            |
| Время в открытых рукавах, с                                                      | 32,2±17,2 | 57,3±14,1* | 36,8±17,9 | 69,8±17,1** | 48,1±11,9 | 73,5±32,7* |
| Число выглядываний из закрытых рукавов                                           | 9,0±2,8*  | 4,1±2,1    | 8,1±2,9*  | 9,1±2,2*    | 7,5±3,9*  | 9,5±3,0    |
| Число свешиваний с платформы лабиринта                                           | 0,3±0,2** | 7,5±3,9    | 0,6±0,4** | 4,9±1,5*    | 2,1±1,0*  | 6,9±2,0**  |
| Число переходов через центральный отсек                                          | 2,3±0,5   | 1,0±1,0    | 3,0±1,1*  | 2,7±0,9*    | 2,5±0,5   | 4,5±2,0*   |
| Примечание. * — $p<0,05$ ; ** — $p<0,01$ в сравнении с соответствующим контролем |           |            |           |             |           |            |

КРГ груминг снижался у самцов и не менялся у самок, после введения БТШ-70 — снижался у животных обоего пола.

**Изучение агрессии в тесте «чужак—резидент».** В тесте «чужак—резидент» КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, повышал показатели индивидуального поведения и снижал агрессивность у самцов, однако у самок снижал индивидуальное поведение при возрастании общительности. После введения КРГ на 10-й день постнатального развития у животных обоего пола снижались показатели индивидуального поведения с растормаживанием общительности (коммуникативного поведения). Аналогичный эффект отмечен только для самцов при введении КРГ на 17-й день постнатального развития (табл. 2).

БТШ-70, вводимый на 4-й день жизни, двукратно повышал показатели индивидуального поведения у самцов с угнетением общительности и полной блокадой агрессивности, показатели защитного поведения при этом умеренно возрастали. У самок никаких значимых отличий не было обнаружено. При введении на 10-й день постнатального развития БТШ-70 оказывал эффект, сходный с действием КРГ, у животных обоего пола: снижал показатели индивидуального поведения, повышал общительность, у самцов умеренно активировал агрессивность. Эта закономерность сохранилась для самцов после введения БТШ-70 на 17-й день постнатального развития. Показатели поведения у самок в данном тесте не менялись.

Таким образом, оба исследованных препарата (КРГ и БТШ-70) в целом снижали показатели индивидуального поведения и растормаживали общительность (коммуникативность), в большей степени у самок. У самцов, кроме этого, отмечали умеренные колебания агрессивности (от понижения и блокады до проявления отдельных актов агрессии).

**Приподнятый крестообразный лабиринт.** В приподнятом крестообразном лабиринте КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, оказывал умеренный анксиолитический эффект у самцов и анксиогенное действие у самок. Это проявлялось в первом случае увеличением, а во втором уменьшением времени пребывания в освещенных рукавах лабиринта. Напротив, при введении КРГ на 10-й день постнатального развития отмечали анксиогенный эффект у самцов и анксиолитический у самок. То же самое повторилось при введении КРГ на 17-й день постнатального развития.

БТШ-70, вводимый на 4-й, 10-й и 17-й дни жизни животных, оказывал однонаправленное анксиолитическое действие, в разной степени увеличивая время пребывания в освещенных рукавах лабиринта и число выглядываний из темных рукавов.

Таким образом, если КРГ оказывает как анксиолитическое, так и анксиогенное действие, то БТШ-70 независимо от сроков введения в ранний постнатальный период стабильно воспроизводит выраженный анксиолитический (противотревожный) эффект.

**Тест Порсолта на депрессивность.** В тесте Порсолта, выявляющем депрессивность, КРГ, вводимый на 4-й день постнатального развития, уменьшал время иммобилизации только самцов при введении на 4-й день постнатального развития. У самок время иммобилизации увеличивалось, если КРГ вводили на 4-й, 10-й или 17-й день жизни. Параллельно возрастало время пассивного плавания, что было наиболее заметно после введения КРГ на 17-й день постнатального развития (табл. 4).

БТШ-70 повышал время иммобилизации у самцов после его введения во все три исследованных срока (4-й, 7-й и 17-й дни) и умеренно снижал данный показатель у самок после введения БТШ-70 на 10-й и 17-й дни постнатального развития.

Таким образом, у самцов и самок отмечены разнонаправленные изменения в эмоциональном состоянии под влиянием КРГ и БТШ-70: КРГ снижал депрессивность у самцов, но повышал ее у самок, БТШ-70 умеренно повышал депрессивность у самцов и снижал ее у самок.

**Ротационное поведение.** В ротометре контрольные крысы демонстрировали отсутствие предпочтения вращения вправо или влево. КРГ повышал число левых вращений только у самцов, умеренно снижая показатель стереотипии. Эти данные наиболее наглядно отмечены при введении КРГ на 4-й и 10-й дни постнатального развития.

БТШ-70, напротив, снижал число левых вращений только у самок после введения препарата на 4-й день жизни. Величина ротаций при этом снижалась преимущественно у самцов (введение БТШ-70 на 4-й и 17-й дни постнатального развития).

Таким образом, КРГ и БТШ-70 действуют разнонаправленно на ротационное поведение крыс: КРГ несколько его усиливает, а БТШ-70 ослабляет, при этом в первом случае более чувствительны самцы, во втором — самки. Оба препарата слабо влияют на показатели стереотипии, умеренно уменьшая ее преимущественно у самцов.

**Морфологические исследования надпочечников и мозга крыс.** В надпочечниках крыс, получавших КРГ, определялись признаки хронического стресса, косвенно свидетельствующие о напряженной выработке глюкокортикоидов: делипоидизация эндокриноцитов пучковой зоны в сочетании с явлениями гиперплазии тканей наружных участков коркового вещества. В срезах головного мозга этих жи-

Таблица 4

Влияние КРГ или БТШ-70, вводимых в ранний постнатальный период, на поведение половозрелых крыс в тесте Порсолта

| Показатели              | 4-й день |         | 10-й день |         | 17-й день |          |
|-------------------------|----------|---------|-----------|---------|-----------|----------|
|                         | Самцы    | Самки   | Самцы     | Самки   | Самцы     | Самки    |
| <b>Контроль</b>         |          |         |           |         |           |          |
| Активное плавание, с    | 261±22   | 313±82  | 287±30    | 234±33  | 332±50    | 364±75   |
| Пассивное плавание, с   | 166±56   | 214±32  | 261±32    | 244±26  | 234±36    | 130±34   |
| Время иммобилизации, с  | 173±12   | 73±48   | 53±16     | 122±21  | 46±20     | 106±21   |
| Число попыток выбраться | 12±2     | 25±2    | 13±4      | 4±2     | 13±2      | 24±8     |
| Число нырков            | 3±2      | 6±2     | 7±3       | 4±2     | 2±2       | 3±1      |
| Число грумингов         | 3±1      | 5±2     | 2±2       | 3±2     | 2±1       | 8±2      |
| <b>КРГ</b>              |          |         |           |         |           |          |
| Активное плавание, с    | 267±102  | 235±74  | 165±12*   | 300±102 | 203±92    | 229±64*  |
| Пассивное плавание, с   | 259±72   | 219±101 | 253±26    | 218±62  | 312±54*   | 228±32*  |
| Время иммобилизации, с  | 72±48*   | 146±27* | 182±16*   | 81±60   | 85±44     | 145±90   |
| Число попыток выбраться | 10±4     | 16±8    | 6±4       | 7±3     | 8±6       | 9±5      |
| Число нырков            | 4±3      | 3±2     | 2±1       | 3±2     | 3±2       | 3±2      |
| Число грумингов         | 3±1      | 3±2     | 2±2       | 4±2     | 2±1       | 5±4      |
| <b>БТШ-70</b>           |          |         |           |         |           |          |
| Активное плавание, с    | 342±84   | 159±12* | 342±22    | 255±42  | 218±15    | 231±163  |
| Пассивное плавание, с   | 95±71    | 338±22* | 62±19     | 273±18* | 243±23**  | 324±143* |
| Время иммобилизации, с  | 163±93   | 103±10  | 196±25**  | 72±25*  | 140±20**  | 45±25*   |
| Число попыток выбраться | 7±4      | 2±1***  | 5±2*      | 9±5     | 2±1       | 5±3      |
| Число нырков            | 6±4      | 2±1     | 6±3       | 3±2     | 3±1       | 2±1      |
| Число грумингов         | 2±2      | 1±1     | 1±1       | 3±2     | 1±1       | 1±1      |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  в сравнении с соответствующим контролем

Таблица 5

Влияние КРГ или БТШ-70, вводимых в ранний постнатальный период, на ротационное и стереотипное поведение половозрелых крыс

| Показатели                    | 4-й день |          | 10-й день |         | 17-й день |         |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|---------|-----------|---------|
|                               | Самцы    | Самки    | Самцы     | Самки   | Самцы     | Самки   |
| <b>Контроль</b>               |          |          |           |         |           |         |
| Число левых вращений          | 0,5±0,5  | 5,0±1,1  | 1,0±1,0   | 2,0±1,0 | 1,3±1,3   | 2,0±1,7 |
| Число правых вращений         | 2,0±1,0  | 5,5±3,0  | 1,3±1,3   | 1,0±1,0 | 1,0±0,8   | 1,0±0,7 |
| Сумма левых и правых вращений | 2,5±1,5  | 10,5±4,1 | 2,3±2,3   | 3,0±1,9 | 2,3±2,1   | 3,0±2,4 |
| Число стереотипий             | 2,0±0,1  | 1,9±0,9  | 1,6±0,2   | 1,9±0,1 | 1,7±0,1   | 1,5±0,2 |
| <b>КРГ</b>                    |          |          |           |         |           |         |
| Число левых вращений          | 3,3±0,8* | 3,5±2,5  | 11,0±5,1* | 3,4±1,8 | 2,0±1,7   | 0,3±0,3 |
| Число правых вращений         | 1,8±1,1  | 2,5±2,1  | 0,5±0,5   | 2,2±0,4 | 1,0±0,7   | 2,7±1,4 |
| Сумма левых и правых вращений | 5,1±2,0  | 6,0±4,5  | 11,5±5,1* | 5,6±2,2 | 3,0±2,4   | 3,0±1,7 |
| Число стереотипий             | 1,4±0,2* | 1,7±0,1  | 2,0±0,5   | 1,6±0,1 | 1,5±0,2   | 1,4±0,2 |
| <b>БТШ-70</b>                 |          |          |           |         |           |         |
| Число левых вращений          | 2,0±2,0  | 2,5±0,5* | 0,3±0,3   | 2,0±2,0 | 0,0±0,0   | 3,5±1,5 |
| Число правых вращений         | 1,5±0,5  | 1,0±1,0  | 2,3±1,2   | 2,0±1,0 | 0,0±0,0   | 4,0±2,0 |
| Сумма левых и правых вращений | 3,5±1,5  | 3,5±1,5* | 2,3±1,2   | 4,0±1,1 | 0,0±0,0   | 7,5±2,2 |
| Число стереотипий             | 1,4±0,2* | 1,6±0,1  | 1,5±0,1   | 1,6±0,1 | 1,0±0,1*  | 1,8±0,1 |

Примечание. \* $p < 0,05$  в сравнении с соответствующим контролем

вотных определялись слабо выраженный спазм некоторых артериол и неравномерное кровенаполнение сосудов с преобладанием в части полей зрения венозного полнокровия. Наружная оболочка некоторых венозных сосудов у крыс этой группы была несколько утолщена и содержала созревающие фибробласты, вблизи наружной оболочки единичных венул определялись немногочисленные глыбки гемосидерина, что свидетельствовало о хроническом венозном полнокровии. При воздействии БТШ-70 в срезах головного мозга крыс, наоборот, определялось неравномерное кровенаполнение сосудов с преобладанием венозного малокровия.

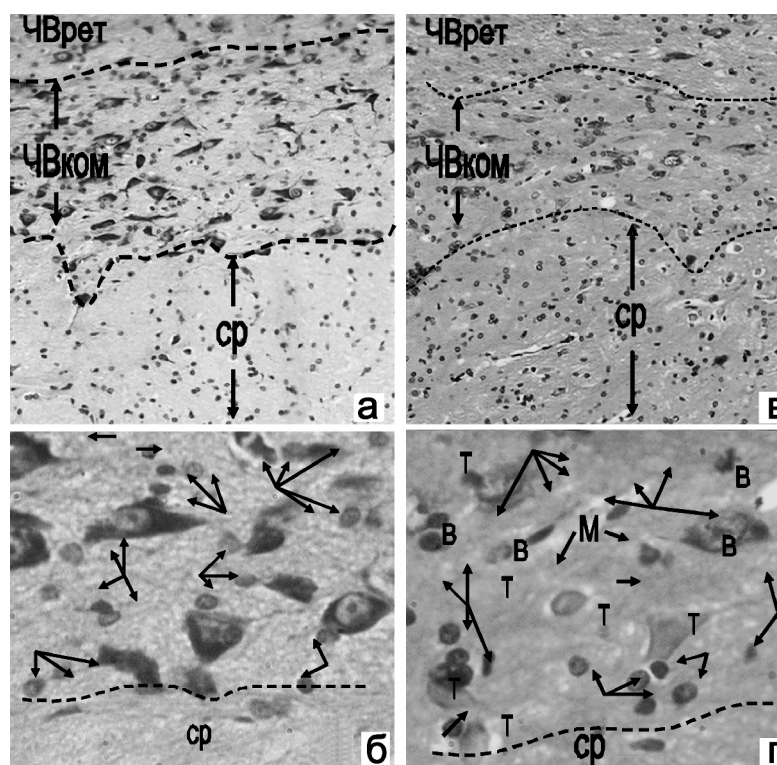
### Особенности структуры нейроглиальных комплексов черной субстанции и вентральной области покрышки при воздействии кортиколиберина

#### и белков теплового шока 70 кДа

Относительное количество (плотность) нейронов черной субстанции (ЧС) и вентральной области покрышки (ВОП) при воздействии КРГ в сравнении с их количеством у интактных крыс не изменилось (рис. 1а,б). Объем нейронов ЧС и ВОП был увели-

чен соответственно в 1,55 и 1,43 раза. Ядра выглядели несколько отечными, но увеличение объема тел нейронов было обусловлено увеличением объема их цитоплазмы (соответственно в 1,41 и 1,37 раза). Всю площадь цитоплазмы тел большей части нейронов занимала базофильная зернистость — «субстанция Ниссля». Статистически значимое увеличение объема цитоплазмы нейронов в сочетании с наличием в ней выраженной базофильной зернистости, определяемой при окрашивании по Ниссля, свидетельствует о гипертрофии белоксинтетического аппарата нейронов и, вероятнее всего, — об усилении выработки дофамина [10]. Вакуольная дистрофия определялась у единичных нейронов, что может быть следствием определенного расстройства гемодинамики и усиления функциональной активности нейронов.

Плотность нейроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии КРГ возросла в среднем в 1,85 и 1,63 раза соответственно, преимущественно за счет астроцитов, которые в отдельных случаях располагались в виде небольших клеточных групп. Среднее глиальное расстояние уменьшилось в среднем в 2,05 и 1,70 раза. Следовательно, умеренно выраженные увеличение глиальной плотности в ЧС и ВОП при воздействии КРГ и уменьшение расстояния между телами нейро-



**Рис. 1.** Изменения нейроглиальных комплексов компактной части черной субстанции крыс при воздействии кортиколиберина (а, б) и белков теплового шока 70 кДа (в, г): окраска по Ниссля (а, б) и гематоксилином-эозином (в, г) Ув. х 150 (а, в) и х 600: площадь — 100 мкм<sup>2</sup> (б, г). Обозначения: Т — тeneвидные нейроны; В — вакуольная дистрофия нейронов; М — микроглии (нейральные макрофаги); стрелки — нейроглиоциты

нов и нейроглиоцитами являются защитно-приспособительной реакцией в нейроглиальных комплексах со стороны нейроглии, которая путем восполнения рибосомальной РНК и аминокислот у нейронов (по Л.З. Певзнеру) обуславливает гипертрофию белоксинтетического аппарата цитоплазмы нейронов и отсутствие их выраженных дистрофических изменений. Эти признаки напряжения функций нейроглиальных комплексов ЧС и ВОП объясняют повышение концентрации дофамина в структурах головного мозга, отмеченное в работе [20] при воздействии глюкокортикоидных гормонов.

Относительное количество (плотность) нейронов ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 в сравнении с их количеством у интактных крыс значительно уменьшилось (в 2,88 и 2,60 раза соответственно) за счет гибели большей части клеток — определялись многочисленные «клетки-тени». Оставшаяся часть нейронов характеризовалась признаками вакуольной дистрофии (рис. 1в,г). Дистрофия и гибель большей части нейронов при воздействии БТШ-70 могла быть связана с нарушениями синтеза, высвобождения дофамина и ишемией нейронов вследствие нарушения гемодинамики.

Плотность нейроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии БТШ-70 возросла в среднем в 2,05 и 2,02 раза соответственно, причем преимущественно за счет олигодендроцитов, которые часто располагались в виде небольших клеточных групп вблизи погибших и дистрофически измененных нейронов; многие из них являлись нейронофагами. Среднее глиальное расстояние в ЧС и ВОП уменьшилось более чем в 3,2 раза. Вблизи некоторых тел погибших нейронов определялись макрофаги (микроглиоциты). Следовательно, выраженное увеличение глиальной плотности в сочетании с уменьшением глиального расстояния и привлечением микроглиоцитов в ЧС и ВОП при воздействии

БТШ-70 является защитно-приспособительной реакцией в нейроглиальных комплексах со стороны нейроглии, обусловившей резорбцию некротизированных тел (и, по-видимому, части отростков) нейронов и поддержание жизнеспособности оставшейся части дистрофически измененных нейронов.

Важно отметить, что подобные изменения наблюдаются и при исследовании структуры нейроглиальных комплексов поясных центров. Так, при воздействии КРГ определялись выраженная вакуольная дистрофия и гибель части нейронов компактноклеточного слоя и крупноклеточного слоя поясных полей. Относительное количество (плотность) нейронов, не имевших выраженных признаков дистрофии, соответственно статистически значимо уменьшилось (рис. 2). Кратность уменьшения относительного количества слабо измененных нейронов была большей в подлимбическом поле (4,97 раза), меньшей — во 2-м поясном поле (2,11 раза), 1-м поясном поле (2,16 раза) и гранулярном поле (1,68 раза). Как и следовало ожидать, устойчивость нейронов в условиях возросшей дофаминовой нагрузки, развивающейся при воздействии КРГ, оказалась обратно пропорциональной расстоянию поясного центра от ЧС и ВОП. Следовательно, несмотря на то, что передние поясные центры достигает всего треть волокон медиального переднего пучка [17], однократное неонатальное воздействие КРГ посредством усиления выработки дофамина в ЧС и ВОП оказалось достаточно жестким, вызывающим гибель и дистрофические изменения большей части нейронов компактноклеточного слоя передних поясных центров (подлимбического поля и 3-го поясного поля), меньшей части нейронов компактноклеточного слоя верхних поясных центров (1-го и 2-го поясных полей) и крупноклеточного слоя заднего поясного центра (гранулярное поле).

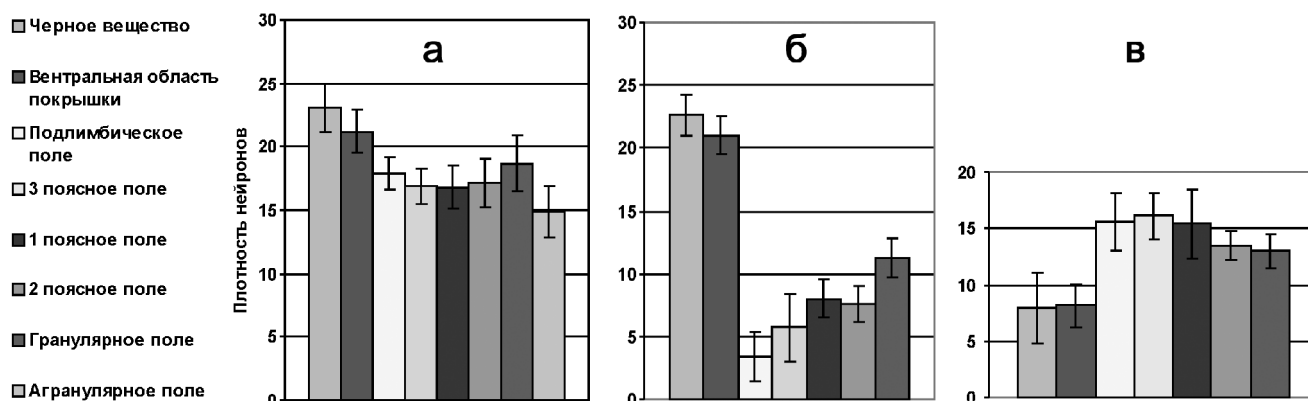


Рис. 2. Средняя плотность нейронов (на площади 100 мкм<sup>2</sup>) в мезенцефалических и поясных центрах после воздействия кортиколиберина (б) и белков теплового шока 70 кДа (в) в раннем онтогенезе (4-й день постнатального развития) в сравнении с контрольными животными (а): 1 — черное вещество (субстанция); 2 — вентральная область покрышки; 3 — подлимбическое поле; 4 — 3-е поясное поле; 5 — 1-е поясное поле; 6 — 2-е поясное поле; 7 — гранулярное поле; 8 — агранулярное поле

При неонатальном воздействии БТШ-70, так же как и при воздействии КРГ, определялись вакуольная дистрофия и некроз части нейронов компактно-клеточного слоя и крупноклеточного слоя поясных полей. Однако в прегенуальных центрах эти изменения нейронов были выражены слабо. Набухание ядра и цитоплазмы, содержащих небольшое количество маленьких прозрачных вакуолей, определялось у некоторых нейронов; некротизированные нейроны были единичными. Относительное количество (плотность) нейронов, не имевших выраженных признаков дистрофии в передних поясных центрах, статистически значимо не изменилось. Над коленом и над стволом мозолистого тела у большей части нейронов определялись выраженная вакуольная дистрофия и гибель некоторых нейронов. Соответственно определялось статистически значимое снижение плотности нейронов компактноклеточного слоя 2-го поясного поля и крупноклеточного слоя гранулярного поля (рис. 2), что отражает потерю их количества, меньшую, чем при воздействии КРГ. Объем тел слабо измененных нейронов и их цитоплазмы в передних поясных центрах (подлимбическое поле, 3-е и 1-е поясные поля) характеризовался тенденцией к уменьшению ( $p > 0,05$ ), а в супрагенуальном (2-е поясное поле) и заднем (гранулярное поле) поясных центрах был несколько меньше ( $p < 0,05$ ), чем у интактных крыс. При окрашивании по Нисслю базофильные гранулы в цитоплазме большей части нейронов не определялись.

Изменения нейронов компактноклеточного слоя 2-го поясного поля и крупноклеточного слоя гранулярного поля (выраженный отек и некроз некоторых нейронов, уменьшение объема тел и цитоплазмы) можно охарактеризовать как субатрофические и объяснить резким дефицитом дофамина в области терминальной части медиального переднего пучка, обусловленным гибелью большей части нейронов ЧС и ВОП при воздействии на головной мозг БТШ-70. Отсутствие подобных изменений нейронов в передних поясных центрах, вероятно, связано с меньшим дефицитом в них дофамина, чем во 2-м поясном поле и гранулярном поле, так как эти центры расположены ближе к ЧС и ВОП. Плотность нейроглиоцитов во всех поясных центрах, кроме 1-го поясного поля, несколько увеличилась ( $p < 0,05$ ). Среднее значение плотности глиоцитов 1-го поясного поля характеризовалось тенденцией к увеличению ( $p > 0,05$ ). Увеличение плотности глиоцитов в подлимбическом поле и 3-м поясном поле происходило за счет астроцитов, а во 2-м поясном и гранулярном полях — олигодендроцитов. Среднее значение относительного количества астроцитов в 1-м, 2-м поясных и гранулярном полях характеризовалось тенденцией к увеличению ( $t > 0,05$ ). Среднее глиальное расстояние было уменьшенным во всех поясных центрах, кроме 1-го поясного поля, в котором

оно характеризовалось тенденцией к уменьшению ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, введение БТШ-70 в ранний постнатальный период (4-й день постнатального развития) вызывало гибель большей части нейронов ЧС и ВОП и компенсаторно-приспособительную реакцию астроцитов в передних поясных центрах (подлимбическое и 3-е поясное поля) в виде увеличения относительного количества клеток этого вида глии и уменьшения среднего глиального расстояния, что поддерживало структуру нейронов компактноклеточного слоя этих поясных центров в условиях дефицита дофамина относительно неизменной (в сравнении с контрольными крысами). Нейроны супрагенуального (2-е поясное поле) и заднего (гранулярное поле) поясных центров, находящиеся в условиях выраженного дефицита дофамина на конде медиального переднего пучка, характеризовались выраженной вакуольной дистрофией и гибелью их небольшого количества. Компенсаторно-приспособительная реакция нейроглии в этих центрах выражалась в большей степени увеличением относительного количества олигодендроцитов, передающих нейронам необходимые макромолекулы, и нейронофагов. Эти особенности нейроглиальных комплексов 2-го поясного и гранулярного полей при воздействии БТШ-70 вряд ли возможно связать с восприятием импульсов из таламуса и обеспечением потока импульсов в гиппокампе.

### Обсуждение полученных результатов

Посылкой настоящего исследования стали факты возможности трансформации поведения при введении фармакологических средств (главным образом нейротоксинов типа 6-гидроксидофамина, 5,7-дигидротриптамина) в ранний постнатальный период (в нашем случае на 4—10—17-й дни жизни крыс). Именно в этот период формируются системы обеспечения эмоционально-мотивационного (подкрепляющие системы мозга) и тонкого двигательного и исследовательского поведения. Во времени они совпадают с процессом синаптогенеза основных нейромедиаторных систем, обеспечивающих эмоциональность (дофамин-, норадреналин-, серотонинергической) [5, 10, 12]. Однако факты возможного влияния на этот процесс и внутриклеточных белков, например, интерлейкина-1 $\beta$  [4], указывают на то, что в изменении поведения могут играть важную роль и более общие физиологические механизмы, такие как системы стресса и антистресса. Поэтому мы использовали в своих опытах введение КРГ — основного универсального индуктора стресс-реакции [15, 19] и БТШ-70, выполняющих функцию внутриклеточных шаперонов, т.е., по сути, антистрессорную роль [1, 16].

Полученные изменения в эмоциональном и двигательном поведении крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, убедительно демонстрируют, что по направленности от-

сроченные эффекты КРГ и БТШ-70 различаются. Так, в тесте «открытого поля», хотя КРГ и БТШ-70 действуют сходным образом на горизонтальную двигательную активность (в основном угнетая ее), тормозный эффект обоих агентов был выраженнее у самок. При этом показатели эмоциональности у самцов, как правило, снижались, у самок — возрастали. После введения КРГ груминг снижался у самцов и не менялся у самок, после введения БТШ-70 — снижался у животных обоего пола. В тесте «чужак—резидент» оба исследованных препарата (КРГ и БТШ-70) в целом снижали показатели индивидуального поведения и растормаживали общительность (коммуникативность), в большей степени у самок. У самцов, кроме этого, отмечали умеренные колебания агрессивности (от понижения и блокады до проявления отдельных актов агрессии). Разнонаправленные изменения в эмоциональном состоянии под влиянием КРГ и БТШ-70 у самцов и самок отмечены в тесте Порсолта: КРГ снижал депрессивность у самцов, но повышал ее у самок, БТШ-70 умеренно повышал депрессивность у самцов и снижал ее у самок. Важно отметить влияние исследованных агентов и на другую эмоциональную составляющую — тревожность. Так, если КРГ оказывал как анксиолитическое, так и анксиогенное действие, то БТШ-70 независимо от сроков введения в ранний постнатальный период стабильно воспроизводил выраженный анксиолитический (противотревожный) эффект. Сходные разнонаправленные результаты получены и при изучении ротационного поведения крыс, при этом КРГ несколько его усиливал, а БТШ-70 ослаблял, кроме того, в первом случае были более чувствительны самцы, во втором — самки. Оба препарата слабо влияли на показатели стереотипии, умеренно уменьшая ее преимущественно у самцов.

Таким образом, отмечены четкие различия в действии КРГ и БТШ-70, вводимых в ранний постнатальный период (4—10—17-й дни жизни) в большинстве представленных тестов. Безусловно, они связаны с активацией систем стресса и антистресса в раннем постнатальном периоде, причем этот эффект сохраняется в течение длительного времени, что соответствует и другим исследованиям в данной области нейробиологии [15]. Кроме того, выявлены гендерные различия в чувствительности к действию КРГ и БТШ-70: самцы были более чувствительны в тестах на депрессивность (тест Порсолта), тревожность (приподнятый крестообразный лабиринт) и ротационное поведение. Менее чувствительными оказались тесты «открытое поле» и «чужак—резидент». Это подчеркивает, что исходная чувствительность самцов и самок к действию фармакологических агентов различна. В экспериментальной фармакологии в качестве объекта исследований используют, как правило, только самцов, перенос полученных на них данные на всю популяцию животных. Полученные в наших опытах данные свидетель-

ствуют, что это недопустимо, поскольку многие компоненты поведения, главным образом эмоциональные, меняются по-разному у самцов и самок. Это необходимо учитывать при планировании и проведении экспериментальных исследований с влиянием на поведение различных фармакологических агентов [7, 8, 14].

Приведенные морфологические данные указывают на вероятность трансформации эффектов фармакологических средств, вводимых на фоне измененного функционального состояния структур мезокортиколимбической и нигростриатной дофаминергических систем мозга. Действительно, в наших исследованиях, выполненных на крысах, которым в постнатальный период вводили КРГ или БТШ-70, показано, что пептидные препараты ноопепт и дилепт меняют свои обычные свойства, а именно: ноопепт не в полной мере проявляет присущие ему ноотропные свойства, а дилепт, атипичный нейролептик пептидной природы, работает как ноотроп [12]. Важной особенностью выявления спектра измененной фармакологической активности, вызванной постнатальной модуляцией систем стресса и антистресса, является оценка собственно нейропротекторного эффекта, поскольку препараты соответствующей направленности могут проявлять или не проявлять защитные свойства в отношении центральной нервной системы. Так, в наших исследованиях показано, что нейропротекторные свойства полипептидного препарата кортексина выше соответствующих свойств церебролизина. Это указывает на важность изучения индивидуальной чувствительности к действию фармакологических препаратов, в том числе алкоголя и других наркотиков.

### Список литературы

1. Андреева Л.И., Маргулис Б.А., Гужова И.В., Никифорова Д.В., Шабанов П.Д. Центральные эффекты белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа // Психофармакол. и биол. наркол. — 2005. — Т. 5, №1. — С. 794—803.
2. Дробленков А.В. Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы / Под ред. Н.Р. Карелиной. — СПб.: СПбГПМА, 2006. — 33 с.
3. Елисеева А.П. Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб.: ВМедА, 2005. — 24 с.
4. Зубарева О.Е., Елисеева А.П., Лебедев А.А. Влияние цитокинов на формирование сложных программ поведения в раннем постнатальном онтогенезе // Психофармакол. и биол. наркол. — 2002. — Т. 2, №3—4. — С. 398—399.
5. Мещеров Ш.К. Значение формирования дофаминергических подкрепляющих систем мозга в онтогенезе для реализации эффектов психостимуляторов: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб.: ВМедА, 2001. — 24 с.
6. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. — СПб.: Элби-СПб., 2007. — 384 с.
7. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №2. — С. 32—37.
8. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середнин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный

препарат ноопепт // Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №5. — С. 66—72.

9. Угрюмов М.В. Дифференцировка дофаминергических нейронов in situ, in vitro и в трансплантате // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1998. — Т. 84, №10. — С. 1019—1028.

10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.

11. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К., Макарова Т.М., Елисеева А.П., Могилевский Д.А. Последствия внутриамниотического введения 6-гидроксидофамина беременным крысам, оцененные по поведенческим показателям у взрослого потомства // Психофармакол. и биол. наркол. — 2002. — Т. 2, №1—2. — С. 265—271.

12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П., Лавров Н.В., Саблина Г.В., Гудашева Т.А., Островская Р.У. Влияние ноопепта и кортексина на поведение половозрелых крыс после введения кортиколиберина или белков теплового шока 70 кДа в раннем постнатальном периоде // Эксперим. и клин. фармакол. — 2007. — Т. 70, №1. — С. 6—10.

13. Шабанов П.Д., Роик Р.О., Стрельцов В.Ф. Активируют ли антидепрессанты подкрепляющие системы мозга? // Наркология. — 2005. — Т. 4, №6. — С. 27—30.

14. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. — СПб.: Элби-СПб., 2006. — 160 с.

15. Шаляпина В.Г., Шабанов П.Д. Основы нейроэндокринологии. — СПб.: Элби-СПб., 2005. — 472 с.

16. Andreeva L.I., Shabanov P.D., Margulis B.A. Exogenous heat shock protein with a molecular weight of 70 kDa changes behavior in white rats // Dokl. Biol. Sci. — 2004. — Vol. 394. — P. 34—37.

17. Bjorklund A., Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS // Classical neurotransmitters in the CNS. Part I. Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 2 / Ed. by A. Bjorklund, T. Hokfelt. — Amsterdam — New York — Oxford: Elsevier, 1984. — P. 55—122.

18. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // Eur. J. Pharmacol. — 1978. — Vol. 47. — P. 379—391.

19. Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. The role of corticotrophin-releasing factor in drug addiction // Pharmacol. Rev. — 2001. — Vol. 53. — P. 209—243.

20. Wolkowitz O.M., Sutton M., Koulu M. et al. Chronic corticosterone administration in rats: behavioral and biochemical evidence of increased central dopaminergic activity // Eur. J. Pharmacol. — 1986. — Vol. 122. — P. 329—338.

## MODELLING OF DEVIANT BEHAVIOR IN RATS BY MEANS OF ADMINISTRATION OF CORTICOLIBERIN AND HEAT SHOCK PROTEINS 70 KDA IN EARLY ONTOGENY

SHABANOV P.D.

D.Med.Sci. (Pharmacology), Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, St.Petersburg

LEBEDEV A.A.

D.Biol.Sci. (Physiology), Senior Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology, Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St.Petersburg

DROBLENKOV A.V.

Cand.Med.Sci. (Morphology), Dept. of Normal Anatomy, State Pediatric Medical Academy, St.Petersburg

*Wistar rat pups in age of 4—10—17 days were injected intraperitoneally with corticotropin releasing hormone (CRH; 0.5—1.0—2.0 µg/rat respectively, single administration for each rat), activating stress system, or heat shock proteins 70 kDa (HSP-70; 5—10—20 µg/rat respectively), intracellular shaperons, possessing antistress properties. In adult rats of 90—100 days old, the emotional and motor behavior in 5 tests (open field, elevated plus-maze, intruder-resident, Porsolt's test on depression and rotation test) were assessed. The activation of stress or antistress systems with CRH or HSP-70 respectively changed the behavior of adult rats. These effects were different in males and in females and depended on animal gender: males were more sensitive in Porsolt's test on depression, in elevated plus maze on anxiety and rotation test. The open field and intruder-resident tests were less sensitive. Therefore, the basal sensitivity to CRH or HSP-70 was different in males and in females. These data were correlated with morphological findings of the limbic structures of the brain. In particular, CRH increased relief (volume) of neurons of substantia nigra and ventral tegmental area without changing its density, but HSP-70 produced mild degeneration of neurons, decreasing its density. It is suggested the data obtained is necessary to consider in planning and realization of experimental investigations concerning the influence of pharmacological agents including ethanol and other narcotics on behavior.*

**Key words:** deviant behavior, CRH, HSP-70, stress, ontogeny, limbic structures of the brain, rats, male, female