

DOI: 10.1134/S0869813918120087

**ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ
НА ИЗМЕНЕНИЯ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ
АКТИВНОСТИ И ТРЕВОЖНОСТИ,
ВЫЗВАННЫХ КОРТИКОЛИБЕРИНОМ**

© О. Г. Семенова, А. В. Вьюшина, А. В. Притворова, Н. Э. Ордян

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: genolsem@mail.ru

Изучали влияние блокады ГАМК_A-рецепторов пикротоксином на изменение уровня тревожности в условиях стресса, индуцированного кортиколиберином. В Т-образном лабиринте из популяции крыс линии Вистар отбирали особей с активной стратегией приспособительного поведения, которых в приподнятом крестообразном лабиринте разделяли на три группы: низкотревожные (НТ), высокотревожные (ВТ) и среднетревожные (СТ). Введение пикротоксина и кортиколиберина осуществляли в полость третьего мозгового желудочка. На инъекцию кортиколиберина НТ крысы реагировали снижением ориентировочно-исследовательской активности, тогда как активность ВТ крыс после инъекции увеличилась. Блокада ГАМК_A-рецепторов пикротоксином увеличила ориентировочно-исследовательскую активность у НТ и ВТ крыс, одновременно снижая уровень тревожности. После инъекции кортиколиберина на фоне введения пикротоксина ориентировочно-исследовательская активность у НТ и ВТ крыс уменьшилась, а уровень тревожности повышался только у НТ особей. У животных из группы СТ изменение поведенческой реакции наблюдалось только после инъекции кортиколиберина на фоне введения пикротоксина: уровень тревожности снижался, а ориентировочно-исследовательская активность усиливалась. Сделано заключение, что вектор изменения тревожности, вызванной кортиколиберином на фоне снижения активности стресс-лимитирующей ГАМК-ергической системы, зависит от исходного психоэмоционального статуса животного.

Ключевые слова: кортиколиберин, пикротоксин, ГАМК_A-рецепторы, тревожность, крысы, поведение.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 12. С. 1478—1488. 2018

O. G. Semenova, A. V. Vyushina, A. V. Pritvorova, N. E. Ordyan. THE EFFECT OF GABA_A-RECEPTOR BLOCKADE ON ANXIETY, CAUSED BY CRF. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: genolsem@mail.ru.

The effect of the GABA_A-receptor blockade with picrotoxin on the change in anxiety level under stress conditions induced by CRF was studied. In the T-maze test from the population of Wistar rats were selected animals with an active strategy of adaptive behavior, which in the elevated plus maze were divided into three groups: low anxiety (LA), high anxiety (HA) and mean anxiety

(MA). Picrotoxin and CRF were injected intracerebroventricularly (ICV). The LA rats reacted to ICV administration of CRF with a decrease in the exploration activity, while the activity of the HA rats after the CRF injection was increased. The GABA_A-receptor blockade with picrotoxin increased the exploration activity in HA and LA of rats, while simultaneously reducing the level of anxiety. After injection of CRF against of picrotoxin administration, the HA and LA rats demonstrated the decrease of exploration activity, and the level of anxiety increased only in LA rats. In animals from the MA group, the change in the behavioral response was observed only after the CRF and picrotoxin administration: the level of anxiety decreased, and the exploration activity increased. It is concluded that the vector of anxiety changes caused by CRF against the decrease in the activity of the stress-limiting GABA-ergic system depends on the initial psycho-emotional status of the animal.

Key words: GABA_A-receptor, CRF, picrotoxin, anxiety, rat.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 12. P. 1478—1488. 2018

Известно, что в условиях новой среды приспособительное поведение формируется по активному или пассивному типу. Эти индивидуально-типологические особенности поведения генетически обусловлены соотношением возбуждающих и тормозных механизмов в системе регуляции [1]. Основные эффекты тормозного нейромедиатора ГАМК связаны с воздействием на ГАМК_A-рецепторы. Блокада этих рецепторов пикротоксином угнетает пресинаптическое торможение, изменяя эффективность передачи возбудительных потенциалов [2]. Особенности функционирования ГАМКергической и кортиколиберинергической систем гипоталамуса, пластичность их взаимодействия в изменяющихся условиях обуславливают поведенческую реакцию организма, а нарушение взаимодействия этих систем, возможно, лежит в основе патогенеза многих постстрессорных расстройств [3].

Выделение из общей популяции крыс особей с высоким и низким уровнем тревожности [3–5] дает возможность для более детального изучения механизмов, предопределяющих поведенческую стратегию. Так, в наших исследованиях было обнаружено, что группа активных крыс линии Вистар, отобранных с помощью Т-образного лабиринта и затем протестированных в приподнятом крестообразном лабиринте с целью определения уровня тревожности, объединяет низко- и высокотреховных особей с разной индивидуальной чувствительностью к действию кортиколиберина [3]. Известно, что действие модуляторов ГАМК_A-рецепторов, стероидов дегидроэпиандростерон-сульфата [3, 4, 6] и аллопрегнанолона [7] также зависит от исходного уровня тревожности.

В связи с этим в задачу данного исследования входило изучение изменения уровня тревожности, вызванной кортиколиберином, в условиях экспериментальной блокады ГАМК_A-рецепторов у крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на животных из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России. В исследовании использовали крыс-самцов линии Вистар массой 250—280 г в возрасте 2.5 месяца с соблюдением рекомендаций по этике работы с животными (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes). Животные содержались в пластиковых клетках по 6 штук, на стандартной диете при свободном доступе к воде и пище. В Т-образном лабиринте из

общей популяции крыс ($n = 110$) по индексам поведенческой активности (ИПА) и пассивности (ИПП) отбирали активных животных ($n = 73$) по методике, описанной ранее [3, 8]. Для определения исходного уровня тревожности активные крысы были протестированы в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), установка которого состояла из двух открытых и двух закрытых рукавов размерами 50×14 и $50 \times 14 \times 33$ см соответственно, соединенных центральной площадкой размером 14×14 см. Лабиринт был приподнят над уровнем пола на высоту 60 см. Во время тестирования открытые рукава лабиринта дополнительно освещались лампами 40 Вт, расположенными на высоте 30 см. В течение 5 мин регистрировали время нахождения животных в открытых (ОР) и закрытых (ЗР) рукавах лабиринта, а также суммарную продолжительность реакции замирания. Известно, что продолжительность нахождения особей в ОР ПКЛ обратно пропорциональна уровню тревожности, а паттерн «замирание» характеризует уровень тревожности и страха [9, 10]. В результате были выделены животные с низкой [время нахождения в ОР ПКЛ ($M \pm s.e.$, среднее значение и его стандартная ошибка): 95.2 ± 2.9 с; реакция замирания отсутствует] и высокой (время нахождения в ОР ПКЛ: 13.2 ± 1.6 с; продолжительность реакции замирания: 25.7 ± 3.6 с) тревожностью. Кроме того, фиксировали показатели ориентировочно-исследовательской активности, такие как количество реакций свешивания с ОР ПКЛ, число вертикальных стоек и число переходов через центр ПКЛ. При учете этих показателей из группы крыс с низкой тревожностью были отобраны особи, выделяющиеся повышенной активностью в ПКЛ (количество реакций свешивания с ОР ПКЛ 9.8 ± 0.5). Из них была сформирована группа низкотревожных крыс (НТ, $n = 24$). Низкотревожные животные с количеством реакций свешивания с ОР ПКЛ 2.4 ± 0.3 образовали группу среднетревожных крыс (СТ, $n = 23$). Третья экспериментальная группа была образована из высокотревожных крыс (ВТ, $n = 26$). После отбора групп каждому животному под наркозом (рометар, 1.4 мкг/100 г массы и золетил, 5 мг/100 г массы, внутримышечно [11]), по стереотаксическим координатам (каудальнее брегмы на 1.0 мм, латеральнее средней линии черепа на 1.0 мм) вживляли колодки со стальными канюлями для введения препаратов в полость третьего мозгового желудочка.

Для снижения активности ГАМКергической системы был использован неконкурентный антагонист ГАМК_A-рецепторов пикротоксин (Sigma), обладающий возбуждающим аналептическим действием на ЦНС. В токсических дозах аналептики практически всегда вызывают судороги. В нашей работе для наблюдения поведенческой реакции животных мы вводили подобранную опытным путем дозу пикротоксина (5 нг), не вызывающую судороги и одинаковую для всех сформированных групп. Для растворения пикротоксина использовали 5%-ный водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО). Индуцирование стрессорной реакции проведено с помощью кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг фактор, CRF, Sigma). Опыт с введением препаратов и повторным тестированием в ПКЛ был проведен через 7 суток после операции и через 20 суток после предварительного тестирования в ПКЛ.

Сформированные по результатам тестирования в Т-лабиринте и ПКЛ группы животных (НТ, $n = 24$; ВТ, $n = 26$; СТ, $n = 23$) разделили на две опытные и две контрольные подгруппы, равнозначные по показателям реактивной тревожности (время нахождения в открытых и закрытых рукавах ПКЛ, продолжительность реакции замирания) и ориентировочно-исследовательской активности (количество реакций свешивания с ОР ПКЛ, число вертикальных стоек, число переходов через центр ПКЛ). Двум опытным подгруппам животных в полость третьего мозгового желудочка вводили пикротоксин, раство-

ренный в ДМСО в дозе 5 нг в объеме 5 мкл. Затем через 10 мин одна из этих подгрупп была подвергнута кортиколиберинового стрессу с помощью внутривенной инъекции CRF в физиологическом растворе (физ. р-р) в дозе 1 мкг в объеме 5 мкл [12]. Крысам из второй опытной подгруппы через 10 мин после введения пикротоксина был введен физ. р-р в объеме 5 мкл. Двум контрольным подгруппам в полость третьего мозгового желудочка вводили 5 мкл растворителя пикротоксина ДМСО. Затем через 10 мин по той же схеме, что и опытным подгруппам, одной из контрольных подгрупп был введен CRF, а другой — физ. р-р. Эффект вводимых веществ исследовали в ПКЛ через 30 мин после второй инъекции. После окончания опыта был проведен гистологический контроль инъекций препаратов в полость третьего мозгового желудочка.

Все полученные результаты были обработаны при помощи статистической программы «IBM SPSS Statistics 21». При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: Me (IQR), где Me — медиана, IQR (Interquartile range) — интерквартильный размах между значениями 25—75 перцентилей. В нашем исследовании использовались непараметрические критерии сравнения: для признаков, имеющих распределение отличное от нормального, — критерий Манна—Уитни, в случае множественных сравнений — критерий Краскела—Уоллиса. С целью преодоления проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным $p = 0.05$ при парном сравнении и $p = 0.017$ при сравнении трех групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестирование в ПКЛ контрольных подгрупп, не подвергаемых кортиколиберинового стрессу (ДМСО + физ. р-р), выявило, что ВТ особи отличаются от обеих групп (НТ и СТ) высокой реактивной тревожностью. Время нахождения в ОР ПКЛ у ВТ крыс меньше, чем у НТ и у СТ особей, а реакции замиранья ВТ особей при сравнении с НТ группой отличаются своей длительностью (табл. 1). Контрольная подгруппа ВТ демонстрирует также низкую ориентировочно-исследовательскую активность. В отличие от НТ группы, ВТ особи делают меньше вертикальных стоек, переходов через центр лабиринта и свешиваний с ОР ПКЛ. От средней группы ВТ крысы отличаются меньшим количеством реакций свешивания с ОР ПКЛ (табл. 2). Контрольные НТ крысы отличаются от средней группы (СТ) не только более низким уровнем реактивной тревожности (у НТ особей отсутствуют реакции замиранья, табл. 1), но и своей гиперактивностью (при тестировании в ПКЛ НТ крысы делают больше, чем СТ, вертикальных стоек и переходов через центр лабиринта, табл. 2).

В результате кортиколиберинового стресса (ДМСО + CRF) у НТ крыс по сравнению с контролем (ДМСО + физ. р-р) уровень реактивной тревожности повысился (увеличилась продолжительность реакции замиранья, табл. 1), и наоборот, под воздействием CRF снизился уровень реактивной тревожности (продолжительность реакции замиранья сократилась, табл. 1), а ориентировочно-исследовательская активность усилилась (возросло число вертикальных стоек и реакций свешивания с ОР ПКЛ, табл. 2).

Блокада ГАМК_A-рецепторов пикротоксином (пикротоксин + физ. р-р) снижает по сравнению с контролем (ДМСО + физ. р-р) в обеих группах (НТ и

Таблица 1

Параметры реактивной тревожности [Me(IQR)] низкотревожных, высокотревожных и среднетревожных крыс при тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте (в каждой экспериментальной подгруппе исследовано по 5 особей)

Экспериментальные подгруппы	Время нахождения в открытых рукавах ПКЛ	Время нахождения в закрытых рукавах ПКЛ	Время замирания, с
Низкотревожные (НТ)			
Контроль 1	20.00 (15—20)	254.00 (253—268)	0.00 (0—0)
Контроль 2	42.00 (28—56)	184.00 (162—216)	24.00 (23—30)*
Опыт 1	68.00 (43—110)*	162.00 (131—196)	0.00 (0—0)
Опыт 2	20.00 (19—20)**	274.00 (273—275)	10.25 (10—11)**
Высокотревожные (ВТ)			
Контроль 1	8.00 (0—10)##	281.00 (277—290)	70.00 (55—105)##
Контроль 2	5.00 (0—25)	259.00 (237—267)	11.00 (10—12)*
Опыт 1	28.00 (27—207)*	197.00 (84—223)	25.00 (11—25)*
Опыт 2	34.25 (30—36)	235.75 (234—242)	34.00 (33—34.25)
Среднетревожные (СТ)			
Контроль 1	10.00 (6—25)#	274.00 (210—277)	34.00 (24—45)##
Контроль 2	0.00 (0—3)*	270.00 (263—297)	56.00 (0—70)
Опыт 1	7.00 (0—20)	284.00 (265—298)	0.00 (0—32)
Опыт 2	157.00 (153—158)**	130.00 (130—134)	26.25 (25—30)

Примечание (здесь и в табл. 2). Me (IQR), где Me — медиана, IQR — интерквартильный размах между значениями. Контроль 1 — (ДМСО + физ. р-р); Контроль 2 — (ДМСО + CRF); Опыт 1 — пикротоксин + физ. р-р; Опыт 2 — пикротоксин + CRF. * Достоверные ($p < 0.05$) различия по сравнению с подгруппой Контроль 1; ** достоверные ($p < 0.05$) различия по сравнению с подгруппой Опыт 1; # достоверные ($p < 0.05$) различия по сравнению с группой ВТ; ## достоверные ($p < 0.05$) различия по сравнению с группой НТ.

ВТ) уровень реактивной тревожности (продолжительность нахождения в открытых рукавах ПКЛ увеличивается и у НТ, и ВТ животных, табл. 1). Одновременно в этих группах повышается ориентировочно-исследовательская активность (увеличивается число реакций свешивания с открытых рукавов ПКЛ у НТ и ВТ (табл. 2), а у ВТ особей вдобавок уменьшается продолжительность реакции замирания (табл. 1).

Кортиколибериновый стресс на фоне блокады ГАМК_A-рецепторов (пикротоксин + CRF) по сравнению с воздействием только пикротоксина (пикротоксин + физ. р-р) повышает уровень реактивной тревожности НТ (уменьшается время пребывания в открытых рукавах ПКЛ, увеличивается продолжительность реакции замирания, табл. 1) и снижает их ориентировочно-исследовательскую активность (уменьшается число вертикальных стоек и реакций свешивания с открытых рукавов ПКЛ, была также замечена тенденция к уменьшению числа переходов через центр ПКЛ, табл. 2). У ВТ крыс влияние CRF на фоне снижения активности ГАМКергической системы (пикротоксин + CRF) по сравнению с воздействием только пикротоксина (пикротоксин + физ. р-р) вызвало лишь тенденцию к снижению ориентировочно-исследовательской активности (уменьшение количества реакций свешиваний с открытых рукавов ПКЛ, табл. 2).

Поведенческие реакции животных из средней группы почти не менялись при воздействии микроинъекций CRF (ДМСО + CRF) и пикротоксина (пик-

Таблица 2

Параметры ориентировочно-исследовательской активности [Me(IQR)] низкотревожных, высокотревожных и среднетревожных крыс при тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте (в каждой экспериментальной подгруппе исследовано по 5 особей)

Экспериментальные подгруппы	Время нахождения в открытых рукавах ПКЛ	Время нахождения в закрытых рукавах ПКЛ	Время замирания, с
Низкотревожные (НТ)			
Контроль 1	19.00 (18—19)	1.00 (1—2)	6.00 (4—8)
Контроль 2	6.00 (6—7)*	0.00 (0—0)*	2.00 (1—2)
Опыт 1	11.00 (8—16)	7.00 (4—8)*	4.00 (0—5)
Опыт 2	1.50 (1—2)**	1.25 (0—2)**	0.00 (0—0)
Высокотревожные (ВТ)			
Контроль 1	5.00 (5—6)##	0.00 (0—0)##	0.00 (0—1)##
Контроль 2	9.50 (9—12)*	2.00 (1—2)*	0.50 (0—3)
Опыт 1	3.00 (1—14)	11.00 (10—23)*	1.00 (1—2)
Опыт 2	6.75 (5—7)	2.00 (2—2)	3.00 (2.75—3)
Среднетревожные (СТ)			
Контроль 1	1.00 (0—7)##	1.00 (0—2)#	0.00 (0—2)##
Контроль 2	9.00 (6—11)	0.00 (0—0)	0.00 (0—0)
Опыт 1	1.00 (0—5)	0.00 (0—1)	0.00 (0—0)
Опыт 2	3.00 (3—4)	16.75 (13—18)**	3.00 (3—4)

Примечание. Обозначения см. в табл. 1.

ротоксин + физ. р-р), тогда как кортиколибериновый стресс на фоне блокады ГАМК_A-рецепторов (пикротоксин + CRF) оказал на этих особей сильный возбуждающий эффект, который выразился по сравнению с животными, получившими инъекцию только пикротоксина (пикротоксин + физ. р-р), в резком снижении реактивной тревожности (увеличение времени пребывания в открытых рукавах ПКЛ, табл. 1) и усилении ориентировочно-исследовательской активности (наблюдались увеличения количества реакций свешивания с открытых рукавов ПКЛ и тенденция к увеличению числа переходов через центр лабиринта, табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что запуск и развитие стрессорной реакции организма в ответ на различные воздействия происходят при непосредственном участии CRF. Основная роль этого нейрого르몬а заключается в интеграции взаимодействий симпатoadреналовой и гипофизадреналовой систем, а также в возбуждении регуляторных структур мозга, причастных к организации приспособительного поведения. Роль конечного звена при запуске нейроэндокринного стресс-каскада и регуляции эндокринных функций принадлежит гипоталамусу, в ядрах которого сходятся стрессовые афференты всех мозговых структур [1]. Полость третьего желудочка мозга в связи с его центральным расположением и сообщением с другими желудочками мозга представляется нам наиболее

лее оптимальным пространством для системного воздействия различных веществ на стресс-регуляторные структуры мозга (гипоталамус, гиппокамп, амигдала, стриатум, префронтальная кора). Проявление свойств CRF как первого медиатора стресса позволило нам использовать этот нейрогормон для инициации стрессорного состояния у подопытных животных [1, 13]. В результате кортиколиберинового стресса у НТ крыс происходило повышение уровня реактивной тревожности и снижение их исходно высокой ориентировочно-исследовательской активности, тогда как у ВТ особей уровень реактивной тревожности снижался, а активность усиливалась. Различная чувствительность к CRF ранее была показана на линейных крысах КНА и KLA [1, 12–14], а также на группах крыс линии Вистар с активной и пассивной стратегией приспособительного поведения [3, 15]. Известно, что реализация эффектов CRF как интегратора поведенческого и гормонального компонентов стресса осуществляется не только через гипоталамус, но и через стриатум [16], реактивность дофаминергической системы которого является одним из ключевых признаков различия активных и пассивных животных [1, 16, 17]. Предполагается, что у активных особей тормозной эффект CRF проявляется на фоне активизированной дофаминергической системы неостриатума, тогда как у пассивных животных возбуждающее влияние нейрогормона связано с большим содержанием кортикостероидов и дефицитом внеклеточного дофамина (ДА) [16]. В стриатуме также обнаружена отрицательная корреляция между уровнем внеклеточного ДА и содержанием ГАМК [18]. С помощью пикротоксина снимается прямое ГАМК-торможение ДАергических [19, 20] и CRFергических [21] нейронов, способствуя высвобождению и повышению содержания ДА и CRF во внеклеточном пространстве. Известно также, что у пассивных особей скорость кругооборота накопленного в стриатуме ДА и его реализация повышаются после инъекции CRF [17]. Эти данные позволяют предположить участие CRF в процессах устранения аномального баланса ДА- и ГАМКергических систем стриатума и нормализации тормозного ГАМК-контроля.

При тестировании в ПКЛ контрольных животных (ДМСО + физ. р-р) мы обнаружили, что ВТ крысы предпочитают закрытые рукава ПКЛ, находясь в состоянии неподвижности в течение 1/3 всего временного периода. На основании того, что длительное оцепенение животных может быть вызвано инъекциями ГАМК [22], мы предполагаем изначально сильное перевозбуждение ГАМКергической системы у ВТ крыс. Поведенческая реакция этих животных на CRF (снижение уровня реактивной тревожности, усиление ориентировочно-исследовательской активности, как у животных с пассивной стратегией поведения) подкрепляет наше предположение о высоком содержании ГАМК и, вероятно, низком уровне ДА в стриарных мозговых структурах ВТ особей. Занимая центральное положение в системе циклических корково-подкорковых связей, неостриатум с помощью ГАМКергической системы обеспечивает постоянное притормаживание возбуждающих импульсов, поступающих из коры [23]. Блокада ГАМК_A-рецепторов пикротоксином изменяет равновесие между возбуждающими и тормозными медиаторами, повышая общую рефлекторную возбудимость ЦНС. Известно, что микроинъекции пикротоксина в гипоталамические [20] и стриарные [24] структуры мозга увеличивают моторно-исследовательскую активность.

В наших опытах у ВТ крыс устранение избыточного тормозного действия ГАМК на структуры мозга и как следствие, возможно, повышение активности ДА- и CRFергических систем усиливает ориентировочно-исследовательскую активность и снижает реактивную тревожность этих животных. У НТ крыс вследствие снижения активности ГАМКергической системы пикроток-

сином и, вероятно, повышения у них общей рефлекторной возбудимости ЦНС не только снижался уровень реактивной тревожности, но происходило также усиление их изначальной гиперактивности. На этом фоне общего растормаживания и перевозбуждения CRF оказывал на НТ крыс сильное анксиогенное воздействие, резко повышая их тревожность и снижая ориентировочно-исследовательскую активность, тогда как у ВТ крыс в тех же условиях мы наблюдали лишь тенденцию к снижению ориентировочно-исследовательской активности.

Имеются данные, что поведенческие изменения, характерные для стресса, обусловлены активацией рецепторов CRF-R1 [25], а их инактивация соответствующей антисывороткой [26], или отсутствие у трансгенных животных [27] нивелирует анксиогенное влияние CRF. Возможно, причиной более жесткого анксиогенного эффекта CRF у НТ крыс является генетически обусловленное у них большее количество высокоаффинных рецепторов кортиколиберина первого типа (CRF-R1), чем у ВТ особей. Поскольку базальное состояние контрольных НТ крыс гиперактивно, кортиколибериновый стресс вызывал у них охранительное торможение и препятствовал их перевозбуждению [1, 28]. В результате снижения активности ГАМКергической системы у НТ крыс вследствие воздействия пикротоксина, по-видимому, нарушается пластичность возбуждающих и тормозных механизмов. На этом фоне, возможно, вектор воздействия CRF направлен на активизацию стресс-лимитирующих систем, не связанных с медиатором ГАМК.

У ВТ крыс, в отличие от НТ особей после снижения активности ГАМКергической системы вектор воздействия CRF менялся. Инъекция CRF без предварительной блокады ГАМК_A-рецепторов снижала тревожность и усиливала ориентировочно-исследовательскую активность ВТ крыс, что может свидетельствовать о повышении пластичности взаимодействия возбуждающих и тормозных механизмов у этих животных. При инактивации пикротоксином ГАМКергической системы торможения повышалась общая активность ВТ особей, и уже на этом фоне CRF лишь немного снижал эту активность, действуя по принципу охранительного торможения.

Животные из средней группы оказались нечувствительными к используемым нами микродозам как пикротоксина, так и CRF. Вероятно, это можно объяснить наличием у них пластичной сбалансированной системы механизмов возбуждения—торможения с надежной буферной защитой. Только при совместном применении вышеуказанных препаратов, возможно на фоне снижения тормозной ГАМК-активности в результате воздействия пикротоксина у СТ крыс проявился стрессорный возбуждающий эффект кортиколиберина, при котором обостряется внимание и усиливается ориентировочно-исследовательская активность.

В заключение можно отметить, что изменение активности одной из основных стресс-лимитирующих систем, ГАМКергической, спровоцировало разные поведенческие стресс-реакции у животных с различным исходным психоэмоциональным статусом. Вследствие расположения на дендритах тормозных нейронов глутамат-, дофамин-, ГАМК_B-, ГАМК_A-рецепторов и, таким образом, взаимовлияния различных постсинаптических процессов [2] снижение активности ГАМКергической системы через блокаду ГАМК_A-рецепторов позволило выявить особенности в стресс-реакции у животных с изначально разным уровнем личностной тревожности. У гиперактивных НТ крыс кортиколибериновый стресс на фоне инактивации ГАМКергической системы оказал сильное анксиогенное влияние. У ВТ крыс на фоне блокады ГАМК_A-рецепторов под влиянием CRF проявилось охранительное торможение [1].

У животных из средней группы, возможно в результате наличия у них большого количества ГАМК_A-рецепторов, мы не наблюдали изменения поведенческих реакций после микроинъекций пикротоксина. Но зато у этих животных на фоне аналептического действия пикротоксина ярко проявилось возбуждающее влияние CRF. Таким образом, исходные различия по уровню реактивной тревожности, вероятно, могут быть генетически predeterminedены и связаны с механизмами развития стрессорного поведения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014—2020 гг. (ГП-14, раздел 65).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] *Шалыпина В. Г.* Кортиколиберин в регуляции приспособительного поведения и патогенезе постстрессорной психопатологии. В кн.: Основы нейроэндокринологии. Ред. В. Г. Шалыпина, П. Д. Шабанов. Элби-СПб. 84—146. 2005. [*Shalyapina V. G.* Corticoliberin in the regulation of adaptive behavior and the pathogenesis of post-stress psychopathology. In: Bases of neuroendocrinology. Eds: *Shalyapina V. G., Shabanov P. D.* Elbi-SPb. 84—146. 2005. (In Russ.)].

[2] *Силькис И. Г.* Взаимосвязанные биохимические процессы в нейронах стриатума, вызванные активацией возбуждательного, тормозного и дофаминового входов. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 86 (5): 507—518. 2000. [*Silkis I. G.* Interconnected biochemical processes in striatal neurons produced by activation of excitatory, inhibitory, and dopamine inputs. *Russ. J. Physiol.* 86 (5): 507—518. 2000. (In Russ.)].

[3] *Семенова О. Г., Ракицкая В. В., Вершинина Е. А., Ордян Н. Э., Шалыпина В. Г.* Избирательное влияние дегидроэпиандростерон-сульфата на тревожность, вызванную кортиколиберинном. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 96 (10): 988—997. 2010. [*Semenova O. G., Rakitskaya V. V., Vershinina E. A., Ordyan N. E., Shalyapina V. G.* Selective influence of dehydroepiandrosterone-sulphate on anxiety induced by corticotropin-releasing hormone injection. *Russ. J. Physiol.* 96 (10): 988—997. 2010. (In Russ.)].

[4] *Семенова О. Г., Ракицкая В. В., Пивина С. Г., Ордян Н. Э.* Влияние дегидроэпиандростерон-сульфата на поведенческие проявления стресса у низко- и высокотревожных крыс. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 98 (7): 862—870. 2012. [*Semenova O. G., Rakitskaya V. V., Pivina S. G., Ordyan N. E.* The effect of dehydroepiandrosterone-sulphate on stress behavior in high- and low-anxiety rats. *Russ. J. Physiol.* 98 (7): 862—870. 2012. (In Russ.)].

[5] *Ho Y. J., Eichendorff J., Schwarting R. K.* Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behav. Brain Res.* 136 (1): 1—12. 2002.

[6] *Prasad A., Imamura M., Prasad C.* Dehydroepiandrosterone decreases behavioral despair in high- but not low-anxiety rats. *Physiol. Behav.* 62 (5): 1053—1057. 1997.

[7] *Семенова О. Г., Ракицкая В. В.* Избирательное влияние аллопрегнанолона на тревожность, вызванную кортиколиберинном. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 156 (12): 677—680. 2013. [*Semenova O. G., Rakitskaya V. V.* Selective influence of allopregnanolone on anxiety induced by corticotropin-releasing hormone injection. *Bul. Exp. Biology medicine.* 156 (12): 677—680. 2013. (In Russ.)].

[8] *Шалыпина В. Г., Вершинина Е. А., Ракицкая В. В., Рыжова Л. Ю., Семенова М. Г., Семенова О. Г.* Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс Вистар в водно-иммерсионной модели депрессии. Журн. высш. нерв. деятельности. 56 (4): 543—547. 2006. [*Shalyapina V. G., Vershinina E. A., Rakitskaya V. V., Rizhova L. Yu., Semenova M. G., Semenova O. G.* Alteration of active and passive Wistar rats adaptive behavior in water-immersion model of depression. *J. higher nervous activity.* 56 (4): 543—547. 2006. (In Russ.)].

[9] *Pellow S., Chopin P., File S. E., Briley M.* Validation of open : closed arm entries in the elevated plus-maze as measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.* 14 (3): 149—167. 1985.

[10] *Rodgers R. J., Johnson N. J.* Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52 (2): 297—303. 1995.

[11] Саульская Н. Б., Судоргина П. В. Участие нитрергической системы префронтальной коры в регуляции проявлений страха, вызываемых обстановочными сигналами опасности. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 102 (10): 1165—1175. 2016. [*Saulskaya N. B., Sudorgina P. V.* Involvement of the nitreergic system of the prefrontal cortex in fear expression induced by contextual signals of danger. Russ. J. Physiol. 102 (10): 1165—1175. 2016. (In Russ.)].

[12] Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В., Петрова Е. И., Миронова В. И. Приспособительное поведение активных и пассивных крыс после интраназального введения кортикотропин-рилизинг гормона. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 88 (9): 1212—1218. 2002. [*Shalyapina V. G., Rakitskaya V. V., Petrova E. I., Mironova V. I.* Adaptive behaviour of active and passive rats following an intranasal administration of the corticotropin-releasing hormone. Russ. J. Physiol. 88 (9): 1212—1218. 2002. (In Russ.)].

[13] Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В. Реактивность гипофизарно-адренкортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 89 (5): 585—590. 2003. [*Shalyapina V. G., Rakitskaya V. V.* Stress responsiveness of the hypophyseal-adrenocortical system in rats with active and passive types of adjusting behavior. Russ. J. Physiol. 89 (5): 585—590. 2003. (In Russ.)].

[14] Туркина Е. В., Рыбникова Е. А., Ракицкая В. В., Шалыпина В. Г. Изменение поведенческих компонентов стресса внутростриатным введением кортиколиберина. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 83 (1—2): 151—154. 1997. [*Turkina E. V., Rybnikova E. A., Rakitskaya V. V., Shalyapina V. G.* The change in the behavioral components of stress by intrastriatal administration of corticoliberin. Russ. J. Physiol. 83 (1—2): 151—154. 1997. (In Russ.)].

[15] Семенова О. Г., Семенова М. Г., Ракицкая В. В., Шалыпина В. Г. Психомоторная реактивность к кортиколиберину крыс с активной и пассивной стратегией приспособительного поведения в водно-иммерсионной модели депрессии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 92 (8): 1016—1021. 2006. [*Semenova O. G., Semenova M. G., Rakitskaya V. V., Shalyapina V. G.* Psychomotor responsiveness to CRH in rats with active and passive adaptive strategy in water-immersion paradigm of depression. Russ. J. Physiol. 92 (8): 1016—1021. 2006. (In Russ.)].

[16] Шалыпина В. Г., Рыбникова Е. А., Ракицкая В. В. Кортиколиберинергические механизмы неостриатума в нейроэндокринной регуляции стресса. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 86 (11): 1435—1439. 2000. [*Shalyapina V. G., Rybnikova E. A., Rakitskaya V. V.* The neostriatum corticoliberinergic mechanisms in a neuroendocrineregulation of stress. Russ. J. Physiol. 86 (11): 1435—1439. 2000. (In Russ.)].

[17] Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В., Родионов Г. Г. Involvement of dopaminergic processes in the striatum during the effects of corticotropin-releasing hormone on the behavior of active and passive rats. Neurosci. Behav. Physiol. 33 (6): 629—633. 2003.

[18] 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. нерв. деятельности. 38 (6): 1145—1151. 1988. [*Saulskaya N. B.* Dopamine metabolism and GABA level in structures of nigro-striate and mesolimbic systems of rats brain in experimental pathology of higher nervous activity. J. Higher. Nervous. Activity. 38 (6): 1145—1151. 1988. (In Russ.)].

[19] Ikemoto S., Kohl R. R., McBride W. J. GABA_A-receptor blockade in the anterior ventral tegmental area increases extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens of rats. J. Neurochem. 69 (1): 137—143. 1997.

[20] Shin R., Ikemoto S. Administration of the GABA_A-receptor antagonist picrotoxin into rat supramammillary nucleus induces c-Fos in reward-related brain structures. Supramammillary picrotoxin and c-Fos expression. BMC Neurosci. 11: 101. 2010.

[21] Miklos I. H., Kovacs K. J. GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy. Neuroscience. 113 (3): 581—592. 2002.

[22] Варшавская В. М., Иванова О. Н., Якимовский А. Ф. Двигательное поведение крыс при раздельном и одновременном введении ГАМКергических препаратов в неостриатум. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 88 (10): 1317—1323. 2002. [*Varszavskaja V. M., Ivanova O. N., Yakimovski A. F.* Locomotor behaviour of the rat under separate and combined GABA-ergic drugs intrastriatal microinjections. Russ. J. Physiol. 88 (10): 1317—1323. 2002. (In Russ.)].

[23] *Kubota Y., Kawaguchi Y.* Dependence of GABAergic synaptic areas on the interneuron type and target size. *J. Neurosci.* 20 (1): 375—386. 2000.

[24] *Якимовский А. Ф., Варшавская В. М.* Ионы магния предотвращают развитие гиперкинеза, вызываемого введением пикротоксина в неостриатум крыс. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 92 (6): 723—731. 2006. [*Yakimovski A. F., Varszavskaja V. M.* Magnesium ions prevent development of hyperkinesia produced by picrotoxin intrastriatal microinjections into the rat neostriatum. *Russ. J. Physiol.* 92 (6): 723—731. 2006. (In Russ.)].

[25] *Berridge C. N., Dunn A.* A corticotropin-releasing factor antagonist reverses the stress-induced changes of exploratory behavior in mice. *Hormone Behav.* 21: 393—401. 1987.

[26] *Семенова О. Г., Ракицкая В. В., Шаляпина В. Г.* Блокада рецепторов кортиколиберина предотвращает развитие постстрессорной психопатологии у крыс с активной стратегией приспособительного поведения. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 92 (11): 1345—1350. 2006. [*Semenova O. G., Rakitskaya V. V., Shalyapina V. G.* Blockade of corticoliberin receptors prevents development of poststressor psychopathology in rats with active strategy of adaptive behavior. *Russ. J. Physiol.* 92 (11): 1345—1350. 2006. (In Russ.)].

[27] *Smagin G. N., Dunn A. J.* The role of CRF receptors subtypes in stress-induced behavioural responses. *Europ. J. Pharmacol.* 405 : 199—206. 2000.

[28] *Семенова М. Г., Ракицкая В. В., Шаляпина В. Г.* Морфофункциональные изменения коры надпочечников в ходе развития постстрессорных депрессий у крыс с активной и пассивной стратегиями приспособительного поведения. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 91 (5): 551—557. 2005. [*Semenova M. G., Rakitskaya V. V., Shalyapina V. G.* Morpho-functional alterations of the adrenal cortex in rats with active and passive strategy of adaptive behavior. *Russ. J. Physiol.* 91 (5): 551—557. 2005. (In Russ.)].

Поступила в редакцию 12.07.2018

После доработки 07.11.2018

Принята к публикации 05.12.2018