
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

УДК 591.513+612.821.6+822.1

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ПОСЛЕ ИММОБИЛИЗАЦИИ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В МОТОРНОЙ КОРЕ

© 2008 г. И. П. Левшина, В. Н. Мац, Н. В. Пасикова, Н. Н. Шуйкин

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва,
e-mail: ilevshina@yandex.ru*

Поступила в редакцию 30.10.2007 г.

Принята в печать 27.02.2008 г.

Проведено сопоставление поведенческих и нейроно-глиальных изменений после эмоционального стресса, вызванного прерывистой (по 7–8 ч в сутки в течение недели) иммобилизацией крыс линии Вистар ($n = 20$). Иммобилизация привела к усилению горизонтальной, вертикальной активности и длительности “комфортного” груминга крыс в тесте “открытое поле”. Морфометрические измерения показали достоверное увеличение плотности гипоксических нейронов в моторной зоне правого полушария подопытных животных по сравнению с этим показателем у контрольных животных. Гипоксические изменения в нейронах имеют функциональный характер. Экспериментальных крыс можно рассматривать как модель перераспределения функциональной активности мозга с преимущественным усилением роли левого полушария.

Ключевые слова: “открытое поле”, поведение, крысы, иммобилизация, моторная кора, нейроны, глия.

Comparison of Behaviors of Rats after Immobilization with Structural Reorganization in Motor Cortex

I. P. Levshina, V. N. Mats, N. V. Pasikova, N. N. Shuykin

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: ilevshina@yandex.ru*

Behavioral changes and accompanying morphological neuron-glia reorganization in the rat brain were compared after emotional stress. Wistar rats ($n = 20$) were stressed by the interrupted immobilization, which was carried out during one week 7–8 h daily. Behavioral immobilization of rats was accompanied by an increase in horizontal and vertical locomotors activity and in duration of the III and IV phases of grooming (“comfortable” grooming) in the “open field” test. The morphometric studies showed a statistically significant increase in the density of hypoxic neurons in the right neocortex of the experimental animals as compared with control. Hypoxic changes in neurons were of functional character. Experimental rats can be considered as a model of redistribution of functional brain activity with preferential intensification of the left brain hemisphere.

Key words: open field, behavior, rats, immobilization, motor cortex, neurons, glia.

Поведенческие проявления и сопряженные с ними биохимические процессы в мозге при стрессовых нагрузках изучены достаточно подробно [2, 3, 8, 10, 12, 22, 24]. Гораздо сложнее вопрос о возможных сопровождающих стресс морфологических нейроно-глиальных изменениях в мозге. При моделировании стресса часто создаются ситуации, которые включают либо болевой компонент (электролевой стресс), либо чрезмерные нагрузки (пла-

вание, бег на тредбане), которые не позволяют выделить эффект эмоциональной составляющей стресса. Модели эмоционального стресса без болевых ощущений, как правило, основаны либо на видоспецифических безусловных реакциях животных (кошка – собака, эмоциональный резонанс по П.В. Симонову), либо на реакциях на новизну: “открытое поле” (ОП), поднятый крестообразный лабиринт, либо на какое-то изменение в обстановке опыта (не-

ожиданный звук, вспышка света и т.д.). Возможны сочетания различных элементов. К ограничениям этих моделей относятся сравнительно быстрое привыкание животных (крыс), большая индивидуальная чувствительность и трудность дозирования. В задачу нашего исследования входило сопоставление поведенческих и нейроно-глиальных изменений после эмоционального стресса, вызванного прерывистой (по 7–8 ч в сутки) иммобилизацией животного. Примененный нами вариант иммобилизации, т.е. ограничение возможности двигательной активности, не препятствует движениям головы, хвоста, позволяет переступать лапами, только исключает свободу перемещения. В физиологии высшей нервной деятельности сопротивление животного попыткам ограничения его двигательной активности было названо И.П. Павловым “рефлексом свободы” [16]. И.П. Павлов отмечал, что рефлекс свободы – “общая реакция животных, один из важнейших прирощенных рефлексов и отсутствие такого рефлекса прерывало бы течение жизни животного при малейшем препятствии” [16, с. 345], кроме того, он трудно устраним в процессе работы с животным. Эти положения дают основание считать, что иммобилизация для животных является сильным эмоциональным стрессом. Для оценки влияния иммобилизации на поведение животного использовали тест ОП.

Мы поставили себе задачу исследовать состояние нервных и глиальных клеток в моторной коре мозга через неделю прерывистой иммобилизации крыс. Эта зона мозга была выбрана как функционально близкая характеру воздействия.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 20 крысах-самцах линии Вистар массой 220–250 г. Крысы экспериментальной группы (ЭГ, 7 животных) были подвергнуты ежедневной 7–8-часовой иммобилизации в специальных перфорированных пластмассовых тубах, которые позволяли оставлять свободными хвост и голову животного. Это предупреждало перегрев крысы и пережатие кровеносных сосудов, подходящих к голове и отходящих от нее. Во время иммобилизации подопытных крыс контрольные животные также находились в этой же комнате в домашней клетке. Контрольную группу составили 13 крыс: 6 животных – “чистый” контроль, который не подвергался никаким

воздействиям, и 7 контрольных крыс, которых одновременно с 6 подопытными дважды тестировали в ОП. Тестирование в ОП, проверку реакции крыс на приближающуюся руку экспериментатора и взвешивание животных осуществляли до начала иммобилизации и через 1 сут по ее окончании. Опыты выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах европейского сообщества (86/609ЕС).

“Открытое поле” представляло собой арену диаметром 1 м, разделенную на 32 квадрата. Освещенность поля во время опыта составляла около 30 лк. Крысу сажали в центр “поля”. Время наблюдения – 5 мин. Весь опыт записывали на видеокамеру и анализировали видеозапись. Оценивали число пересеченных квадратов (горизонтальная активность) и прирост числа пересеченных квадратов во внутренних секторах “открытого поля”, общее число стоек (с опорой и без опоры на стенку, вертикальная активность), длительность груминга (замещающая активность) и длительность времени активного поведения крысы в ОП.

При анализе результатов мы оценивали поведение каждой крысы отдельно и брали разницу (с соответствующим знаком) между показателями при предварительном и окончательном тестировании для данного животного; потом высчитывали среднюю величину для группы. Сопоставление полученных результатов поведенческих тестов проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Через сутки после поведенческих экспериментов животных декапитировали, головной мозг извлекали и фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида и через 14 дней заливали по стандартной методике в парафин-целлоидин. В один блок помещали мозг контрольного и подопытного животного. Это обеспечивало одинаковые условия (температурные, химические и вибрационные) при заливке и изготовлении срезов. Использовали координаты моторной зоны неокортекса по стереотаксическому атласу мозга [25]: брегма от 1.7 мм до 0.4 мм; 1 мм от средней линии и 2 мм по поверхности.

С помощью микротомы изготавливали фронтальные срезы моторной коры головного мозга толщиной 8 мкм, брали каждый 10-й срез, срезы помещали на предметное стекло и окрашивали по методу Ниссля. Следует подчеркнуть, что срезы мозга контрольного и

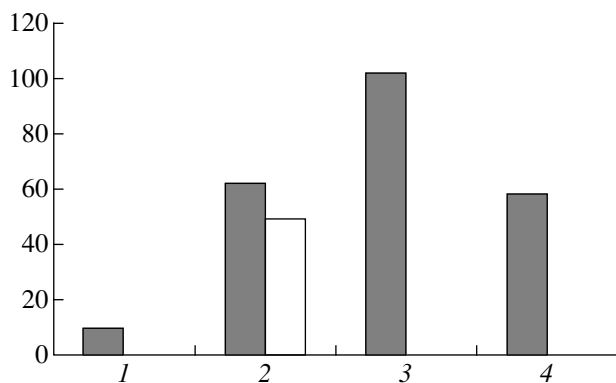


Рис. 1. Увеличение показателей активности крыс в тесте "открытое поле" после недели иммобилизации. По вертикали: средний по группе прирост поведенческих показателей (за 5 мин теста): 1 – число стоек; 2 – число пересеченных квадратов (темный столбик – общее число квадратов, светлый – число квадратов во внутренних секторах "открытого поля"); 3 – суммарная длительность "груминга" (с); 4 – продолжительность времени активности, с. Достоверность роста по 1–3 – $p = 0.043$ (по Вилкоксоу). Имеется тенденция увеличения времени активности (4): $p = 0.08$.

Fig. 1. The increase of parameters of rats activity in "Open field" test after immobilization during a week. An averaged increase of group behaviors parameters (5 min): 1 – number of risings; 2 – number of crossed squares; 3 – total time of "grooming" (s); 4 – time of locomotor activity (s). The significant differences in p . 1–3: $p = 0.043$ (Wilcoxon test). The tendency of increase of activity duration was noticed (4): $p = 0.08$.

подопытного животного монтировали на одном предметном стекле, поэтому все стадии окраски срезы проходили одновременно. Патологическими нейронами считали классические гипоксические нейроны: гиперхромный нейрон с цельным ядром с хорошо прокрашенным верхушечным дендритом и характерной штопорообразной извитостью [19, 23]. На каждом 5-м срезе в окулярной сетке со стороны квадрата 130 мкм в ок.×20 при об.×40 подсчитывали общее число нейронов и число патологических нейронов, число ядер сателлитной глии (астроцитов и олигодендроцитов) и ядер так называемой свободной глии, удаленной от нейрона на расстояние более чем диаметр глиального ядра (астроцитов и олигодендроцитов). На срезах подсчет проводили отдельно в каждом полушарии, правом и левом, по 25 полей зрения на 5 срезах, т.е. на весь мозг – 50 полей зрения.

Также подсчитывали площадь тел нейронов. Для этого измеряли (мкм) поперечный (а) и продольный размеры (b) клетки, площадь вычисляли по формуле $S = \pi/4 (ab)$.

Для моторной коры мозга каждого животного вычисляли среднюю величину для указанных нервных и глиальных элементов отдельно по полушариям и суммарно для обоих. Морфометрические данные, полученные на животных разных групп, сопоставляли с использованием критерия Манна–Уитни в стандартном пакете "Статистика".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

После недельной прерывистой иммобилизации у крыс, как следует из приведенного рис. 1, в ОП увеличивается вертикальная активность, возрастает горизонтальная активность, увеличивается суммарное время груминга (достоверность роста по этим показателям находится на уровне $p = 0.043$ по Вилкоксоу). Увеличение суммарного времени активности имеет характер тенденции. В контрольной группе крыс достоверных изменений показателей поведения не было зарегистрировано.

Увеличение числа стоек у экспериментальных крыс обеспечивается увеличением доли стоек без опоры на стенку. Контрольные крысы при груминге, как правило, ограничивались либо коротким умыванием мордочки, либо коротким почесыванием задней лапой. Длительность груминга у крыс экспериментальной группы возрастает за счет увеличения продолжительности груминга всего тела ("комфортный груминг"), которым они могли заниматься даже в центре "поля". Контрольные крысы перемещались преимущественно вдоль стенок "открытого поля", из 6 крыс 3 крысы выходили в центр "поля" (одна дважды). Крысы экспериментальной группы свободно перемещались по всему "полю", меняли направление движения в любой точке и не придерживались преимущественно стенок.

Через 3–4 дня после начала сеансов иммобилизации крысы легко заходили в тубы, хотя после фиксации животного голосовые реакции и попытки освободиться сохранялись до конца экспериментов. После освобождения из тубы крысы сразу приступали к грумингу, у них отсутствовала агрессивная реакция на руку экспериментатора.

Морфометрические измерения показали, что плотность патологических нейронов, взятая как среднее по обоим полушариям, достоверно выше у экспериментальных животных

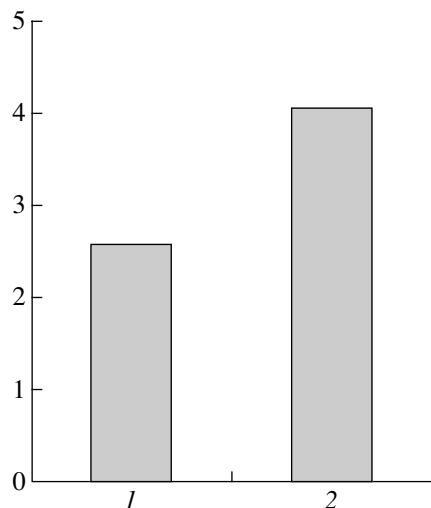


Рис. 2. Число патологических нейронов V слоя моторной коры на единицу площади в сумме по полушариям (поле 130×130 мкм). Средние по контрольной (1) и экспериментальной (2) группам. Достоверность различия числа патологических нейронов, взятых как среднее по обоим полушариям, между контрольной группой и группой, прошедшей иммобилизацию: $p < 0.01$ (по Манну–Уитни).

Fig. 2. The number of pathological neurons in V layers of motor cortex for each unit of area (field 130×130 μm) in the left and right hemispheres in rats of control and experimental groups. 1 – control group; 2 – experimental group, $p < 0.01$ (Mann–Whitney test).

(рис. 2, 2) по сравнению с этим показателем для контрольных крыс (рис. 2, 1; $p < 0.01$). Плотность патологических нейронов в моторной зоне коры по полушариям для контрольных и подопытных крыс приведена на рис. 3. Важно отметить, что выявилось значимое увеличение ($p < 0.02$) плотности патологических нейронов в моторной зоне коры правого полушария у подопытных крыс по сравнению с этим показателем у контрольных животных (рис. 3). Из этого рисунка также следует, что по плотности патологических нейронов различия в зонах моторной коры между правым и левым полушариями имеют характер тенденции у контрольных животных ($p = 0.15$); эта тенденция усиливается у крыс, прошедших через иммобилизацию ($p < 0.11$).

Подсчет плотности глиальных элементов, площадей тел нейронов и ядер клеток глии не выявил достоверных различий при сравнении средних величин этих показателей между группами крыс. Можно только отметить инди-

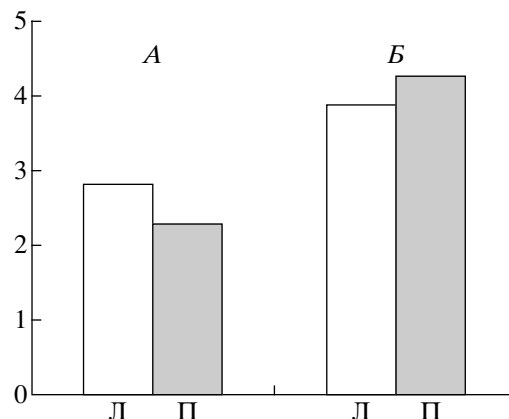


Рис. 3. Число патологических нейронов в V слое моторной коры в поле 130×130 мкм. Светлые столбики – контрольные, темные – подопытные крысы. Л – левое, П – правое полушарие. А – контроль, Б – после иммобилизации. Достоверность различия (по Манну–Уитни) по числу патологических нейронов по правым полушариям (темные столбики) между крысами контрольной и экспериментальной групп: $p < 0.02$. Отсутствует различие по числу патологических нейронов по левым полушариям (светлые столбики): $p = 0.34$.

Fig. 3. The number of pathological neurons in V layers of motor cortex. Light bars – control, dark bars – experimental rats; Л – left hemisphere, П – right hemisphere; А – control, Б – after immobilization. The significant of increase of pathological neurons in right hemisphere in experimental group ($p < 0.02$). There is no difference in left hemispheres $p = 0.34$ (Mann–Whitney test).

видуальную вариабельность как среди контрольных, так и среди подопытных животных.

Достоверного изменения массы тела животных и состояния шерстного покрова не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Различия в показателях поведения в ОП крыс контрольной группы при предварительном и окончательном тестировании, т.е. до и после окончания иммобилизации крыс подопытной группы, не были достоверно значимыми, поэтому изменения показателей поведения крыс экспериментальной группы можно отнести на счет примененного воздействия. Иммобилизация в нашем варианте экспериментов не причиняла животному боли; кроме того, показано, что она модифицирует болевую чувствительность крыс и при 6-дневной длительности иммобилизации происходит повышение порога болевой чувствительности

[20]. Ограничение возможности двигательной активности служит стимулом, вызывающим “рефлекс свободы”. Препятствие для двигательной активности животного является таким же адекватным стимулом, как корм для пищедобывательных действий, а боль для оборонительных реакций [16, 18]. Каждый “сеанс” иммобилизации сопровождался ярко выраженными признаками оборонительного и агрессивного поведения: крысы пищали, вертели головой и хвостом, пытались укусить любой предмет, который подносили к мордочке. В течение недели опытов эти признаки поведения сохранялись (т.е. угашения “рефлекса свободы” не было) и они свидетельствовали об отрицательном эмоциональном состоянии животного. И.П. Павлов [16] подчеркивал, что сопротивление тем сильнее, чем дольше длится лишение свободы. Модель, использованная нами, близка ситуации, когда человеку необходимо сохранять вынужденную неподвижность, например, при переломах конечностей (постоянная иммобилизация) или, более жесткий вариант, при изоляции заключенного. Процесс подавления “рефлекса свободы” как метод входит в число эмоциогенных (психогенных) стрессов, реакция на которые отличается от реакции на физические стрессы [21, 24, 26, 27].

Прекращение иммобилизации вызвало достоверное увеличение горизонтальной и вертикальной активности крыс в ОП. Произошло то, что К. Лоренц коротко сформулировал так: простое прекращение неудовольствия воспринимается как заметное удовольствие [14]. Но это возрастание активности носило специфический характер. Подопытные крысы изменили свою стратегию поведения в ОП: укоротился их путь вдоль стенок и увеличился в средней и центральной части ОП (рис. 1, 2); преобладал “комфортный груминг” вместо простого умывания; увеличилось число стоек без опоры на стенку. Все это указывает на отсутствие у крыс тревожности и страха в ситуации, которая до иммобилизации представлялась опасной. Крысы контрольной группы сохранили и качественно, и количественно прежние особенности поведения.

Сопоставление картины поведения крыс экспериментальной группы с изменениями морфологических характеристик нервных элементов моторной коры показывает удивительное соответствие. Из результатов следует, что достоверное увеличение плотности патологических нейронов обнаружено в правополушарной моторной коре подопытных крыс по

сравнению с аналогичной зоной мозга контрольных животных. Снижение активности правого полушария за счет выключения части нейронов равносильно увеличению функциональной активности левого полушария. В литературе содержится громадный материал о последствиях поведения при искусственном выключения правого полушария. Прежде всего это работы В.Л. Бианки с сотр. [6], в которых показано, что инактивация путем распространяющейся депрессии правого полушария у самцов крыс резко меняет их поведение в “открытом поле”: происходит достоверное возрастание двигательной, ориентировочной активности и числа груминговых реакций. Н.Ю. Беленков отмечал, что характерной особенностью холодового выключения моторных и сенсомоторных областей мозга кошки было возникновение резко выраженного возбуждения, оцениваемого по поведенческим показателям [5], отмечено также усиление нейронной активности на симметричной стороне [1]. П.В.Симонов писал, что выключение правого полушария упрощает ситуацию и это ведет к положительным эмоциям [18]. Преимущественно правополушарный характер изменений обусловлен также анатомическими особенностями связей левого и правого полушарий. Левое полушарие в большей мере, чем правое, связано с активирующими стволовыми образованиями, а для правого определяющими являются его диэнцефальные связи [7].

Возможность различия в реакции полушарий на острый стресс известна, она показана, в частности, по реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и зависит, вероятно, как от исходно достоверных различий по уровню ПОЛ, так и от принципиально разных ответов правого и левого полушарий в результате установления неодинаковых уровней ПОЛ и липидного состава мембран нейронов [9, 10, 12].

В литературе имеются работы, содержащие сведения о биохимических и микроциркуляторных показателях состояния мозга после недельной иммобилизации по схеме, аналогичной использованной нами [11]: в сеансах иммобилизации усиливается использование глюкозы, снижается капиллярный объем крови, происходит повышение уровня лактата в крови, преобладает функциональная гипоксия во фронтальной и теменной коре, таламусе, гипоталамусе, среднем мозге, мозжечке, Варолиевом мосту и продолговатом мозге. Роль циркуляторной церебральной гипоксии в постстрессовом развитии невротоподобных состоя-

ний у животных хорошо известна [3]. В настоящем исследовании характер патологических изменений нейронов соответствует известному характеру общих биохимических сдвигов в мозге подопытных крыс при использованной схеме стрессового воздействия.

Мы не обнаружили достоверных изменений в плотности глиальных элементов, размеров протоплазмы ядер светлых и темных нейронов и клеток глии, что указывает на отсутствие серьезных нарушений в работе моторной коры. Функции глии связывают с ее участием в регуляции активности нейронов, причем количественные и качественные изменения глиальных клеток при стрессовых воздействиях бывают более выражены, чем изменения нейронов [13, 15]. О сохранности функций коры говорит также факт, что кратковременная прерывистая (недельная) иммобилизация позволяет крысам вырабатывать инструментальные оборонительные рефлексы (правда, с некоторыми дефектами: рефлекс вырабатывается в более поздние сроки, снижены процент наличия рефлексов и сохранность временной связи) [17].

Активация поведения в ОП как эффект прерывистой иммобилизации может указывать на компенсаторные процессы и свидетельствовать об адаптации животных к изменившимся условиям. Особенности адаптации при дробном стрессировании в литературе описаны достаточно подробно [2, 3, 8, 20, 22]. В работе [8], в частности, показано, что последствие однократного стрессового воздействия, вызываемого “мягкой” (нетравмирующей) иммобилизацией, сохраняется более 1 сут. Оно выражается в увеличенном высвобождении норадреналина (НА), адреналина (А) и дофамина (ДА). Повторная иммобилизация достоверно усиливает реакцию НА, сохраняет тенденцию ДА и снижает высвобождение А. Усиление дофаминовой активности при не сильном стрессе рассматривается как компенсаторное, повышающее тонус эмоционально-положительной системы в новых условиях. В последствие прерывистого стресса входит также увеличение высвобождения серотонина в гипоталамусе [8]. Существует предположение, что имеющее место увеличение концентрации дофамина в межклеточной среде в состоянии уменьшать выделение серотонина в ту же среду в условиях эмоционального стресса [4]. Во всяком случае, по поведенческим показателям, полученным в наших опытах, окончательный баланс определяется, вероятно, дофамином: если возможно употребить

термин “эйфория”, то он точнее всего определяет видимые особенности поведения животных после прекращения иммобилизации. Снижение функциональной активности нейронов правого полушария может быть одним из путей адаптации (тренировки) организма к стрессовым нагрузкам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты показывают, что гипоксические изменения в нейронах моторной коры мозга после прерывистой недельной иммобилизации имеют функциональный характер. При избранной форме эмоционального стресса достоверное увеличение плотности гипоксических нейронов обнаружено в моторной зоне правого полушария подопытных животных по сравнению с этим показателем у контрольных животных. Экспериментальных крыс можно рассматривать как естественную модель перераспределения функциональной активности мозга с преимущественным усилением роли левого полушария.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агнаев А.К.* Влияние одностороннего холодового выключения сенсомоторной области коры кошки на нейронную активность симметричной области. Журн. высш. нерв. деят. 1984. 34(5): 978–979.
2. *Айрапетянц М.Г.* Психоэмоциональный стресс и нейрогуморальная регуляция. Экспериментальная и прикладная физиология. Психоэмоциональный стресс. М.: Наука, 1992. Т. 1: С. 103–112.
3. *Айрапетянц М.Г.* Механизмы патогенеза неврозов. Журн. высш. нерв. деят. 2005. 55(6): 734–746.
4. *Базян А.С.* Модуляторная интеграция как нейрорхимическая основа интегративных процессов мозга. 1. Пресинаптические механизмы. Нейрохимия. 1997. 14(3): 240–247.
5. *Беленков Н.Ю.* Принцип целостности в деятельности мозга. М.: Медицина, 1980: 65–76.
6. *Бианки В.Л.* Асимметрия мозга животных. Л.: “Наука”, 1985. 295 с.
7. *Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А.* Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга. М.: Медицина, 1977. 288 с.
8. *Гилинский М.А., Горякин С.В., Латышева Т.В., Петракова Г.М., Прокопьева Н.В.* Механизмы формирования адаптационного следа при дробном стрессировании. Бюл. СО РАМН. 2004. 112: 141–147.
9. *Гуляева Н.В.* Экспериментальный невроз: свободнорадикальная патология или адаптация к

- стрессу? Нарушения высшей нервной деятельности, их патогенез и нейропептидная коррекция. М.: Наука, 1992: 14 – 19.
10. Гуляева Н.В., Степаничев М.Ю. Биохимические корреляты индивидуально-типологических особенностей поведения крыс. Журн. высш. нерв. деят. 1997. 47(2): 329–338.
 11. Конитцер К., Фойгт З., Поппай М., Гехт К. Региональный обмен веществ в мозге крысы во время стресса при гипокинезе. Журн. высш. нерв. деят. 1977. 27(2): 350–351.
 12. Левшина И.П., Гуляева Н.В. Зависимость влияния острого стресса на латерализацию продуктов перекисного окисления липидов в мозге от типологических особенностей поведения крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1991. 106(6): 568–570.
 13. Левшина И.П., Пасикова Н.В., Шуйкин Н.Н. Выработка условных реакций избегания и морфометрические характеристики сенсомоторной коры крыс, прошедших депривирование в раннем онтогенезе. Журн. высш. нерв. деят. 2005. 55(4): 558–566.
 14. Лоренц К. Обратная сторона зеркала. М.: Республика, 1996: 21.
 15. Мац В.Н. Нейроно-глиальные соотношения в неокортексе крыс при обучении. М.: Наука, 1994. 94 с.
 16. Павлов И.П. Рефлекс свободы. Полн. собр. соч. М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1951. Т. 3. Кн.1: 340–345.
 17. Поппай М., Гехт К., Мориц Л. Интегративная деятельность головного мозга и давление крови у крыс во время гипокинетического стресса. Журн. высш. нерв. деят. 1977. 27(2): 348–349.
 18. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. Физиология. Нейроанатомия. Психология эмоций. Мозг: эмоции, потребности, поведение. Избр. тр. М.: Наука, 2004. Т. 1: 142.
 19. Снесарев П.Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. М.: Медгиз, 1950. 371 с.
 20. Чуян Е.Н., Заячникова Т.В. Модификация болевой чувствительности крыс под влиянием гипокинетического стресса. Нейрофизиология. 2007. 39: (2)174–183.
 21. Endo Y., Shiraki K. Behavior and body temperature in rats following chronic foot shock or psychological stress exposure. Physiol. Behav. 2000. 71: 263–268.
 22. Fukuhara K., Kvetnansky R., Wiese V.K. Effect of continuous and intermittent cold on sympathoadrenal system activity in rats. J. Neuroendocrinol. 1996. 8: 65–72.
 23. Graeber M.B., Blakemore W.F., Kreutzberg G.W. Cellular pathology of the central nervous system. Eds Graham D.I., Lantos P.L. Greenfield's Neuropathology. Chapter 3, 7. London: Edward Arnold. 2002: 123–191.
 24. Gurp G., Wiegant V. M., Léon C.A van, Rianne S. Individual reactivity to the open-field predicts the expression of cardiovascular and behavioural sensitisation to novel stress. Behav. Brain Res. 2006. 175: 9–17.
 25. Paxinos E.Y., Watson Ch. The rat brain stereotaxis coordinates. San Diego: Acad. Press. 1997. 136 p.
 26. Pijlman F.T.A., van Ree J.M. Physical but not emotional stress induces a delay in behavioural coping responses in rats. Behav. Brain Res. 2002. 136: 365–373.
 27. Pijlman F.T.A., Wolterink G., van Ree J.M. Physical and emotional stress have differential effects on preference for saccharine and open field behaviour in rats. Behav. Brain Res. 2003. 139: 131–138.