

ИВАННИКОВА НАТАЛЬЯ ОЛЕГОВНА

**ДИНАМИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У  
КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ВНУТРИМОЗГОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ  
ПОСЛЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ**

03.03.01 – Физиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» РАМН.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук      **Перцов Сергей Сергеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Фадеев Юрий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Конорова Ирина Львовна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

**Ведущая организация:**

Биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «\_25\_» мая 2012 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 001.008.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» РАМН по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» РАМН.

Автореферат разослан «\_20\_» апреля 2012 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук



Захаров Н.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследования**

Эмоциональный стресс и связанные с ним психосоматические заболевания – одна из наиболее актуальных проблем медико-биологической науки. В развитии стресса определяющая роль принадлежит острым или хроническим конфликтным ситуациям, в которых человек или животные лишены возможности удовлетворить ведущие социальные или биологические потребности [Анохин П.К., 1965; Судаков К.В., 1976].

В основе развития отрицательных эмоциональных состояний при стрессе лежит динамическая нейрохимическая и нейрофизиологическая перестройка эмоциогенных структур головного мозга [Papez J.W., 1937; MacLean P., 1989]. В результате избирательной реорганизации молекулярных нейрохимических свойств, перестройки метаболизма нейронов складывается специфическая нейромедиаторная интеграция отрицательного эмоционального возбуждения, которая определяет формирование стрессорного состояния организма [Юматов Е.А., 1986]. Стрессорные нагрузки сопровождаются нарушением метаболизма биогенных аминов, изменением плотности их рецепторов на нейронах головного мозга [Кравцов А.Н. и др., 2006; Умрюхин А.Е. и др., 2007; Anisman H., 2009; Yoshida N. *et al.*, 2010]. Для состояния стресса у млекопитающих характерны разные гуморально-гормональные реакции [Надольник Л.И., 2010; Kwiatkowski F. *et al.*, 2005], изменение свободнорадикальных процессов, нарушение оксидативного статуса тканей [Перцов С.С. и др., 2010; Калиниченко Л.С., 2012; Meerson F.Z. *et al.*, 1989; Sosnovsky A.S., Kubatiev A.A., 1993].

Нервно-гуморальные изменения, возникающие при эмоциональном стрессе, оказывают генерализованное влияние на периферические органы [Березина Т.П., Овсянников В.И., 2005; Перцов С.С., 2011; Vemardi L. *et al.*, 2005]. Стрессорные воздействия у млекопитающих сопровождаются системной реакцией, что проявляется в нарушении различных физиологических функций. Следствием стресса являются сердечно-сосудистые заболевания [Судаков К.В., Ульянинский Л.С., 1984; Rainforth M.V. *et al.*, 2007], формирование эрозивно-язвенных поражений желудка [Перцов С.С., 1995; Metz D.C., 2005], иммунные и эндокринные нарушения [Рыбакина Е.Г. и др., 2009; Gądek-Michalska A. *et al.*, 2011], психические расстройства [Мазаева Н.А. с соавт., 2004; van Praag H.M., 2005] и другие патологические состояния.

К настоящему времени накоплен обширный фактический материал, иллюстрирующий различия индивидуальной устойчивости млекопитающих к развитию отрицательных последствий эмоционального стресса [Юматов Е.А., 1986; Судаков К.В., 1998; Перцов С.С., 2007; Feder A. *et al.*, 2009; O'Machony C.M., 2011]. Для прогностической оценки устойчивости животных к стрессу широко используется тест «открытое поле» [Hall C.S., 1934, 1936]. В работах Е.В.Коплик (2002) было

показано, что поведенчески активные в данном тесте крысы более устойчивы, а пассивные – предрасположены к формированию нарушений при стрессорных воздействиях. Например, пассивные в открытом поле крысы более склонны к снижению кровотока в коре мозга и летальному исходу при ишемии, вызванной двусторонней окклюзией сонных артерий [Конорова И.Л. и др., 2007]. Установлена прямая корреляция между двигательной активностью животных и ЭКГ-показателями, отражающими нарушения сердечной деятельности в условиях гипокинезии [Ведяев Ф.П., Чернобай Л.В., 1981]. У поведенчески пассивных и активных особей наблюдается разная динамика биоэлектрической активности подкорковых структур мозга при стрессе [Умрюхин П.Е., 1998], выявлен неодинаковый уровень биогенных аминов в ткани ЦНС [Koike A. *et al.*, 1979; Culman J. *et al.*, 1980].

Особую актуальность в настоящее время приобретает проблема развития постстрессорных нарушений мозгового кровообращения [Денисова Т.П. и др., 2005; Kadhivaran T., 2005], самое тяжелое из которых – внутримозговое кровоизлияние, или геморрагический инсульт. Факторами риска заболевания считают возраст пациентов и стрессорные нагрузки, приводящие к повышению артериального давления и, как следствие, к разрыву сосудов мозга. Клинические наблюдения показывают, что смертельный исход при инсульте чаще наступает в первые несколько суток, что в основном связано с прогрессированием отёка [Runz-Sandoval J.L., Cant C., 1999]. Объём отёка вокруг гематомы увеличивается на 75% в течение первых 24 ч [Gebel J.M. Jr. *et al.*, 2002] и достигает максимума через 3-7 суток после внутримозгового кровоизлияния [Enzmann D.R. *et al.*, 1981; Xi G. *et al.*, 2001, 2002]. Данные процессы сопровождаются нарастанием общемозговой симптоматики, углублением нарушений сознания и неврологических симптомов. Наличие персонифицированных подходов к ведению пациентов в раннем и позднем постинсультном периоде позволило бы существенно сократить процент инвалидизации и летальности при этом заболевании.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению механизмов развития постстрессорных изменений, ряд вопросов о роли эмоционального стресса в формировании нарушений мозгового кровообращения у млекопитающих с разной прогностической устойчивостью к стрессорным нагрузкам остается нерешенным. Практически не изучены особенности динамики неврологической симптоматики у поведенчески пассивных и активных животных с внутримозговым кровоизлиянием (геморрагическим инсультом), подвергнутых предварительному воздействию отрицательных эмоциогенных факторов. Не исследованы нейрохимические и морфологические изменения в мозге крыс с разными параметрами поведения, происходящие на различных стадиях постинсультного периода. Представленная работа посвящена решению указанных вопросов.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования явилось изучение роли острого эмоционального стресса в динамике развития неврологических, нейрохимических и морфологических изменений в ткани головного мозга при моделировании внутримозгового кровоизлияния у крыс с разными поведенческими характеристиками.

В соответствии с поставленной целью, конкретными задачами работы были:

1. изучить состояние органов-маркеров стресса – тимуса и надпочечников – у поведенчески пассивных и активных крыс с экспериментальным кровоизлиянием в области левого хвостатого ядра головного мозга после острой эмоциональной стрессорной нагрузки на модели агрессивно-конфликтной ситуации;
2. оценить неврологический статус у поведенчески пассивных и активных крыс с экспериментальным кровоизлиянием в области левого хвостатого ядра головного мозга после острой эмоциональной стрессорной нагрузки на модели агрессивно-конфликтной ситуации;
3. провести морфологический анализ сенсомоторной коры контралатерального полушария мозга у поведенчески пассивных и активных крыс с экспериментальным кровоизлиянием в области левого хвостатого ядра головного мозга после острой эмоциональной стрессорной нагрузки на модели агрессивно-конфликтной ситуации;
4. исследовать динамику содержания биогенных аминов в сенсомоторной коре контралатерального полушария мозга у поведенчески пассивных и активных крыс с экспериментальным кровоизлиянием в области левого хвостатого ядра головного мозга после острой эмоциональной стрессорной нагрузки на модели агрессивно-конфликтной ситуации;
5. выявить особенности протекания постинсультного периода у поведенчески пассивных и активных крыс после острой эмоциональной стрессорной нагрузки на модели агрессивно-конфликтной ситуации.

### **Научная новизна работы**

В работе впервые показано, что предварительная эмоциональная стрессорная нагрузка на модели агрессивно-конфликтной ситуации приводит к выраженным нарушениям поведения у крыс с экспериментальным кровоизлиянием в области левого хвостатого ядра головного мозга. Выявлено, что у животных, подвергнутых стрессорному воздействию с последующим моделированием внутримозгового кровоизлияния, положительная динамика двигательных нарушений в постинсультный период слабо выражена или отсутствует.

Установлено, что моделирование кровоизлияния в области левого хвостатого ядра головного мозга после острого стрессорного воздействия у поведенчески

активных и особенно у пассивных крыс сопровождается появлением морфологических признаков, отражающих усиленную гибель нейронов, выраженный отек ткани и изменения микрососудистого русла в сенсомоторной коре контралатерального полушария мозга.

Продемонстрировано, что поведенчески пассивные и активные крысы характеризуются специфическими изменениями содержания биогенных аминов – норадреналина, дофамина и серотонина – в сенсомоторной коре правого полушария головного мозга при моделировании кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга после предварительной стрессорной нагрузки.

### **Научно-практическая значимость работы**

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы как в научно-исследовательской работе, так и в клинической практике. Теоретическое значение работы определяется расширением знаний о роли отрицательных эмоций в системной организации физиологических функций. Представлены новые доказательства того, что механизмы формирования постстрессорных нарушений мозгового кровообращения значительно различаются у поведенчески пассивных и активных особей с разной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу.

Результаты проведенной экспериментальной работы, включающей в себя системный анализ поведенческих, нейрохимических и морфологических изменений в динамике постинсультного периода с учетом индивидуально-типологических особенностей животных, могут быть использованы в клинической практике при разработке новых дифференцированных (персонифицированных) схем консервативной терапии больных на разных стадиях после формирования внутримозгового кровоизлияния. Полученные данные перспективны при скрининге высокоэффективных фармацевтических препаратов для коррекции нарушений мозгового кровообращения. Материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания физиологии, нейрохимии, морфологии и неврологии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Предварительная эмоциональная стрессорная нагрузка на модели агрессивно-конфликтной ситуации усугубляет изменения неврологического статуса и патологические двигательные реакции у крыс при моделировании кровоизлияния в области левого хвостатого ядра головного мозга.
2. Нарушение восстановления физиологических функций в динамике постинсультного периода у крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием, подвергнутых острой стрессорной нагрузке, связано с изменениями морфологических характеристик и нейрохимических процессов в ткани сенсомоторной коры головного мозга.

3. Выраженность нарушений поведения и морфофункциональных изменений в ткани головного мозга крыс при моделировании внутримозгового кровоизлияния после острой эмоциональной стрессорной нагрузки различается у поведенчески пассивных и активных особей.

### **Апробация работы**

Результаты исследования доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: Четвертый Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Украина, 2008); 12-th International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior» (Санкт-Петербург, 2009); Первая Международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Сафага, Египет, 2010); XXI Съезд физиологического общества имени И.П.Павлова (Москва-Калуга, 2010); International Scientific-Practical Interdisciplinary Workshop & Discussion Scientific Club «New Technologies in Medicine and Experimental Biology» (Hochiminh-PhanTiet, Vietnam, 2010); Седьмой Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Украина, 2011); XI Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (Москва, 2011); конференции Отдела социальной физиологии НИИ нормальной физиологии имени П.К.Анохина РАМН (2010-2012).

### **Публикации**

Основное содержание диссертации отражено в 4 статьях и 7 тезисах.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания методики экспериментов, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 15 рисунков и 10 таблиц. Библиографический указатель содержит 275 источников, из них 115 на русском и 160 на иностранных языках.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследования проведены на 329 крысах-самцах Вистар массой  $220,0 \pm 5,2$  г в светлое время суток в осенне-зимний период. Перед началом опыта крыс содержали на карантине в клетках (по 9-10 особей в каждой) в условиях свободного доступа к воде и пище в течение 10 дней. В постановке эксперимента руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Этическая комиссия НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАМН,

протокол №1 от 03.09.2005) и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Исходные показатели поведения крыс определяли в тесте «открытое поле» в течение 3 минут. Ориентировочно-исследовательское поведение животных оценивали по величине индекса активности [Коплик Е.В., 2002], для вычисления которого сумму числа пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных стоек, а также исследованных объектов делили на сумму латентных периодов 1-го движения и выхода в центр открытого поля. Тестирование позволило выявить 112 пассивных, 105 амбивалентных и 112 активных крыс, различающихся по индексу активности (0,18-0,87, 1,11-2,03 и 2,24-4,67 соответственно). Последующие опыты проводили на поведенчески пассивных и активных животных.

В соответствии с целью исследования, выполнено две серии экспериментов.

**Целью 1-й серии экспериментов** явилась оценка динамики неврологической симптоматики, морфологических изменений в ткани головного мозга, а также состояния органов-маркеров стресса у крыс при моделировании внутримозгового кровоизлияния после острой эмоциональной стрессорной нагрузки. Опыты проведены на 90 пассивных и 90 активных животных. Состав экспериментальных групп представлен в табл. 1.

**Таблица 1.** Число крыс в экспериментальных группах – серия I.

| Группы<br>Крысы | Группа I<br>ВМК |     |     | Группа II<br>Стресс → ВМК |     |     | Группа III<br>ЛО |     |     | Группа IV<br>Стресс → ЛО |     |     |
|-----------------|-----------------|-----|-----|---------------------------|-----|-----|------------------|-----|-----|--------------------------|-----|-----|
|                 | 1-е             | 3-и | 7-е | 1-е                       | 3-и | 7-е | 1-е              | 3-и | 7-е | 1-е                      | 3-и | 7-е |
| Пассивные       | 10              | 10  | 10  | 10                        | 10  | 10  | 5                | 5   | 5   | 5                        | 5   | 5   |
| Активные        | 10              | 10  | 10  | 10                        | 10  | 10  | 5                | 5   | 5   | 5                        | 5   | 5   |

**Примечание.** ВМК – внутримозговое кровоизлияние; ЛО – ложная операция.

Через 4 суток после тестирования в открытом поле у крыс группы I моделировали кровоизлияние в левом хвостатом ядре головного мозга по модифицированному методу W.Deinsberger с соавт. (1996). Эта методика предполагает двукратное введение аутокрови (20 мкл + 40 мкл), полученной из бедренной вены животных, в указанную структуру головного мозга. Моделируемый таким способом геморрагический инсульт у крыс по локализации соответствует внутримозговым кровоизлияниям, возникающим у людей при разрыве лентиклостриарных артерий. В отличие от многих других методов моделирования инсульта [Gharbawie O.A. *et al.*, 2006], данная процедура приводит к формированию у животных внутримозговых кровоизлияний примерно одинаковой формы и размеров, позволяет проводить оценку состояния крыс в самые ранние сроки после операции.



У крыс группы II экспериментальное кровоизлияние в левом хвостатом ядре мозга вызывали после острой эмоциональной стрессорной нагрузки на модели агрессивно-конфликтной ситуации [Юматов Е.А. и др., 1988]. Данная модель предполагает мягкую фиксацию животных за хвост в «домашней» клетке на протяжении 24 часов при сохранении свободного доступа к пище и воде. Эта процедура оказывает преимущественно эмоциональное воздействие на крыс и не сопровождается предъявлением болевого или иных раздражителей, часто используемых в других методиках экспериментального стресса.

Крысам группы III выполняли ложную операцию (наркоз, трепанация черепа, погружение иглы в область хвостатого ядра) без введения аутокрови в ткань головного мозга.

У крыс группы IV ложную операцию проводили после острой эмоциональной стрессорной нагрузки.

Поведенческие и морфофункциональные показатели у крыс оценивали в 1-е, 3-е и 7-е сутки после моделирования внутримозгового кровоизлияния или проведения ложной операции, что соответствует острейшей, острой и началу восстановительной стадии постинсультного периода у животных [Hua Ya. *et al.*, 2002]. Неврологический статус крыс исследовали по шкале S.Menzes (1992). Характер моторной асимметрии животных в тестах асимметричного использования передних конечностей и углового поворота [Hua Ya. *et al.*, 2002] определяли не только в динамике послеоперационного периода, но и в исходном состоянии (через 2 суток после изучения поведения в открытом поле, до последующих экспериментальных воздействий).

Животных сакрифицировали и вскрывали после проведения соответствующих поведенческих тестов. Головной мозг быстро извлекали для верификации наличия кровоизлияния в левом хвостатом ядре. Выделяли контралатеральную сторону кровоизлияния сенсомоторную кору; срезы мозга (5 мкм) окрашивали по методу Ниссля и гематоксилин-эозином для проведения морфологического исследования методом светоптической микроскопии. Относительную массу органов-маркеров стресса у крыс – тимуса и надпочечников – рассчитывали на 100 г массы тела.

**Целью 2-й серии экспериментов** явилась оценка динамики содержания биогенных аминов в диализатах сенсомоторной коры головного мозга крыс при моделировании внутримозгового кровоизлияния после острой эмоциональной стрессорной нагрузки. Опыты проведены на 22 пассивных и 22 активных животных. Состав экспериментальных групп представлен в табл. 2.

Через 2 суток после тестирования в открытом поле крысам выполняли операцию по вживлению микродиализных зондов (размер пор мембраны – 20 кДа) в сенсомоторную кору правого полушария головного мозга по стереотаксическим

координатам: А—0,7 мм, L—3 мм, Н—6 мм [Paxinos G., Watson C., 1998]. На следующие сутки имплантированные зонды подсоединяли к микродиализному насосу; перфузировали стерильный физиологический раствор (рН 7,4) со скоростью 3,3 мкл/мин в течение 2 часов. Собирали две пробы диализата (время сбора каждого диализата – 20 минут) с интервалом 20 минут для последующего определения уровня биогенных аминов у крыс в исходном состоянии.

**Таблица 2.** Число крыс в экспериментальных группах – серия II.

| Группы<br>Крысы | Группа I<br>ВМК | Группа II<br>Стресс → ВМК | Группа III<br>ЛО | Группа IV<br>Стресс → ЛО |
|-----------------|-----------------|---------------------------|------------------|--------------------------|
| Пассивные       | 6               | 6                         | 5                | 5                        |
| Активные        | 6               | 6                         | 5                | 5                        |

**Примечание.** ВМК – внутримозговое кровоизлияние; ЛО – ложная операция.

Через 2 суток после сбора диализатов у животных группы I моделировали кровоизлияние в левом хвостатом ядре головного мозга. У крыс группы II экспериментальное внутримозговое кровоизлияние вызывали после острой эмоциональной стрессорной нагрузки. Животным группы III выполняли ложную операцию без введения аутокрови в хвостатое ядро. У крыс группы IV ложную операцию проводили после стрессорного воздействия. Методики моделирования внутримозгового кровоизлияния/ложной операции и стрессорной нагрузки у животных были аналогичны таковым в 1-й серии опытов. Сбор диализатов у крыс осуществляли в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции.

Сразу после процедуры сбора пробы диализатов замораживали в жидком азоте и хранили в морозильной камере (-80°C). Содержание норадреналина, серотонина и дофамина в диализатах мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на колонке GOLD TURBO ODS (4 - 1,5 мкм, 33×4,6 мм; «MAISCH»).

После окончания эксперимента крыс сакрифицировали и вскрывали. Головной мозг извлекали для верификации наличия кровоизлияния в левом хвостатом ядре.

**Статистическая обработка результатов исследования.** Результаты опытов обрабатывали статистическими и аналитическими методами. Для статистической оценки данных, характеризующихся гауссовским распределением, применяли *t*-тест Стьюдента. В случае если распределение данных не соответствовало нормальному закону, для сравнения выборок использовали непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса. Принятый уровень значимости составлял 5%. Результаты морфологических исследований подвергнуты аналитической обработке. Числовые данные приведены как среднее значение ± ошибка среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **ОРГАНЫ-МАРКЕРЫ СТРЕССА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ**

В данном разделе представлены результаты изучения состояния органов-маркеров стресса – тимуса и надпочечников – у крыс с разными поведенческими характеристиками, подвергнутых острой эмоциональной стрессорной нагрузке с последующим моделированием кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга.

Острая стрессорная нагрузка на модели агрессивно-конфликтной ситуации у поведенчески активных и пассивных крыс сопровождалась уменьшением относительной массы тимуса ( $p < 0,05$  по сравнению с нестрессированными особями; табл. 3). Увеличение массы надпочечников животных в этих условиях было наиболее выражено в 1-е сутки эксперимента (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ). Выявленные изменения массы органов крыс типичны для реакции на стрессорное воздействие [Selye H., 1946].

Моделирование кровоизлияния в области левого хвостатого ядра головного мозга у крыс приводило к уменьшению относительной массы тимуса, наиболее выраженному у поведенчески пассивных особей в острейший период после операции – 1-е сутки (в 2,3 раза по сравнению с ложнооперированными животными,  $p < 0,01$ ; табл. 3). У крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом наблюдалось также значимое увеличение массы надпочечников по сравнению с аналогичным показателем у ложнооперированных особей. В отличие от пассивных, у активных животных указанные изменения выявлены в 1-е, 3-и и 7-е сутки постинсультного периода (в 1,5, 1,7 и 1,4 раз соответственно,  $p < 0,05$ ).

Степень инволюции тимуса у крыс при моделировании внутримозгового кровоизлияния после острого эмоционального стресса была выше по сравнению с таковой, выявленной в условиях экспериментального геморрагического инсульта или изолированного воздействия стрессорного фактора. Эти изменения более выражены у поведенчески активных животных, чем у пассивных особей (табл. 3).

Моделирование внутримозгового кровоизлияния после предварительной стрессорной нагрузки оказывало различное воздействие на относительную массу надпочечников у поведенчески активных и пассивных крыс. У активных животных этой группы масса надпочечников практически не изменялась. У пассивных особей сочетанное воздействие стресса и нарушения мозгового кровообращения приводило к выраженному увеличению относительной массы надпочечников. В 1-е, 3-и и 7-е сутки исследования масса надпочечников пассивных крыс этой группы была больше, чем у животных с геморрагическим инсультом (в 1,3 [ $p < 0,05$ ], 1,9 [ $p < 0,01$ ] и 1,2 раз [ $p < 0,05$ ] соответственно) и стрессированных особей (в 1,5 [ $p < 0,05$ ], 1,7 [ $p < 0,01$ ] и 1,3 раз [ $p < 0,05$ ] соответственно).

Таким образом, моделирование внутримозгового кровоизлияния в левом хвостатом ядре головного мозга у крыс приводит к формированию стрессорного состояния организма. Это проявляется в уменьшении относительной массы тимуса и увеличении массы надпочечников животных. Острая эмоциональная стрессорная нагрузка у крыс на модели агрессивно-конфликтной ситуации с последующим развитием экспериментального геморрагического инсульта сопровождается более выраженной инволюцией тимуса у поведенчески активных животных и гипертрофией надпочечников у пассивных особей. Полученные результаты согласуются с данными о существовании индивидуальных различий чувствительности млекопитающих к отрицательным эмоциогенным факторам [Юматов Е.А., 1986; Судаков К.В., 1998; Перцов С.С., 2011; Feder A. *et al.*, 2009; O'Machony С.М., 2011]. Обнаруженные особенности изменений массы тимуса и надпочечников у крыс дополняют сведения о том, что устойчивость одних функций при стрессе может сочетаться с предрасположенностью к постстрессорным нарушениям других функций.

**Таблица 3.** Органы-маркеры стресса у крыс (мг/100 г массы тела,  $M \pm m$ )

| Крысы                                    | Группа,<br>экспериментальные условия | Период исследования, сутки |                            |                          |
|--|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
|  |                                      | 1-е                        | 3-и                        | 7-е                      |
| <b>ОТНОСИТЕЛЬНАЯ МАССА ТИМУСА</b>        |                                      |                            |                            |                          |
| Активные                                 | I – ВМК                              | 89,9±2,6 *                 | 85,7±3,4 *                 | 94,1±8,8 *               |
|  | II – Стресс. нагрузка → ВМК          | 53,9±8,6 <sup>##+</sup>    | 43,4±4,1 <sup>##++</sup>   | 55,7±5,8 <sup>##+</sup>  |
|  | III – Ложная операция                | 140,2±5,1                  | 142,5±4,3                  | 138,5±5,7                |
|  | IV – Стрессорная нагрузка            | 110,7±6,1 *                | 117,7±3,0 *                | 115,7±5,3 *              |
| Пассивные                                | I – ВМК                              | 51,7±5,1 <sup>**0</sup>    | 78,2±7,1 <sup>*1</sup>     | 88,1±2,8 <sup>*1</sup>   |
|  | II – Стресс. нагрузка → ВМК          | 95,6±5,3 <sup>00+</sup>    | 42,3±2,1 <sup>##+11</sup>  | 76,3±4,2 <sup>#01</sup>  |
|  | III – Ложная операция                | 120,2±4,7 <sup>0</sup>     | 129,1±3,8 <sup>0</sup>     | 122,5±2,9 <sup>0</sup>   |
|  | IV – Стрессорная нагрузка            | 100,5±3,5 *                | 99,3±4,4 *                 | 101,6±3,0 *              |
| <b>ОТНОСИТЕЛЬНАЯ МАССА НАДПОЧЕЧНИКОВ</b> |                                      |                            |                            |                          |
| Активные                                 | I – ВМК                              | 10,9±0,6 *                 | 11,6±0,4 *                 | 10,2±0,5 *               |
|  | II – Стресс. нагрузка → ВМК          | 11,2±0,8                   | 9,1±0,6 <sup>+</sup>       | 8,8±0,6                  |
|  | III – Ложная операция                | 7,4±0,6                    | 7,0±1,3                    | 7,2±0,9                  |
|  | IV – Стрессорная нагрузка            | 9,7±0,3 *                  | 9,3±1,2                    | 8,9±0,5                  |
| Пассивные                                | I – ВМК                              | 12,3±0,4 *                 | 8,8±0,5 <sup>01</sup>      | 10,9±0,6                 |
|  | II – Стресс. нагрузка → ВМК          | 15,9±0,9 <sup>##+0</sup>   | 16,4±0,1 <sup>##++00</sup> | 13,5±0,7 <sup>##+0</sup> |
|  | III – Ложная операция                | 8,4±0,4                    | 8,0±1,5                    | 8,8±1,6                  |
|  | IV – Стрессорная нагрузка            | 10,6±0,9 *                 | 9,8±1,8                    | 10,2±1,2                 |

**Примечание.** ВМК – внутримозговое кровоизлияние. \* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  по сравнению с ложной операцией; # $p < 0,05$  и ## $p < 0,01$  по сравнению с стрессорной нагрузкой; + $p < 0,05$  и ++ $p < 0,01$  по сравнению с ВМК; <sup>0</sup> $p < 0,05$  и <sup>00</sup> $p < 0,01$  по сравнению с активными крысами; <sup>1</sup> $p < 0,05$  и <sup>11</sup> $p < 0,01$  по сравнению с 1-ми сутками.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ

В соответствии с поставленной целью работы, мы изучили характер влияния предварительной стрессорной нагрузки на динамику поведенческих изменений, наблюдающихся у крыс с различными индивидуально-типологическими характеристиками при моделировании кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга. Комплексное изучение поведения животных включало в себя исследование их неврологического статуса и определение выраженности неврологического дефицита.

### Неврологический статус крыс по шкале S.Menzes

Степень неврологической симптоматики у крыс разных групп при оценке по шкале Menzes выражали в баллах, от «0» до «4». Наши эксперименты продемонстрировали отсутствие патологических неврологических симптомов у крыс, подвергнутых ложной операции или острой эмоциональной стрессорной нагрузке на модели агрессивно-конфликтной ситуации.

Моделирование кровоизлияния в области левого хвостатого ядра головного мозга приводило к значимым изменениям неврологического статуса по шкале Menzes у активных и, особенно, у пассивных крыс (табл. 4). Это проявлялось в тонической флексии передней контралатеральной лапы при подъеме крысы за хвост, спонтанном вращении животных на горизонтальной поверхности в противоположную очагу кровоизлияния сторону и других изменениях поведения. В отличие от поведенчески пассивных особей с экспериментальным геморрагическим инсультом, у активных животных степень неврологической симптоматики постепенно снижалась и была наименьшей на 7-е сутки исследования по сравнению с 1-ми ( $p < 0,01$ ) и 3-ми сутками.

Выраженность нарушений неврологического статуса по шкале Menzes у крыс, подвергнутых острой стрессорной нагрузке с последующим моделированием внутримозгового кровоизлияния, была выше, чем у животных с геморрагическим инсультом. При этом патологические неврологические симптомы у поведенчески пассивных особей были более выражены, чем у активных крыс ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4.** Неврологическая симптоматика по шкале S.Menzes у крыс (баллы,  $M \pm m$ )

| Крысы     | Экспериментальные условия  | Период исследования, сутки |                      |                       |
|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|
|           |                            | 1-е                        | 3-и                  | 7-е                   |
| Активные  | ВМК                        | 1,3±0,1                    | 1,1±0,2              | 0,6±0,1 **            |
|           | Стрессорная нагрузка → ВМК | 1,7±0,1 <sup>+</sup>       | 1,3±0,1 *            | 0,8±0,2 **            |
| Пассивные | ВМК                        | 1,8±0,2 <sup>#</sup>       | 1,5±0,2              | 1,7±0,1 <sup>##</sup> |
|           | Стрессорная нагрузка → ВМК | 2,2±0,2 <sup>#</sup>       | 1,8±0,2 <sup>#</sup> | 1,6±0,1 <sup>#*</sup> |

**Примечание.** ВМК – внутримозговое кровоизлияние. \* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  по сравнению с 1-ми сутками; <sup>#</sup> $p < 0,05$  и <sup>##</sup> $p < 0,01$  по сравнению с активными крысами; <sup>+</sup> $p < 0,05$  по сравнению с ВМК.

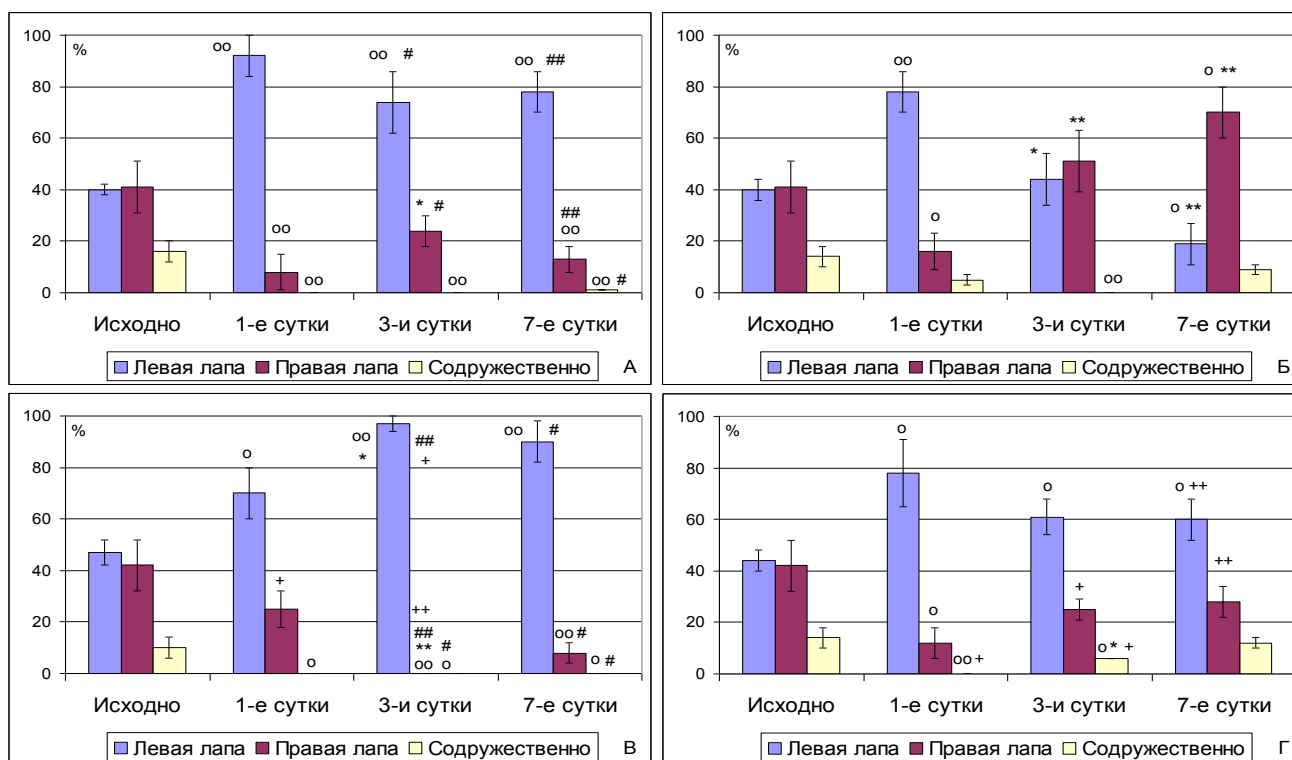
### **Поведение крыс в тесте асимметричного использования передних конечностей**

При изучении степени неврологического дефицита у крыс в тесте асимметричного использования передних конечностей вычисляли относительное число касаний стенки цилиндра левой, правой или сразу двумя передними конечностями.

В исходном состоянии у крыс асимметрии использования левой и правой передней конечности для опоры на стенку цилиндра не обнаружено (40-47 и 41-42% соответственно; рис. 1). Анализируемые показатели практически не изменялись после проведения ложной операции или стрессорной нагрузки.

В острейший период (1-е сутки) после моделирования кровоизлияния в области левого хвостатого ядра мозга у активных и особенно у пассивных крыс наблюдалось предпочтение левой ипсилатеральной стороне кровоизлияния лапы для опоры на стенку цилиндра ( $78 \pm 8$  и  $92 \pm 8\%$  соответственно;  $p < 0,01$ ) при одновременном снижении частоты использования правой ( $16 \pm 7\%$  [ $p < 0,05$ ] и  $8 \pm 7\%$  [ $p < 0,01$ ] соответственно) или обеих передних конечностей ( $5 \pm 2$  и  $0\%$  [ $p < 0,01$ ] соответственно). У поведенчески активных животных число касаний стенки цилиндра правой передней конечностью увеличивалось на 3-и и особенно на 7-е сутки после операции (в 3,2 и 4,4 раз соответственно,  $p < 0,01$  по сравнению с 1-ми сутками; рис. 1Б). Сходные, но менее выраженные, чем у активных особей, изменения поведения в этом тесте выявлены у пассивных крыс на 3-и сутки после моделирования внутримозгового кровоизлияния (рис. 1А). В отличие от активных, у пассивных крыс частота использования правой контралатеральной лапы для опоры на стенку цилиндра оставалась значительно ниже исходного показателя даже в начале восстановительной стадии постинсультного периода – на 7-е сутки (в 3,1 раза,  $p < 0,01$ ). У пассивных особей с экспериментальным геморрагическим инсультом во все периоды наблюдений практически не обнаружено содружественного использования конечностей при контакте со стенкой цилиндра.

Изменения поведения крыс в 1-е сутки после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга на фоне предварительной стрессорной нагрузки были аналогичны таковым, выявленным у животных с геморрагическим инсультом. На 3-и сутки исследования у активных особей обнаружено незначительное уменьшение числа касаний стенки цилиндра левой передней конечностью (в 1,3 раза по сравнению с 1-ми сутками), сопровождающееся увеличением частоты использования правой лапы (рис. 1Г). В отличие от крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом, изученные показатели у этих животных не возвращались к исходным. У пассивных особей соответствующей группы в данный период выявлено использование только левой передней конечности для опоры на стенку цилиндра (рис. 1В). На 7-е сутки после стрессорной нагрузки и моделирования внутримозгового кровоизлияния поведение крыс в тесте асимметричного использования передних конечностей практически не отличалось от такового на 3-и сутки опыта.



**Рисунок 1.** Поведение пассивных (А, В) и активных крыс (Б, Г) в тесте асимметричного использования передних конечностей (число касаний стенки цилиндра левой, правой или обеими передними конечностями, %): моделирование внутримозгового кровоизлияния – (А, Б); стрессорная нагрузка с последующим моделированием внутримозгового кровоизлияния (В, Г). Здесь и на Рис. 2: \* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  по сравнению с 1-ми сутками; # $p < 0,05$  и ## $p < 0,01$  по сравнению с активными крысами; + $p < 0,05$  и ++ $p < 0,01$  по сравнению с внутримозговым кровоизлиянием;  $^o p < 0,05$  и  $^{oo} p < 0,01$  по сравнению с исходным показателем.

### Поведение крыс в тесте углового поворота

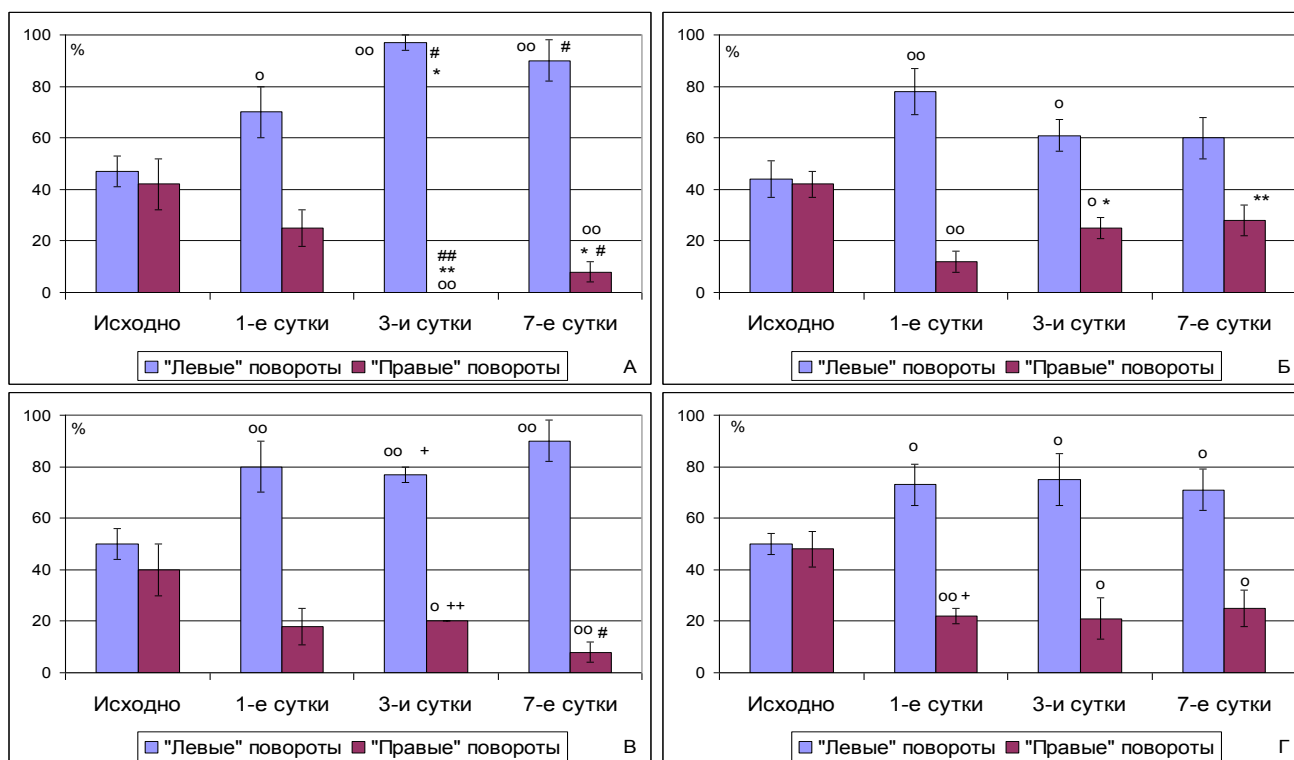
При изучении поведения крыс в тесте углового поворота подсчитывали число поворотов животных в правую и левую стороны при выходе из угла величиной  $30^\circ$ , сформированного двумя вертикальными плоскостями.

В исходном состоянии у крыс среднее число правосторонних и левосторонних поворотов практически не различалось (40-48 и 44-50% соответственно; рис. 2). Характер моторного предпочтения животных практически не изменялся в разные сроки после ложной операции или стрессорной нагрузки.

В острейший период (1-е сутки) после моделирования кровоизлияния в области левого хвостатого ядра мозга у активных и пассивных крыс выявлено значительное увеличение числа поворотов в левую сторону (в 1,8 [ $p < 0,01$ ] и 1,5 раз [ $p < 0,05$ ] соответственно по сравнению с исходными показателями) при одновременном снижении процента правосторонних поворотов (в 3,5 [ $p < 0,01$ ] и 1,7 раз соответственно). У активных животных на 3-и и 7-е сутки постинсультного периода наблюдалась тенденция к снижению числа поворотов в левую сторону (в 1,3 раза по сравнению с 1-ми сутками) и увеличение процента правосторонних поворотов (в 2,1

[ $p < 0,05$ ] и 2,3 раз [ $p < 0,01$ ] соответственно; рис. 2Б). В отличие от активных крыс, у поведенчески пассивных особей в указанные периоды исследования обнаружено преобладание левосторонних поворотов ( $97 \pm 3$  и  $90 \pm 8\%$  соответственно; рис. 2А).

Поведение активных и пассивных крыс в тесте углового поворота в 1-е сутки после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга на фоне предварительной стрессорной нагрузки было аналогично таковому у крыс с геморрагическим инсультом (рис. 6-В,Г). По сравнению с исходными показателями у этих животных наблюдалось увеличение числа поворотов в левую сторону (в 1,5 [ $p < 0,05$ ] и 1,6 раз [ $p < 0,01$ ] соответственно) и снижение процента правосторонних поворотов (в 2,2 раза). Параметры поведения крыс практически не изменялись в последующий период. В отличие от нестрессированных особей, у активных животных этой группы процент левосторонних поворотов оставался неизменно высоким в острой (3-и сутки) и начале восстановительной стадии (7-е сутки) постинсультного периода:  $75 \pm 10$  и  $71 \pm 8\%$  соответственно.



**Рисунок 2.** Поведение пассивных (А, В) и активных крыс (Б, Г) в тесте углового поворота (число левосторонних и правосторонних поворотов, %): моделирование внутримозгового кровоизлияния (А, Б); стрессорная нагрузка с последующим моделированием внутримозгового кровоизлияния (В, Г).

Следовательно, моделирование кровоизлияния в области левого хвостатого ядра мозга у поведенчески активных и особенно у пассивных крыс сопровождается неврологическими изменениями и появлением патологических моторных реакций. В отличие от пассивных, у активных животных выраженность неврологических нарушений постепенно снижается с увеличением длительности постинсультного периода, что отражает процесс восстановления двигательных функций. Полученные



данные согласуются с результатами опытов Y.Ниа и соавт. (2002), обнаруживших уменьшение неврологического дефицита у крыс в динамике наблюдений после нарушения мозгового кровообращения. Наши исследования показали, что предварительное стрессорное воздействие усугубляет нарушения поведения у животных с экспериментальным кровоизлиянием в левом хвостатом ядре головного мозга. Крысы, подвергнутые эмоциональной стрессорной нагрузке с последующим моделированием геморрагического инсульта, характеризуются значимыми изменениями неврологического статуса, меньшей выраженностью или отсутствием положительной динамики двигательных нарушений в постинсультный период.

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ**

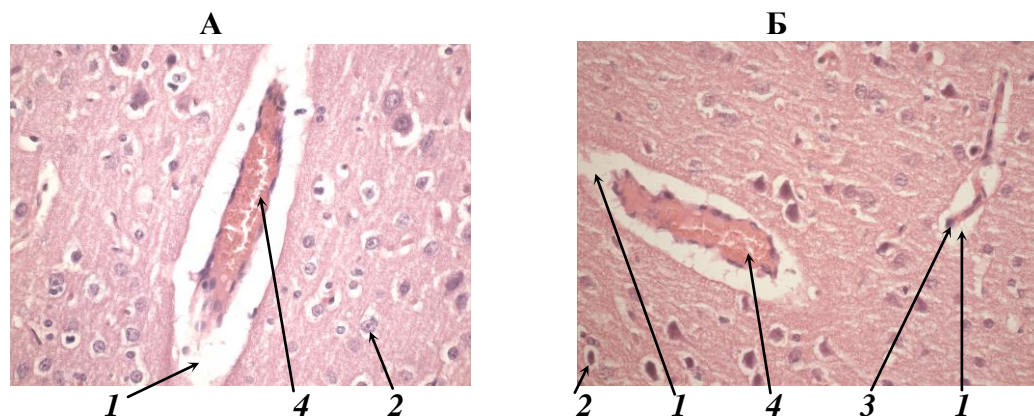
В дальнейших исследованиях мы изучили динамику морфологических изменений в V слое сенсомоторной коры правого полушария мозга у поведенчески пассивных и активных крыс после моделирования кровоизлияния в области левого хвостатого ядра головного мозга на фоне предварительной стрессорной нагрузки.

**В исходном состоянии** у пассивных животных, по сравнению с активными особями, выявлены определенные морфологические признаки, отражающие меньшую потенциальную устойчивость нейронов сенсомоторной коры мозга к воздействию повреждающих факторов: «разреженное» расположение клеток, наличие мелких очагов клеточного выпадения, присутствие уменьшенных в размере нейронов и др.

**Острая стрессорная нагрузка** на модели агрессивно-конфликтной ситуации у крыс приводила к появлению в сенсомоторной коре мозга большого числа нейронов с признаками вакуолизации цитоплазмы. Нормохромные клетки практически не обнаруживались. У поведенчески пассивных животных, подвергнутых стрессорному воздействию, число ишемически измененных нейронов, резко гипохромных нейронов и клеток-теней было значительно больше, чем у активных особей. Гипохромные клетки находились в состоянии хроматолиза. Изменения морфологии сенсомоторной коры мозга животных в условиях стресса свидетельствуют о «перевозбуждении» корковых нейронов с возможным их истощением и последующей гибелью. Таким образом, стрессорная нагрузка у поведенчески активных и особенно у пассивных крыс сопровождается появлением морфологических признаков, характеризующих дистрофические изменения в ткани сенсомоторной коры. Полученные данные дополняют результаты предыдущих исследований. Опыты на моделях хронического стресса выявили выраженные морфологические нарушения в коре мозга и миндалине животных, в частности, изменения длины и количества разветвлений апикальных и базальных дендритов [Боголепов Е.Н. и др., 2004; Radley J.J. *et al.*, 2004].

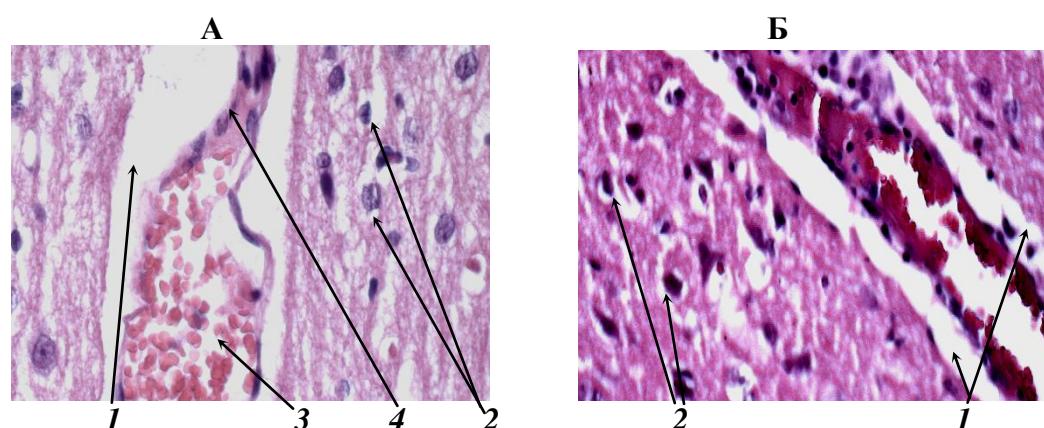
### Моделирование кровоизлияния в левом хвостатом ядре головного мозга у

крыс приводило к изменению морфологии ткани сенсомоторной коры правого полушария. У поведенчески активных животных в 1-е сутки исследования выявлены изменения (гипоксического характера) корковых нейронов и сосудов. В одних микроучастках сенсомоторной коры артериальные сосуды были сужены и лишены просвета; наблюдался умеренно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек. Определялись резко гиперхромные нейроны, иногда палочковидной формы, что характерно для снижения или полного прекращения функциональной активности нервных клеток [Орловская Д.Д., Клещинов В.Н., 1986]. Появление ишемически измененных клеток является одним из признаков гипоксии мозга в этих условиях [Квитницкий-Рыжов Ю.Н., 1987; Артюхина Н.И., Саркисова К.Ю., 1994]. В других микроучастках наблюдалась венозная гиперемия: венозные сосуды были неравномерно расширены, характеризовались стазами, частичной агрегацией эритроцитов и периваскулярным отеком (рис. 3А). На 3-и сутки после экспериментального геморрагического инсульта у активных крыс в ткани сенсомоторной коры головного мозга обнаружено уменьшение общего числа нейронов. Сохранялась венозная гиперемия; в просвете вен имела место агрегация эритроцитов и организация пристеночных тромботических масс. Отмечались потеря тонуса и извитость мелких артериол, увеличение выраженности периваскулярного и перицеллюлярного отека (рис. 3Б). На 7-е сутки наблюдений в сенсомоторной коре активных крыс обнаружены микрососуды с неравномерным уменьшением просвета или наличием пристеночного стояния эритроцитов в просвете сосудов. В некоторых областях сосуды имели сильно расширенный просвет, центральная часть которого была заполнена эритроцитами. В зоне расположения микрососудов с менее широким просветом и агрегацией эритроцитов, в области пролиферации глии был характерен полиморфизм сохранившихся нейронов, включая нормохромные клетки.



**Рисунок 3.** Морфологическая картина сенсомоторной коры правого полушария мозга у активных крыс в 1-е (А) и 3-и сутки (Б) после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре. (1) Периваскулярный отек; (2) перицеллюлярный отек; (3) извитая артериола; (4) агрегация эритроцитов. Окраска – гематоксилин, эозин; увеличение  $\times 200$ .

Через 1 сутки после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга у пассивных крыс в контралатеральной очагу кровоизлияния сенсомоторной коре преобладали деформированные сосуды с колбовидными расширениями по ходу и гемостазом в просвете. Просвет сосудов был неравномерно заполнен эритроцитами; обнаружено истончение и частичная деструкция сосудистой стенки, выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек (рис. 4А). На 3-и сутки исследования наблюдалось увеличение выраженности периваскулярного и перицеллюлярного отека, появление признаков, отражающих гибель части корковых нейронов. На 7-е сутки после экспериментального геморрагического инсульта у пассивных животных в сенсомоторной коре выявлены дистонически измененные микрососуды с зональными повреждениями в виде пристеночных стазов и гиалиновых отложений (рис. 4Б).

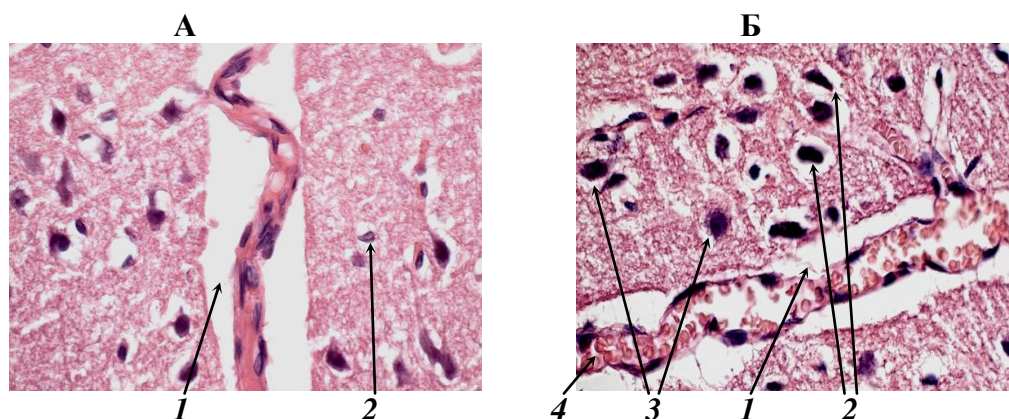


**Рисунок 4.** Морфологическая картина сенсомоторной коры правого полушария мозга у пассивных крыс в 1-е (А) и 7-е (Б) сутки после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре. (1) Периваскулярный отек; (2) перицеллюлярный отек; (3) локальное расширение сосуда (гемостаз); (4) тромб. Окраска – гематоксилин, эозин; увеличение  $\times 400$ .

Таким образом, моделирование кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга у крыс сопровождается появлением морфологических признаков, типичных для поражения нервной ткани сенсомоторной коры правого полушария головного мозга. У поведенчески пассивных особей изменения сосудов и нейронов сенсомоторной коры в этих условиях более выражены, чем у активных животных. Морфологические изменения сенсомоторной коры мозга у крыс наиболее значимы на 3-и сутки после внутримозгового кровоизлияния – в острый период геморрагического инсульта. Представленные данные указывают на то, что наблюдающиеся в сенсомоторной коре мозга у крыс морфологические изменения гипоксического характера играют важную роль в патогенезе неврологической симптоматики и других нарушений при моделировании кровоизлияния в области левого хвостатого ядра. Это согласуется с результатами предыдущих исследований. В работе Е.В.Голобородько (2007), в частности, показано, что расстройства поведения при инсульте не всегда напрямую связаны с поражением какой-то одной, определенной области головного мозга.

Клинически значимые симптомы и синдромы могут быть обусловлены изменениями в зонах мозга, отдаленных от места локализации первичного очага поражения [Flint A.C., 2006]. Данный феномен – «диахизис» – является частным случаем пластичности ЦНС и обозначает развитие функциональных изменений в анатомически или функционально связанных с патологическим очагом областях мозга [Monakow C., 1914] в результате снижения афферентной импульсации из пораженной структуры.

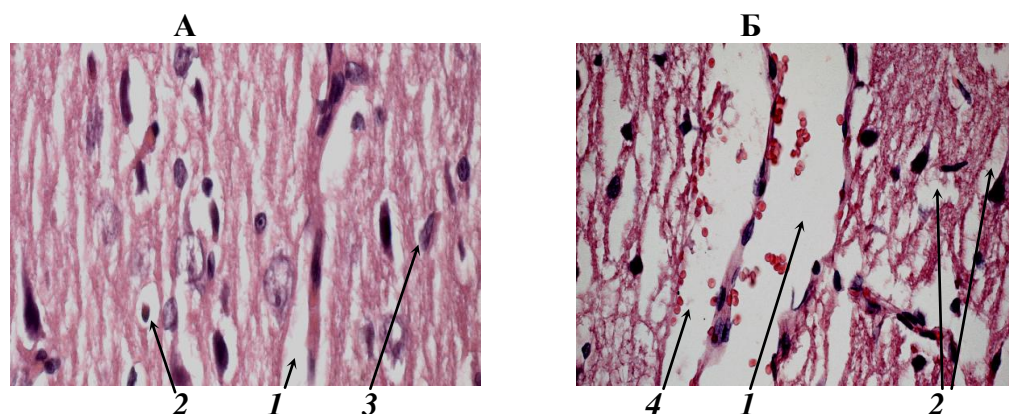
Мы изучили **характер воздействия предварительной стрессорной нагрузки** на морфологические характеристики сенсомоторной коры правого полушария у крыс с **экспериментальным кровоизлиянием в левом хвостатом ядре головного мозга**. У поведенчески активных особей в ранние сроки после операции (1-е и 3-и сутки) в сенсомоторной коре обнаружены извитые, с утолщенной стенкой микрососуды; наблюдался выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек (рис. 5А). Среди сохранившихся нейронов преобладали резко сжатые, гиперхромные и ишемически измененные нервные клетки. На 7-е сутки исследования в сенсомоторной коре мозга доминировали извитые, расширенные сосуды с зональным запусением просвета (рис. 5Б); они могли иметь коллатераль, переходящую в конус роста. Среди полиморфно измененных нейронов нормохромные клетки не обнаруживались.



**Рисунок 5.** Морфологическая картина сенсомоторной коры правого полушария мозга у активных крыс в 1-е (А) и 7-е сутки (Б) после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре на фоне предварительной стрессорной нагрузки. (1) Периваскулярный отек; (2) перицеллюлярный отек; (3) гиперхромные нейроны; (4) неравномерно расширенный кровеносный сосуд. Окраска – гематоксилин, эозин; увеличение  $\times 400$ .

В острейшем (1-е сутки) и остром периоде (3-и сутки) после моделирования внутримозгового кровоизлияния на фоне стрессорной нагрузки у пассивных крыс в контралатеральной сенсомоторной коре выявлены признаки резко выраженного перицеллюлярного отека. В зоне расположения сосудов с запустевшим просветом и фиброзом сосудистой стенки количество нейронов было уменьшено. Обнаружены вытянутые, резко гиперхромные и ишемически измененные нейроны (рис. 6А). Изменения микрососудов в сенсомоторной коре пассивных особей были еще более

выражены на 7-е сутки наблюдений (рис. 6Б). Некоторые сосуды были неравномерно расширены, их стенка повреждена, в расширенном периваскулярном пространстве присутствовали эритроциты; другие сосуды были резко деформированы. Изменения сосудов, сопровождающиеся выраженным периваскулярным отеком, кривозностью мозговой ткани, а также потерей и атрофией нейронов, отражают нарушение структурно-функциональной целостности коры головного мозга у поведенчески пассивных животных в указанных экспериментальных условиях.



**Рисунок 6.** Морфологическая картина сенсомоторной коры правого полушария мозга у пассивных крыс в 1-е (А) и 7-е сутки (Б) после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре на фоне предварительной стрессорной нагрузки. (1) Периваскулярный отек; (2) перичеллюлярный отек; (3) вытянутый, ишемически измененный нейрон; (4) диапедез эритроцитов. Окраска – гематоксилин, эозин; увеличение  $\times 400$ .

Результаты морфологического исследования указывают на то, что изменения сосудов и явления гипоксии в сенсомоторной коре правого полушария головного мозга у крыс после острой эмоциональной стрессорной нагрузки с последующим моделированием кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга более выражены по сравнению с таковыми у нестрессированных особей с геморрагическим инсультом. Это проявляется в появлении морфологических признаков, отражающих усиленную на фоне перенесенного стресса гибель нейронов, выраженном отеке ткани мозга, нарушении проницаемости сосудов и вторичных кровоизлияниях. Таким образом, предварительное стрессорное воздействие усугубляет морфологические изменения в ткани сенсомоторной коры мозга у поведенчески активных и особенно у пассивных животных с внутримозговым кровоизлиянием. Полученные данные дополняют результаты исследований И.В.Ганнушкиной с соавт. (2004) и И.Л.Коноровой с соавт. (2007). Показано, что даже в исходном состоянии животные с разными параметрами поведения в открытом поле, имеющие различную устойчивость к стрессу, демонстрируют специфические характеристики кровотока в коре мозга. Установлено, что эмоциональная стрессорная нагрузка у активных и особенно у пассивных крыс ухудшает кровоток в сенсомоторной коре, повышает смертность животных при острой ишемии мозга в условиях двусторонней перевязки общих сонных артерий.

## ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ

На заключительном этапе работы мы изучили динамику содержания норадреналина, дофамина и серотонина в ткани сенсомоторной коры правого полушария мозга у поведенчески пассивных и активных крыс после моделирования кровоизлияния в области левого хвостатого ядра головного мозга на фоне предварительной стрессорной нагрузки. В связи с тем, что в научной литературе практически отсутствуют сведения о характере изменений содержания нейротрансмиттеров в мозге млекопитающих при нарушениях кровообращения в ЦНС, при анализе полученных в наших экспериментах данных мы сосредоточили внимание на обсуждении результатов исследований, направленных на изучение нейрохимических процессов в ткани мозга крыс при эмоциональном стрессе.

**В исходном состоянии** у животных в пробах диализата сенсомоторной коры обнаружены следовые количества дофамина и серотонина (табл. 5). Содержание норадреналина в ткани мозга у поведенчески активных крыс было больше, чем у пассивных особей ( $p < 0,05$ ). Полученные данные согласуются с результатами исследований, выявивших прямую взаимосвязь между поведенческой активностью животных и содержанием норадреналина в ЦНС [Семенова Т.П. и др., 1979; Herman Z.S., 1975]. В работе А.В.Горбуновой (2006) было также продемонстрировано, что у крыс с активным типом поведения в открытом поле уровень норадреналина в синем пятне и сенсомоторной коре выше, чем у пассивных особей.

В наших опытах проведение ложной операции у крыс не сопровождалось значимыми изменениями уровня биогенных аминов в сенсомоторной коре мозга. Поэтому изменения содержания норадреналина, дофамина и серотонина у крыс, подвергнутых стрессорной нагрузке или моделированию внутримозгового кровоизлияния, анализировали по отношению к показателям, зарегистрированным у животных соответствующих групп в исходном состоянии.

**Острая стрессорная нагрузка** у активных и пассивных крыс сопровождалась уменьшением содержания норадреналина в сенсомоторной коре правого полушария мозга (в 1-е сутки – в 2,5 [ $p < 0,01$ ] и 1,4 раз соответственно по сравнению с исходным показателем), которое оставалось пониженным в течение всего периода наблюдений ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты согласуются с классическими представлениями о характере изменений уровня норадреналина в ЦНС при стрессорных воздействиях [Thierry A.M. *et al.*, 1971; Anisman H. *et al.*, 1980]. Характерное для состояния стресса у млекопитающих снижение содержания норадреналина в гипоталамо-ретикулярных структурах обусловлено активацией норадренергических механизмов, повышением функциональной активности нейронов мозга и увеличением выделения этого

нейротрансмиттера, которое не компенсируется его усиленным синтезом. Имеются убедительные доказательства того, что стресс приводит к возбуждению центральных адренергических структур с последующим снижением или истощением запасов биогенных аминов, прежде всего норадреналина, в ткани головного мозга [Анохина И.П. и др., 1973; Горбунова А.В. 2006; Palkovits M. *et al.*, 1975; Ritter S. *et al.*, 1977].

Наши эксперименты продемонстрировали, что крысы с разными параметрами поведения характеризуются различной динамикой изменений уровня дофамина в сенсомоторной коре после эмоционального стресса (табл. 5). Если у поведенчески активных особей увеличение содержания дофамина в ткани мозга наблюдалось на 3-и сутки опыта, то у пассивных крыс повышение уровня дофамина выявлено на 7-е сутки после стрессорной нагрузки ( $p < 0,01$  по сравнению с исходным показателем). Увеличение содержания дофамина – предшественника норадреналина – в тканях является одним из показателей, отражающих ослабление синтеза последнего из названных нейротрансмиттеров. Таким образом, обнаруженное нами повышение уровня дофамина в сенсомоторной коре крыс после острой стрессорной нагрузки коррелирует с выявленным в этих условиях снижением содержания норадреналина. Различия динамики дофамина у пассивных и активных в открытом поле животных могут быть связаны с разной активностью ферментов синтеза биогенных аминов (в первую очередь, дофамин-β-гидроксилазы), что является одним из важных факторов индивидуальной устойчивости млекопитающих к стрессу [Анохина И.П., 1987].

Вовлечение дофамина в системную реакцию организма на стрессорную нагрузку обусловлено функциональным значением дофаминергических процессов у млекопитающих. Известно, что дофаминергические нейроны входят в состав стресс-лимитирующих структур головного мозга [Меерсон Ф.З., 1991]. При этом острому стрессу и фазе тревоги хронического стресса сопутствует запуск, а фазе истощения – подавление дофаминергических процессов [Арушанян Э.Б., Отеллин В.А., 1976]. Таким образом, увеличение содержания дофамина в тканях ЦНС при эмоциональных стрессорных воздействиях может сопровождаться активацией антистрессорных механизмов, направленных на восстановление гомеостаза организма в данных условиях. Другие данные о значении дофамина в системном ответе и адаптации млекопитающих к отрицательным воздействиям были получены в исследованиях Т.И.Беловой и Р.Кветнанского (1987), А.В.Горбуновой (2006). Обнаружено, что устойчивость сердечно-сосудистых функций крыс Вистар при стрессорных нагрузках связана с интенсивным метаболизмом в норадреналин-синтезирующих нейронах синего пятна и умеренной функциональной активностью дофамин-синтезирующих нейронов среднего мозга. Указанные особенности вносят вклад в поддержание определенного соотношения дофамина и норадреналина в структурах мозга.

**Таблица 5.** Содержание биогенных аминов в сенсомоторной коре правого полушария головного мозга у крыс (пг/мл,  $M \pm m$ )

| Крысы  | Биогенные амины | Период исследования, сутки |                             |                               |                            |
|--|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|  |                 | исходно                    | 1-е                         | 3-и                           | 7-е                        |
| <b>ЛОЖНАЯ ОПЕРАЦИЯ</b>                                     |                 |                            |                             |                               |                            |
| Активные   | норадреналин    | 178,91±26,05               | 170,33±38,10                | 183,55±39,12                  | 175,26±37,53               |
|  | дофамин         | –                          | –                           | –                             | –                          |
|  | серотонин       | –                          | –                           | –                             | –                          |
| Пассивные  | норадреналин    | 107,11±20,85*              | 115,03±18,65                | 111,00±15,03*                 | 118,20±19,62               |
|  | дофамин         | –                          | –                           | –                             | –                          |
|  | серотонин       | –                          | –                           | –                             | –                          |
| <b>СТРЕССОРНАЯ НАГРУЗКА</b>                                |                 |                            |                             |                               |                            |
| Активные   | норадреналин    | 179,05±39,17               | 72,32±12,36 <sup>##</sup>   | 108,03±23,96 <sup>#</sup>     | 85,23±24,37 <sup>#</sup>   |
|  | дофамин         | –                          | –                           | 30,85±8,45 <sup>##</sup>      | –                          |
|  | серотонин       | –                          | –                           | –                             | –                          |
| Пассивные  | норадреналин    | 110,15±12,15*              | 78,02±23,15                 | 54,11±4,74 <sup>#*</sup>      | 47,03±18,12 <sup>#</sup>   |
|  | дофамин         | –                          | 4,25±0,60 <sup>#</sup>      | –**                           | 19,07±5,22 <sup>##*</sup>  |
|  | серотонин       | –                          | –                           | –                             | –                          |
| <b>ВНУТРИМОЗГОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ</b>                        |                 |                            |                             |                               |                            |
| Активные   | норадреналин    | 160,03±15,02               | 78,12±13,26 <sup>##</sup>   | 75,02±24,11 <sup>##</sup>     | 113,33±10,54 <sup>#</sup>  |
|  | дофамин         | –                          | –                           | 21,00±8,25 <sup>#</sup>       | 115,11±26,05 <sup>##</sup> |
|  | серотонин       | –                          | 66,11±47,02 <sup>#</sup>    | –                             | 167,12±84,25 <sup>##</sup> |
| Пассивные  | норадреналин    | 110,11±20,47               | 100,02±8,74                 | 330,80±120,66 <sup>##**</sup> | 70,26±13,00*               |
|  | дофамин         | –                          | –                           | –*                            | 11,02±8,11**               |
|  | серотонин       | –                          | 114,14±9,01 <sup>##</sup>   | 152,02±70,55 <sup>##**</sup>  | 84,56±10,57 <sup>##</sup>  |
| <b>СТРЕССОРНАЯ НАГРУЗКА → ВНУТРИМОЗГОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ</b> |                 |                            |                             |                               |                            |
| Активные   | норадреналин    | 170,12±12,02               | 135,85±25,45 <sup>+</sup>   | 56,15±6,08 <sup>##</sup>      | 123,15±21,13 <sup>#</sup>  |
|  | дофамин         | –                          | 23,54±8,05 <sup>##++</sup>  | 22,15±17,23 <sup>#</sup>      | – <sup>++</sup>            |
|  | серотонин       | –                          | 64,81±54,03 <sup>#</sup>    | –                             | 106,18±2,11 <sup>##</sup>  |
| Пассивные  | норадреналин    | 100,05±22,23               | 107,00±12,22                | 131,05±20,03 <sup>**+</sup>   | 121,25±15,03 <sup>+</sup>  |
|  | дофамин         | –                          | 60,02±35,11 <sup>##++</sup> | 101,65±71,25 <sup>##++</sup>  | – <sup>+</sup>             |
|  | серотонин       | –                          | 14,47± 6,50 <sup>##++</sup> | 102,11±7,85 <sup>##**</sup>   | 108,42±2,12 <sup>##+</sup> |

**Примечание.** «–», следовые количества (за пределами чувствительности метода измерения). <sup>#</sup> $p < 0,05$  и <sup>##</sup> $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями; \* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  по сравнению с активными крысами; <sup>+</sup> $p < 0,05$  и <sup>++</sup> $p < 0,01$  по сравнению с внутримозговым кровоизлиянием.

В наших опытах не обнаружено достоверных изменений содержания серотонина в ткани сенсомоторной коры мозга крыс после острой стрессорной нагрузки (табл. 5). По мнению большинства исследователей, эмоциональный стресс приводит к увеличению содержания серотонина в ЦНС [Kirby L.G. *et al.*, 1997; Adell A. *et al.*, 1997; Connor T.J. *et al.*, 1999; Amat J. *et al.*, 1998]. С другой стороны,



доказано, что направленность и выраженность изменений функциональной активности серотонинергической системы у млекопитающих при стрессе могут значительно различаться в зависимости от модели и силы стрессорного воздействия, других факторов [Белякова Е.И., 2007]. Кроме того, колебания уровня серотонина при стрессе отличаются в разных структурах головного мозга [Chaoulhoff F., 1999]. Важно, что уровень серотонина в коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и других структурах во многом зависит от исходных показателей поведения животных [Kalén P. *et al.*, 1989; Reuter L.E. *et al.*, 1997]. Например, при стрессорных воздействиях содержание серотонина в дорсальном гиппокампе повышается у поведенчески активных крыс, но не изменяется у пассивных особей [Умрюхин А.Е., 2002].

**Моделирование кровоизлияния в левом хвостом ядра головного мозга** у поведенчески пассивных крыс сопровождалось преимущественно увеличением содержания биогенных аминов в сенсомоторной коре правого полушария мозга (табл. 5). Наиболее высокий уровень норадреналина и серотонина в ткани мозга пассивных особей выявлен на 3-и сутки после операции – в остром периоде геморрагического инсульта ( $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями). Этот период соответствует выраженному периваскулярному и перицеллюлярному отеку ткани сенсомоторной коры, формированию изменений микрососудистого русла, а также появлению морфологических признаков, отражающих гибель части корковых нейронов. Кроме того, в данный период исследования у пассивных животных с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием был обнаружен значительный неврологический дефицит, особенно в поведенческом тесте углового поворота.

В отличие от пассивных, у активных крыс с внутримозговым кровоизлиянием уровень норадреналина в контралатеральной сенсомоторной коре уменьшался по сравнению с исходным показателем (в 1-е сутки – в 2,1 раза,  $p < 0,01$ ) и оставался сниженным в течение всего постинсультного периода ( $p < 0,01-0,05$ ). Таким образом, изменения уровня норадреналина у активных животных с экспериментальным геморрагическим инсультом были сходны с таковыми, наблюдающимися в условиях острой эмоциональной стрессорной нагрузки. Содержание дофамина и серотонина в ткани мозга активных крыс увеличивалось и достигало наибольшего уровня на 7-е сутки исследования ( $p < 0,01$ ), что соответствует началу восстановительной стадии инсульта. Необходимо подчеркнуть, что именно в этот период у поведенчески активных особей при морфологическом исследовании сенсомоторной коры были обнаружены признаки, косвенно указывающие на инициацию процессов, направленных на ограничение поражения указанной области головного мозга. Кроме того, на 7-е сутки постинсультного периода активные животные с внутримозговым кровоизлиянием характеризовались значительным снижением степени

неврологической симптоматики по шкале Menzes, а также уменьшением выраженности моторных нарушений в поведенческих тестах асимметричного использования передних конечностей и углового поворота. Полученные данные позволяют предположить, что повышение уровня дофамина и серотонина в ткани сенсомоторной коры правого полушария мозга у крыс играет компенсаторную роль в начале восстановительной стадии после экспериментального кровоизлияния в левом хвостатом ядре головного мозга. Это может вносить вклад в процесс восстановления физиологических функций животных в динамике постинсультного периода.

**Моделирование внутримозгового кровоизлияния после предварительной стрессорной нагрузки** у поведенчески пассивных животных сопровождалось незначительным увеличением содержания норадреналина в сенсомоторной коре правого полушария мозга по сравнению с исходным показателем (статистически недостоверно; табл. 5). В отличие от особей, подвергнутых стрессу (без последующего моделирования инсульта) или нарушению мозгового кровообращения, у пассивных крыс в этих условиях обнаружено выраженное повышение уровня дофамина в сенсомоторной коре. Указанные изменения наблюдались в 1-е и 3-и сутки исследования ( $60,02 \pm 35,11$  и  $101,65 \pm 71,25$  пг/мл дофамина,  $p < 0,01$ ), что соответствует острейшему и острому периоду инсульта. Изменения уровня серотонина в сенсомоторной коре крыс этой группы были аналогичны, но менее выражены, чем у нестрессированных животных с внутримозговым кровоизлиянием. Содержание серотонина в ткани мозга пассивных крыс превышало исходный уровень в течение всего периода после нарушения мозгового кровообращения на фоне острой стрессорной нагрузки, наиболее выражено – на 3-и и 7-е сутки исследования ( $p < 0,01$ ), что соответствует острой и началу восстановительной стадии инсульта.

У поведенчески активных крыс с экспериментальным кровоизлиянием в левом хвостатом ядре мозга, предварительно подвергнутых острой стрессорной нагрузке, содержание норадреналина в сенсомоторной коре правого полушария головного мозга было снижено в течение всего постинсультного периода, наиболее значимо – через 3 суток после операции (в 3,0 раза,  $p < 0,01$  по сравнению с исходным показателем). Активные животные этой группы характеризовались достоверным, но менее выраженным, чем у пассивных особей, повышением уровня дофамина в ткани мозга в 1-е ( $p < 0,01$ ) и 3-и сутки исследования ( $p < 0,05$ ), что соответствует острейшему и острому периоду инсульта. При моделировании геморрагического инсульта у активных крыс после стрессорного воздействия изменения уровня серотонина в сенсомоторной коре мозга имели сходную динамику, но были менее выражены, чем у нестрессированных животных с внутримозговым кровоизлиянием. Содержание норадреналина ( $p < 0,01$ ), дофамина и серотонина ( $p < 0,01$ ) в сенсомоторной коре у

активных особей было меньше по сравнению с таковым у пассивных крыс в остром периоде после экспериментального внутримозгового кровоизлияния на фоне предварительной стрессорной нагрузки (3-и сутки; табл. 5).

Результаты проведенных нами исследований продемонстрировали особенности перестройки метаболизма биогенных аминов в тканях головного мозга, анатомически отдаленных от места локализации очага поражения при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии. Установлено, что моделирование кровоизлияния в области левого хвостатого ядра мозга у крыс с разными характеристиками поведения сопровождается специфическими изменениями уровня норадреналина, дофамина и серотонина в сенсомоторной коре правого полушария головного мозга. Выявлено, что предварительная стрессорная нагрузка на модели агрессивно-конфликтной ситуации изменяет динамику содержания биогенных аминов, особенно – норадреналина и дофамина, в сенсомоторной коре мозга животных с экспериментальным геморрагическим инсультом. Показано, что модулирующее влияние острого стрессорного воздействия на нейрохимические процессы в ткани сенсомоторной коры головного мозга на разных стадиях постинсультного периода наиболее выражено у пассивных крыс по сравнению с активными особями. Полученные данные иллюстрируют специфику вовлечения биогенных аминов головного мозга у поведенчески активных и пассивных животных в реализацию адаптационно-компенсаторных процессов, происходящих на разных стадиях после моделирования внутримозгового кровоизлияния в условиях предварительной стрессорной нагрузки.

### **ВЫВОДЫ**

1. Острая эмоциональная стрессорная нагрузка у крыс на модели агрессивно-конфликтной ситуации усиливает поведенческие нарушения и морфофункциональные изменения в головном мозге животных с экспериментальным кровоизлиянием в области левого хвостатого ядра мозга.
2. Моделирование кровоизлияния в левом хвостатом ядре головного мозга у крыс сопровождается уменьшением относительной массы тимуса и увеличением массы надпочечников, что характерно для стрессорного состояния организма. Предварительное стрессорное воздействие достоверно увеличивает инволюцию тимуса у поведенчески активных крыс и гипертрофию надпочечников у пассивных особей на всех стадиях постинсультного периода.
3. Предварительная эмоциональная стрессорная нагрузка у крыс усугубляет неврологические нарушения, наблюдающиеся при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии. В этих условиях у поведенчески пассивных и

активных животных динамика восстановления двигательных функций в постинсультный период выражена незначительно или отсутствует.

4. Моделирование кровоизлияния в левом хвостатом ядре мозга крыс приводит к изменениям морфологии сенсомоторной коры правого полушария головного мозга, выраженность которых у активных и особенно у пассивных животных значительно увеличивается после предварительного стрессорного воздействия. Это проявляется в появлении морфологических признаков, отражающих гибель корковых нейронов, выраженный отек ткани мозга, нарушение проницаемости сосудов и формирование вторичных кровоизлияний.
5. Предварительная эмоциональная стрессорная нагрузка изменяет динамику содержания норадреналина, дофамина и, в меньшей степени, серотонина в сенсомоторной коре правого полушария мозга крыс после моделирования кровоизлияния в левом хвостатом ядре головного мозга. Модулирующее влияние стрессорного воздействия на нейрохимические процессы в ткани головного мозга на разных стадиях постинсультного периода наиболее выражено у пассивных животных по сравнению с активными особями.
6. Поведенчески пассивные и активные крысы с экспериментальным кровоизлиянием в левом хвостатом ядре головного мозга, предварительно подвергнутые острой эмоциональной стрессорной нагрузке, характеризуются специфическими изменениями морфологических показателей и нейрохимических процессов в сенсомоторной коре правого полушария мозга.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коплик Е.В., Крылин В.В., Иванникова Н.О. Биогенные амины в коре головного мозга при постстрессорном геморрагическом инсульте у крыс с различной эмоциональной резистентностью // *Четвертый Международный междисциплинарный конгресс "Нейронаука для медицины и психологии"*. Судак, Крым, Украина, 10-20 июня 2008 г. Тезисы докладов, стр. 159-160.
2. Иванникова Н.О., Коплик Е.В., Попова Э.Н., Судаков К.В. Эмоциональный стресс в развитии экспериментального геморрагического инсульта у крыс с различной стрессоустойчивостью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, том 109, №10, Вып. 2, стр. 39-46. (\*)
3. Koplík E.V., Krilin V.V., Ivannikova N.O. Stress and experimental intracerebral hemorrhage: change biogenic amines in the brain cortex in the rats with various emotional resistance // *12-th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference "Stress and Behavior"*. St-Petersburg, Russia. May 16-20, 2009. Abstracts of Papers, p. 12.
4. Koplík E.V., Ivannikova N.O. Specific course of hemorrhagic stroke in rats with different prognostic resistance to stress // *International Scientific-Practical Interdisciplinary Workshop & Discussion Scientific Club "New Technologies in Medicine and Experimental Biology"*. Vietnam- Hochiminh-PhanTiet, 24 February - 7 March 2010. Abstracts of Papers, pp. 36-38.
5. Иванникова Н.О. Роль стресс-резистентности в генезе экспериментальных геморрагических инсультов мозга // *XXI Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова*". Москва-Калуга, 19-25 сентября 2010 г. Тезисы докладов, стр. 237-238.
6. Ivannikova N.O. Resistance to stress and neurologyc semiology and vessels of cerebral cortex in the development of experimental hemorrhagic stroke in rats // *First International Interdisciplinary Congress "Modern Problem in Systemic Regulation of Physiological Functions"*. Safaga, Egypt. December 10-21, 2010. Abstracts of Papers, pp. 78-81.
7. Иванникова Н.О., Сергеева С.П., Ерофеева Л.М. Морфологические изменения тимуса крыс Вистар с разной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу в условиях экспериментального внутримозгового кровоизлияния // *Российский аллергологический журнал*, 2011, № 4, Вып. 1, стр. 140-141. (\*)
8. Иванникова Н.О., Сергеева С.П. Стресс-резистентность и морфофункциональное состояние тимуса при экспериментальном геморрагическом инсульте у крыс // *Седьмой Международный Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии»*. Судак, Крым, Украина, 3-13 июня 2011. Тезисы докладов, стр. 189-190.
9. Коплик Е.В., Иванникова Н.О. Компенсаторные возможности коры головного мозга при экспериментальном геморрагическом инсульте у крыс с различной чувствительностью к эмоциональному стрессу // *Седьмой Международный Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии»*. Судак, Крым, Украина, 3-13 июня 2011. Тезисы докладов, стр. 227-228.
10. Ivannikova N.O., Koplík E.V, Popova E.N., Sudakov K.V. Emotional stress in the development of experimental hemorrhagic stroke in rats with different levels of stress resistance // *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2011, Vol. 41, No. 1, pp. 35-41.
11. Иванникова Н.О., Перцов С.С., Крылин В.В. Особенности содержания биогенных аминов в коре головного мозга при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии у крыс с различной поведенческой активностью // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, том 153, №5, стр. 653-658. (\*)