

ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГЛАДКОВА

Людмила Валериановна

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА  
У ПОТОМКОВ КРЫС, ОТЯГОЩЕННЫХ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ РОДИТЕЛЕЙ .

03.00.13 - Физиология человека и животных

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Харьков - 1992

3 91. 1.  
Работа выполнена в Украинском научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии

Научный руководитель -  
доктор биологических наук, профессор  
Воробьева Тамара Михайловна

Официальные оппоненты:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сергиенко Николай Григорьевич  
доктор биологических наук, профессор  
Могилевский Александр Яковлевич

Ведущая организация:  
Украинский научно-исследовательский институт фармакотерапии  
эндокринных заболеваний

Защита состоится " " 1993 г. в часов на заседании специализированного Ученого совета К 053.06.07 по присуждению ученой степени кандидата наук в Харьковском госуниверситете.

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной библиотеке ХГУ.

Автореферат разослан " " 1993 г.

Ученый секретарь  
специализированного  
Ученого совета

кандидат биологических наук

*Некрасова*  
А.В. Некрасова

ЛНБ України ім.В.Стефаніка



00825665 (W)

ЛНБ ім. В. Стефаніка  
АН УРСР

Актуальность исследования. Как известно, реактивность к стрессу, стрессоустойчивость являются основными критериями приспособляемости и жизнеспособности при изменении условий обитания в экстремальных состояниях и при других стрессорных воздействиях. Это справедливо как для животных, так и для человека. Появляются данные о стрессе не только как источнике возникновения различных патологических состояний, но и как факторе эволюции (Судаков, 1986; Беляев, 1983; Бородин, 1987). Стресс оказывает выраженное влияние на репродуктивные процессы (Алешин, Бондаренко, 1986). Следствием стресса является угнетение половой функции, увеличение пре- и постнатальной смертности, то есть резкое уменьшение приспособленности к условиям существования отдельных особей (Беляев, 1979).

В научной литературе накоплен большой материал о влиянии стресса во время беременности (пренатальный стресс) на поведение потомства, а также о том, что стрессирование самок до беременности перед спариванием, задолго до него и даже в неполовозрелом возрасте (Науменко, 1990; Алтунец, 1978; Серова, 1986) оказывает влияние на потомство. Известно также о возможности влияния стресса на генетический аппарат половых клеток, что было обосновано в исследованиях Д.К. Беляева в теории "дестабилизирующего отбора", согласно которой средней стресс ведет к рекомбинации исходного материала и к увеличению разнообразия в потомстве. В популяции могут появиться особи более приспособленные к изменению условий существования.

На определенном этапе филогенеза появляется дополнительная форма передачи и закрепления в поколениях индивидуального опыта - функциональная (так называемая сигнальная наследственность), значительно более динамичная, чем генеративная (собственно наследственность), осуществляющаяся через репродукцию клеточных структур при половом размножении (Лобашев, 1960).

Изменение гормонального статуса самцов отражается на физическом и половом развитии их потомства (Золотухина, 1986). Учитывая тот факт, что стресс протекает при участии гормонов адаптации, есть основание полагать и наличие причинно-следственной связи между стрессом отца и состоянием развития потомков. Вместе с тем, влияние последствий стресса, перенесенного родителями, на эмоциональную реактивность к стрессу, развитие и поведение их потомства, мало изучено.

В проблеме стресс-реактивности и стрессоустойчивости актуальным является изучение влияния эмоционального стресса на развитие и поведение потомства. При этом крайне важно получение потомства от стрессированных крыс-самцов и интактных самок, так как это исключает возможность объяснений изменений у потомства материнскими влияниями на стадии эмбрионального развития, а со спермой передается преимущественно генетический материал.

Цель и задачи исследования. Изучение нейробиологических особенностей формирования последствий эмоционального стресса у животных,отягощенных стрессом родителей (отцов), а также влияния эмоционального стресса на генеративные клетки крыс-самцов в зависимости от длительности стрессорного воздействия.

В задачи входило: 1) изучить изменения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе крыс-самцов, вызванные эмоциональным стрессом различной длительности: в течение 2-х недель или 2-х месяцев; 2) исследовать репродуктивную функцию стрессированных крыс-самцов; 3) установить особенности физического и полового созревания потомства 1-го и 2-го поколений от стрессированных самцов и интактных самок; 4) изучить особенности врожденных форм поведения в тесте "открытого поля" и в условиях выработки условной реакции избегания у 1-го и 2-го поколений потомства; 5) выяснить состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, тиреоидной и гонадной систем крыс-потомков 1-го и 2-го поколений; 6) провести корреляционный анализ показателей врожденных форм поведения и гормонального статуса потомства стрессированных крыс.

Научная новизна. Впервые изучены с системных позиций нейробиологические особенности формирования эмоционального стресса в поколениях крыс, отягощенных стресс-синдромом родителей (отцов). Показано последовательное и параллельное включение различных физиологических систем, ответственных за стресс-адаптационные реакции, в частности, новая кора - гипоталамус - гипофиз - надпочечники - гонады в ответ на стресс-воздействие. Вскрыты некоторые закономерности участия нейроэндокринного звена в особенностях развития эмоционального стресса у потомства, отягощенного стрессом отцов. Выявлено влияние эмоционального стресса на генеративные клетки, проявившееся у потомков 1-го и 2-го поколений наличием аномалий развития, появлением вариантов гормонального ответа на стресс в зависимости от длительности стрессорного воздействия на родителей. Эти варианты различа-

лись у самок и у самцов, потомков стрессированных животных, и имели черты как адаптивных, так и дезадаптивных реакций.

Теоретическое значение. Полученные результаты позволяют предположить, что в системе адаптации, в частности, при стресс-синдроме, изначально запрограммированном как общебиологическая реакция на ситуацию напряжения, существует механизм ауторегуляции, автоподстройки. При помощи этого механизма могут возникать варианты отклонения от стандартного стресс-синдрома, например, по нейроэндокринной реакции на стресс, что может служить фактом эволюционного отбора.

Практическое значение работы состоит в том, что выявленная иерархия взаимоотношений нейроэндокринных систем - гипоталамус-гипофиз - периферические железы и гормонпродуцирующие ткани позволяет корректировать изменения в указанных системах, разработать психологические и психотерапевтические меры защиты, немедикаментозные методы лечения, оптимизирующие нейроэндокринный ответ организма на стресс. Вторым практическим аспектом может стать использование комплекса данных о поведенческих особенностях, выявленных при стрессе различной длительности, как у интактных животных, так и у потомства стрессированных отцов, для корректировки деятельности человека в экстремальных условиях.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на:

1. 17 научной конференции молодых ученых ХНИИЭ и ХГ, г. Харьков, 1990 г.
2. Республиканской научно-практической конференции эндокринологов, 1990 г.
3. 13 з"Ізд І Українського фізіологічного товариства Ім. І. П. Павлова, 1990 г.
4. УІІ з"Ізд І невропатологів, психіатрів та наркологів УРСР, 1990 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 работ.

Структура диссертации. Диссертация изложена на страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения результатов и их обсуждения, заключения, выводов и указателя литературы, включающего 140 работ отечественных и 117 зарубежных. В тексте диссертации приводится 22 таблиц, 26 рисунков.

Материал и методы исследования. Исследования проведены в

хроническом эксперименте на 480 крысах, беспородных, обоего пола, I- и 3-месячного возраста с массой тела 50-60 г и 200-250 г соответственно. Поставлено 4 серии опытов, первые две на половозрелых крысах-самцах, две другие - на их потомках.

В двух сериях экспериментов половозрелые самцы подвергались эмоциональному стрессу путем прерывистого электрокожного раздражения в течение I часа ежедневно. В первой серии - 2 недели. Выбор срока обусловлен сведениями о времени транзита спермиев из семенника в придаток и созревания в нем, кроме того, этот срок является минимальным, при котором наблюдаются изменения соматовегетативных показателей, обусловленных стрессом (Шорт, Остин, 1987; Гехт, 1976; Медведева, 1987). Во второй серии экспериментов крысы-самцы подвергались такому же стрессу в течение 2-х месяцев, в течение которых происходит развитие мужской половой клетки от стволовой до зрелого спермия (Остин, Шорт, 1987).

После стресса самцов распределили на две группы. Крыс I-й группы подсаживали к интактным самкам в состоянии эструса для получения I-го поколения потомков. По наличию сперматозоидов в половых путях самок определяли индекс фертильности самцов. Часть стрессированных крыс-самцов забивали для проведения в периферической крови определения гормонов радиоиммунологическим методом. Суммарные гипофизарные гонадотропины исследовали методом биологического тестирования. На аутопсии также определяли массу надпочечников, андрогензависимых (семенники, их придатки, семенные пузырьки, предстательная железа) и иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки). Подсчитывалась концентрация сперматозоидов в придатке семенника по Мелованову (Саночкий, Фоменко, 1979).

В третьей и четвертой сериях опытов изучались показатели физического (сроки отлипания ушей, открытия глаз, прорезания зубов, масса тела) и полового (аногенитального расстояния, сроки опускания яичек и открытия влагалища), развития, а также особенности поведения крыс-потомков I-го и 2-го поколений. 2-е поколение было получено в результате скрещивания крыс-потомков I-го поколения. Потомки обоего пола распределялись на 4 группы: I. Крысы в возрасте I месяца исследовались в тесте "открытого поля" для определения эмоциональной реактивности и для исследования эмоциональной памяти (использовалась методика реакции условного избегания). 3. Крысы в 3-месячном возрасте подвергались 2-недельному стресс-воздейст-

ствию, а затем забивались для определения уровня гормонов в крови.  
4. Крыс в 3-месячном возрасте забивали для определения уровня гормонов в крови.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ, разработанных в лаборатории математического моделирования и вычислительной техники НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР.

#### Собственные исследования.

Двухнедельное стресс-воздействие. Непосредственно после двухнедельного стрессирования у животных наблюдается изменение их физического и репродуктивного статуса. Это проявилось в уменьшении массы тела, гормональном дисбалансе и снижении плодовитости. Масса тела контрольных крыс составляла  $225 \pm 3,6$  г, подвергшихся стрессированию -  $195 \pm 7$  г, то есть наблюдалось ее падение ( $p < 0,05$ ). Изменилась также масса отдельных органов и продуцируемых ими гормонов. В частности, увеличилась масса надпочечников - с  $0,16 \pm 0,05$  до  $0,3 \pm 0,02$  мг/г ( $p < 0,05$ ), а также концентрация кортикостерона в периферической крови - со  $142 \pm 10$  до  $244,4 \pm 12,2$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Повысилась также концентрация АКТГ - с  $90 \pm 8$  пг/мл до  $170 \pm 19$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует об усилении активности адреноренальноадреналовой системы, одного из классических параметров, то есть, по Селье, характеризующих наличие стресса. Подтверждением этому является падение также массы иммунокомпетентных органов - тимуса на 10% и селезенки на 13%, а также увеличение концентрации вазопрессина - с  $29 \pm 3,5$  до  $54 \pm 6,5$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, у животных, подвергшихся на протяжении 2-х недель стресс-воздействию, развивался стресс. В этой связи представляло значительный интерес выяснить состояние репродуктивной системы. Установлено, что в условиях стресса снижалась масса андрогенпродуцирующих (семенник и его придаток на 12%) и андрогензависимых органов (предстательная железа - на 13%, семенные пузырьки - на 18%). Такой характер изменений предполагал и угнетение андрогенной продукции. Действительно, у стрессированных крыс отмечалось снижение концентрации тестостерона в периферической крови - с  $16 \pm 3$  до  $9,1 \pm 1$  нмоль/л, то есть падение на 51%. Одновременно наблюдалось повышение уровня гонадотропинов на 12% ( $p < 0,05$ ), то есть развивалось состояние, характерное для первичного гипогонадизма.

Обращает внимание противоположная направленность в изменении

концентрации прогестерона и эстрадиола, с одной стороны, и тестостерона, с другой. Концентрация эстрадиола увеличилась - с  $0,4 \pm 0,1$  нмоль/л до  $0,9 \pm 0,2$  нмоль/л ( $p/0,05$ ) и прогестерона - с  $7,9 \pm 1,2$  до  $16,7 \pm 1,3$  нмоль/л ( $p/0,05$ ). Выявленные изменения свидетельствуют об усиленной ароматизации тестостерона в эстрадиол, что ведет к феминизации. Высокий уровень прогестерона может быть связан с переключением биосинтеза половых стероидов из общего предшественника на образование кортикостероидов, концентрация которых повышалась при стрессе.

У стрессированных крыс отмечалось снижение тиреоидной функции: концентрация трийодтиронина падала - с  $1,2 \pm 0,1$  до  $0,8 \pm 0,1$  нмоль/л ( $p/0,05$ ) и тироксина - с  $36,0 \pm 4$  до  $11,8 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p/0,01$ ). Это снижение тиреоидной активности создавало неблагоприятный фон для проявления эффектов андрогенов, которые, как известно, действуют во взаимодействии с тиреоидными гормонами.

У крыс наблюдалось понижение концентрации сперматозоидов - на 33% ( $p/0,01$ ). Вместе с тем, спаривательная активность их была достаточно высокой, у спарившихся с ними самок наступала беременность, которая завершилась срочными родами. В течении беременности отклонений не выявилось, однако состояние плода и его последующее постнатальное развитие характеризовалось некоторыми особенностями. В опытной группе отмечалось 4% мертворожденных крысят, тогда как в контрольной группе их не было. Снижалась также плодовитость - с  $9,1 \pm 0,7$  крысенка в помете до  $7,1 \pm 1,2$  ( $p/0,05$ ). Потомки I-го поколения достоверно ( $p/0,05$ ) отставали в физическом развитии (замедлялись сроки открытия глаз, прорезания зубов, снижалась масса тела), а потомки 2-го поколения и в половом развитии (достоверно при  $p/0,05$  замедлялись сроки опускания яичек и открытия влагалища). Кроме того, у этих крысят в возрасте  $1,5 \pm 2$  месяцев отмечались аномалии костной ткани.

Двухмесячное воздействие. У стрессированных на протяжении двух месяцев крыс масса тела снизилась на 20%. Резкое падение свидетельствовало о нарушении обмена веществ в сторону преобладания диссимиляционных процессов. В частности, обнаружено повышение уровня катаболических гормонов (глюкокортикоидов) и снижение анаболических (тестостерон) гормонов. Масса органов, продуцирующих указанные гормоны, также изменилась разнонаправленно: надпочечников уве-

личилась - с  $0,14 \pm 0,06$  мг/г в контроле до  $0,3 \pm 0,01$  мг/г в опыте, а семенников и придатков уменьшились на 40 и 20% соответственно. Снижение массы андрогензависимых органов (семенных пузырьков на 16% и предстательной железы на 20% при  $p < 0,05$ ) являлось индикатором падения биосинтеза и секреции тестостерона.

При изучении уровня гормонов у крыс-самцов после двухмесячного стресс-воздействия наблюдалось достоверное увеличение по сравнению с контролем концентрации кортикостерона - с  $167 \pm 13$  до  $521 \pm 49$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ), АКГГ - со  $150 \pm 7$  до  $250 \pm 18,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), вазопрессина - с  $11,4 \pm 1,7$  до  $38,2 \pm 4,1$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Напротив, концентрация тиреоидных гормонов снижалась: трийодтиронина - с  $1,5 \pm 0,2$  в контроле до  $1 \pm 0,1$  нмоль/л в опыте ( $p < 0,05$ ). Аналогичным образом отражалось длительное стрессирование и на выработке основного андрогена тестостерона - с  $53,8 \pm 2,9$  до  $24,4 \pm 2,1$  нмоль ( $p < 0,01$ ). При этом, как и в случае кратковременного стресса, отмечалась повышенная концентрация прогестерона и эстрадиола, что являлось неблагоприятным фоном для осуществления половой функции самцов.

Снижение уровней как тестостерона, так и гонадотропинов (на 50%,  $p < 0,01$ ) позволяло констатировать факт вторичного гипогонадизма, то есть наблюдались явления, противоположные имеющим место после кратковременного стресса. Концентрация спермиев снижалась на 54% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, характер и степень выраженности изменений зависели от срока, в течение которого осуществлялся стресс.

Индекс фертильности в опытной группе составлял 56%, в контрольной - 71%. При этом в опытной группе наблюдалось 7% мертворожденных крысят, в контроле их не было. Количество крысят в опытной группе составило  $5,6 \pm 0,7$ , в контроле  $8,6 \pm 1,0$  ( $p < 0,05$ ). Случаи каннибализма наблюдались у 15% самок опытной группы.

У потомков I-го поколения, полученного от крыс-самцов, подверженных двухмесячному стрессу, наблюдались изменения параметров физического развития. Они проявлялись в замедлении сроков открывания глаз и прорезания зубов, а также снижении общей массы тела при рождении. Достоверных изменений, характеризующих половое развитие (аногенитальное расстояние, сроках опускания яичек и открытия влагалища) не наблюдалось.

Представляют интерес данные наблюдений за физическим и половым развитием крыс 2-го поколения, для которых было характерно достоверное снижение массы тела при рождении, а также падение на 7-й и

30-й дни постнатального периода. У них позже отлипали уши, прорезались зубы и открывались глаза. Существенно изменялись показатели полового развития: уменьшалось аногенитальное расстояние у самцов и увеличивалось у самок, изменились сроки опускания яичек у самцов - с  $23 \pm 0,6$  в контроле до  $29,4 \pm 1,4$  дней в опыте ( $P < 0,05$ ), а также открытия влагалища у самок - с  $40 \pm 2$  в контроле до  $48,2 \pm 1,8$  в опыте ( $P < 0,02$ ). Таким образом, у крысят 2-го поколения имели место явления маскулинизации самок и феминизации самцов. Кроме того, эти крысята рождались с мозговыми грыжами и 35% из них гибли в первую неделю жизни. У части крыс была обнаружена полная или частичная катаракта, неполное раскрытие глазной щели.

Изучение эмоциональности I-го и 2-го поколений крыс-потомков в тесте "открытое поле".

Для оценки эмоциональности крыс-потомков I-го и 2-го поколений, рожденных от стрессированных отцов, была использована методика "открытого поля". Считают, что поведение животных в "открытом поле" наиболее адекватно отражает их эмоциональное состояние, о чем судят по типу реагирования на новизну обстановки (Беляев, 1976; Кулагин, 1982; Маркель, 1982).

Интактные животные. Поведение этих животных характеризуется ориентировочно-исследовательской реакцией на новую обстановку с переходом ее к более сложному исследовательскому поведению, с последующим угашением этих реакций, что по своей сути есть формирование реакции адаптации.

I-е и 2-е поколения крыс-потомков, рожденных от крыс-самцов, подверженных двухнедельному стресс-воздействию.

Для одномесечных животных I-го поколения потомков данной серии было характерно поведение повышенной эмоциональной реактивности, страха, напряжения, что необычно для крыс этого возраста. Известно, что I-месячные крысы характеризуются высоким уровнем ориентировочно-исследовательской и двигательной активности. Это связано с морфофункциональной незрелостью центральной нервной системы, в частности, кортикальных механизмов торможения (Гармаш, 1988). Во 2-м поколении этой серии двигательная активность животных была даже выше, чем контрольных. Крысята отличались расторможенностью в поведении, очень высоким уровнем хаотической двигательной активности. Предполагают, что такой характер поведения свидетельствует о нарушении протекания ориентировочно-исследовательской реакции (Заблудовский, Пихов, Майзелис, 1990) и, согласно данным

Паляпиной Л. И. (1986), незрелостью кортикостероидных рецепторов лимбической системы мозга.

Для трехмесячных животных в I-м поколении в "открытом поле" было характерно повышение двигательной активности во всех исследуемых группах, а также снижение времени неподвижности и пребывания в центре поля. Поведение животных носило характер избегания опасности с элементами напряжения и возбуждения.

Поведение крыс 2-го поколения отличалось в основном состоянием возбуждения, выражающегося в нарастании двигательной активности. Для этих крыс характерно поведение избегания, длящееся все время исследования. Предполагают, что высокий уровень двигательного беспокойства является состоянием тревоги, причем тревожность выделяется как особое свойство реагировать на неопределенность ситуации (Хоничева, 1984).

I-е и 2-е поколения крыс-потомков, рожденных от крыс-самцов, подверженных двухмесячному стресс-воздействию.

Одномесечные животные. В I-м поколении поведение крыс в тесте "открытого поля", несмотря на повышение двигательной активности, отличалось возбуждением или напряжением. Самцы отличались большей напряженностью, чем самки.

У крыс 2-го поколения поведение самцов и самок резко отличалось. Для самок было характерно поведение активного избегания с элементами напряжения, для самцов - пассивное избегание с низкой двигательной активностью, высоким показателем неподвижности, элементами отрицательно-эмоционального поведения, что несвойственно для данного возраста животных.

Таким образом, поведение крыс одномесечного возраста данной серии в тесте "открытого поля" отличалось выраженными изменениями в поведении животных обоего пола. Это согласуется с данными литературы о том, что стрессорные последствия родителей прослеживаются и у последующих поколений. Причем направление изменений у внуков существенно зависело от пола: у самцов-внуков двигательная активность падала, а у самок возрастала (Gottl, 1967;

Ogawa ; 1970).

Трехмесячные животные. В I-м поколении отмечалось поведение избегания с выраженным отрицательно-эмоциональным компонентом. Поведение 2-го поколения не отличалось от такового у самцов I-го поколения, в то же время у самок отмечалось поведение активного избегания с элементами возбуждения и отсутствием неподвижности. Сле-

довательно, для трехмесячных крыс была характерна та же закономерность в поведении, что и у одномесячных животных: отличие в поведении самок и самцов во 2-м поколении.

Особенности формирования условно-рефлекторной реакции избегания (УРИ) у 3-х месячных крыс 1-го и 2-го поколений потомков, рожденных от самцов, подверженных двухнедельному стресс-воздействию.

В 1-м поколении у крыс обоего пола скорость выработки УРИ была снижена по сравнению с контролем (рис. 1, 2). В 1-м поколении у самцов наблюдается затяжной характер ориентировочно-исследовательской реакции, сильное возбуждение, нарушающее целенаправленное поведение. Двигательная активность усиливалась особенно на стадии устойчивого формирования условной реакции избегания. Самкам на стадиях неустойчивого и устойчивого формирования условной реакции избегания в большей степени было присуще ориентировочно-исследовательское поведение (защитное), нехарактерное для интактных животных.

Во 2-м поколении у крыс-самцов отмечалось ухудшение показателей, характеризующих уровень отрицательно-эмоциональной реакции на условный раздражитель (рис. 1) относительно контроля. В данной ситуации также наблюдалось активное избегание, сопровождаемое сильным возбуждением. У самок, как и у самцов, ухудшились характеристики эмоциональной памяти (рис. 2), в поведении отмечалось избегание с элементами напряжения и возбуждения.

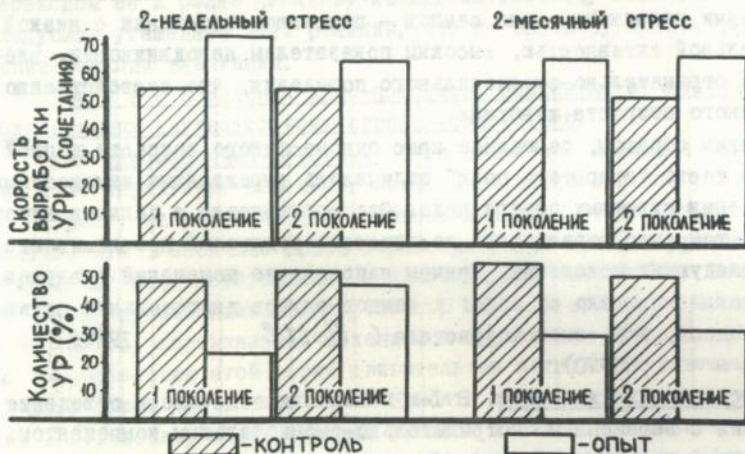


Рис. 1. Результаты выработки УРИ у крыс-самцов.

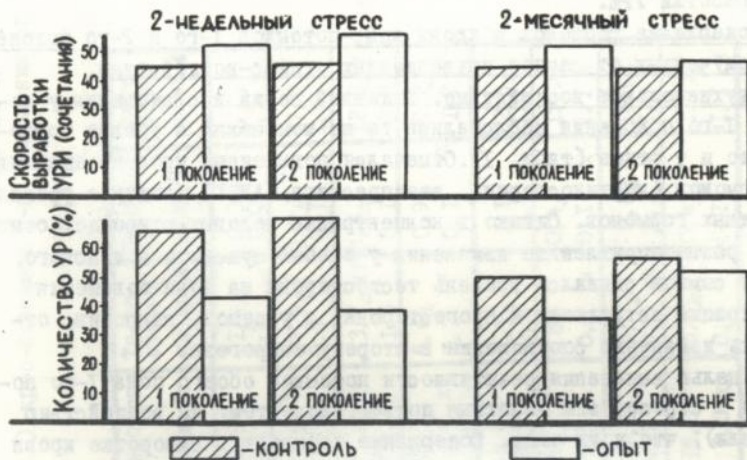


Рис. 2. Результаты выработки УРИ у крыс-самок.

Особенности формирования условно-рефлекторной реакции избегания

у 3-х месячных крыс 1-го и 2-го поколений от самцов, подверженных двухмесячному стресс-воздействию. У крыс обоего пола 1-го поколения данной серии изменились характеристики эмоциональной памяти. У самцов (рис. 1) и самок (рис. 2) понадобилось большее количество сочетаний раздражения для выработки условно-рефлекторной реакции избегания, время реализации УРИ было растянутым. Для самцов характерна повышенная возбудимость, которая снижала целенаправленность поведения и ухудшала временные характеристики выработки УРИ. Самки 1-го поколения, напротив, отличались меньшей подвижностью на фоне общего напряжения, нарушением целенаправленных поведенческих реакций.

Результаты выработки УРИ у крыс 2-го поколения данной серии (рис. 1, 2) показывают ухудшение временных характеристик эмоциональной памяти. Крысы 2-го поколения отличались снижением всех двигательных реакций на всех стадиях исследования по отношению к контролю. В случаях между предъявлениями сигнала самцы 2-го поколения часто впадали в состояние оцепенения или "мнимого сна". 2-е поколение самок не резко отличалось по особенностям эмоциональной памяти от контрольных (рис. 2). У этих животных для выработки понадобилось самое меньшее количество сочетаний по сравнению со всеми предыдущими группами самок. Поведение этих самок отличалось большей двигательной активностью, особенно выраженной на стадии неустойчи-

вой выработки УРИ.

Содержание гормонов в крови крыс-потомков I-го и 2-го поколений, полученных от самцов, подверженных стресс-воздействию.

Двухнедельное воздействие. В данной серии исследования у потомков I-го поколения наблюдались те же изменения в уровне гормонов, что и у отцов (табл. I). Отмечался повышенный уровень адаптивных гормонов (кортикостерона, вазопрессина, АКГГ), снижение уровня тиреоидных гормонов. Однако в концентрации половых стероидов отмечаются разнонаправленные изменения у особей мужского и женского пола. У самцов снижался уровень тестостерона на фоне повышения концентрации эстрадиола и прогестерона, а у самок, напротив, отмечалось изменение соотношения в сторону андрогена.

С целью выяснения реактивности потомков обоего пола I-го поколения к стрессу, эти животные подвергались тому же воздействию (2 недели), что и их отцы. Содержание гормонов в сыворотке крови крыс I-го поколения после хронического стресс-воздействия видно из табл. I. Крысы I-го поколения реагируют на стресс-воздействие более выраженной гормональной реакцией, чем контрольные животные.

Чтобы проверить у потомков I-го поколения закрепление изменений, вызванных, очевидно, влиянием со стороны стрессированного отца, была проведена еще одна серия экспериментов на крысах 2-го поколения. Из таблицы 2 видно, что крысы I-го и 2-го поколений имеют в некоторых показателях общий характер изменений.

Животные 2-го поколения также были подвержены хроническому стресс-воздействию. У потомков мужского пола 2-го поколения (таблица 2) хроническое стресс-воздействие вызывало больше реакцию со стороны гипоталамо-гипофизарно-гонадной и тиреоидной систем. Реакция со стороны надпочечников была менее выраженной.

Гормональный статус самок 2-го поколения под влиянием хронического стресс-воздействия представлен в табл. 2, из которой видно, что, за исключением тестостерона, стресс вызывал такие же изменения, как и у самок I-го поколения. Уровень тестостерона резко повышался.

Итак, несмотря на отсутствие резкого выброса кортикостероидов, у животных обоего пола 2-го поколения после стресса отмечалась модификация соотношения между половыми гормонами, что проявлялось в изменении концентрации тестостерона в сторону, противоположную своему полу.

Таблица I.

Содержание гормонов в сыворотке периферической крови ( $M_{\pm}$ ) крыс-потомков I-го поколения от самцов, подверженных двухнедельному стресс-воздействию.

Состояние животных		ГОРМОНЫ	Кортикостерон	АКТГ	Вазопрессин	Трийодтиронин	Тироксин	Тестостерон	Эстрадиол	Прогестерон
			нмоль/л	пг/мл	пг/мл	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л
САМЦЫ	контроль	Интактные крысы 1	148,4 $\pm$ 9,7	98,3 $\pm$ 4,9	9,5 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,4	39,9 $\pm$ 3,1	21,4 $\pm$ 1,9	0,3 $\pm$ 0,07	8,1 $\pm$ 1,5
		Подверженные стресс-воздействию 2	255,2 $\pm$ 33	141,0 $\pm$ 17	16,3 $\pm$ 1,4	1,2 $\pm$ 0,1	11,9 $\pm$ 1,2	17,9 $\pm$ 0,9	0,7 $\pm$ 0,1	17,2 $\pm$ 1,6
	поколение потомков	Интактные крысы 3	204,0 $\pm$ 20	175,0 $\pm$ 5,6	15,6 $\pm$ 1,1	1,1 $\pm$ 0,07	23,6 $\pm$ 2,2	13,7 $\pm$ 1,5	0,5 $\pm$ 0,1	12,3 $\pm$ 0,5
		Подверженные стресс-воздействию 4	377,0 $\pm$ 33	401,0 $\pm$ 36	17,3 $\pm$ 1,6	0,6 $\pm$ 0,05	14,7 $\pm$ 2,7	5,6 $\pm$ 1,3	0,9 $\pm$ 0,1	20,2 $\pm$ 1,7
САМКИ	контроль	Интактные крысы 1	156,4 $\pm$ 4,1	52,1 $\pm$ 3,6	20,7 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 0,1	42,9 $\pm$ 2,1	2,5 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	22,6 $\pm$ 1,4
		Подверженные стресс-воздействию 2	209,2 $\pm$ 18	148,1 $\pm$ 7,3	27,1 $\pm$ 1,8	0,7 $\pm$ 0,2	38,1 $\pm$ 3,3	3,8 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	15,5 $\pm$ 1,1
	поколение потомков	Интактные крысы 3	190,3 $\pm$ 8,4	105,2 $\pm$ 11	22,3 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 0,2	39,8 $\pm$ 4,1	5,7 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,1	16,6 $\pm$ 1,3
		Подверженные стресс-воздействию 4	353,2 $\pm$ 21,5	144,3 $\pm$ 3,6	32,7 $\pm$ 1,3	0,5 $\pm$ 0,02	15,0 $\pm$ 2,8	5,8 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,1	11,3 $\pm$ 1,1

x -  $P_{1-2, 1-3, 2-4} < 0,05$

xx -  $P_{1-2, 1-3, 3-4} < 0,01$

Таблица 2.

Содержание гормонов в сыворотке периферической крови ( $M_{\pm}$ ) крыс-потомков 2-го поколения, полученных от самцов, подверженных двухнедельному стрессу.

Состояние животных		ГОРМОНЫ	Кортикостерон	АКТГ	Вазопрессин	Триидо-тиронин	Тироксин	Тестостерон	Эстрадиол	Прогестерон
			нмоль/л	пг/мл	пг/мл	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л
САМЦЫ	КОНТРОЛЬ	Интактные крысы 1	118,2 $\pm$ 11,4	101,2 $\pm$ 12,6	12,4 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,1	37,6 $\pm$ 3,7	19,6 $\pm$ 2,1	0,3 $\pm$ 0,08	7,8 $\pm$ 1,1
		Подверженные стресс-воздействию 2	262,8 $\pm$ 18,7 x	180,1 $\pm$ 14,7 x	20,8 $\pm$ 2,5 x	0,7 $\pm$ 0,09 x	13,5 $\pm$ 2,2 xx	14,3 $\pm$ 2,4 x	0,6 $\pm$ 0,1 x	19,2 $\pm$ 0,3xx
	ПОКОЛЕНИЕ ПОТОМКОВ	Интактные крысы 3	214,1 $\pm$ 17,1 x	120,1 $\pm$ 11,2	16,1 $\pm$ 2,1 x	1,1 $\pm$ 0,2	26,1 $\pm$ 3,1 x	17,1 $\pm$ 1,5	0,4 $\pm$ 0,1	15,1 $\pm$ 1,7 xx
		Подверженные стресс-воздействию 4	367,2 $\pm$ 15,4 x	250,3 $\pm$ 12,1 x	27,3 $\pm$ 3,6 x	0,4 $\pm$ 0,04 x	10,1 $\pm$ 1,1 xx	6,7 $\pm$ 1,3 xx	0,6 $\pm$ 0,2	22 $\pm$ 2,4 x
САМКИ	КОНТРОЛЬ	Интактные крысы 1	138,7 $\pm$ 7,4	71,4 $\pm$ 4,1	19,6 $\pm$ 1,4	1,3 $\pm$ 0,1	40,1 $\pm$ 4,2	4,2 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,3	25,1 $\pm$ 3,1
		Подверженные стресс-воздействию 2	201,3 $\pm$ 9,1 x	128,6 $\pm$ 10,4 x	22,1 $\pm$ 1,1 x	0,7 $\pm$ 0,1 x	29,1 $\pm$ 2,1 x	5,9 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1 x	18,1 $\pm$ 1,6 x
	ПОКОЛЕНИЕ ПОТОМКОВ	Интактные крысы 3	196,8 $\pm$ 10,1 x	110,1 $\pm$ 4,9 x	20,0 $\pm$ 4,1	0,9 $\pm$ 0,2	30,0 $\pm$ 8,1 x	3,9 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,2	19,2 $\pm$ 3,3 x
		Подверженные стресс-воздействию 4	297,6 $\pm$ 12,8x	150,3 $\pm$ 5,1 x	27,8 $\pm$ 4,6 x	0,5 $\pm$ 0,06 x	12,8 $\pm$ 3,1 x	5,1 $\pm$ 0,1 x	0,8 $\pm$ 0,1	12,6 $\pm$ 1,3 x

x -  $P_{1-2, 1-3, 3-4} < 0,05$ ; xx -  $P_{1-2, 1-3, 3-4} < 0,01$

Двухмесячное воздействие. В данной серии обследовались, как и в предыдущей постановке, животные 2-х поколений от стрессированных отцов. Характер наблюдаемых в I-м поколении гормональных изменений в целом был аналогичен тому, который имел место у потомков крыс-самцов, стрессированных две недели. Достоверных различий между этими группами не было.

Как и в предыдущей серии исследований, потомков подвергали хроническому стресс-воздействию.

Гормональный статус самцов I-го поколения отличался рядом особенностей после воздействия стрессом. Концентрация кортикостерона снижалась - с  $223,6 \pm 4,2$  до  $180 \pm 13,9$  нмоль/л ( $p/0,05$ ), падал и уровень вазопрессина - с  $15,9 \pm 1,2$  до  $12,0 \pm 1,2$  пг/мл ( $p/0,05$ ). А уровень АКТГ повышался незначительно - с  $131 \pm 15,2$  до  $175,5 \pm 12,9$  пг/мл ( $p/0,05$ ). Изменилось соотношение концентрации тиреоидных гормонов за счет повышения уровня тироксина - с  $26,5 \pm 4,9$  до  $36,6 \pm 6,5$  нмоль/л ( $p/0,05$ ) при отсутствии отклонений в содержании трийодтиронина. Содержание тестостерона продолжало снижаться - с  $16,4 \pm 1,3$  до  $13,1 \pm 1,3$  нмоль/л ( $p/0,05$ ). Концентрация женских половых гормонов не изменилась.

Таким образом, хроническое стресс-воздействие вызывало у крыс-самцов I-го поколения истощение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

У самок I-го поколения данной серии хроническое стресс-воздействие вызывало реакцию, существенно отличающуюся от таковой у самцов. У самок отмечалось резкое повышение концентрации кортикостерона - с  $168,7 \pm 12,9$  до  $260,1 \pm 8,4$  нмоль/л ( $p/0,01$ ), АКТГ - с  $201,7 \pm 31,5$  до  $391,7 \pm 23,9$  пг/мл ( $p/0,02$ ), вазопрессина с  $24,4 \pm 2,3$  до  $40,3 \pm 2,5$  пг/мл ( $p/0,01$ ), а также тестостерона с  $3,7 \pm 0,2$  до  $5,3 \pm 0,2$  нмоль/л ( $p/0,05$ ). При этом снижался уровень тироксина с  $39,6 \pm 2,2$  до  $6,3 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p/0,01$ ) и женского полового гормона эстрадиола с  $0,7 \pm 0,1$  до  $0,3 \pm 0,07$  нмоль/л ( $p/0,01$ ). Концентрация трийодтиронина и прогестерона снижались незначительно.

Таким образом, у самок I-го поколения данной серии исследований в условиях хронического стресс-воздействия сохранялись защитно-приспособительные возможности в адаптации к стрессу.

Уровень гормонов крови крыс-самцов 2-го поколения характеризуется незначительным повышением концентрации вазопрессина и снижением концентрации тестостерона - с  $19,7 \pm 0,4$  до  $12,1 \pm 3,8$  нмоль/л ( $p/0,05$ ).

АНБ Им. В. Стефанова  
АНУРСР

У самок 2-го поколения повышался уровень АКТГ - с  $154,4 \pm 4,4$  до  $270,4 \pm 8,4$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Изменялось соотношение тиреоидных гормонов. Концентрация трийодтиронина снижалась - с  $1,3 \pm 0,1$  до  $0,8 \pm 0,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), а тироксина повышалась - с  $39,0 \pm 3,9$  до  $44,0 \pm 2,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Для половых гормонов характерна разнонаправленность в уровнях: концентрация тестостерона повышалась - с  $2,8 \pm 0,1$  нмоль/л до  $3,8 \pm 0,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), а уровень эстрадиола снижался с  $1,1 \pm 0,2$  до  $0,6 \pm 0,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Крысы потомки 2-го поколения также были подвержены хроническому стресс-воздействию. В этих условиях у самцов повысилась концентрация АКТГ - с  $107,9 \pm 2,4$  до  $130,3 \pm 10,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), но снизился уровень тестостерона с  $12,1 \pm 3,8$  до  $7,1 \pm 1,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Концентрация стероидных и тиреоидных гормонов не изменилась. Резко снизился уровень вазопрессина - с  $18,9 \pm 2,3$  до  $9,6 \pm 1,8$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Гормональный статус самок 2-го поколения после хронического стресс-воздействия свидетельствовал о снижении защитно-приспособительной функции нейроэндокринной системы: уровень АКТГ и кортикостерона не изменился, а вазопрессина снизился - с  $20,6 \pm 1,9$  до  $16,7 \pm 1,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Тиреоидные гормоны проявили разнонаправленную реакцию. Этому соответствовало повышение концентрации тестостерона - с  $3,8 \pm 0,1$  до  $4,3 \pm 0,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения женских половых гормонов.

Таким образом, у крыс 2-го поколения данной серии произошло истощение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что могло быть следствием наличия стресса у их предков.

#### ВЫВОДЫ.

1. Выявлены различные эффекты влияний эмоционального стресса разной длительности на нейроэндокринную и репродуктивную системы крыс-самцов. Стресс-воздействие в течение двух недель у крыс-самцов активизирует гипоталамо-гипофизарно-адреналокортикальную систему и снижает активность гонадной и тиреоидной систем. Стресс-воздействие в течение двух месяцев наряду с перечисленными изменениями подавляет (истощает) деятельность гипофизарно-гонадной системы.

2. У крыс 1-го и 2-го поколений потомства от стрессированных отцов выявлены нарушения в физическом (замедление сроков прорезания зубов, открытия глаз, снижения массы тела) и половом развитии (изменении размеров аногенитального расстояния, замедление сроков опускания яичек и открытия влагалища), изменения в гормональном спектре - повышение концентрации адаптивных гормонов гипоталамо-

гипофизарно-адренкортикальной системы; снижение уровня тиреоидных гормонов и инверсия соотношения половых гормонов у самцов в сторону возрастания эстрогенов, у самок - андрогенов. Снижение уровня эмоциональной памяти, изменение эмоциональной реактивности.

3. У потомства 1-го и 2-го поколений от самцов, подверженных двухнедельному стрессу, вышеперечисленные показатели носили черты более высокой стрессоустойчивости. У потомков мужского пола от самцов, подвергшихся двухмесячному стрессу, и в 1-м и во 2-м поколении наблюдалась недостаточность адаптивных возможностей нейроэндокринной системы, в то время, как у самок сохранились некоторые возможности к дальнейшей адаптации.

4. Выявлены ассоциированные коррелятивные блоки на физиологическом, метаболическом, нейрогормональном уровнях, образующие при каждом стресс-воздействии динамические функциональные системы, обеспечивающие деятельность организма в конкретных условиях.

5. Показана этапность и синхронность механизмов включения различных физиологических и метаболических систем, ответственных за адаптивные реакции организма на стресс-воздействие. Выявлено влияние эмоционального стресса на генеративные клетки, проявляющегося в потомстве наличием аномалий развития, дифференцированных вариантах гормонального ответа на стресс в зависимости от длительности стрессорного воздействия на родителей у потомков 1-го и 2-го поколений.

6. Эмоциональный стресс через комплекс эмоциональных, вегетативных, поведенческих реакций и, особенно, через гормональный дисбаланс и изменения в периферических гормонпродуцирующих системах, выступает фактором генетической изменчивости, поставляя различные варианты реактивности, стрессоустойчивости либо адаптивных форм реагирования, как материал для эволюционного отбора.

#### Список публикаций.

1. Нейрональный анализ роли латерального гипоталамуса в механизмах нарушений при стрессе и алкоголизации // Матер. 8 научн. конфер. ЦНИЛ Тбилисского ИУВ "Центральн. регуляции вегетативных функций". - Тбилиси. - 1989. - С. С. 92.

2. Реактивность к стрессу потомства крыс, рожденных от стрессированных крыс-самцов и интактных самок // Тез. 17 научной конфер. молодых ученых ХНИИЭ и ХГ. - Харьков. - 1990. - С. 50.

3. Динамика уровня АКГГ глюкокортикоидов в условиях хронического стресса и алкоголизации // Гормональная регуляция в норме и при па-

тологии: Тез. докл. конфер. ХНИИЭ и ХГ. - Харьков. - 1990. - С. 19-20.

4. Роль нейрогормонів гіпоталамусу у проблемі аномалій нападків стресованих щурів-самців // Розвиток фізіології в УРСР за 1986-1990 р.р. Зб.: матер. Із з"Ізду Українського фізіологічного товариства ім. І.П. Павлова / Харків. - 1990. - С. 61.

5. Реактивність до стресу адреналінової гіпоталамічної системи щурів-самців та їх покоління (совместно с Г.А. Божок). Уш з"Ізду невропатологів, психіатрів та наркологів УРСР. Тези доповідей. Ч. І. - С. 397.

---

Подписано в печать 18.12.92. Формат 60x84/16. Офсетная печать.  
Усл.п.л. 1,0. Уч.-изд.л. 1,0. Тираж 100. Заказ 712.

---

Харьков-108. ротاپрнт ХФТИ



469604

AB 26.392

**AB 26.392**