

УДК 57.043

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ИЗМЕНЕНИЕ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КРЫС (ЧАСТЬ 2)

Чуян Е. Н., Заячникова Т. В., Раваева М. Ю., Миронюк И. С., Бирюкова Е. А.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: m-ravaeva@rambler.ru*

Исследовано модифицирующее действие гипокинетического стресса на изменение поведенческих феноменов у крыс при экспериментально вызванных тонической соматической, висцеральной, острой термической боли и электростимуляции. Показано, что гипокинетический стресс модифицирует болевую чувствительность у животных при болевых стрессах различной этиологии. Однако модификация болевой чувствительности у крыс в экспериментальных болевых тестах зависит от продолжительности ограничения подвижности.

Ключевые слова: гипокинетический стресс, поведенческие реакции, тоническая боль, висцеральная боль, острая термическая боль, электростимуляция.

3. Модифицирующее действие гипокинетического стресса на изменение болевой чувствительности крыс в тесте горячей пластинки. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при воздействии острого термического болевого стресса у животных, предварительно подвергавшихся хроническому ГК стрессу, происходило изменение БП и УВБ по сравнению со значениями соответствующих показателей у животных, подвергнутых изолированному термическому воздействию. Однако направленность изменений этих показателей зависела от продолжительности ГК стресса. Так, после суточного ограничения подвижности животных зарегистрированы повышения БП и УВБ на 4,66 % ($P < 0,001$) и 2,28 % ($P < 0,05$) соответственно относительно значений у крыс, подвергнутых изолированному воздействию болевого фактора. С третьих по пятые сутки ГК у животных (ГК+ТГП) отмечалось снижение БП и УВБ по сравнению с уровнем этих показателей, зарегистрированном в первые сутки. Однако их значения превышали в среднем на 2,03 % ($P < 0,05$) и 2,71 % ($P < 0,05$) данные у крыс пятой группы (ТГП). С седьмых по девятые сутки ограничения подвижности отмечалось более выраженное уменьшение БП и УВБ. При этом значения данных показателей снизились в среднем на 0,96 % ($P < 0,05$) и 0,97 % ($P < 0,05$) соответственно относительно значений у животных, подвергнутых изолированному термическому воздействию (рис. 1).

Следовательно, результаты данной серии исследований позволили выявить способность ГК стресса модифицировать уровень болевой чувствительности у крыс при острой термической боли, что проявлялось в изменении БП и УВБ. В зависимости от продолжительности ГК КМ при экспериментально вызванной острой термической боли с первых по пятые сутки составлял в среднем $-0,02$ усл. ед., а с седьмых по девятыи сутки $+0,25$ усл. ед.

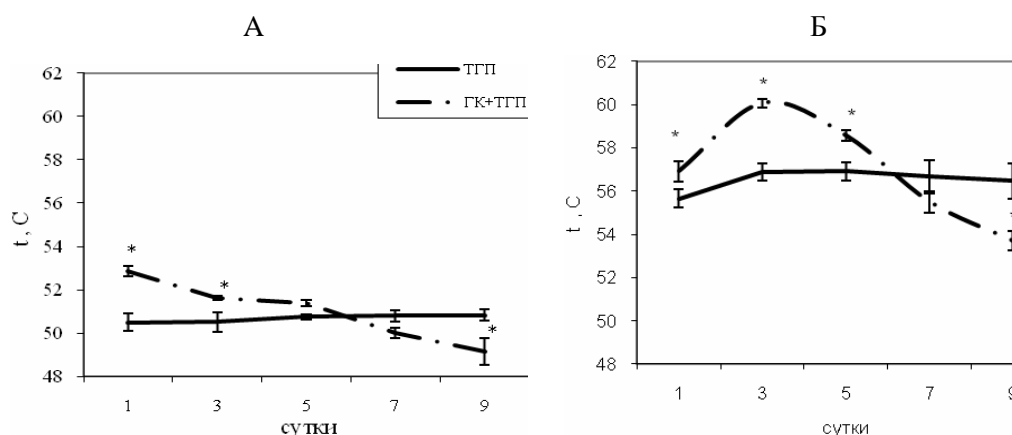


Рис. 1. Влияние гипокINETического стресса разной продолжительности на болевой порог (А) и уровень выносливости боли (Б) ($t^{\circ}C$) у крыс в тесте горячей пластинки.

4. Модифицирующее действие гипокINETического стресса на изменение болевой чувствительности крыс в тесте электростимуляции. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у крыс, предварительно подвергавшихся ГК стрессу (ГК+ТЭС), происходило достоверное изменение БП по сравнению со значениями данного показателя у животных седьмой группы (ТЭС) (рис. 2). Однако направленность этих изменений также зависела от продолжительности ГК стресса.

Так, у животных, подвергнутых комбинированному действию ГК и болевого фактора, с первых по шестые сутки наблюдения регистрировалось увеличение БП относительно данных у животных седьмой группы (ТЭС), наиболее выраженное после первых суток ГК (на $180,77\%$; $P < 0,01$) (рис. 2). Однако с седьмых по девятыи сутки эксперимента у животных данной группы отмечалось уменьшение БП в среднем на $53,17\%$ ($P < 0,05$) относительно значений у животных, подвергнутых изолированному электроболевному воздействию.

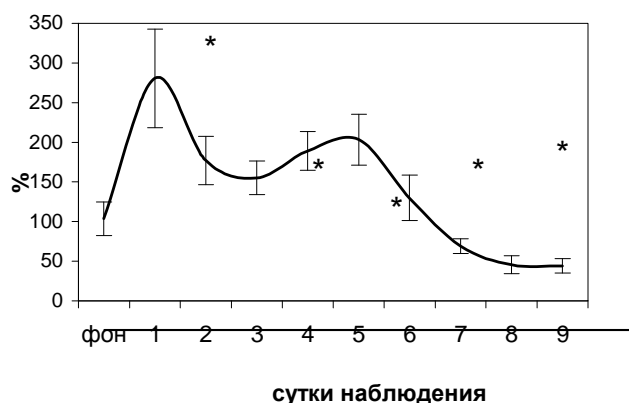


Рис. 2. Динамика болевого порога (мА) у крыс, подвергнутых комбинированному с гипокинетическим стрессом (ГК+ТЭС) действию болевого фактора в тесте электростимуляции в течение девяти суток наблюдения (за 100 % приняты значения у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора).

Примечание: * – достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Следовательно, результаты проведенного исследования показали разнонаправленные изменения БП у крыс в ТЭС в зависимости от продолжительности ГК стресса. Это подтверждается КМ, который с первых по пятые сутки составлял в среднем $-0,50$ усл. ед., а с седьмых по девятые сутки $+0,85$ усл. ед.

Таким образом, как показали результаты проведенных исследований, ГК стресс оказывает модифицирующее действие на болевые синдромы различной этиологии.

Известно, что регуляция болевой чувствительности обеспечивается интегративным комплексом механизмов, имеющих избирательную, динамически изменяющуюся нейрхимическую и нейроморфологическую структуру, которая определяется видом действующего фактора. В частности, механизм развития острого болевого синдрома при термическом воздействии включает в себя эмоциональную реакцию на боль (в этой модели боли ведущую роль играют центральные механизмы формирования болевой реакции). При раздражении брюшной полости уксусной кислотой на первый план выступают гуморальные механизмы болевой чувствительности, а в случае использования формалинового теста, имитирующего хроническое болевое раздражение в результате образования воспалительного процесса в тканях и изменения функции нейронов дорсальных рогов спинного мозга, большое значение имеют центральные механизмы афферентации в условиях ноцицепции и антиноцицепции [1, 2].

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о модифицирующем действии ГК стресса на изменение болевой чувствительности животных вне зависимости от природы болевого раздражителя. Однако модифицирующий эффект

ГК стресса на уровень болевой чувствительности у крыс в экспериментальных болевых тестах зависел от продолжительности ограничения подвижности. При адаптации крыс к непродолжительному ГК стрессу (первые – пятые сутки) отмечено повышение резистентности к болевому стрессу, что проявлялось в уменьшении продолжительности болевых реакций в ФТ и АТ и увеличении БП и УВБ в ТГП и ТЭС. Полученные результаты исследования согласуются с литературными данными, в которых показано, что у животных, перенесших иммобилизационный стресс, болевой порог увеличился более чем вдвое [3], и подтверждаются отрицательными значениями КМ. Поскольку в результате действия модифицирующего фактора (ГК) проявления болевых реакций в различных тестах уменьшились, следовательно, имеет место позитивный эффект модификации. Наряду с уменьшением болевой чувствительности у животных с первых по пятые сутки ГК стресса, произошло увеличение двигательной активности в ФТ и АТ, что согласуется с исследованиями А. Д. Слонима и его школы [4], в которых показано, что относительно непродолжительное ограничение подвижности сопровождается компенсаторным увеличением двигательной активности в оставшееся время суток с целью поддержания постоянства суточного объема общей активности. Кроме того, в наших предыдущих исследованиях показано, что при действии ГК стресса у крыс со средним уровнем двигательной активности происходит увеличение двигательной активности в тесте «открытого поля» [5]. По-видимому, это связано с тем, что изменение поведения на первых этапах адаптации к действию различных экстремальных факторов является интегральным показателем характера ответа на воздействия разной природы и интенсивности. При этом чаще всего доминирует форма поведения, связанная с повышением общей возбудимости [11], которая обычно характеризует развитие первой стадии стресса [7, 8].

Следовательно, увеличение двигательной активности на фоне уменьшения продолжительности болевых реакций и увеличения БП и УВБ у животных с первых по пятые сутки ГК является оптимальным для развития адаптивного поведения и предохраняет организм от неблагоприятных последствий первого периода ограничения подвижности и болевого стресса, что свидетельствует о развитии в организме крыс перекрестной или кросс-адаптации [9]. Это означает, что адаптация к какому-либо стрессору, в частности к ГК, может не только повышать устойчивость организма к действию данного фактора, т. е. вызывать прямой защитный эффект, но и увеличивать устойчивость к действию других стрессоров, в данном случае к болевому. По-видимому, это связано с тем, что при ГК стрессе наряду с увеличением активности стресс-реализующих систем (симпатоадреналовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС)) [10] происходит активация стресс-лимитирующих систем организма, в частности, эндогенных опиоидных пептидов (ОпП) и серотонина (СТ), которые способны ограничивать активность стресс-реализующих систем и тем самым – чрезмерное развитие в организме стресс-реакции на центральном и периферическом уровнях [11] и одновременно являются основными антиноцицептивными системами организма [11]. Показано, что активация системы ОпП при стрессе прямо пропорциональна степени активности стресс-реализующих систем. Выделяющиеся при стрессе

катехоламины (КА) стимулируют выработку ОпП, которые в свою очередь уменьшают активность САС, главным образом за счет ограничения выработки КА надпочечниками (КА и энкефалины содержатся в одних и тех же хромаффинных везикулах надпочечников) и угнетения через рецепторы ОпП процесса высвобождения норадреналина из симпатических терминалей [12]. Так, по механизму обратной связи снижается выраженность стресс-реакции и предотвращаются ее повреждающие эффекты, что сопровождается такими защитными явлениями, как изменение поведения [13], повышение болевого порога и развитие анальгезии [14] и др. Причем указанные явления предупреждаются блокаторами Оп рецепторов или ингибиторами синтеза пептидов.

Наши и литературные данные свидетельствуют также о том, что при развитии стресс-реакции на непродолжительное ограничение подвижности происходит быстрая активация СТ-ергической системы в мозге, увеличение содержания СТ в лейкоцитах периферической крови [15]. Благодаря наличию СТ рецепторов в корковом слое надпочечников СТ тормозит выделение железами глюкокортикоидов, снижая тем самым активность ГГНС [16].

Таким образом, возникающая при действии одного стрессорного фактора (ГК) активация системы ОпП и СТ и обусловленная этой активацией анальгезия способна защитить организм животного от повреждающего действия болевого стресса.

Однако длительное ограничение подвижности (седьмые – девятые сутки) привело к увеличению продолжительности болевых реакций в ФТ и АТ и уменьшению БП и УВБ в ТГП и ТЭС, что подтверждается динамикой КМ, значения которого начиная с седьмых суток ограничения подвижности стали положительными, то есть в результате действия модифицирующего фактора (ГК) проявления болевых реакций увеличивались, а следовательно, можно говорить об отрицательном эффекте модификации. Наряду с этим произошло существенное снижение двигательной активности в ФТ и АТ, что, по-видимому, связано с тем, что болевой стресс на фоне продолжительного ГК стресса вызывает у животных увеличение общего двигательного дефицита и развитие защитной реакции «затаивания», являющейся результатом эмоциональной реакции страха, состояния общего угнетения центральной нервной системы животного [17] или проявления депрессивно-подобного состояния [18].

Такие изменения поведенческих феноменов могут быть связаны с тем, что семи-девятисуточное ограничение подвижности крыс соответствует стадии тревоги – первому и наиболее тяжелому периоду ГК стресса [19]. При этом происходит значительное увеличение активности стресс-реализующих (ГГНС и САС) [10] и снижение активности стресс-лимитирующих систем организма [11]. В частности, показано, что после длительных стрессорных воздействий не наблюдается увеличения уровня СТ в мозге, происходит снижение содержания СТ в клетках периферической крови [20]. Аналогично этому продолжительный «патологический» стресс, в отличие от кратковременного «физиологического», приводит не к повышению, а к значительному снижению концентрации энкефалинов в крови, нарушению процессов секреции и депонирования их в надпочечниках [20]. По мнению Ю. Б. Лишманова с соавт. [21], такое изменение активности эндогенной

опиоидной системы отражает интенсивность развития стресс-реакции и может служить предикатором перехода «физиологического» стресса в «патологический».

Таким образом, можно предположить, что значительное увеличение активности стресс-реализующих систем (САС и ГГНС) и угнетение активности стресс-лимитирующих систем (ОпП, СТ) при длительной ГК приводят к повреждающим эффектам стресс-реакции и увеличению болевой чувствительности у животных. Следовательно, при длительной стресс-реакции на ограничение подвижности основные адаптивные эффекты трансформируются в повреждающие и могут стать основой стрессорных болезней.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли функционального состояния организма вообще и активности стресс-лимитирующих и стресс-реализующих систем, в частности в регуляции болевой чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Гипокинетический стресс изменяет поведенческие реакции у крыс как при действии болевых стрессов (в «формалиновом» и «уксусном» тестах), так и болевую чувствительность на пороговом уровне в тестах «горячей пластинки» и электростимуляции, что свидетельствует о модифицирующем действии гипокинезии на болевую чувствительность животных вне зависимости от природы болевого раздражителя.
2. При адаптации крыс к непродолжительному гипокинетическому стрессу (первые – шестые сутки) отмечается повышение резистентности к болевым факторам, что выражается в уменьшении продолжительности болевых реакций в среднем на 32,30 % ($p < 0,01$) и 40,23 % ($p < 0,01$) на фоне увеличения двигательной активности в среднем на 324,44 % ($p < 0,001$) и 25,54 % ($p < 0,01$) в «формалиновом» и «уксусном» тестах соответственно, болевого порога в среднем на 2,71 % ($p < 0,01$) и 86,47 % ($p < 0,01$) и уровня выносливости боли в среднем на 3,59 % ($p < 0,01$) в тестах «горячей пластинки» и электростимуляции.
3. Продолжительное ограничение подвижности (седьмые – девятые сутки) приводит к уменьшению резистентности к болевым факторам, что проявляется в увеличении продолжительности болевых реакций в среднем на 9,95 % ($p > 0,05$) и 37,45 % ($p < 0,01$) на фоне уменьшения двигательной активности в среднем в 2,96 раза ($p < 0,01$) и в 2,75 раза ($p < 0,01$) в «формалиновом» и «уксусном» тестах соответственно, болевого порога в среднем на 3,50 % ($p < 0,05$) и 55,56 % ($p < 0,01$) и уровня выносливости боли в среднем на 2,89 % ($p < 0,05$) в тестах «горячей пластинки» и электростимуляции.
4. Модифицирующий эффект гипокинетического стресса на болевую чувствительность у крыс в экспериментальных болевых тестах зависит от продолжительности ограничения подвижности. При этом изменение болевой чувствительности (уменьшение и увеличение) животных при гипокинетическом стрессе может служить критерием перехода эустресса в дистресс.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и молодежи Республики Крым в рамках научного проекта № р_а 16-44-910604 «Нейроиммуноэндокринные механизмы адаптации организма к условиям длительного ограничения подвижности».

Список литературы

1. Калужный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности / Л. В. Калужный – М.: Медицина, 1984. – 215 с.
2. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1991. – 248 с.
3. Olivero A. Anticonvulsant effects of stress: role of endogenous opioids / A. Olivero., C. Castellano, S. Puglisi-Allegra // Brain Research. – 1983. – Vol. 271. – P. 193–195.
4. Слоним А. Д. Виды и формы адаптивного поведения животных/ Слоним А. Д. // Руководство по физиологии «Физиология поведения. Нейрофизиологические закономерности» – М.: Наука, 1986. – С. 23–79.
5. Сантана Вега Л. Роль индивидуальных особенностей двигательной активности в развитии гипокинетического стресса у крыс: Автореф. дис. канд. биол. наук: 03.00.13 / Сантана Вега Л. – СГУ, Симферополь, 1991. – 21 с.
6. Женило В. М. Современные представления о функционировании ноцицептивной систем организма / В. М. Женило, И. А. Азнаурян, Ю. Б. Абрамов // Вестн. интенсив. терапии. – 2000. – № 2. – С. 30–35.
7. Чуян Е. Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: Автореф. дис. канд. биол. наук. / Чуян Е. Н. – Симферополь, 1992. – С. 25.
8. Чуян О. М. Нейроіммуноендокринні механізми адаптації до дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвисокої частоти: Автореф. дис. докт. біол. наук. / Чуян О. М. – Київ, 2004. – 40 с.
9. Семагин В. С. Тип нервной системы, стрессоустойчивость и репродуктивная функция / В. С. Семагин, А. В. Зухарь, М. А. Куликов. – М.: Наука, 1988. – 134 с.
10. Чуян Е. Н. Модифицирующее действия гипокинетического стресса на изменение болевой чувствительности крыс в тесте «горячая пластинка» / Е. Н. Чуян, Т. В. Заячникова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2006. – Т. 142, часть 3. – С. 178–181.
11. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / Пшенникова М. Г. // Пат. физиол. – 2001. – № 2. – С. 26–30.
12. Calogero E. Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neuron / E. Calogero // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1995. – 771. – P. 31–40.
13. Millan M. J. The neurobiology and control of anxious states / M. J. Millan // Progress in Neurobiology. – 2003. – 70. – P. 83–244.
14. Devoto P. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal / P. Devoto, G. Flore, L. Pira, M. Diana, G. L. Gessa // Psychopharmacology. – 2002. – 160. – P. 220–224.
15. Махонина М. М. Изменение содержания серотонина в лейкоцитах крови крыс при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Махонина М. М., Чуян Е. Н., Бержанский В. Н., Попов В. В. // Учен. зап. Тавр. нац. ун-та им. В.И. Вернадского, Сер. Биология, химия. – 2005. – 19 (58), № 4. – С. 151–160.
16. Федосеева Г. В. Роль серотонина, гистамина и калликреин-кининовой системы в патогенезе приступов удушья при бронхиальной астме / Г. В. Федосеева, С. С. Жихарев, В. А. Гончарова, Т. А. Качанова, Т. Л. Разумовская // Тер. архив. – 1992. – № 1. – P. 47–53.
17. Симонов П. В. Эмоциональный мозг / П. В. Симонов – М.: Наука, 1981.

18. Pare W. P. Open field, learned helplessness, conditioned defensive burying, and forced-swim tests in WKY rats / W. P. Pare // *Physiol. Behav.* – 1994 – 55. – С. 433–439.
19. Михайлов А. В. Функциональная морфология нейтрофилов крови крыс в процессе адаптации к гипокинезии: Автореф. дис... канд. биол. наук / Михайлов А. В. – СГУ, Симферополь, 1985. – 25 с.
20. Joseph M. H. In vivo voltammetry in the rat hippocampus as an index of drug effects on extraneuronal 5-HT / M. H. Joseph, G. A. Kennet // *Neuropharmacology*, 20 (12B). – 1981. – P. 1361–1364.
21. Лишманов Ю. Б. Опиоидные пептиды в динамике «физиологического» и «патологического» стресса / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Л. В. Маслова, Н. Г. Кривоногов // *Пат. физиология и Экспер. терапия.* – 1990. – № 4. – С. 7–9.

MODIFYING EFFECT OF HYPOKINETIC STRESS ON CHANGE PAIN SENSITIVITY OF RAT (Part 2)

Chuyan E. N., Zayachnikova T. V., Ravaeva M. Yu., Mironyuk I. S., Birukova E. A.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation
E-mail: m-ravaeva@rambler.ru*

Modifying action of a hypokinetic stress is investigated on change of behavioral phenomena in rats with experimentally induced tonic somatic, visceral, acute heat pain and electrical stimulation.

It is shown that at adaptation of rats to short hypokinetic to a stress (the first – the sixth days) increase in resistance to painful factors is noted that is expressed in reduction of duration of painful reactions, and long restriction of mobility (the seventh – the ninth days) leads to reduction of resistance to painful factors that is shown in increase in duration of painful reactions.

Thus, the hypokinetic stress changes behavioural reactions at rats as at action of painful stresses (in «formalin» and «acetic» tests), and painful sensitivity at the threshold level in tests of «a hot plate» and electrostimulation that demonstrates the modifying action of a hypokineziya on painful sensitivity of animals regardless of the nature of a painful irritant.

However, the modifying effect of a hypokinetic stress on painful sensitivity at rats in experimental painful tests depends on mobility restriction duration. At the same time change of painful sensitivity (reduction and increase) of animals at a hypokinetic stress can serve as criterion of transition of an eustress to a distress.

Keywords: hypokinetic stress, behavioral reactions, tonic pain, visceral pain, acute thermal pain, electrical stimulation.

References

1. Kalyuzhnyy L. V. *The physiological mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 216 (M.: Meditsina 1984).
2. Bragin E. O. *The neurochemical mechanisms of regulation of pain sensitivity*, 248 (M.: Izd-vo Un-ta druzhbynarodov, 1991).
3. Olivero A., Castellano C., Puglisi-Allegra S. Anticonvulsant effects of stress: role of endogenous opioids, *Brain Research*, **271**, 193 (1983).

4. Slonim A. D. *Types and forms of adaptive behavior of animals: Rukovodstvo po fiziologii «Fiziologiya povedeniya. Neyrofiziologicheskie zakonomernosti»*, 23 (M: Nauka, 1986).
5. Santana Vega L. *The part of individual characteristics of physical activity in the development hypokinetic stress in rats*: Avtoref. dis. kand. biol. nauk: 03.00.13, 21. (SGU, Simferopol, 1991).
6. Zhenilo V. M. The parts of individual characteristics of physical activity in the development hypokinetic stress in rats, *Vestn. intensiv. Terapii*, **2**, 30 (2000).
7. Chuyan E. N. *Influence of millimeter waves on the development of non-thermal intensity hypokinetic stress in rats with various individual characteristics* : Avtoref. dis. kandbiol.nauk, 25 (Simferopol', 1992).
8. Chuyan O. M. *Neyroimunoendokrynni mechanisms of adaptation to low intensive electromagnetic radiation of extremely high frequency*: Avtoref. dis. dokt. biol. Nauk, (Kiiv, 2004).
9. Semagin V. S., Zukhar' A. V., Kulikov M. A. *Type of the nervous system, stress and reproductive function*, 134 (M.: Nauka, 1988).
10. Chuyan E. N., Zayachnikova T. V. Modifying actions hypokinetic stress on change in pain sensitivity of rats in the test «hot plate», *Problemy, dostizheniya I perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk I prakticheskogo zdravookhraneniya*, **142**, **3**, 178 (2006).
11. Pshennikova M. G. The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in pathology, *Pat. fiziol.*, **2**, 26 (2001).
12. Calogero E. Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neuron, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **771**, 31 (1995).
13. Millan M. J. The neurobiology and control of anxious states, *Progress in Neurobiology*, **70**, 83 (2003).
14. Devoto P., Flore G., Pira L., Diana M., Gessa G. L. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal, *Psychopharmacology*, **160**, 220 (2002).
15. Makhonina M. M., Chuyan E. N., Berzhanskiy V. N., Popov V. V. Changing the content of serotonin in the blood leukocytes of rats under the influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency, *Scientific Notes of Taurida National V. I. Vernadsky University*, **19** (**58**), **4**, 151 (2005).
16. Fedoseeva G. V., Zhikharev S. S., Goncharova V. A., Kachanova T. A., Razumovskaya T. L. The parts of serotonin, histamine and the kallikrein-kinin system in the pathogenesis of asthma attacks in bronchial asthma, *Ter. Arkhiv.*, **1**, 47 (1992).
17. Simonov P. V. *Emotional brain* (M.: Nauka, 1981).
18. Pare W. P. Open field, learned helplessness, conditioned defensive burying, and forced-swim tests in WKY rats, *Physiol. Behav.*, **55**, 433 (1994).
19. Mikhaylov A. V. *Functional morphology of rat blood neutrophils in the process of adaptation to hypokinesia*: Avtoref. dis. kand. biol. Nauk, 25 (SGU, Simferopol', 1985).
20. Joseph M. H., Kennet G. A. In vivo voltammetry in the rat hippocampus as in index of drug effects on extraneuronal 5-HT, *Neuropharmacology*, **20** (**12B**), 1361 (1981).
21. Lishmanov Yu. B., Maslov L. N., Maslova L. V., Krivonogov N. G. Opioidnyepeptidy v dinamike «fiziologicheskogo» i «patologicheskogo» stressa, *Pat. fiziologiyaeksper. Terapiya*, **4**, 7 (1990).