

УДК 616.154:577.175.6-092.9

Поведенческие эффекты женских половых гормонов различной природы у иммобилизованных самцов белых крыс

Фролова Галина Александровна, Богданова Светлана Александровна

Аннотация:

Установлено, что чувствительность самцов белых крыс к иммобилизационному стрессу (10 дней по 2 часа) находится в прямой зависимости от исходного уровня активности животных. Естественный женский половой стероид эстрон (эстрон, 1,0 мг/кг, 10 дней) вызывает угнетение двигательной и исследовательской активности у стрессированных крыс не зависимо от исходного уровня активности. Синтетический аналог женского полового гормона нестероидного происхождения (синэстрол, 0,8 мг/кг, 10 дней) у низко- и среднеактивных стрессированных крыс выступает как стресс-лимитирующий фактор, у высокоактивных направленность воздействия синестрола совпадает с эффектами эстрогена.

Ключевые слова: эстрогены, поведенческая активность, депрессивность, эмоциональность.

Behavioral effects of female sex hormones of different nature of the immobilized male white rats

Frolova Galina Aleksandrovna, Bogdanova Svetlana Aleksandrovna

Abstract:

Found that the sensitivity of male white rats to immobilization stress (10 days of 2 hours) is directly dependent on baseline activity of the animals. Natural female sex steroid estrone (estrone, 1.0 mg/kg, 10 days) caused an inhibition of locomotor and exploratory activity in stressed rats is not dependent on the initial level of activity. Synthetic analogue of the female sex hormone origin of non-steroidal (sinestrol, 0.8 mg/kg, 10 days) in low and intermediate level of stressed rats acts as a stress-limiting factor, high-level direction of impact of sinestrolom coincides with the effects of estrone.

Keywords: estrogens, behavioral activity, depression, emotional.

Данная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы по теме «Роль биологически активных веществ в регуляции физиологических функций в норме и при патологических состояниях», номер государственной регистрации 0109U008621.

Введение

Стресс является причиной развития различных психоэмоциональных расстройств (тревожных, депрессивных и т.д.) [3, 6]. Длительное воздействие стресс-фактора вызывает цепочку физиологических реакций, которые, в конечном итоге, приводят к нарушению баланса нейромедиаторных систем мозга, что, в свою очередь, лежит в основе тревожных и депрессивных расстройств [1, 7]. Для эффективной борьбы с такими патологическими

отклонениями существуют методики, позволяющие определять предрасположенность к стрессу, основанные на изучении поведенческих реакций [8]. Этологические исследования предполагают выявление связей между поведением и различными событиями, а так же процессами, протекающими вне и внутри организма, которые предшествуют данному поведению, сопровождают его или же следуют за ним. Одними из многих экзогенных факторов, влияющих на проявления тревожных и депрессивных расстройств, являются половые гормоны [9].

Действие половых гормонов на мозг основано на классическом геномном механизме, который заключается в активации специфических внутриклеточных рецепторов, которые, в свою очередь, активируют транскрипцию специфических генов [4, 5]. Кроме этого, половые гормоны могут оказывать также кратковременное быстрое действие на нейроны ЦНС благодаря внегеномному механизму, влияя на возбудимость нейронов и синапсов, путем связывания с мембранными рецепторами [2, 5]. Широкое распространение гормональной заместительной терапии позволяет использовать как природные, так и синтетические аналоги эстрогенов для компенсации гормональных нарушений. Но, данные, которые касаются влияния синтетических аналогов женских половых гормонов нестероидной природы, в литературе встречаются редко, и очень противоречивы.

Цель исследования

Провести сравнительную характеристику влияния женских половых гормонов стероидного и нестероидного происхождения на эффекты иммобилизационного стресса у самцов белых крыс в открытом поле.

Материалы и методы исследования

Эксперимент был выполнен на 90 самцах белых беспородных лабораторных крыс, массой 180-220 г., которые содержались в стандартных условиях вивария. Исходная группа животных была случайным образом разделена на 3 группы по 30 особей в каждой. На первой исследовали влияние эмоционального стресса (иммобилизация, 2 часа в течение 10 дней) [7], на второй – результат комбинированного воздействия стресса и экзогенного введения женского полового стероида эстрогена («Фолликулин-Здоровье» (Харьков, Украина), 1 мг/кг, подкожно) [2] и на третьей – результат комбинированного воздействия стресса и синтетического аналога женского полового гормона нестероидного происхождения («Синэстрол-Биофарма» (Харьков, Украина), 0,8 мг/кг, подкожно) [9].

Психодинамические характеристики животных определяли с помощью стандартной методики открытое поле [6, 7].

Тест «открытое поле» (ОП) традиционно применяется при анализе эффектов новых препаратов на двигательную активность грызунов [6, 7]. Открытое поле представляет собой прямоугольную камеру размером

100×100 см с пластмассовыми стенками высотой 40 см. полом служит лист белого пластика, на который черной краской нанесена решетка, делящая поле на 25 равных квадратов. Освещение производилось лампой 50 Вт, расположенной на высоте 150 см над центром пола. Внешними называют 16 квадратов, прилегающие к стенкам поля. Соответственно, внутренними считаются 9 квадратов, не соприкасающихся со стенками. Пересечением называют поведенческий акт, при котором животное вступает на новый квадрат обеими передними лапами. Вертикальной стойкой считают отрыв передних лап от поверхности поля. Подсчитывается поминутно количество фекальных болюсов (дефекаций). При исследовании фиксировали следующие параметры: пересечения квадратов (внешних и внутренних), вертикальные стойки и дефекации (количество фекальных болюсов) [6, 7].

В условиях данного теста поминутно устанавливали следующие показатели: уровень исследовательской активности (ИА, является маркерным показателем, представляет собой суммарное количество вертикальных стоек и пересечений внутренних квадратов); двигательную активность (ДА, количество пересеченных внешних квадратов); количество фекальных болюсов (отражает эмоциональность животного) и частоту актов груминга (которая отражает тревожное поведение в условиях данного теста).

На основании контрольного тестирования в открытом поле с учетом степени выраженности исследовательского поведения за 5 минут тестирования исходные группы крыс были разделены на подгруппы с высоким, средним и низким уровнями активности [10]. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Международной конвенцией работы с животными.

Обработку экспериментальных данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики с использованием пакета программ STATISTIKA 6.0 и Excel. Для оценки достоверности различий между контрольными и экспериментальными значениями использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Относительно поведенческих характеристик животных в исходных (контрольных) условиях, можно отметить тот факт, что подгруппа крыс со средним уровнем активности (СА) была наиболее многочисленной и составляла 42,2%, доли животных с крайними уровнями активности составили 30,0% (низкий) и 27,8% (высокий) от исходной группы крыс.

В таблице 1 представлен поведенческий профиль подопытных животных в контрольных условиях.

Таблица 1. Поведенческий профиль исследуемых животных в начальных условиях ($X \pm t$)

Поведенческие показатели	Уровни активности		
	низкий (n=27)	средний (n=38)	высокий (n=25)
Исследовательская активность	5,0±0,65 ^{##}	18,6±1,94	40,0±2,52 ^{##●●}
Двигательная активность	8,0±0,78 ^{##}	37,3±1,27	58,1±2,95 ^{##●●}
Частота груминга	0,0 ^{##}	1,9±0,48	1,8±0,82 ^{●●}
Количество фекальных болюсов	0,0	0,9±0,16	3,7±0,79 ^{##●●}

Примечание: #, ## - разница статистически значима при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении показателей условного контроля (средний уровень активности) с подгруппами высокого и низкого уровней поведенческой активности; ●, ●● - различия достоверны при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении показателей подгрупп с высоким и низким уровнями поведенческой активности.

Кроме того, установлено, что у крыс с исходно различным уровнем активности существенно отличается поминутная динамика поведенческих показателей. Так, у низкоактивных крыс (НА) как исследовательская, так и двигательная активность наблюдались только на 1 минуте (3,7±0,48 поведенческих акта и 7,8±0,73 пересеченных квадрата), а в дальнейшем отсутствовали. У среднеактивных животных оба вида поведенческой активности сохранялись примерно на одинаковом уровне в течение 5 минут тестирования в открытом поле и составили в среднем 4,1±0,37 поведенческих акта и 8,1±0,64 пересеченных квадрата, соответственно. У высокоактивных (ВА) крыс наблюдалось увеличение проявлений исследовательской активности с 4,2±0,47 до 15,4±1,35 поведенческих акта на 5-й минуте и двигательной активности с 8,6±0,63 до 22,7±1,33 пересеченных квадрата на 4 минуте тестирования. Кроме того, в данной подгруппе крыс выявлено увеличение эмоциональности на 2-й минуте в 1,8 раза, после чего фекальных болюсов у крыс данной подгруппы не зафиксировано. По характеру проявлений груминговой активности обращает на себя внимание резкое увеличение данного показателя на 4-й минуте у высокоактивных животных, что совпадает с данными по двигательной активности у этой подгруппы крыс. В остальных подгруппах эмоциональность и груминговая активность отсутствовали.

Таким образом, установлено, что поминутная динамика ряда поведенческих характеристик у крыс, отличающихся исходным уровнем активности, в открытом поле разная. Исходя из того, что животные с момента рождения содержались в одинаковых условиях, получали одинаковую пищу, можно сделать вывод о том, что уровень выраженности поведенческой активности является генетически детерминированным.

На диаграммах в данной статье отражены относительные данные, полученные в результате анализа фактического материала, собранного на основе проведенных трех серий экспериментов: влияния иммобилизационного стресса, а также стресса в сочетании с инъекциями природного и синтетического женского полового гормонов на поминутную

Фролова Г. А., Богданова С. А., Поведенческие эффекты женских половых гормонов различной природы у иммобилизованных самцов белых крыс // «Живые и биокосные системы». – 2015. – № 14; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-14/article-12>

динамику показателей поведения в открытом поле. Учитывая большой объем экспериментального материала, представляется необходимым провести обобщающий анализ полученных данных. За ось x приняты результаты, полученные при контрольном тестировании, а столбики гистограммы показывают направленность и степень изменения того или иного показателя после указанных воздействий.

На рисунке 1 отражен характер изменения двигательной и исследовательской активности у самцов с НА под влиянием иммобилизационного стресса (белые столбики гистограммы), стресса в комбинации с эстроном (серые столбики) и иммобилизации в комбинации с синтетическим аналогом женского полового гормона нестероидного происхождения синэстрола (темно-серые столбики). Как видно из представленного графического материала (рис. 1, А) синэстрол скорректировал угнетение уровня двигательной активности, которое наблюдалось у крыс данной подгруппы как на фоне действия только стресса, так и комбинированного воздействия иммобилизации с эстроном. Аналогичная тенденция была установлена у НА крыс при анализе данных относительно изменения исследовательской активности (см. рис. 1, Б). Обращает на себя внимание тот факт, что как двигательная, так и исследовательская активность повышались к концу тестирования (на 5-й минуте) у иммобилизированных животных, получавших инъекции эстрона.

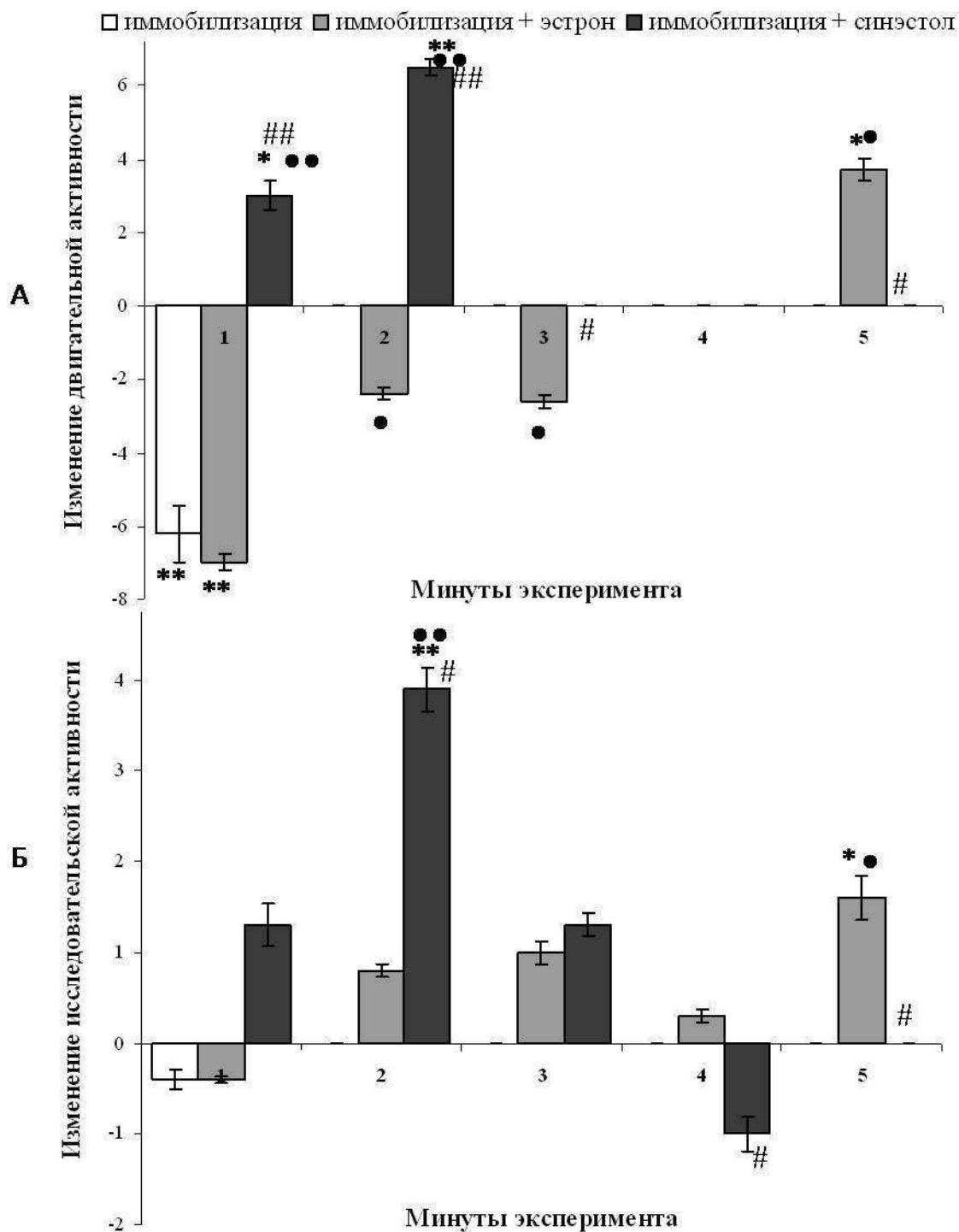


Рис. 1. Характер изменения двигательной (А) и исследовательской (Б) активности исходно низкоактивных животных в результате применяемых воздействий.

Примечание: *, ** - различия статистически значимые при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении исходных и опытных показателей; ●, ●● - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении результатов иммобилизации с результатами фармакологических воздействий; #, ## - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении результатов влияния эстрогена и синэстрола на иммобилизованных крыс.

Иные тенденции наблюдались при анализе данных, полученных на исходно среднеактивных (СА) самцах. Так, очевидно, что на первой минуте тестирования, эстрон вызвал более глубокое подавление проявлений как двигательной, так и исследовательской активности (рис. 2, А, Б). Синэстрол существенно не повлиял на стресс-реактивность крыс со СА на первой и третьей минуте исследования. Однако на 2-й минуте влияние синэстрола на поведенческие характеристики животных этой подгруппы совпало с действием естественного полового стероида эстрона, что проявилось в значительном сокращении указанных характеристик стрессированных крыс.

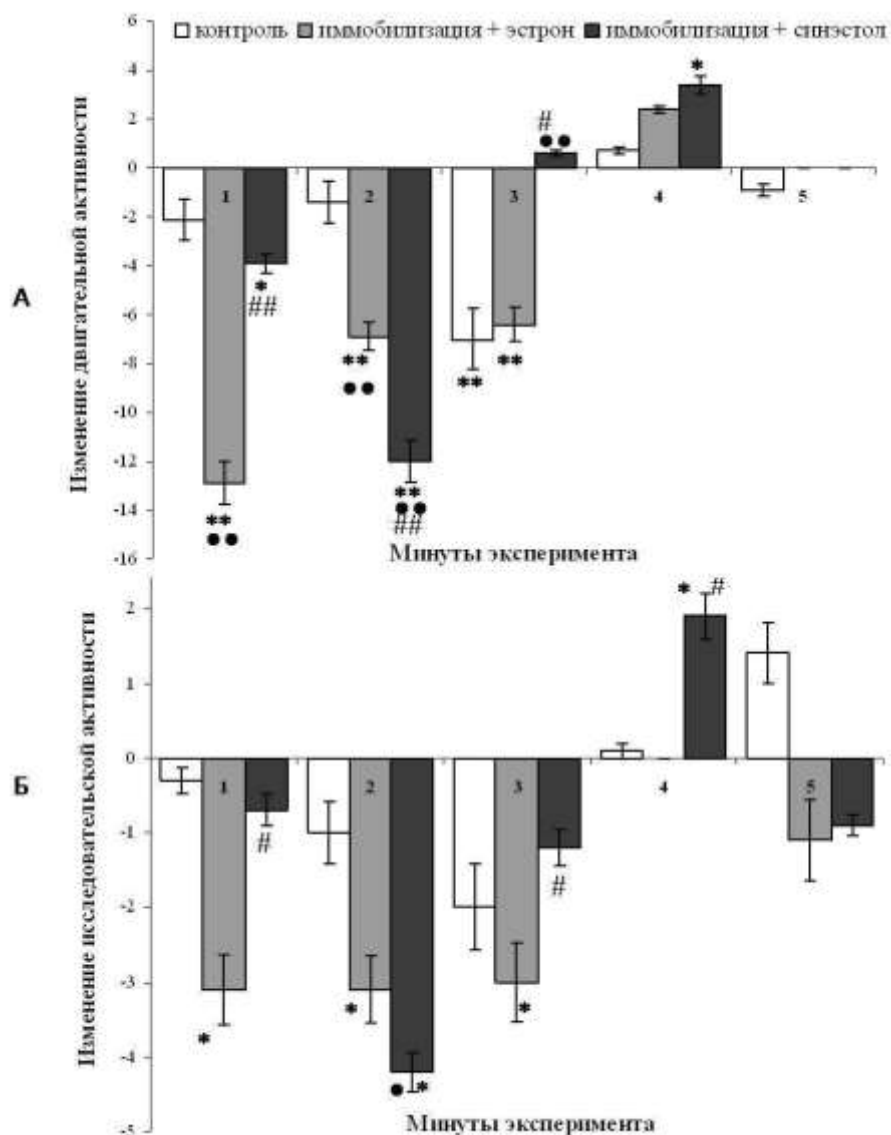


Рис. 2. Характер изменения двигательной (А) и исследовательской (Б) активности исходно среднеактивных животных в результате применяемых воздействий.

Примечание: *, ** - различия статистически значимые при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении исходных и опытных показателей; •, •• - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении результатов иммобилизации с результатами фармакологических воздействий; #, ## - различия

статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении результатов влияния эстрогена и синэстрола на иммобилизованных крыс.

У животных, показавших в контроле высокий уровень активности, наблюдался иной характер реакции на стрессовые и комбинированные воздействия. Так, из рисунка 3 следует, что как естественный, так и синтетический женские половые гормоны, вызвали значительное угнетение двигательной и исследовательской активностей на 1-3 минутах тестирования. Однако выявлено некоторое корректирующее влияние половых гормонов стероидного и нестероидного происхождения на двигательную и исследовательскую активности к концу тестирования стрессированных животных в открытом поле. Учитывая, что на последних минутах тестирования исходная величина двигательной и исследовательской активности животных была достаточно низкая, то в общем, можно сделать вывод о том, что поведенческая активность стрессированных животных под действием женских половых гормонов сохраняется на низком уровне.

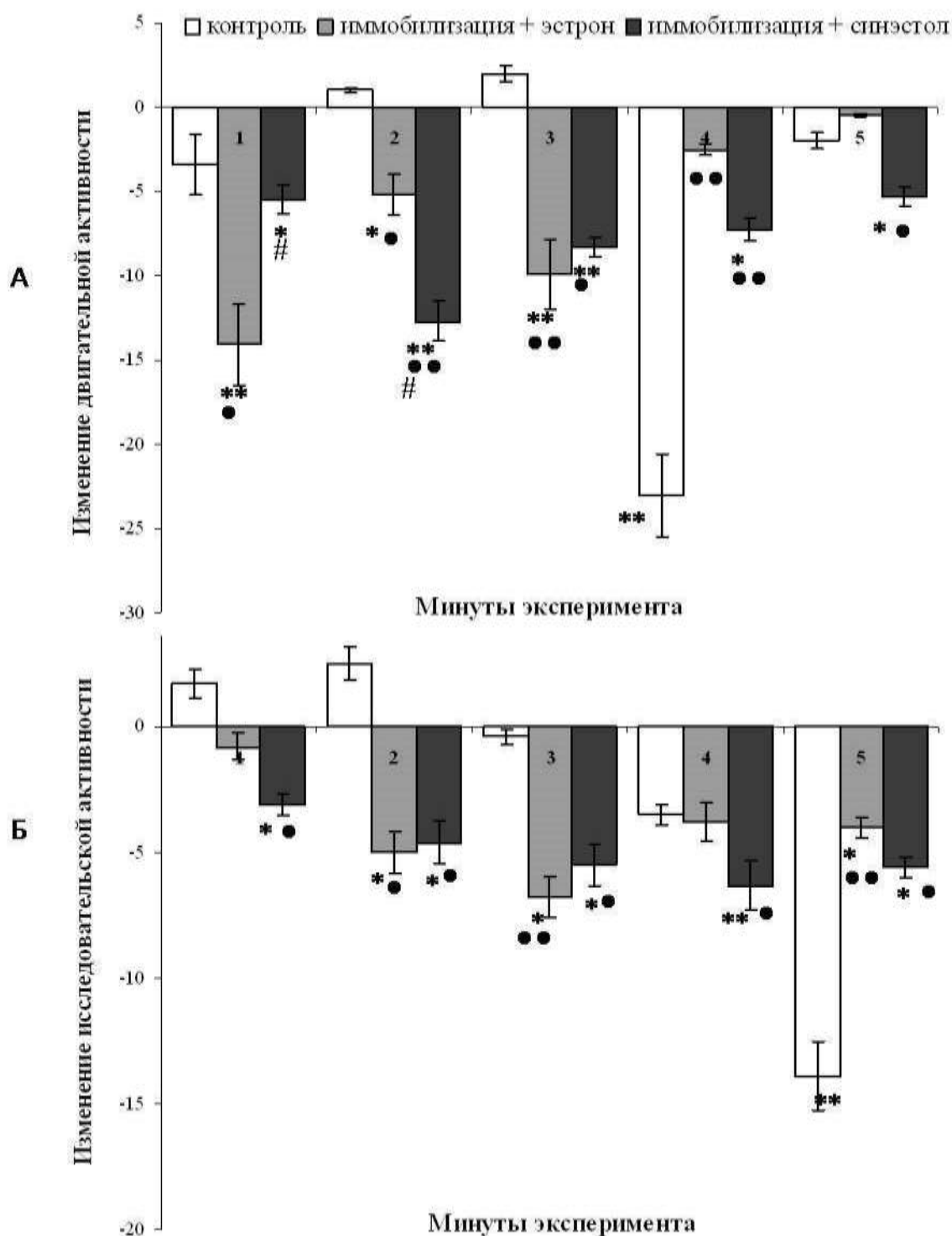


Рис. 3. Характер изменения двигательной (А) и исследовательской (Б) активности исходно высокоактивных животных в результате применяемых воздействий.

Примечание: *, ** - различия статистически значимые при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении исходных и опытных показателей; •, •• - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении результатов иммобилизации с результатами фармакологических воздействий; #, ## - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении результатов влияния эстрогена и синэстрола на иммобилизованных крыс.

Специфической общепризнанной поведенческой реакцией на стресс является груминг [6], изменения которого свидетельствуют о нейрогуморальные изменениях в организме.

Анализируя характер влияния женских половых гормонов различного происхождения на груминговую активность крыс с исходно разным уровнем активности, выявлено, что естественный женский стероид эстрон стимулирует груминг у низкоактивных крыс и подавляет у средне- и высокоактивных животных (рис. 4, А). Синэстрол, напротив, не повлиял на груминговое поведение стрессированных крыс. Данный факт указывает на анксиогенное влияние эстрогена на низкоактивных в контроле крыс и анксиолитическое – на средне- и высокоактивных стрессированных самцов белых крыс.

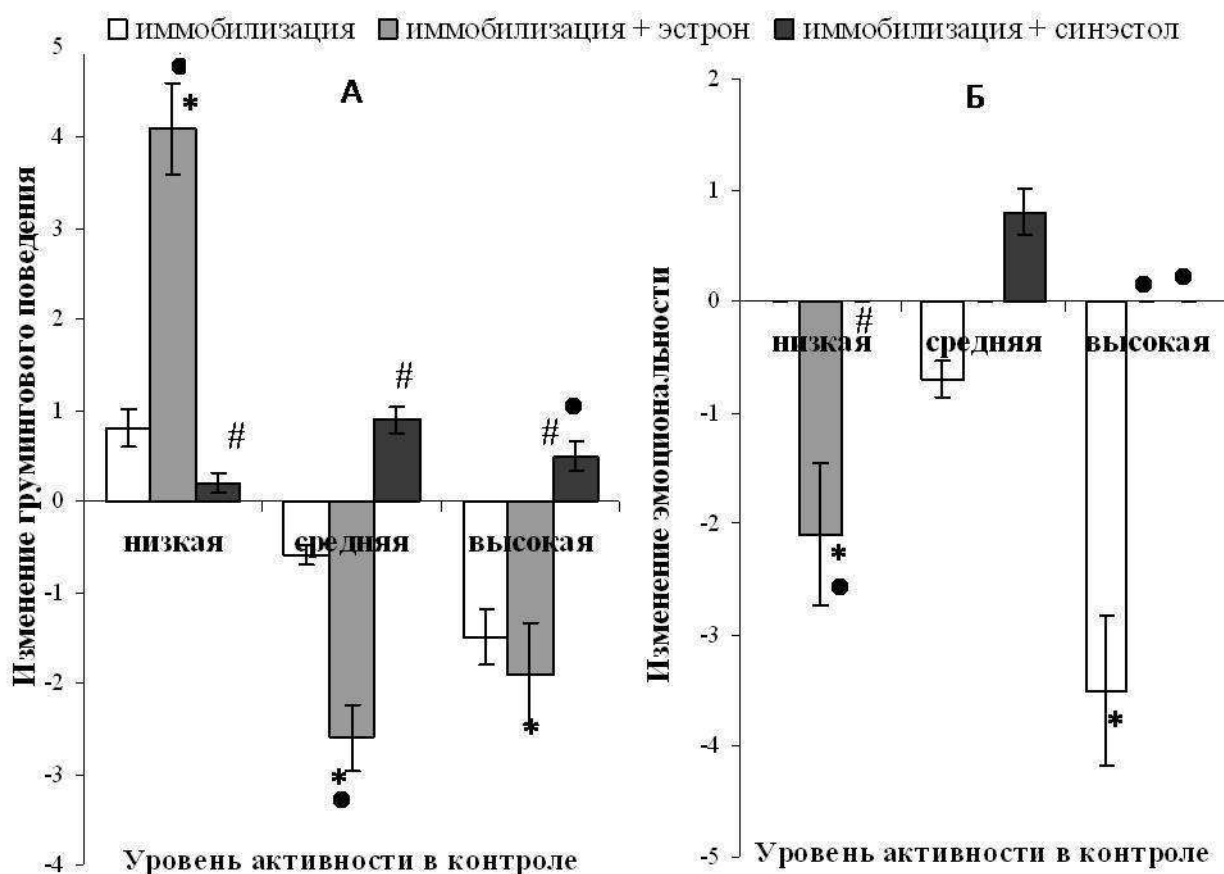


Рис. 4. Характер изменения грумингового поведения (А) и эмоциональности (Б) у животных в результате применяемых воздействий.

Примечание: *, ** - различия статистически значимые при (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении исходных и опытных показателей; •, •• - различия статистически значимы при (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении результатов иммобилизации с результатами фармакологических воздействий; #, ## - различия статистически значимы при (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении результатов влияния эстрогена и синэстрола на иммобилизованных крыс.

Потенциальная значимость интенсивности дефекации при анализе поведения обсуждалась во многих работах [1]. Дефекации обычно принято считать одной из форм т.н. «неспецифического поведения» [6], регистрация которого, наряду с другими показателями, в ряде случаев может быть весьма информативной. Так, известно, что при стрессе и тревожности нарушается нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и повышается интенсивность дефекации, позволяя, таким образом, судить о силе эмоционального стресса как по суммарной продолжительности и частоте актов дефекации, так и непосредственно по количеству болюсов [8]. Указанные способы регистрации представляются наиболее удобными и целесообразными.

Относительно изменений эмоциональности обнаружено, что у высокоактивных крыс синэстрол и эстрон предотвратили угнетение эмоциональности, что проявилось на фоне действия иммобилизации (см. рис. 4, Б). Однако, у крыс с низким уровнем активности эстрон вызвал уменьшение количества фекальных болюсов, что свидетельствует о снижении эмоциональности у стрессированных крыс данной подгруппы.

В ходе эксперимента ежедневно проводилось взвешивание животных всех экспериментальных подгрупп с целью выявления влияния женских половых гормонов различной природы на метаболический статус стрессированных животных. Параллельно проводилось взвешивание подгруппы животных (n=10), не отличающихся от тех крыс, из которых были сформированы экспериментальные подгруппы по физиологическим параметрам и условиям содержания. Показатели массы этих самцов служили контролем по отношению к трем экспериментальным подгруппам. Установлено, что в контрольных условиях произошло незначительное повышение массы животных, что является естественным при нормальном обмене веществ (рис. 5).

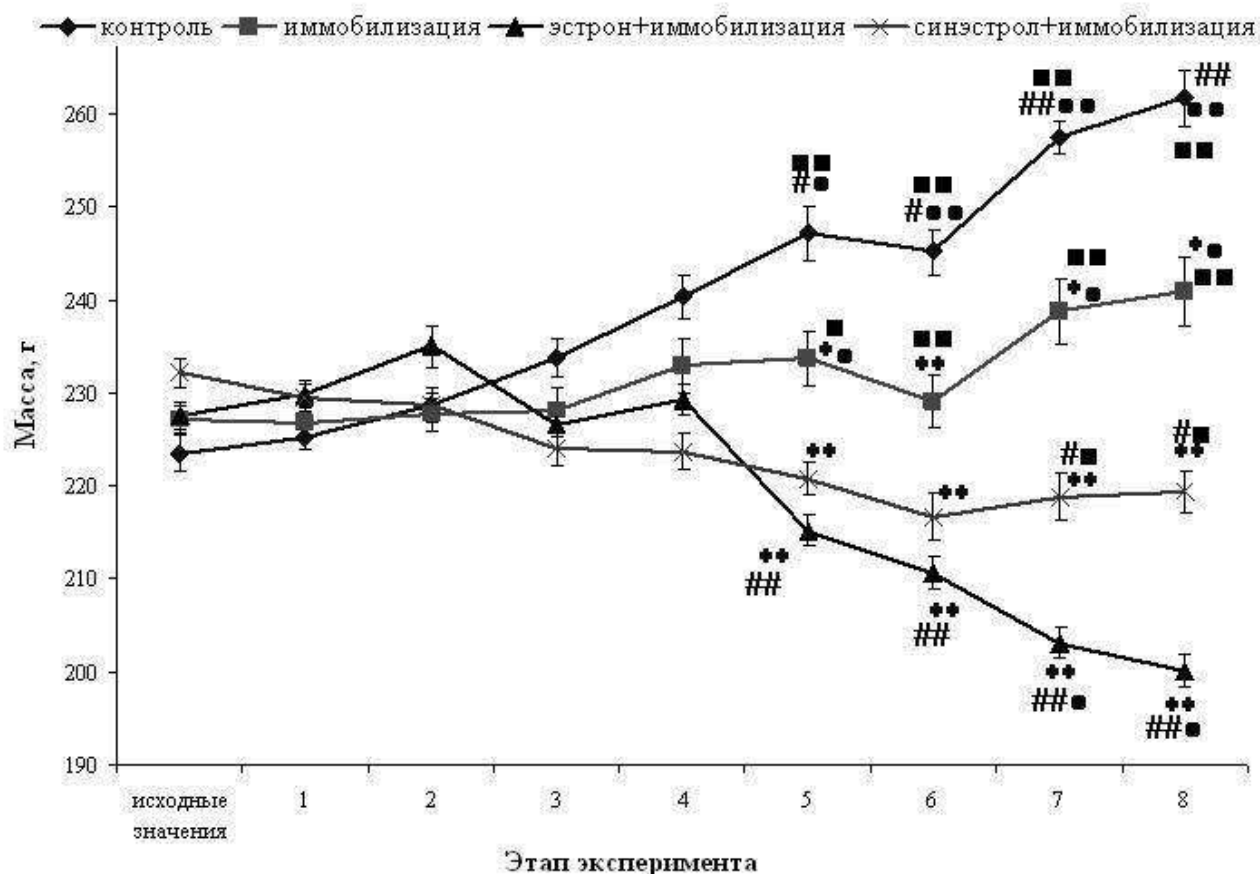


Рис. 5. Характер изменения веса лабораторных животных в экспериментальных подгруппах в ходе выполнения исследования.

Примечание: *, ** - различия статистически значимые при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении масс животных с контрольной подгруппой (без различных воздействий); #, ## - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении масс животных с подгруппой крыс, находящихся под действием иммобилизационного стресса; ■, ■■ - различия статистически значимые при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении масс животных с подгруппой крыс, находящихся под комбинированным воздействием иммобилизационного стресса и эстрогена; ●, ●● - различия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении масс животных с подгруппой крыс, находящихся под комбинированным воздействием иммобилизационного стресса и синэстрола.

Как видно из представленного графика, различия в приросте веса у подгрупп экспериментальных животных становятся очевидными уже на пятом дне исследований. В условиях иммобилизационного стресса, по сравнению с контролем, произошли значительные изменения веса животных (разница между приростом масс крыс в контроле меньше таковой при иммобилизации почти в 3 раза), что, видимо, связано с самопроизвольной выработкой кортизола в условиях хронического стресса.

Резкое снижение веса тела крыс, получавших синэстрол в сочетании со стрессом, может быть связано с тем, что данный фармакологический агент обладает сродством к андрогенным рецепторам. Однако, степень этого

родства значительно меньше, чем у женского полового гормона стероидного происхождения. Таким образом, эффекты активации андрогенных рецепторов в случае с синестролом являются неполными.

Исследования, проведенные в разных странах, постоянно показывают связь между стрессом и уровнем эстрогена. Проведенные исследования показали, что эстрон в сочетании со стрессовым воздействием приводит к значительному снижению массы животных. Аналогичные тенденции наблюдались и при одновременном воздействии синестрола и иммобилизации. Обращает на себя внимание тот факт, что в случае использования природного женского полового гормона стероидного происхождения степень снижения массы животных была более выражена (см. рис. 5).

Таким образом, очевидно, что влияние женских половых гормонов различного происхождения на стресс-ответ экспериментальных животных значительно отличается и зависит не только от природы самого гормона, но и от индивидуально-типологических особенностей самих животных.

Перспективы дальнейших исследований в данной области заключаются в изучении особенностей влияния различных гормональных систем на психоэмоциональное состояние животного организма в условиях действия стресса различной этиологии с учетом его индивидуально-типологических особенностей, что даст возможность для более эффективного использования ряда гормональных препаратов.

Выводы

1. Установлено, что поминутная динамика ряда поведенческих характеристик у крыс в открытом поле, отличающихся исходным уровнем активности, разная. Исходя из того, что животные с момента рождения содержались в одинаковых условиях, получали одинаковую пищу, можно сделать вывод о том, что уровень выраженности поведенческой активности является генетически детерминированным.

2. Чувствительность крыс к действию стресса зависит от исходного уровня активности: чем выше активность животных, тем большую чувствительность к действию стресса они демонстрируют.

3. Направленность изменений показателей поведения у стрессированных животных с разным уровнем активности в результате воздействия естественного женского полового гормона стероидного происхождения совпадает: эстрон вызывает угнетение двигательной и исследовательской активности у всех подгрупп крыс.

4. Характер влияния синтетического женского полового гормона нестероидного происхождения на поведенческие характеристики иммобилизованных крыс зависит от исходного уровня активности животных: по отношению к низкоактивным (в течение всего времени тестирования) и среднеактивным (на первых минутах тестирования) у стрессированных крыс

синэстрол выступает как стресс-лимитирующий фактор, а у самцов с исходно высоким уровнем активности направленность влияния синэстрола совпадает с таковой при действии эстрогена.

Список литературы

1. Августинович Д.Ф. Модель тревожной депрессии: персистентность патологии поведения / Д.Ф. Августинович, И.Л. Коваленко, Н.Н. Кудрявцева // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, №10. – С. 1235-1245.
2. Бабичев В. Н. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему / В.Н. Бабичев // Вестник РАМН. – 2006. – №6. – С. 45-54.
3. Волошин В. М. Типология хронического постстрессового расстройства / В.М. Волошин // Журн. невролог. и психиатр. – 2004. – №1. – С. 17-23.
4. Груббер К. Выработка эстрогенов и их эффекты / К. Груббер, В. Чуггуэль, И. Хюбер // Междунар. мед. журн. – 2000. – Вып. 346, №5. – С. 546-553.
5. Джафаров М. Х., Зайцев С. Ю., Максимов В. И. Стероиды: строение, получение, свойства и биологическое значение, применение в медицине и ветеринарии: Учебное пособие / Под ред. проф. В.И. Максимова. – СПб.: Лань, 2010. – 288 с.
6. Жуков Д. А. Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации / Д.А. Жуков. – СПб., 1997. – 176 с.
7. Калуев А. В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза / А.В. Калуев // Нейронауки. 2006. – № 01(3). – С.34-48 с.
8. Кокаева Ф. Ф. Поведенческий мониторинг: концепция и методы / Ф.Ф. Кокаева. – М.: Витас-К, 2005. – 72 с.
9. Сапронов Н. С. Взаимодействие нервных и гормональных факторов в реализации высших функций мозга / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова, О.О. Масолова // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8, №1. – С. 12-20.
10. Шаляпина В.Г., Вершинина Е.А., Ракицкая В.В., Рыпсова Л.Ю., Семенова О.Г. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вистар в водно-иммерсионной модели депрессии // Журн.ВНД. – 2006. – Т. 56, № 4. – С. 543-547.

Spisok literatury

1. Avgustinovich D.F. Model' trevozhnoj depressii: persistentnost' patologii povedeniya / D.F. Avgustinovich, I.L. Kovalenko, N.N. Kudryavceva // Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. – 2004. – Т. 90, №10. – С. 1235-1245.

2. Babichev V. N. Vliyanie e'strogenov na central'nyuyu nervnyuyu sistemu / V.N. Babichev // Vestnik RAMN. – 2006. – №6. – S. 45-54.
3. Voloshin V. M. Tipologiya xronicheskogo poststressovogo rasstrojstva / V.M. Voloshin // Zhurn.nevrolog.i psixiatr. – 2004. – №1. – S. 17-23.
4. Grubber K. Vyrabotka e'strogenov i ix e'ffekty / K. Grubber, V. Chuggue'l', I. Xyuber // Mezhdunar. med. zhurn. – 2000. – Vyp. 346, №5. – S. 546-553.
5. Dzhaifarov M. X., Zajcev S. Yu., Maksimov V. I. Steroidy: stroenie, poluchenie, svoystva i biologicheskoe znachenie, primenenie v medicine i veterinarii: Uchebnoe posobie / Pod red. prof. V.I. Maksimova. – SPb.: Lan', 2010. – 288 s.
6. Zhukov D. A. Psixogenetika stressa. Povedencheskie i e'ndokrinnye korrelyaty geneticheskix determinant stress-reaktivnosti pri nekontroliruemoj situacii / D.A. Zhukov. – SPb., 1997. – 176 s.
7. Kaluev A. V. Principy e'ksperimental'nogo modelirovaniya trevozhno-depressivnogo patogeneza/A.V. Kaluev// Neironauki. 2006. –№ 01(3). – S.34-48 s.
8. Kokaeva F. F. Povedencheskij monitoring: koncepciya i metody / F.F. Kokaeva. – M.: Vitas-K, 2005. – 72 s.
9. Sapronov N. S. Vzaimodejstvie nervnyx i gormonal'nyx faktorov v realizacii vysshix funkcij mozga / N.S. Sapronov, Yu.O. Fedotova, O.O. Masolova // Medicinskij akademicheskij zhurnal. – 2008. – T.8, №1. – S. 12-20.
10. Shalyapina V.G., Vershinina E.A., Rakickaya V.V., Rypsova L.Yu., Semenova O.G. Izmenenie prisposobitel'nogo povedeniya aktivnyx i passivnyx kryx vistar v vodno-immersionnoj modeli depressii // Zhurn.VND. – 2006. – T. 56, № 4. – S. 543-547.