

Вплив ритмічного охолодження на деякі етологічні та біохімічні показники щурів з експериментальною депресією

UDC 615.832.9:616.89-008.454.092.9:577.1

V.V. LOMAKO^{1*}, L.M. SAMOKHINA²

Effect of Rhythmic Cooling on Some Ethological and Biochemical Indices in Rats with Experimental Depression

Вивчали дію ритмічних холодових впливів (РХВ) на структуру поведінки та активність системи протеїназа-інгібітор протеїназ у щурів з моделлю ендогенної депресії (ЕД). У щурів з ЕД РХВ сприяють нормалізації артеріального тиску, частковому відновленню структури поведінки і формуванню елементів пошукової активності, що, ймовірно, відбувається за рахунок активації неспецифічних захисних реакцій організму, відновлення порушеної ритми функціонування ЦНС. При ендогенній депресії і РХВ відбувається значна активація реакцій обмеженого протеолізу, а використання РХВ у щурів з ЕД сприяє відновленню зсуву балансу в системі протеїназа-інгібітор протеїназ, можливо переводячи її на інший рівень функціонування.

Ключові слова: ритмічні холодові впливи, депресія, поведінка, протеїнази, α -1-інгібітор протеїназ, α -2-макроглобулін, щури.

Изучено влияние ритмических холодовых воздействий (РХВ) на структуру поведения и активность системы протеиназа-ингибитор протеиназ у крыс с моделью эндогенной депрессии (ЭД). У крыс с ЭД РХВ приводят к нормализации артериального давления, частичному восстановлению структуры поведения и формированию элементов поисковой активности, что, вероятно, происходит за счет активации неспецифических защитных реакций организма, восстановления нарушенной ритмики функциональной активности ЦНС. При эндогенной депрессии и РХВ наблюдается значительная активация реакций ограниченного протеолиза, а проведение РХВ крысам с ЭД способствует восстановлению сдвига баланса в системе протеиназа-ингибитор протеиназ, возможно, переводя ее на новый уровень функционирования.

Ключевые слова: ритмические холодовые воздействия, депрессия, поведение, протеиназы, α -1-ингибитор протеиназ, α -2-макроглобулин, крысы.

There were investigated the action of rhythmic cold effects (RCE) on behavioral structure and activity of proteinase inhibitor of proteinases system in rats with the model of endogenous depression (ED). Rhythmic cold effects on rats with ED contribute to the normalization of arterial pressure, partial restoration of behavioral structure and formation of searching activity elements that obviously occurs due to activation of non-specific protective organism reactions, restoration of disordered rhythm of CNS functional activity. During endogenous depression and RCE there is observed a significant activation of reactions of limited proteolysis and carrying-out of RCE in rats with ED contributes to the restoration of balance shift in proteinase proteinase-inhibitor system, probably transferring it to a new level of functioning.

Key words: rhythmic cold effects, depression, behavior, proteinase, α -1-inhibitor of proteinases, α -2-macroglobulin, rats.

За даними ВОЗ, майже 24% осіб, які звертаються за медичною допомогою, страждають на психічні захворювання, більшу частину яких складають депресивні і тривожні розлади, що супроводжуються різними соматичними порушеннями. Причинами депресії є стресові ситуації, хронічні захворювання, спадковість, соціальні джерела і навіть історико-культурне коріння. Найбільш поширена точка зору: депресія – емоційний дистрес, на який впливають всі приведені вище чинники. Постійно робляться спроби розробити нові, більш прості, надійні, ефективні, недорогі і фізіологічні немедикаментозні методи як терапії депресій, так і зниження їх резистентності до фармпрепаратів.

According to the WHO data about 24% of persons appealing to medical assistance suffer from psychological diseases, the major part of those are depressive and anxious disorders accompanied with different somatic impairments. The causes of depressions are stress situations, chronic diseases, heredity, social sources and even historical and cultural origins. The most spread point of view denotes the depression as emotion distress, affected by all the mentioned above parameters. There are constant attempts to design new, more simple, reliable, effective, inexpensive and physiological non-medicinal methods both for therapies of depressions and to reduce their resistance to pharmacological preparations.

¹Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, м. Харків

²ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України", м. Харків

* Автор, якому потрібно надсилати кореспонденцію: вул. Переяславська, 23, г. Харків, Україна 61015; тел.: (+38 057) 372-74-35, факс: (+38 057) 373-30-84, електронна пошта: victorial2003@list.ru

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

²Institute of therapy named L.T. Malaya of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.:+380 57 372 7435, fax: +380 57 373 3084, e-mail: victorial2003@list.ru

Системоутворюючі ендogenous ритми (дихальний, серцевий і ритми біоелектричної активності мозку) мають властивість гомеостатичної регуляції і відіграють роль чинників, які стабілізують функціонування організму. У процесі взаємодії різних зовнішніх подразників коливально-хвильової природи з внутрішніми біоритмами при певних співвідношеннях фазово-частотних характеристик виникають явища синхронізації і резонансу, коли при дії періодичних сигналів характеристичної частоти на збудливу систему порівняно малій амплітуді вхідного сигналу відповідає непропорційно велика амплітуда вихідного сигналу. При критичній інтенсивності такі резонансні взаємодії можуть порушувати стійкість початкового рівня і переводити біологічну систему в новий фізіологічний стан з відповідною трансформацією її метаболізму. Було показано, що ритмічні холодові впливи (РХВ) при емоційному стресі сприяють підвищенню стійкості організму до негативних факторів, відновленню порушеної ритміки функціонування нервової і серцево-судинної систем, підвищенню проникності гематоенцефалічного бар'єру для біологічно активних речовин [10, 11]. Переривчасті ритмічні подразнення активізують неспецифічні механізми адаптації ЦНС. При підборі зовнішніх періодичних дій, скорельованих з внутрішніми ритмами організму, або нав'язуванні йому штучних резонансних ритмів можна одержувати керовані поведінкові і фізіологічні реакції, істотно впливати на метаболізм [12].

У зв'язку з цим застосування РХВ з частотою, близькою до ендogenous ритмів організму, для активації механізмів саногенезу, неспецифічних захисних реакцій організму, корекції порушень, викликаних патологією, доцільне. Достовірну інформацію про рівень емоційних і вегетативних порушень у тварин можна одержати в етологічному експерименті [3]. Важливу роль в забезпеченні неспецифічної відповідної реакції і формуванні адаптивної відповіді організму на дію зовнішніх факторів і подразників відіграє система протеїназа – інгібітор протеїназ [5].

Мета роботи – вивчення дії РХВ на структуру поведінки та активність системи протеїназа-інгібітор протеїназ у щурів з експериментальною ендogenous депресією (ЕД).

Матеріали і методи

Експерименти проводили на 6–7-місячних щурах-самцях відповідно до “Загальних принципів роботи на тваринах”, схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, 2007) і узгоджених з положеннями “Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей” (Страсбург,

System-forming endogenous rhythms (respiratory, cardiac and the rhythms of bioelectrical activity of brain) have the properties of homeostatic regulation and play the role of the parameters, stabilizing an organism functioning. During the interaction of different environmental excitators of oscillating-wave origin with inner biorhythms at the certain ratio of phase-frequency characteristics the phenomena of synchronization and resonance appear, when under the effect of periodic signals of characteristic frequency on excitation system the quite a low amplitude of incoming signal results in non-proportionally high amplitude of outgoing one. At critical intensity these resonance interactions may impair the stability of initial level and transfer the biological system into a new physiological state with corresponding transformation of its metabolism. It has been shown that rhythmic cold effects (RCE) at emotional stress contribute to the rise in the organism resistance to negative factors, recovery of the impaired rhythmic functioning of nervous and cardiovascular systems, rise in the permeability of blood brain barrier for biologically active substances [10, 11]. Discontinuous rhythmic excitations activate non-specific mechanisms of CNS adaptation. When selecting environmental periodic influences, correlated with inner rhythms of an organism, or imposing it artificial resonance rhythms one may obtain the controlled behavioral and physiological reactions and strongly affect the metabolism [12].

In this connection, the application of RCE with the frequency close to endogenous rhythms of an organism to activate the mechanisms of sanogenesis, non-specific protective reactions of an organism, corrections of impairments caused by the pathology, is expedient. A reliable information about the level of emotional and vegetative disorders in animals one may obtain in ethological experiment [3]. An important role in providing non-specific response and formation of adaptive one of an organism to the effect of environmental factors and excitators is played by the proteinase – inhibitor of proteinases system [5].

The research aim is to study the influence of RCE on behavioral structure and activity of the proteinase-inhibitor of proteinases system in rats with experimental endogenous depression (ED).

Materials and methods

Experiments were performed in 6–7-month-old male rats in the accordance with the General principles of experiments in animals, adopted by the 3rd National Congress on Bioethics (Kyiv, 2007) and coordinated with the statements of European Convention About the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Purposes (Strasbourg, 1985). The animals were kept in vivarium in standard cages with free access to water and food, natural light and temperature of 20–22°C. Prior to the experiment the

1985). Тварин утримували в віварії в стандартних клітках при вільному доступі до води та їжі, природній освітленості і температурі 20–22°C. До експерименту протягом 5 діб тварини адаптувалися до умов лабораторії. Щури були поділені на 4 експериментальні групи: 1 – контрольна група; 2 – щури з ЕД; 3 – РХВ у інтактних щурів; 4 – РХВ у щурів з ЕД.

Загальні РХВ здійснювали ненаркотизованим тваринам за допомогою охолоджуючого пристрою з програмним керуванням, створеного в ІПКіК НАН України, модифікованого для переривчастого подавання хладоагента (холодне повітря з температурою $5 \pm 1^\circ\text{C}$), з періодичністю 1 вплив за 10 с, однократно протягом 65 хв. Експериментальну ЕД у тварин досягали методом стресу “неуникання” в ізольованій камері [3, 7]. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали тонометром, накладаючи манжету на хвіст.

Етологічні дослідження проводили за допомогою тестування у “відкритому полі” [3], яке представляє собою квадратний майданчик 100×100 см, обмежений непрозорими 30-сантиметровими бортиками за периметром і рівномірно розкреслений на квадрати (10×10 см). Освітленість поля 100 Лк. Тестування проводили щоденно по 2 хв не пізніше 9-ї години ранку на протязі 7 днів. Виділяли такі елементарні поведінкові акти і стани: 1 – горизонтальна рухова активність (ГРА) – поступальне переміщення тварини в горизонтальній площині з урахуванням кількості перетнутих периферичних і центральних квадратів; 2 – вертикальна рухова активність (ВРА) – вертикальна стійка на задніх лапах з упором і без; 3 – тривалість грумінгу; 4 – стан спокою; 5 – кількість актів дефекації і уринації.

При вивченні активності системи протеїназа – інгібітор протеїназ у сироватці крові та 10%-х гомогенатах зразків тканин кори мозку, серця, легень, нирок, печінки високочутливим ферментним методом [15] визначали загальну активність протеїназ (ЗАП), активність нетрипсиноподібних протеїназ (НТПП), трипсинінгібіторну активність α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП) та активність інгібітора α -2-макроглобуліну (α -2-МГ). Принцип методу полягає у використанні як субстрату протеолітичної реакції імібілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрому), який попередньо був кон'югований із субстратним білком. Для визначення активності протеїназ, НТПП, α -1-ІП як субстрат використовували альбумін сироватки бика, активності α -2-МГ – протамінсульфат.

Для визначення ЗАП проводили протеолітичну реакцію розщеплення імібілізованого комплексу шляхом інкубації зразків в лунках полістиролових плашок при 37°C протягом 15 хв. Відмиванням видаляли продукти реакції і визначали оптичну

активність тварин адаптували до лабораторних умов протягом 5 днів. Тварин поділили на 4 експериментальні групи: 1 – контроль; 2 – щури з ЕД; 3 – РХВ у інтактних щурів; 4 – РХВ у щурів з ЕД.

Загальні РХВ здійснювали ненаркотизованим тваринам за допомогою охолоджуючого пристрою з програмним керуванням, створеного в ІПКіК НАН України, модифікованого для переривчастого подавання хладоагента (холодне повітря з температурою $5 \pm 1^\circ\text{C}$) з однією дією на 10 секунд протягом 65 хв. Експериментальну ЕД у тварин досягали методом “неуникання” в ізольованій камері [3, 7]. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали тонометром, накладаючи манжету на хвіст.

Етологічні дослідження проводили за допомогою тестування у “відкритому полі” [3], яке представляє собою квадратний майданчик 100×100 см, обмежений непрозорими 30-сантиметровими бортиками за периметром і рівномірно розкреслений на квадрати (10×10 см). Освітленість поля 100 Лк. Тестування проводили щоденно по 2 хв не пізніше 9.00 а.м. протягом 7 днів. Виділяли такі елементарні поведінкові акти і стани: 1 – горизонтальна рухова активність (HMA), *i. e.* forward movement of an animal in horizontal plane with calculation of the number of crossed peripheral and central squares; 2 – вертикальна рухова активність (VMA), *i. e.* upright hindfeet posture with and without support; 3 – duration of grooming; 4 – quiescent state; 5 – number of defecation and urination acts.

При вивченні активності системи протеїназа – інгібітор протеїназ у сироватці крові та 10%-х гомогенатах зразків тканин кори мозку, серця, легень, нирок, печінки високочутливим ферментним методом [15] визначали загальну активність протеїназ (GPA), активність нетрипсиноподібних протеїназ (NTLP), трипсинінгібіторну активність α -1-інгібітора протеїназ (α -1-IP) та активність інгібітора α -2-макроглобуліну (α -2-MG). Принцип методу полягає у використанні як субстрату протеолітичної реакції імібілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрому), який попередньо був кон'югований із субстратним білком. Для визначення активності протеїназ, NTLP, α -1-IP бичачого сироваткового альбуміну використовували як субстрат, а протамінсульфат – субстратом для α -2-MG.

Для визначення GPA протеолітичну реакцію розщеплення імібілізованого комплексу проводили шляхом інкубації зразків в лунках полістиролових плашок при 37°C протягом 15 хв. Відмиванням видаляли продукти реакції і визначали оптичну

активність тварин адаптували до лабораторних умов протягом 5 днів. Тварин поділили на 4 експериментальні групи: 1 – контроль; 2 – щури з ЕД; 3 – РХВ у інтактних щурів; 4 – РХВ у щурів з ЕД. Загальні РХВ здійснювали ненаркотизованим тваринам за допомогою охолоджуючого пристрою з програмним керуванням, створеного в ІПКіК НАН України, модифікованого для переривчастого подавання хладоагента (холодне повітря з температурою $5 \pm 1^\circ\text{C}$) з однією дією на 10 секунд протягом 65 хв. Експериментальну ЕД у тварин досягали методом “неуникання” в ізольованій камері [3, 7]. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали тонометром, накладаючи манжету на хвіст. Етологічні дослідження проводили за допомогою тестування у “відкритому полі” [3], яке представляє собою квадратний майданчик 100×100 см, обмежений непрозорими 30-сантиметровими бортиками за периметром і рівномірно розкреслений на квадрати (10×10 см). Освітленість поля 100 Лк. Тестування проводили щоденно по 2 хв не пізніше 9.00 а.м. протягом 7 днів. Виділяли такі елементарні поведінкові акти і стани: 1 – горизонтальна рухова активність (HMA), *i. e.* forward movement of an animal in horizontal plane with calculation of the number of crossed peripheral and central squares; 2 – вертикальна рухова активність (VMA), *i. e.* upright hindfeet posture with and without support; 3 – duration of grooming; 4 – quiescent state; 5 – number of defecation and urination acts. When investigating the activity of the proteinase – inhibitor of proteinases system in blood serum and 10% homogenates of the tissue samples of brain cortex, heart, lungs, kidneys, liver with highly sensitive enzyme method [15] there was examined general proteinase activity (GPA), activity of non-trypsin-like proteinases (NTLP), trypsin-inhibiting activity of α -1-inhibitor of proteinases (α -1-IP) and the activity of inhibitor of α -2-macroglobulin (α -2-MG). The principle of the method consists in the use as the proteolytic reaction substrate of marker enzyme (horse radish peroxidase) immobilized on polystyrol surface and preliminarily conjugated with substrate protein. To examine the activity of proteinases, NTLP, α -1-IP bovine serum albumin was used as the substrate, and protamine sulfate was the substrate for α -2-MG. To examine GPA the proteolytic reaction was performed for fission of immobilized complex by means of incubation of the samples in the wells of polystyrol plates at 37°C for 15 min. The product of reaction was removed with washing-out and optical density of the marker enzyme was examined with immune enzyme photometer analyzer Humareader (Human, Germany). To study NTLP activity prior to proteolytic reaction the suppression of such enzymes as trypsin, plasmin, serum kallikrein as well as tonin (possesses both trypsin- and chymotrypsin-like activities) was done by adding 1:1 v/v soy inhibitor of trypsin in concentration of 0.01 $\mu\text{g/ml}$ and following incubation for 5 min at 37°C.

щільність маркерного ферменту на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Numareader ("Human", Німеччина).

Для визначення НТПП перед протеолітичною реакцією проводили окремо пригнічення таких ферментів, як трипсин, плазмін, сироватковий калікреїн, а також тонін (має і трипсин-, і хімотрипсинподібну активність) доданням 1:1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину в концентрації 0,01 мкг/мл і інкубували 5 хв при 37°C.

Для оцінки активності α -1-ІП перед протеолітичною реакцією утворювали комплекс протеїназа – інгібітор протеїназ доданням 1:1 за об'ємом до дослідних зразків розчину трипсину 8 мкг/мл, інкубували 15 хв.

Для визначення активності α -2-МГ після проведення реакції утворення комплексу протеїназа – інгібітор протеїназ до реакційної суміші додавали 1:1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину в концентрації 150 мкг/мл і інкубували 5 хв при 37°C для зв'язування вільних протеїназ. Рівень α -2-МГ розраховували за залишковою активністю трипсину, пов'язаного з α -2-МГ. Контролем був розчин трипсину в концентрації від 0,005 до 8 мкг/мл.

Активність зазначених показників після протеолітичної реакції оцінювали за залишковою активністю маркерного ферменту, розраховували в мікроеквівалентах (мкЕкв) задіяних хімічних зв'язків за хвилину (1 мкЕкв відповідає активності 1 мкг/л трипсину за 1 хв) [4].

В експериментах використовували соєвий інгібітор трипсину виробництва "Reanal" (Угорщина), пероксидазу хрому фірми "ICN" (США), трипсин фірми "Spofa" (Чехія), альбумін сироватки бика, протамінсульфат, полістиролові плашки стріпові (Росія).

Тестування поведінкової активності і забір тканин проводили через 3–4 доби після експериментальних дій. Таким чином, реєстрували не гостру відповідь на вплив, а стійкі зміни поведінки і функцій гіпоталамо-адренкортикальної системи, які індукуються стресом.

Статистичну обробку проводили за методом Стьюдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Результати та їх обговорення

Після стресу "неуникання" у тварини розвивається патологічний симптомокомплекс, що називається "вивченою безпорадністю". Такий стан є патологією адаптивної поведінки і загальною моделлю ЕД людини. Показано, що у активних тварин різко зростає кількість реакцій "неуникання", а "уникання" – падає. Пасивні ж щури реагують однаково на стрес "уникання" і "неуникання" і таким чином, незалежно від умов стресу, реалі-

To estimate the activity of α -1-IP prior to proteolytic reaction there was formed the complex of proteinase – inhibitor of proteinases by adding 1:1 v/v 5 μ g/ml trypsin solution to the studied samples and following incubation for 15 min.

To investigate the activity of α -2-MG after the reaction of forming the complex of proteinase – inhibitor of proteinases to reactional mixture there was added 1:1 v/v trypsin soy inhibitor in the concentration of 150 μ g/ml and incubated for 5 min at 37°C to bind free proteinases. The level of α -2-MG was calculated by the residual activity of trypsin, bound with α -2-MG. The control was trypsin solution in the concentration from 0.005 to 8 μ g/ml.

The activity of the mentioned indices after proteolytic reaction was assessed on the residual activity of the marker enzyme, and calculated in microequivalents (μ Eq) of the involved chemical bonds per minute (1 μ Eq corresponds to the activity of 1 mg/l trypsin per 1 min) [4].

In the experiments we used soy inhibitor of trypsin (Reanal, Hungary), horse radish peroxidase (ICN, USA), trypsin (Spofa, Czechia), bovine serum albumin, protamine sulfate, polystyrene strip plates (Russia).

Testing of behavioural activity and collection of tissues were carried-out in 3–4 days after experiments. Thus there was recorded not acute response to the effect, but stable changes in behaviour and functions of pituitary-adrenocortical system, induced by the stress.

Statistical processing was done according to Student-Fisher's method using MS Excel software.

Results and discussion

After the stress of "not-avoiding" the animals suffer from pathological complex of symptoms, defined as "learned helplessness". This state is a pathology of adaptive behaviour and a common model of human ED. It has been shown that in active animals the number of reactions of "not avoidance" increases and that of "avoidance" reduces. Passive rats respond the stress of "avoidance" and "not avoidance" uniformly and thus independently of the stress conditions implement their behavioural strategy. The stress of "avoidance" does not alter the behavioural structure of active rats [7], so to achieve the effects similar by the manifestation we have studied only the rats with an active type of behaviour.

How an organism distinguishes stress and distress? Within the frames of a traditional approach this is not clear, since this is based on the notion that an organism is a passive object of stress actions. But humans and higher animals possess different behaviour and this is the reason to believe that in experimental conditions

зують свою поведінкову стратегію. Стрес “уникання” не змінює структуру поведінки активних щурів [7], тому для досягнення однакових за виразністю ефектів ми досліджували щурів тільки з активним типом поведінки.

Як організм відрізняє стрес від дистресу? У рамках традиційного підходу це не з'ясовано, оскільки він базується на уявленні, що організм є пасивним об'єктом стресових дій. Але людині і вищим тваринам властива різна поведінка, і це є підставою вважати, що в експериментальних умовах саме поведінка визначає ступінь стійкості організму. Певні успіхи психосоматичної медицини, яка досліджує взаємозв'язок психічних (поведінкових) і соматичних функцій, знайшли своє відображення в двох концепціях. На основі досліджень М.Е.Р. Seligman [21] і його школи висунута концепція “вивченої безпорадності” (*learned helplessness*), яку в експериментальних умовах викликають стресом “неуникання”. Прояв “вивченої безпорадності” (або відмови від пошуку) у формі поведінкової депресії є фактором ризику для організму, що провокує психосоматичні патології. Інша концепція сформована В. Аршавським і В. Ротенбергом, названа теорією пошукової активності [13], встановлює взаємозв'язок функціонального стану мозку і поведінкових реакцій з патофізіологічними і клінічними проявами.

Було показано [1], що пошукова активність і пасивність у щурів і кролів протилежно впливають на перебіг штучно викликаних патологій. На експериментальних моделях депресії (“вивчена безпорадність”) і посттравматичного стресового розладу (“стрес-рестрес”) у щурів було виявлено ряд молекулярних і нейроендокринних механізмів формування депресивних і тривожних розладів. Результати свідчать про важливу роль центральних механізмів регуляції функції гіпофізарно-адренотікальної системи як в патогенезі тривожно-депресивних патологій, так і в їх корекції із застосуванням немедикаментозного способу гіпоксичного прекодицювання [14].

У наших експериментах психотравмуюча дія призвела до формування у щурів депресивно-подібного стану: збільшилися показники тривожності, знизився рівень дослідницької діяльності. Для щурів з ЕД були характерні напружена нерухомість (завмирання), страх, вони забивалися у кут “відкритого поля” і не виходили звідти протягом всього часу тестування; значно підвищувався АТ (до $221,6 \pm 9,8$, при контролі – $100,8 \pm 6,6$ мм рт. ст.); грумінг або взагалі не спостерігався, або був коротким, характерним для стресу. Грумінг умовно розділяють на 2 типи: короткий – грумінг “стресу, тривоги” та тривалий – грумінг “комфорту” [9]. У інтактних щурів РХВ не змінювали АТ, але знижували рухову активність, тривалість грумінгу,

namely behaviour determines the level of organism resistance. Some successes of psychosomatic medicine investigating the relationship of psychic (behavioural) and somatic functions have found their reflection in two concepts. Basing on the studies of Seligman [21] and his school the concept of “learned helplessness” was proposed, which in experimental conditions is caused by “non-avoiding” stress. The manifestation of “learned helplessness” (or refusal of the search) in the form of behavioural depression is the risk factor for an organism, provoking psychosomatic pathologies. Other concept was formed by Arshavsky and Rotenberg and called as the theory of searching activity [13], establishes the relationship of brain functional state and behavioural reactions with pathophysiological and clinical manifestations.

It has been reported [1] that searching activity and passivity in rats and rabbits affect in an opposite way the proceeding of artificially caused pathologies. In experimental depression models (“learned helplessness”) and post-trauma stress disorder (“stress-restress”) in rats there were revealed some molecular and neuroendocrine mechanisms of formation of depression and anxiety impairments. The results testify to an important role of central mechanisms in regulation of pituitary-adrenocortical system functioning both in pathogenesis of anxio-depressive pathologies and in their correction using non-medicinal method of hypoxic preconditioning [14].

In our experiments a psycho-damaging effect resulted in the formation in rats of depression-like state: the indices of anxiety increased, the level of research activity decreased. The rats with ED were characterized by the tension immobility (“freezing”), the fear: they shrank into a corner of “open field” and did not come out during the whole testing period; AP significantly increased (up to 222.16 ± 9.8 while the control does 100.8 ± 6.6 mm mercury column); the grooming either was not observed at all, or was a short one, characteristic for stress. Grooming tentatively is divided into two types: the short one is the grooming of “stress, anxiety” and long one is the grooming of “comfort” [9]. In intact rats RCE did not change AP, but decreased a movement activity, grooming duration, reduced the number of crossed squares, VMA was not recorded.

After RCE on the background of ED the tendency to recovery and improvement of general state of animals was observed: they started to take food and water more readily, grooming was found, the posture was less tense. It should be noted that RCE at ED had a manifested hypotensive effect: AP normalized (102.0 ± 2.7 mm mercury column). There were revealed the elements of searching activity: behavioural structure of rats in “open field” test after RCE had a tendency to restoration, *i. e.* HMA, VMA and number of defecations and urinations, duration of quiescent period reached

зменшували кількість перетнутих квадратів, ВРА не реєструвалася.

Після РХВ на тлі ЕД спостерігали тенденцію до відновлення і поліпшення загального стану тварин: вони починали більш охоче приймати їжу і воду, виявлявся грумінг, поза ставала менш напруженою. Слід зазначити, що РХВ при ЕД мали виражений гіпотензивний ефект: АТ нормалізувався ($102,0 \pm 2,7$ мм рт. ст.). Виявлено елементи пошукової активності – структура поведінки щурів у тесті “відкрите поле” після РХВ мала тенденцію до відновлення: ГРА, ВРА і кількість актів дефекації і уринації, тривалість періоду спокою досягли показників контрольної групи, переважав грумінг “комфорту” [9] (табл. 1). Кращим проявом зменшення страху у тварин є дослідження ними центральних квадратів при тестуванні у “відкритому полі”. Отже, етологічний аналіз дозволяє зробити висновок, що РХВ у щурів з ЕД частково відновлює структуру поведінки, приводить до формування і прояву елементів пошукової активності, нормалізації АТ, нівелює тривогу і страх.

Встановлено, що у людини існує принципово той же механізм формування безпорадності, що й у тварин, і вона легко переноситься на інші ситуації. Суть поняття “вивченої безпорадності” [21] полягає в тому, що при постійних неконтрольованих індивідом невдачах у нього зникає бажання “боротися”, докладати зусилля до діяльності. Водночас людині властивий інстинкт подолання, однією з форм прояву якого є пошукова активність.

Концепція пошукової активності стала значним досягненням в методології адаптивного підходу. Пошукова активність – найважливіший психологічний механізм, який підвищує можливість виживання особин, що її проявляють. У тварин пошук виявляється в “дослідницькій” активності, агресії і втечі, а відмова від нього – в завмиранні зі всіма ознаками страху. Завдяки пошуковій активності зростає стійкість організму до впливу негативних факторів, тому наукове її обґрунтування значно змінює і доповнює теорію стресу Г. Сельє. Під впливом сильного зовнішнього стимулу після короткочасного періоду перебудови, адаптації настає стан підвищеної стійкості організму. Але через більш-менш тривалий час при продовженні зовнішньої дії цей період раптово і без жодних додаткових умов

Таблиця 1. Поведінкові показники щурів на етапах експерименту ($M \pm m, n=5$)
Table 1. Behaviour indices of rats during experiment ($M \pm m, n = 5$)

Поведінкові акти Behaviour acts	Контроль Control	Депресія Depression	РХВ RCE	Депресія + РХВ Depression + RCE
Горизонтальні рухи Horizontal movements	8 ± 2	$1 \pm 0^*$	5 ± 2	$8 \pm 0,5$
Вертикальні стійки з упором та без упором Vertical postures with/without support	$3,5 \pm 0,5$	0	0	$1 \pm 1^*$
Перетнуті квадрати Crossed squares	80 ± 5	$5 \pm 1^*$	$35 \pm 2^*$	$25 \pm 5^*$
Перетнуті центральні квадрати Crossed central squares	6 ± 2	0	$2 \pm 1^*$	$1 \pm 1^*$
Тривалість грумінга, с Grooming duration, sec	35 ± 5	$1 \pm 1^*$	15 ± 2	$20 \pm 2^*$
Період спокою, с Rest period, sec	95 ± 5	$5 \pm 2^*$	80 ± 5	$70 \pm 5^*$
Дефекація, уринація Defecation, urination	4 ± 1	$8 \pm 2^*$	4 ± 2	$5 \pm 1,5$

Примітка: * – відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

Notes: * – statistically significant differences comparing to the control group ($p < 0.01$).

the values of the control group, “comfort” grooming prevailed [9] (Table 1). The most pronounced manifestation of fear decrease in animals is the exploration by them of central squares when testing in “open field”. So, ethological analysis allows the conclusions that RCE partially restored the behavioural structure in the rats with ED, leads to the formation and manifestation of the elements of searching activity, AP normalization, eliminates anxiety and fear.

It has been established that a human being has principally the same mechanisms of helplessness formation as in animals and it is easily transferred to other situations. The essence of “learned helplessness” notion [21] consists in the fact that a person, experiencing permanent uncontrolled failures, loses the wish to “fight” and make attempts for activity. At the same time a human being has an instinct of overcoming, one of its manifestation is searching activity.

The concept of searching activity has become a significant achievement in the methodology of adaptation approach. Searching activity is the most important physiological mechanism, increasing the possible survivability of the individuals manifesting it. In the animals the search is manifested as “research” activity, aggression and avoiding and its rejecting is expressed in “freezing” with all the signs of fear. Due to searching activity the organism resistance to the effect of negative factors increases, so its scientific substantiation considerably changes and supplements the stress theory of Selye. Under the effect of strong environmental stimulus the short-term period of rearrangement

змінюється фазою виснаження, і опірність різко падає. Виникає ситуація, коли позитивна дія стресу, яка мобілізує ресурси організму, переходить в негативну.

У системній організації структури поведінки емоції визначають відношення суб'єктів до свого організму і факторів зовнішнього середовища. Емоції як суб'єктивні інформаційні еквіваленти фізіологічних процесів дозволяють живим істотам адекватно оцінювати їх внутрішні потреби і дію екзогенних факторів, тобто визначати їх корисність або шкідливість [18].

При аналізі причин, що забезпечують механізми саногенезу, необхідно враховувати роль психологічних і поведінкових чинників, основними з яких є формування і поява в структурі поведінки тимчасових станів пошукової активності і вивченої безпорадності. При цьому згідно з концепцією В. Аршавського і В. Ротенберга [13] сформований стан пошукової активності можна розцінювати як "фактор здоров'я" і, навпаки, стани відмови від пошуку або вивченої безпорадності слід віднести до психологічних і поведінкових "факторів ризику" [19, 22].

Показано, що емоції, які розповсюджуються в ЦНС в низхідному напрямі, порушують складні взаємодії функціональних систем гомеостатичного рівня. Емоційний стрес, при якому в лімбіко-ретикулярних структурах головного мозку формується "застійне збудження", пов'язане зі зміною хімічної чутливості складових його нейронів, руйнує цю взаємодію, а потім і механізм саморегуляції найбільш слабкої функціональної системи, що веде до різних порушень показників гомеостазу [18].

При вивченні активності протеолітичних ферментів та їх інгібіторів у щурів з ЕД спостерігали різке зростання ЗАП, активності НТПП (окрім сироватки крові) у всіх досліджуваних зразках тканин у порівнянні з контролем (табл. 2, 3) і істотне зниження активності α -1-ІП в печінці і нирках (табл. 4). Активність α -2-МГ зростала в усіх зразках тканин, окрім кори мозку, різко – в печінці, легенях, серці, нирках (табл. 5).

Після РХВ у інтактних щурів ЗАП і активність НТПП зростали порівняно з контролем в усіх вивчених зразках тканин, але порівняно з депресивним станом ЗАП була нижча в сироватці крові, вища – в серці і нирках, активність НТПП, навпаки, була вища в сироватці крові і нижча в усіх зразках

Таблиця 2. Загальна протеолітична активність у тканинах щурів, мкЕкв $\times 10^{-3}$ /хв ($M \pm m, n=5$)

Table 2. Total proteolytic activity in rat tissues, $\mu\text{Eq} \times 10^{-3}$ /min ($M \pm m, n = 5$)

Тканини Tissues	Контроль Control	Депресія Depression	РХВ RCE	Депресія + РХВ Depression + RCE
Сироватка крові Blood serum	0,088 \pm 0,011	9,133 \pm 3,1*	3,4 \pm 0,47#	0,12 \pm 0,013*
Кора мозку Cortex	0,145 \pm 0,023	3,75 \pm 0,95**	4,5 \pm 0,47#	0,787 \pm 0,101*
Гіпоталамус Hypothalamus	0,18 \pm 0,033	4,833 \pm 1,4*	4,32 \pm 0,25#	8,14 \pm 2,04#
Легені Lungs	0,128 \pm 0,013	6,716 \pm 1,783	4,97 \pm 0,4#	2,92 \pm 0,21*
Серце Heart	0,133 \pm 0,016	3,383 \pm 0,883*	6,3 \pm 0,1*	2,01 \pm 0,091*
Печінка Liver	0,115 \pm 0,02	8,35 \pm 1,51*	6,75 \pm 0,98*	1,89 \pm 0,09*
Нирки Kidneys	0,16 \pm 0,023	2,083 \pm 0,666*	6,1 \pm 0,6**	1,4 \pm 0,007*

Примітка: * – $p < 0,05$; # – $p < 0,001$ у порівнянні з контролем.

Notes: * – $p < 0.05$; # – $p < 0.001$, statistically significant differences comparing to the control group.

and adaptation is followed by the state of enhanced resistance of an organism. But in more or less longer time if the environmental effect is extended this period suddenly and with no additional conditions alters with the phase of exhaustion and the resistance sharply decreases. There is appeared the situation when positive effect of stress mobilizing the resources of an organism transforms to negative one.

In system organization of the behavioral structure the emotions determine the attitude of the individuals to their organisms and environmental factors. Emotions as subjective informational equivalents of physiological processes allow living beings to adequately assess their inner demands and effect of exogenic factors, *i. e.* to determine their benefit and harm [18].

When analyzing the causes providing the sanogenesis mechanisms it is necessary to take into account the role of psychological and behavioral parameters, the main among them are formation and manifestation in the behavioral structure of temporary state of searching activity and learned helplessness. Herewith, according to the concept of Rotenberg and Arshavsky [13] the formed state of searching activity can be considered as the "health factor" and *vice versa* the states of refusal of searching or learned helplessness should be referred to psychological and behavioral "risk factors" [19, 22].

It has been shown that the emotions spreading in CNS in descending direction, disturb the complicated interactions of functional systems of homeostatic level. Emotional stress during which the limbico-reticular brain structures get formed "stagnating excitation", related

Таблиця 3. Активність нетрипсиноподібних протеїназ у тканинах щурів, мкЕкв $\times 10^{-3}$ /хв ($M \pm m, n = 5$)

Table 3. Activity of non-trypsin-like proteinases in rat tissues, $\mu\text{Eq} \times 10^{-3}/\text{min}$ ($M \pm m, n = 5$)

Тканини Tissues	Контроль Control	Депресія Depression	PXB RCE	Депресія + PXB Depression + RCE
Сироватка крові Blood serum	0,075 \pm 0,011	1,0 \pm 0,35*	2,47 \pm 0,22#	0,075 \pm 0,009
Кора мозку Cortex	0,453 \pm 0,071	18,0 \pm 3,5*	2,33 \pm 0,28*	0,28 \pm 0,009*
Гіпоталамус Hypothalamus	0,733 \pm 0,131	12,216 \pm 2,36*	3,25 \pm 0,3#	2,75 \pm 0,2*
Легені Lungs	0,345 \pm 0,096	12,98 \pm 0,98*	4,02 \pm 0,58*	3,55 \pm 0,67*
Серце Heart	0,423 \pm 0,075	4,983 \pm 0,983*	2,88 \pm 0,3#	2,72 \pm 0,18*
Печінка Liver	0,215 \pm 0,06	12,53 \pm 2,2*	3,12 \pm 0,79*	5,05 \pm 0,98*
Нирки Kidneys	0,213 \pm 0,035	3,916 \pm 0,783*	2,56 \pm 0,4*	3,55 \pm 0,95*

Примітка: * – $p < 0,05$; # – $p < 0,001$ у порівнянні з контролем.

Notes: * – $p < 0.05$; # – $p < 0.001$, statistically significant differences comparing to control group.

тканин, окрім нирок. Порівняно з контролем активність α -1-ІП після РХВ не змінювалася, окрім гіпоталамуса (підвищена), але була достовірно вища порівняно з ЕД в легенях, серці, печінці та нирках. Активність α -2-МГ також значно зростала порівняно з контролем (в корі мозку не змінювалася), порівняно з депресивним станом була нижча, або не змінювалася (сироватка крові, кора мозку, гіпоталамус і печінка). Після РХВ у щурів з ЕД ЗАП була нижча (окрім гіпоталамуса і нирок), але залишалась високою порівняно з контролем. Активність вивчених інгібіторів протеїназ у щурів цієї групи змінювалась таким чином: активність α -1-ІП була на рівні контрольних значень, окрім гіпоталамуса (лишалась підвищеною), порівняно з групою ЕД – вища в легенях, печінці, нирках; активність α -2-МГ по відношенню до контрольного значення підвищувалася в усіх зразках тканин, окрім сироватки крові і кори мозку (не змінювалася). Порівняно з депресивним станом активність α -2-МГ відновлювалася до контрольних значень в сироватці крові, була

to the change in chemical sensitivity of components of its neurones, destroys the relationship and later the mechanism of self-regulation of the weakest functional system, leading to different impairments of homeostasis indices [18].

When investigating the activity of proteolytic enzymes and their inhibitors in the rats with ED there was observed a sharp rise in GPA, activity of NTLP (except blood serum) in all the studied tissue samples if compared with the control (Table 2, 3) and significant reduction of the activity of α -1-IP in liver and kidneys (Table 4). The activity of α -2-MG increased in all the tissue samples, except brain cortex, it did sharply in liver, lungs, heart, kidneys (Table 5).

After RCE in intact rats GPA and NTLP activity increased if compared with the control in all the studied tissue samples, but if compared

with depressive state the GPA was lower in blood serum and higher in heart and kidneys, *vice versa* the NTLP activity was higher in blood serum and lower in all the samples of tissues except kidneys. If compared with the control the activity of α -1-IP after RCE was not changed except hypothalamus (increased), but was

Таблиця 4. Активність α -1-інгібітора протеїназ у тканинах щурів, мкЕкв $\times 10^{-3}$ /хв ($M \pm m, n = 5$)

Table 4. Activity of α -1-inhibitor of proteinases in rat tissues, $\mu\text{Eq} \times 10^{-3}/\text{min}$ ($M \pm m, n = 5$)

Тканини Tissues	Контроль Control	Депресія Depression	PXB RCE	Депресія + PXB Depression + RCE
Сироватка крові Blood serum	529,3 \pm 3,0	501,2 \pm 25,6*	530,38 \pm 0,28	529,5 \pm 5,0
Кора мозку Cortex	523,4 \pm 5,1	502,5 \pm 24,68	523,7 \pm 1,9	523,5 \pm 4,5
Гіпоталамус Hypothalamus	458,18 \pm 23,0	508,08 \pm 14,76	522,08 \pm 5,25#	501,8 \pm 6,7*
Легені Lungs	523,5 \pm 7,5	468,26 \pm 35,26	528,7 \pm 0,47	524,2 \pm 2,8
Серце Heart	510,0 \pm 19,0	470,08 \pm 38,1	528,75 \pm 0,47	512,3 \pm 8,95
Печінка Liver	531,0 \pm 2,0	494,2 \pm 11,9*	527,32 \pm 1,02	529,1 \pm 3,8
Нирки Kidneys	531,0 \pm 1,0	499,75 \pm 18,51	528,48 \pm 0,72	532,4 \pm 0,98

Примітка: * – $p < 0,05$; # – $p < 0,001$ у порівнянні з контролем.

Notes: * – $p < 0.05$; # – $p < 0.001$, statistically significant differences comparing to control group.

Таблиця 5. Активність α -2-макроглобуліну у тканинах щурів, $\text{мкЕкв} \times 10^{-3}/\text{хв}$ ($M \pm m, n = 5$)

Table 5. Activity of α -2-macroglobuline in rat tissues, $\mu\text{Eq} \times 10^{-3}/\text{min}$ ($M \pm m, n = 5$)

Тканини Tissues	Контроль Control	Депресія Depression	PXB RCE	Депресія + PXB Depression + RCE
Сироватка крові Blood serum	1,62 \pm 0,3	22,83 \pm 4,5*	23,78 \pm 12,08*	1,5 \pm 0,1
Кора мозку Cortex	7,53 \pm 2,02	9,68 \pm 1,85	10,8 \pm 1,88	8,75 \pm 1,5
Гіпоталамус Hypothalamus	11,33 \pm 1,66	35,95 \pm 6,71*	60 \pm 34,16*	38,76 \pm 5,78*
Легені Lungs	5,32 \pm 1,17	136,76 \pm 27,33*	42,5 \pm 10,67*	48,7 \pm 9,6*
Серце Heart	8,8 \pm 1,27	132,93 \pm 47,68*	58,17 \pm 28,92*	64,7 \pm 9,57*
Печінка Liver	3,83 \pm 0,98	12,78 \pm 4,02*	19,5 \pm 6,65*	15,8 \pm 1,75*
Нирки Kidneys	8,25 \pm 1,63	112,36 \pm 21,5*	53,07 \pm 12,65*	73,9 \pm 10,98*

Примітка: * – відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

Notes: * – statistically significant differences comparing to the control group ($p < 0.01$).

нижча в легенях, серці, нирках, в решті тканин не змінювалась.

Для визначення збалансованості в функціонуванні системи протеїназа – інгібітор протеїназ розраховували протеолітичні коефіцієнти: ЗАП/ α -2-МГ і НТПП/ α -2-МГ (табл. 6). Порівняно з контролем відзначено високий рівень значень ЗАП/ α -2-МГ в

statistically and significantly higher if compared with ED group in lungs, heart, liver and kidneys. The activity of α -2-MG rised significantly comparing to the control (but was not changed in brain cortex); if compared with depression state it was lower or not changed (blood serum, brain cortex, hypothalamus and liver). After RCE in the rats with ED the GPA was lower (except hypothalamus and kidneys), but it remained high if compared with the control. The activity of the studied inhibitors of proteinases in the rats of this group was the following: the activity of α -1-IP was at the level of control values, except hypothalamus (remained increased); if comparing with ED group it was higher in lungs, liver, kidneys; the activity of α -2-MG was higher if comparing to the control values in all the tissue samples, except blood serum and brain cortex (unchanged). If compared with depression state the activity of α -2-MG restored up to the control values in blood serum and was lower in lungs, heart, kidneys, in the rest of tissues it was unchanged.

To examine the balance rate in the functioning of the proteinase – inhibitor of proteinases system the pro-

Таблиця 6. Протеолітичні коефіцієнти у тканинах щурів

Table 6. Proteolytic coefficients in rat tissues

Тканини Tissues	ЗАП/ α -2-МГ GPA/ α -2-MG				НТПП/ α -2-МГ NTLP/ α -2-MG			
	Контроль Control	Депресія Depression	PXB RCE	Депресія + PXB Depression + RCE	Контроль Control	Депресія Depression	PXB RCE	Депресія + PXB Depression + RCE
Сироватка крові Blood serum	0,054	0,4*	0,14*	0,08*	0,046	0,044	0,104*	0,05
Кора мозку Cortex	0,019	0,39*	0,45*	0,09*	0,06	1,86*	0,231*	0,032
Гіпоталамус Hypothalamus	0,016	0,134*	0,072*	0,21*	0,065	0,34*	0,054	0,071
Легені Lungs	0,024	0,049*	0,12*	0,06*	0,065	0,095	0,094	0,073
Серце Heart	0,015	0,025*	0,108*	0,031*	0,048	0,037	0,049	0,042
Печінка Liver	0,03	0,65*	0,346*	0,12*	0,056	0,98*	0,16*	0,32*
Нирки Kidneys	0,019	0,018	0,019	0,019	0,026	0,035	0,048*	0,05

Примітка: * – відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

Notes: * – statistically significant differences comparing to control group ($p < 0.01$).

усіх експериментальних групах і більшості досліджених зразків тканин (окрім нирок), що вказує на значну інтенсифікацію реакцій обмеженого протеолізу. Ритмічні холодові впливи у інтактних щурів порівняно з контрольною групою знижували ЗАП/ α -2-МГ в сироватці крові, гіпоталамусі, печінці та підвищували його в легенях і серці, а на тлі ЕД цей коефіцієнт був нижче в сироватці крові, печінці (на рівні контролю) та корі мозку, вище лише в гіпоталамусі.

Значення НТПП/ α -2-МГ більш виразно зростає порівняно з контролем в корі мозку, гіпоталамусі і печінці при ЕД; в сироватці крові, корі мозку, печінці і нирках – при РХВ і лише в печінці були вище при ЕД + РХВ. Порівняно з ЕД найвищий рівень НТПП/ α -2-МГ відзначено після РХВ, суттєвий – в сироватці крові, корі мозку, гіпоталамусі, високий в печінці; при РХВ на фоні ЕД – нижче (на контрольному рівні) в корі мозку, гіпоталамусі і печінці (в печінці залишається підвищеним порівняно з контролем).

Існуюча в нормі динамічна рівновага між протеолітичними ферментами та їх інгібіторами порушується при розвитку патологічних станів, старінні організму, впливі екстремальних і фізичних (зокрема холоду) чинників [6, 8, 16, 17, 20], що ми і спостерігали в наших експериментах. Ритмічні холодові впливи є сильним стимулюючим фактором для системи протеїназа – інгібітор протеїназ і у щурів з ЕД сприяють перебудові її функціонування в напрямку відновлення рівноваги між ферментами та їх інгібіторами, на що вказують значення ЗАП/ α -2-МГ. Виняток становлять органи та структури (зокрема гіпоталамус), які, можливо, зазнають максимального навантаження в процесі розвитку патології. Саме в гіпоталамусі відзначено суттєве зростання активності α -1-ІП під впливом РХВ, що свідчить про захищеність даного органу від надлишкової активності протеїназ. Коефіцієнт НТПП/ α -2-МГ взагалі відновлюється майже до контрольного рівня (окрім печінки), що може свідчити про синтез хімази опасистими клітинами печінки.

Очевидно, при ЕД недостатньо одного сеансу РХВ для повного відновлення як структури поведінки тварин, так і балансу в системі протеїназа – інгібітор протеїназ. Можливо, система переходить на інший, більш адекватний рівень функціонування. Підвищення ЗАП пов'язане зі зниженням рівня α -1-ІП (окрім гіпоталамуса), що свідчить про розщеплення білків, активацію реакцій обмеженого протеолізу, утворення активних форм ферментів і гормонів, тобто реалізацію генералізованої відповіді організму на вплив зовнішніх факторів [5]. Підвищена активність α -2-МГ у вивчених зразках тканини при ЕД після РХВ (окрім сироватки крові та кори мозку) вказує на стимулювання захисної реакції організму,

teolytic coefficients were calculated: GPA/ α -2-MG and NTLP/ α -2-MG (Table 6). If compared with the control there was found a high level of GPA/ α -2-MG values in all the experimental groups and the majority of the studied tissues (except kidneys), pointing to significant intensification of the reactions of restricted proteolysis. Rhythmic cold effects in intact rats if compared with the control group reduced GPA/ α -2-MG in blood serum, hypothalamus, liver and increased it in lungs and heart and on the background of ED this coefficient was lower in blood serum, liver (at the control level) and brain cortex, it was higher only in hypothalamus.

The increase in values of NTLP/ α -2-MG was more manifested if compared with the control in brain cortex, hypothalamus and liver in ED group; in blood serum, brain cortex, liver and kidneys in RCE group and only in liver they were higher in group ED + RCE. If compared with ED the highest level of NTLP/ α -2-MG was found after RCE, as significantly higher it was revealed in blood serum, brain cortex, hypothalamus, as high one was observed in liver; after RCE on the background of ED it was lower (at the control level) in brain cortex, hypothalamus and liver (in liver it remains increased comparing the control).

The existing in the norm dynamic balance between proteolytic enzymes and their inhibitors is impaired during the development of pathological states, organism ageing, effect of extreme and physical (in particular, cold) factors [6, 8, 16, 17, 20], that was observed in our experiments. Rhythmic cold effects are strong stimulating factors for the system of proteinase – inhibitor of proteinases and in the rats with ED contribute to re-arrangement of its functioning towards the recovery of the balance between enzymes and their inhibitors, which is confirmed with the values of GPA/ α -2-MG. The exception is the organs and structures (in particular hypothalamus), which are likely subjected to maximum loading during the pathology development. Namely in hypothalamus the significant rise in the activity of α -1-IP under RCE was found, testifying to the fact that this organ is protected from the surplus activity of proteinases. NTLP/ α -2-MG coefficient is generally restored almost to the control level (except the liver) testifying to the synthesis of chymase by liver fatty cells.

Obviously during ED one RCE series is not enough for the full restoration of animal behavioral structure as well as the balance in proteinase – inhibitor of proteinases system. Probably the system transfer to another, more adequate functioning level. The rise of GPA is connected with the decrease of α -1-IP (except hypothalamus) testifying to the protein decomposition, activation of limited proteolysis reactions, formation of active forms of enzymes and hormones, by other words the implementation of generalized organ-

компенсаторну участь α -2-МГ в пригніченні надмірної активності протеїназ при недостатності ресурсів α -1-ІП. Односпрямований характер змін загальної активності протеїназ, активності НТПП і α -2-МГ, особливо в нирках, свідчить про виведення комплексів протеїнази α -2-МГ з організму.

Здатність синтезувати і вивільняти α -2-МГ і α -1-ІП після РХВ може свідчити про наявність функціональних резервів організму [2].

Слід зазначити, що емоційно-більшові реакції, які виявляються при моделюванні патологічного стану ЕД, можуть мати широку іррадіацію в корі мозку і супроводжуватися збільшенням активності протеїназ. При цьому локальна активація протеїназ в гіпоталамусі може бути обумовлена сплеском активності гормонів у відповідь на подразнення [5]. Нейрони гіпоталамуса щурів мають три основних типи спонтанної імпульсної активності: пачково-груповий, неперервно- і одинично-аритмічний. Стійкість до стресу, формування мотивацій і задоволення потреб викликають специфічні зміни патернів імпульсної активності нейронів. Розвиток стресових реакцій, штучних (патологічних) мотивацій сприяють переорганізації патернів спонтанної імпульсної активності нейронів гіпоталамуса [14].

Висновки

Проведення ритмічних холодових впливів шурам з ендогенною депресією сприяє нормалізації артеріального тиску, частковому відновленню структури поведінки і формуванню елементів пошукової активності, що, ймовірно, відбувається за рахунок активації неспецифічних захисних реакцій організму, відновлення порушеної ритміки функціонування ЦНС. При холодоровому впливі у інтактних щурів і ендогенній депресії відбувається значна активація реакцій обмеженого протеолізу, а ритмічний холодоровий вплив у щурів на фоні ендогенної депресії сприяє відновленню балансу в системі протеїназа – інгібітор протеїназ, можливо, переводячи її на інший рівень функціонування.

Литература

1. Аршавский В.В., Ротенберг В.С. Поисковая активность и ее влияние на экспериментальную и клиническую патологию // Журн. высшей нервной деятельности.– 1976.– №2.– С. 424–436.
2. Баевский Р.М. Проблема здоровья и нормы: точка зрения физиолога // Клиническая медицина.– 2000.– №4.– С. 59–64.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения.– М., 1991.– 399 с.
4. Виноградова Р.П. Одиниці вимірювання активності ферментів // Укр. біохім. журн.– 1999.– Т. 71, №2.– С. 96–99.

ism response to the influence of environmental factors [5]. Risen α -2-MG activity in the investigated tissue samples during ED after RCE (except blood serum and brain cortex) points to the stimulation of protective organism reaction, compensatory participation of α -2-MG in suppression of excessive proteinase activity during lacking of α -1-IP resources. Unidirectional character of changes of general proteinase activity, NTPP and α -2-MG activities, especially in kidney, testifies to the withdrawal of α -2-MG proteinase complexes out of the organism.

An ability to synthesize and release α -2-MG and α -1-IP after RCE may testify to the presence of organism functional reserves [2].

It is worth noting that emotion-pain reactions, revealed during modeling of ED pathological state, may have a wide irradiation in brain cortex and be accompanied with the rise of proteinase activity. Moreover, local proteinase activation in hypothalamus may be stipulated by splash of hormone activity in response for the irritation [5]. Rats' hypothalamus neurons have three main types of spontaneous impulsing activity: pack-group, non-interrupted or single-arrhythmic ones. Resistance to the stress, formation of motivations and satisfaction of needs cause the specific changes in patterns of neuron impulsing activity. The development of stress reactions, artificial (pathological) motivations contribute to the re-organisation of patterns of spontaneous impulsing activity in hypothalamus neurons [14].

Conclusions

Performing rhythmic cold effects in rats with endogenous depression contributes to the normalization of arterial pressure, partial restoration of behavioral structure and formation of searching activity elements, probably occurring due to the activation of non-specific organism protective functions, restoration of disordered rhythm of CNS functioning. After cold effect in intact rats and during endogenous depression the significant activation of limited proteolysis reactions is observed and RCE in rats on the ED background contributes to the renewal of balance in proteinase – inhibitor of proteinases system probably transferring it to another functioning level.

References

1. Arshavskiy V.V., Rotenberg V.S. Searching activity and its influence on experimental and clinical pathology // Zhurnal Vysshey Nervnoy Deyatel'nosti.– 1976.– N2.– P. 424–436.
2. Bayevskiy R.M. Problem of health and norm: physiologist's point of view // Klinicheskaya Meditsina.– 2000.– N4.– P. 59–64.
3. Buresh Ya., Bureshova O., Houston D.P. Methods and basic experiments for investigation of brain and behavior.– Moscow, 1991.– 399 p.

5. *Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.* Протеолиз в норме и при патологии.– Киев: Здоров'я, 1988.– 200 с.
6. *Гончаров А.Ю., Кизильштейн А.Л., Цыбульский И.Е., Лукаш А.И.* Изменение протеолитической активности тканей при старении // Укр. биохим. журн.– 1990.– №2.– С. 47–53.
7. *Жуков Д.А.* Реакция особи на неконтролируемое воздействие зависит от стратегии поведения // Физиолог. журн. им. И.М.Сеченова.– 1996.– Т. 82, №4.– С. 21–29.
8. *Калиман П.А., Самохин А.А., Самохина Л.М.* Система протеиназа-ингибитор протеиназ у крыс при оксидативном стрессе, вызванном введением хлорида кобальта // Укр. биохим. журн.– 2000.– №1.– С. 89–92.
9. *Калыев А.В.* Стресс и груминг.– М.: Авикс, 2002.– 146 с.
10. *Марченко В.С., Бабийчук В.Г.* Кардиорегуляторная функция гематоэнцефалического барьера при резонансной гипотермии // Проблемы криобиологии.– 2001.– №4.– С. 17–29.
11. *Марченко В.С., Бабийчук Г.А., Марченко Л.Н., Полищук Л.В.* К концепции экзистэнцефалической системы охлажденного мозга: Часть 3. Нейрональные газы (NO, CO) как нейротрансмиттерная система "раскачки" гомеостаза // Проблемы криобиологии.– 2000.– №4.– С. 27–36.
12. *Первушин Ю.В.* Резонансные механизмы смены биологических состояний // Биофизика.– 1991.– Т. 36, №3.– С. 534–536.
13. *Ротенберг В.С., Аршавский В.В.* Поиск активная и адаптация.– М.: Медицина.– 1984.– 348 с.
14. *Рыбникова Е.А.* Молекулярные и нейроэндокринные механизмы тревожно-депрессивных расстройств и их немедикаментозной коррекции // XXI съезд физиолог. об-ва им. И.П. Павлова. Тезисы докладов.– М.-Калуга, 2010.– С. 527.
15. *Самохина Л.М., Гольдрин Є.М., Коваль С.М.* Система протеиназа-ингибитор протеиназ у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом антигіпертензивної терапії // Медична хімія.– 2000.– Т. 2, №3.– С. 11–15.
16. *Самохина Л.М., Калиман П.А.* Влияние адреналового стресса на активность протеиназ и альфа-1-ингибитора протеиназ у крыс // Укр. биохим. журн.– 1994.– Т. 66, №5.– С. 93–96.
17. *Самохина Л.М., Стародуб Н.Ф.* Активность протеиназ и альфа-1-ингибитора при холодовом стрессе у крыс // Укр. биохим. журн.– 1993.– Т. 65, №5.– С. 41–46.
18. *Судаков К.В.* Эмоции в системной организации поведенческих актов // XXI съезд физиолог. об-ва им. И.П. Павлова. Тезисы докладов.– М.-Калуга, 2010.– С. 583.
19. *Colligan R.C., Offord K.P., Malinchoc M. et al.* Caveing the MMPI for an optimism-pessimism scale: Seligman's attributional model and the assessment of explanatory style // J. Clin. Psychol.– 1994.– Vol. 50, N1.– P. 71–85.
20. *Kotyza J.* Proteinases and antiproteinases: biomedical correlations // Bratisl. Lek. Listy.– 2000.– Vol. 101, N8.– P. 445–449.
21. *Maier S.F., Seligman M.E.P.* Learned helplessness: Theory and evidence // J. Exp. Psychol.: General.– 1976.– Vol. 105, N1.– P. 3–46.
22. *Nolen-Hoeksema S., Girgus J.S., Seligman, M.E.* Learned helplessness in children: A longitudinal study of depression, achievement, and explanatory style // J. Person. Soc. Psychol.– 1986.– Vol. 51, N2.– P. 435–444.
4. *Vinogradova R.P.* Measuring units of enzyme activity // Ukr. Biokhim. Zhurn.– 1999.– Vol. 71, N2.– P. 96–99.
5. *Veremeyenko K.N., Goloborod'ko O.P., Kizim A.I.* Proteolysis in norm and during pathology.– Kiev: Zdorov'ya, 1988.– 200 p.
6. *Goncharov A.Yu., Kizil'shteyn A.L., Tsybul'skiy I.Ye., Lukash A.I.* Change of tissue proteolytic activity during ageing // Ukr. Biokhim. Zhurn.– 1990.– N2.– P. 47–53.
7. *Zhukov D.A.* Reaction of species to non-controlled effect depends on behavior strategy // Fiziolog. Zhurn. im. I.M. Sechenova.– 1996.– Vol. 82, N4.– P. 21–29.
8. *Kaliman P.A., Samokhin A.A., Samokhina L.M.* Proteinase-inhibitor system of proteinase in rats during oxidative stress caused by introduction of cobalt chloride // Ukr. Biokhim. Zhurn.– 2000.– N1.– P. 89–92.
9. *Kaluyev A.V.* Stress and grooming.– Moscow: Aviks, 2002.– 146 p.
10. *Marchenko V.S., Babiychuk V.G.* Cardioregulatory function of blood brain barrier during resonant hypothermy // Problems of Cryobiology.– 2001.– N4.– P. 17–29.
11. *Marchenko V.S., Babiychuk G.A., Marchenko L.N., Polischuk L.V.* To the conception of existo-encephalic system of cooled brain: Part 3. Neuronal gases (NO, CO) as neurotransmitter system of homeostasis "kindling" // Problems of Cryobiology.– 2000.– N4.– P. 27–36.
12. *Pervushin Yu.V.* Resonant mechanisms of change of biological states // Biofizika.– 1991.– Vol. 36, N3.– P. 534–536.
13. *Rotenberg V.S., Arshavskiy V.V.* Searching activity and adaptation.– Moscow: Meditsina.– 1984.– 348 p.
14. *Rybnikova Ye.A.* Molecular and neuroendocrinal mechanisms of anxiodepressive disorders and their drug-free correction // XXI Congress of I.P. Pavlov Physiological Society. Abstracts.– Moscow-Kaluga, 2010.– P. 527.
15. *Samokhina L.M., Goldrin Ye.M., Koval' S.M.* Proteinase-inhibitor of proteinases system in patients with hypertonic disease under influence of antihypertensive therapy // Medychna Khimiya.– 2000.– Vol. 2, N3.– P. 11–15.
16. *Samokhina L.M., Kaliman P.A.* Influence of adrenal stress on activity of proteinase and proteinase alpha-1-inhibitor in rats // Ukr. Biokhim. Zhurn.– 1994.– Vol. 66, N5.– P. 93–96.
17. *Samokhina L.M., Starodub N.F.* Activity of proteinase and alpha-1-inhibitor during cold stress in rats // Ukr. Biokhim. Zhurn.– 1993.– Vol. 65, N5.– P. 41–46.
18. *Sudakov K.V.* Emotions in system organization of behavioral actions // XXI Congress of I.P. Pavlov Physiological Society. Abstracts.– Moscow-Kaluga, 2010.– P. 583.
19. *Colligan R.C., Offord K.P., Malinchoc M. et al.* Caveing the MMPI for an optimism-pessimism scale: Seligman's attributional model and the assessment of explanatory style // J. Clin. Psychol.– 1994.– Vol. 50, N1.– P. 71–85.
20. *Kotyza J.* Proteinases and antiproteinases: biomedical correlations // Bratisl. Lek. Listy.– 2000.– Vol. 101, N8.– P. 445–449.
21. *Maier S.F., Seligman M.E.P.* Learned helplessness: Theory and evidence // J. Exp. Psychol.: General.– 1976.– Vol. 105, N1.– P. 3–46.
22. *Nolen-Hoeksema S., Girgus J.S., Seligman, M.E.* Learned helplessness in children: A longitudinal study of depression, achievement, and explanatory style // J. Person. Soc. Psychol.– 1986.– Vol. 51, N2.– P. 435–444.

Accepted in 28.12.2010

Поступила 28.12.2010
Рецензент Л.І. Реліна