кемии [6, 17]. На важность этого механизма указывает И. Г. Акмаев [1]. Таким образом, КРГ в условиях экспериментального сахарного диабета, так же как и вазопрессин и окситоцин, дает ряд эффектов, реализуемых как на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и на периферии, что подчеркивает его важное значение в патогенезе заболевания. Кроме того, выявленная специфика состояния изучаемых нами структур гипоталамуса у самцов и самок хорошо согласуется с данными литературы [1, 4] о том, что ПВЯГ принадлежит к сексзависимым структурам мозга, внося свою специфику в регуляцию углеводного обмена в зависимости от пола.

Выводы

1. При экспериментальном сахарном диабете наблюдается тесная взаимосвязь состояния эндокринной части поджелудочной железы и нейросекреторных ядер гипоталамуса, синтезирующих вазопрессин, окситоцин и кортиколиберин.

2. Активация вазопрессин-, кортиколиберин- и окситоцинсинтезирующих нейронов субъядер ПВЯГ и СОЯГ по данным морфогистохимических исследований сопровождается увеличением в крови концентрации вазопрессина, кортиколиберина, АКТГ и кортизола, а также окситоцина в срединном возвышении гипоталамуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акмаев И. Г.* // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 4.— С. 12—18.
2. *Папсуевич О. С., Чипенс Г. И., Михайлова С. В.* Нейрогипофизарные гормоны.— Рига, 1986.
3. *Поленов А. Л.* Гипоталамическая нейросекреция.— Л., 1968.
4. *Резников А. Г., Акмаев И. Г., Фиделина О. Ф.* и др. // Пробл. эндокринол.— 1990.— Т. 36, № 3.— С. 57—61.
5. *Antoni F. A., Fink G., Shevard W. J.* // J. Endocr.— 1990.— Vol. 125, N 2.— P. 175—183.
6. *Arase K., Shargill N. S., Bray G. A.* // Amer. J. Physiol.— 1989.— Vol. 256, N 3.— P. R751—R756.
7. *Fernstrom J. D., Fernstrom M. H., Kwok R. P. S.* // Ibid.— 1990.— Vol. 258, N 4, Pt 7.— P. E661—E666.
8. *Gao Z.-Y., Drews G., Menguin M.* el al. // J. biol. Chem.— 1990.— Vol. 265, N 26.— P. 15 724—15 730.
9. *Gibbs D. M.* // Psychoneuroendocrinology.— 1986.— Vol. 11.— P. 131—139.
10. *Giullaume-Gentil C., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B.* // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32, N 7.— P. 494A.
11. *Landgraf R., Malkinson T., Horn T.* et al. // Amer. J. Physiol.— 1990.— Vol. 258, N 1, Pt 2.— P. R155—R159.
12. *Loesch A., Lincoln J., Burnstock G.* // Acta neuropath. (Berl.).— 1988.— Vol. 75, N 4.— P. 391—401.
13. *Mac Leod R. M., Judd A. M., Jarvis W. D., Login I. S.* // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Suppl. 276.— P. 9—20.
14. *Mitsugi N., Arita J., Kimura F.* // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 61, N 1.— P. 93—96.
15. *Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B.* // Ibid.— Vol. 52, N 1.— P. 52—56.
16. *Saito T., Ishicawa S.-E., Okado K., Kuzuja T.* // Recent Progress Posterior Pituitary Hormones.— Amsterdam, 1983.— P. 387—394.
17. *Shimizu H., Bray G. A.* // Neurosci. Lett.— 1989.— Vol. 103, N 1.— P. 74—80.
18. *Silverman A.-J., Zimmerman E. A.* // Ann. Rev. Neurosci.— 1983.— Vol. 6.— P. 357—380.
19. *Swanson L. W., Sawchenko P. E.* // Ibid.— P. 269—324.
20. *Tsigos C., Crosby S., Gybson S.* et al. // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32, N 7.— P. 550A.
21. *Widmaier E. P., Shah P. R., Lee G.* // Regul. Peptid.— 1991.— Vol. 34, N 3.— P. 235—249.

Поступила 19.03.92

Yu. M. Kolesnik, Yu. N. Orestenko, A. V. Abramov — VASOPRESSIN, OXITOCIN, AND CORTICOLIBERIN-SYNTHESIZING HYPOTHALAMIC STRUCTURES IN RATS OF BOTH SEXES WITH INDUCED DIABETES MELLITUS

Summary. The endocrine status of the pancreas and the hypothalamic neurosecretory nuclei were studied by radioimmunoassay, immunocytochemical, morphometric and histochemical methods in Wistar rats of both sexes with experimental diabetes mellitus. The development of diabetes mellitus was characterized by β-cell destruction and insulin concentrations reduction in these cells and the blood, by increase of glucagon and somatostatin levels in the α- and δ-cells, respectively, as well as by the growth of these substances concentrations in the peripheral blood. These changes were paralleled by activation of the vasopressin-, oxitocin and corticoliberin-synthesizing neurones of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus, as evidenced by morphometric findings and by increase of the blood vasopressin and corticoliberin concentrations and oxitocin level in the hypothalamus. Experimental diabetes mellitus was found to be characterized by activation of the hypothalamo-hypophyseo-adrenal system. Functional differences in the contribution of vasopressin- and oxitocin-synthesizing neurones of the hypothalamic nuclei in the pathogenesis of the disease is shown, as are their sex-specific reactions.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:616.8-008.447]-092.9-07

Ю. И. Зарайская, Е. А. Александрова, А. О. Лукашев, Н. А. Швыркова

ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ АКТИВНОМУ ИЗБЕГАНИЮ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Лаборатория нейроэндокринной регуляции (руководитель — доктор мед. наук Н. А. Швыркова) НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина (дир.— акад. РАМН К. В. Судаков) РАМН, Москва

Исследования инсулина в центральной нервной системе [3] послужили стимулом для изучения особенностей поведения животных с дефицитом и избытком инсулина. Показано изменение ориентировочно-исследовательского [10], полового [7, 11], зоосоциального [6] типов поведения животных с экспериментальным сахарным диабетом, а также повышение болевых порогов у здоровых животных при введении инсулина в желудочки мозга [9]. Поскольку изменение содержания инсулина в организме проявляется на поведенческом уровне, представляет интерес формирование нового навыка при дефиците гормона.

Цель работы состояла в изучении организации новых форм оборонительного поведения — «активного избегания» у животных с экспериментальным сахарным диабетом.

Материалы и методы

Работа проведена на 51 самце крыс линии Вистар: 24 — с экспериментальным сахарным диабетом, 27 — контрольных животных. Для воспроизведения экспериментального

диабета использовали стрептозотоцин (производства Института молекулярной биологии и генетики АН Украины) в дозе 7 мг на 100 г массы тела. Стрептозотоцин вводили после 16-часовой пищевой депривации крыс внутрибрюшинно, растворяя в цитратном буфере непосредственно перед введением. Крыс содержали в стандартных клетках со свободным доступом к пище и воде. Ежедневно осуществляли контроль массы тела и потребления воды.

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом на глюкозиметре ЭКСАН-Г, уровень инсулина — радиоизотопным методом с помощью наборов РИА-ИН-Пп-^{125}I в сочетании со вторыми антителами («Calbiochem»).

Через 7 сут у крыс отмечали стойкие симптомы сахарного диабета: снижение массы тела (в среднем на 22 г), увеличение концентрации глюкозы в общем кровотоке с 4,87±0,44 до 15,0±1,67 ммоль/л, снижение концентрации инсулина с 110,0±60,0 до 14,9±9,5 мкЕД/мл, увеличение потребления воды с 10 до 70 мл в сутки.

К обучению животных приступали через 14 сут от момента введения стрептозотоцина на фоне клинической картины диабета. Обучение животных проводили по методике двустороннего активного избегания в челночной камере после 10-минутного привыкания к экспериментальной обстановке. Электрокожное раздражение (4 мА, 5 кГц, 1 с) наносили животным по окончании звукового сигнала (тон 1 кГц, 2,5 с) через металлический пол камеры, соединенный с электростимулятором. Обучение активному избеганию состояло из 100 предъявлений звука и электрокожного раздражения с интервалом 40±10 с между сочетаниями. Предъявление стимулов и переход в соседний отсек регистрировали с помощью самописца на бумаге. За поведение активного избегания принимали переход животного в безопасный отсек в период подачи звукового сигнала до начала электрокожного раздражения. Опыты проводили в утренние часы — 9—12 ч.

Для обработки экспериментального материала проводили: 1) построение индивидуальных и суммарных кривых обучения активному избеганию, отражающих динамику количества результативных поведенческих актов за 5 последовательных предъявлений стимулов в серии из 100 сочетанных стимулов; 2) вычисление параметров формы индивидуальных кривых обучения (рис. 1); 3) классификацию животных по особенностям индивидуальных кривых обучения с использованием факторного анализа (метод главных компонент) на основе параметрических корреляционных матриц [1]: 4) построение суммарных кривых обучения выделенных групп животных в общей выборке крыс, анализ межгрупповых различий.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных выявил высокую вариабельность индивидуальных кривых обучения активному избеганию как контрольных животных, так и крыс со стрептозотоциновым диабетом (рис. 2, *а*). При сравнении суммарных кривых обучения контрольных и обработанных стрептозотоцином крыс не удалось выявить значимых различий, хотя наблюдалась тенденция снижения уровня результативности у животных с экспериментальным сахарным диабетом (рис. 2, *б*).

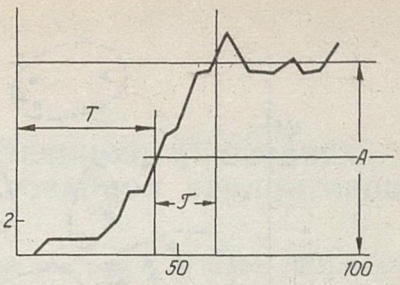

Рис. 1. Кривая обучения активному избеганию и ее характеристики на примере контрольной крысы № 4.

A — результативность активного избегания данной крысы — средняя результативность на «плато» кривой, выражаемая в количестве актов активного избегания в 1 бине (1 бин=5 последовательных предъявлений сочетанных стимулов, интервал сглаживания равен 3); *T* — латентность обучения — период от начальной точки кривой до момента, соответствующего уровню 50 % результативности, выражается в единицах количества стимулов; τ — скорость обучения — соответствует длительности фронта нарастания кривой обучения; начало отсчета — номер стимула, соответствующий половине A, конец отсчета — номер стимула, соответствующий A; выражается в единицах количества стимулов.
По оси ординат — количество актов избегания в 1 бине; по оси абсцисс — номер стимула.

Из дальнейшего анализа был исключен материал по не обучившимся животным, у которых уровень результативности был меньше 1 акта избегания за 5 предъявлений сочетанных стимулов (7 крыс с экспериментальным диабетом и 5 контрольных животных). Для выявления особенностей индивидуального обучения были введены характеристики формы кривой обучения, соответствующие параметрам обучения: результативности (A), латентности (T) и скорости (τ) (см. рис. 1). Факторный анализ этих параметров с помощью метода главных компонент (F_1=4,7A—τ+0,1T); (F_2=0,5A—0,4τ+T) показал неоднородность их распределения среди всей выборки обучившихся животных (рис. 3), что дает возможность говорить о наличии отдельных групп животных с относительно более сходными параметрами внутри группы и существенными межгрупповыми различиями. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в популяции животных группы крыс со стрептозотоциновым диабетом (10 % всей выборки), которая значительно отличалась по характе-

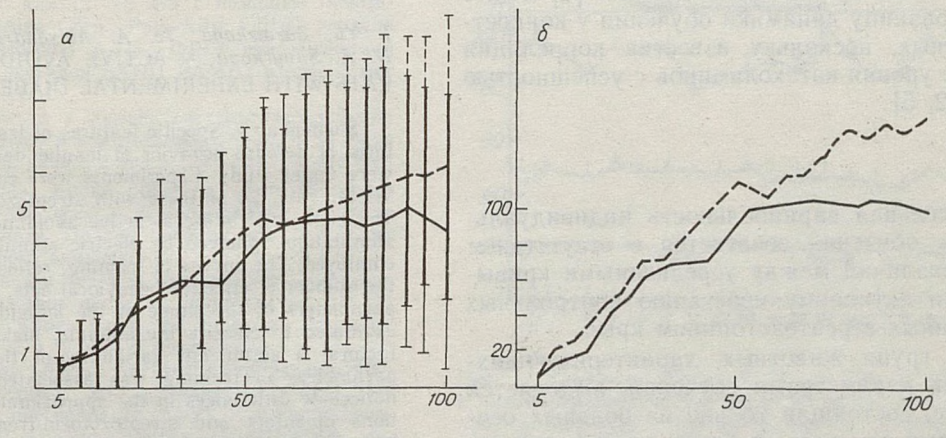

Рис. 2. Средние (*а*) и суммарные (*б*) кривые обучения навыкам активного избегания 24 крыс с экспериментальным сахарным диабетом (сплошная линия) и 27 контрольных животных (пунктирная линия).

По оси ординат — количество актов активного избегания; по оси абсцисс — номер стимула.

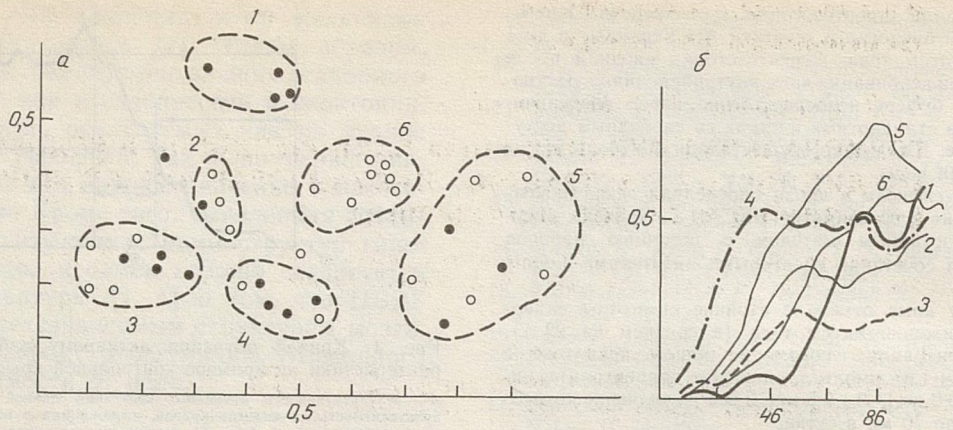

Рис. 3. Распределение крыс по группам (*1—6*) в соответствии с характеристиками обучения (*а*; факторный анализ) и усредненные кривые обучения этих групп животных (*б*).

а: по оси ординат — фактор 1, по оси абсцисс — фактор 2.
б: по оси ординат — доля актов активного избегания, по оси абсцисс — порядковый номер стимула.

ристикам динамики обучения от группы, состоящей только из контрольных здоровых особей (17,9 %). В то же время еще четыре отличающиеся друг от друга группы состояли как из больных, так и из здоровых животных, имеющих сходные характеристики обучения (соответственно 10,3, 20,5, 17,7, 20,5 %; см. рис. 3, *б*). У больных животных этих групп развивающийся диабет, по-видимому, не изменил процессы, связанные с обучением активному избеганию. Наличие групп крыс, состоящих только из больных или только из здоровых животных, говорит об избирательном индивидуальном изменении состояния центральной нервной системы при развитии сахарного диабета.

Анализ суммарных кривых обучения выделенных групп крыс (см. рис. 3, *а*) показал, что для животных с экспериментальным сахарным диабетом, составивших группу только больных особей, характерны при обучении активному избеганию большой латентный период и повышенная скорость обучения. В работе [4] приведены аналогичные данные по более успешному обучению животных с экспериментальным диабетом навыку пассивного избегания, что коррелирует с измененным содержанием катехоламинов в различных областях мозга. По-видимому, именно степень изменения обмена катехоламинов в различных структурах мозга при сахарном диабете [8] может объяснить разницу динамики обучения у конкретных животных, поскольку известна корреляция сниженного уровня катехоламинов с успешностью обучения [2, 5].

Выводы

1. Значительная вариабельность индивидуальных кривых обучения сочетается с отсутствием значимых различий между усредненными кривыми обучения активному избеганию контрольных и обработанных стрептозотоцином крыс.

2. Среди групп животных, характеризующихся сходными параметрами обучения, выделяется группа крыс, состоящая только из больных особей, у которых отмечаются более длительный латентный период и возрастание скорости обучения новому навыку по сравнению со здоровыми животными.

3. Развитие сахарного диабета оказывает различное влияние на процессы обучения животных, что может зависеть как от индивидуального течения болезни, так и от особенностей центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лоули Д., Максвелл А.* Факторный анализ как статистический метод: Пер. с англ.— М., 1967.
2. *Саульская Н. Б.* // Журн. высш. нервн. деят.— 1979.— Т. 29, № 4.— С. 731—736.
3. *Швыркова Н. А., Александрова Е. А., Зарайская И. Ю.* // Пробл. эндокринол.— 1991.— Т. 37, № 4.— С. 54—59.
4. *Bellush L. L., Rowland N. E.* // Behav. Neurosci.— 1989.— Vol. 103, N 1.— P. 144—150.
5. *Dwight K., Bonnie B., Marvin D., Wagne W.* // Behav. Neural. Biol.— 1986.— Vol. 46, N 1.— P. 30—45.
6. *Meehan W. P., Leedom L. J., Nagayama T., Zeidler A.* // Physiol. Behav.— 1987.— Vol. 41, N 5.— P. 397—403.
7. *Plagemann A., Tonjes R., Dorner G.* // Exp. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 91, N 3.— P. 369—372.
8. *Sălkovic M., Lackovic L.* // Diabet. Croat.— 1987.— Vol. 16, N 1.— P. 5—17.
9. *Schwarzberg H., Bernstein H., Reiser M., Günter O.* // Neuropeptides.— 1989.— Vol. 13.— P. 79—81.
10. *Shimomura Y., Shimizu H., Takashi M.* et al. // Endocrinology.— 1988.— Vol. 123, N 6.— P. 2621—2625.
11. *Steger R. W., Amador A., Lam E.* et al. // Ibid.— 1989.— Vol. 124, N 4.— P. 1737—1743.

Поступила 10.02.92

I. Yu. Zaraiskaya, Ye. A. Alexandrova, A. O. Lukashev, N. A. Shvyrkova — ACTIVE AVOIDANCE TRAINING OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Summary. Specific features of training the rats in a new form of defense behavior in insulin deficiency in animal body were under study. Experiments were carried out with 51 male Wistar rats, 24 of these with streptozotocin-induced diabetes. The method of bilateral active avoidance with acoustic signal stimulation, followed by electric stimulation of the skin, was employed. The curves of training, reflecting the time course of the number of effective behavioral acts, were analyzed, and the parameters of the shape of the individual curves of training estimated to classify the animals, making use of analysis of factors. A significant variability of the examined individual parameters of training was associated with the absence of noticeable differences in the approximated results of examinations of intact and streptozotocin-treated rats. Analysis of factors helped single out a group of rats with streptozotocin induced diabetes among the groups of animals that were characterized by similar training parameters, that could sooner learn a new habit after a longer latent period as against intact animals.