

## ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ САМОРАЗДРАЖЕНИЯ МОЗГА И ВВЕДЕНИЯ ВИТАМЕЛАТОНИНА

Поступила 10.09.13

Исследовали особенности эмоциональных реакций и поведения старых крыс в тесте “открытого поля” в условиях самораздражения (изолированного или комбинированного с введением мелатонина) вентролатеральных и амбивалентных зон вентромедиального гипоталамуса. Самостимуляция и самостимуляция с введением мелатонина (шесть сеансов) оказывали в основном активирующее влияние на систему позитивного эмоционального реагирования. Хроническое самораздражение оказывало модулирующее активирующее действие на церебральные механизмы отрицательного эмоционального поведения, повышало уровни двигательного возбуждения и “эмоциональности” (вегетативных поведенческих проявлений) у животных в тесте “открытого поля”, что свидетельствовало о развитии эмоционально-стрессового состояния у экспериментальных крыс. Гипоталамическое самораздражение и введение мелатонина оказывали модулирующее тормозное влияние на систему отрицательного эмоционального подкрепления, уменьшая проявления психомоторного возбуждения, увеличивая показатели ориентировочно-поисковой (вертикальной) активности и количество эпизодов груминга, сокращая латентный период выхода из центра поля. Полученные результаты указывают на наличие у мелатонина анксиолитических и антистрессорных свойств, опосредуемых его влиянием на подкрепляющие системы мозга.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипоталамус, реакция самораздражения, отрицательные эмоциональные реакции, тест “открытого поля”, мелатонин, старые крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Существует мнение, что формирование десинхроноза и повышенной тревожности у людей пожилого возраста в значительной степени обусловлено возрастным ограничением секреции мелатонина и уменьшением плотности его рецепторов [1–3]. Данное обстоятельство существенным образом может сказываться на функционировании систем старческого организма, непосредственно задействованных в процессы адаптации и выбора стратегии поведения в непривычных ситуациях. Известно, что «вмешательство» эпифиза в поведенческие и хронобиологические расстройства стрессорно-

го происхождения может осуществляться разными путями, в том числе через влияние на эмоциогенные образования; соответствующие эффекты опосредуются мелатониновыми рецепторами [3]. Вместе с тем пока имеются крайне мало сведений об участии подкрепляющих систем мозга в «эмоциотропных» эффектах мелатонина. Очевидный интерес представляет тот факт, что самораздражение позитивных эмоциогенных зон мозга может и оказывать антистрессорное действие, и вызывать изменения, характерные для стресс-реакций [4]. Очевидно, такая амбивалентность церебральной самостимуляции обусловлена не только параметрами и длительностью раздражения церебральных зон подкрепления, но и качественными характеристиками локусов, подвергаемых самостимуляции, а также возрастом [5]. С учетом подобных соображений мы исследовали динамику эмоциональных реакций и некоторые поведенческие характеристики

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина (Украина).  
Эл. почта: shevereva\_vm@ukr.net (В. М. Шеверева).

старых крыс в условиях гипоталамического самораздражения и введения экзогенного мелатонина.

## МЕТОДИКА

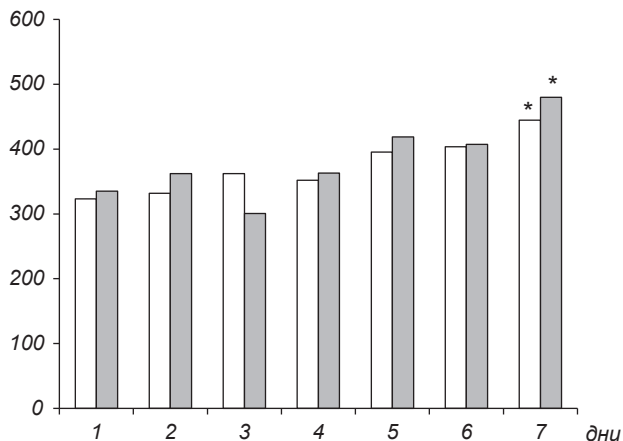
Хронические эксперименты были проведены на 25 старых крысах-самцах линии Вистар (возраст 24 месяца). Соответственно стереотаксическим координатам атласа [6] с учетом поправок для животных данного возраста [7] крысам под барбитуровым наркозом в вентролатеральные и амбивалентные зоны вентромедиального гипоталамуса имплантировали униполярные электроды (нихром, диаметр 100 мкм, стеклянная изоляция, за исключением кончика). Выводы от стимулирующих электродов закрепляли на черепе с помощью быстротвердеющей пластмассы; референтный электрод фиксировали в носовой кости черепа. Эксперименты начинали не ранее чем через четыре-пять дней после вживления электродов (в случае отсутствия осложнений после данной операции). Реакцию самостимуляции (РСС) реализовывали при раздражении преимущественно амбивалентных зон вентромедиального и некоторых точек вентролатерального гипоталамуса с использованием классической методики [8]. Животное путем нажатия на педаль стимулировало упомянутые выше области гипоталамуса сериями прямоугольных толчков тока (25–150 мкА). Амплитуда, достаточная для вызова РСС, подбиралась индивидуально; длительность отдельного стимула составляла 20 мс, частота повторения – 50 или 100 с<sup>-1</sup>, длительность серии – 0.1–0.2 с. Акты саморегуляции регистрировали с помощью электромеханического счетчика в пределах 5-минутных интервалов на протяжении тест-периода длительностью 30 мин. В течение суток применяли шесть сеансов самостимуляции. Динамика РСС отражалась в изменениях средних значений ее частоты. В среднем за весь период тестирования (30 мин) в исходном состоянии крысы осуществляли в пределах шести 5-минутных сеансов более 200 нажатий на педаль. Отрицательные эмоциональные и двигательные проявления, сопровождавшие РСС (избегание педали, вставание на задние конечности и/или активное избегание) при раздражении вентромедиальных участков гипоталамуса, рассматривались как проявления амбивалентных реакций. Точки, стимуляция которых вызывала такие реакции, квалифицировались соответственно. Раздражение отрицательных локусов вентромедиального гипоталамуса через вживленные электроды, реализуемое экспериментатором, вызывало у животных различные по интенсивности проявления отрицательных эмоциональных реакций – ОЭР (движения вспять, вставание на задние конечности, вокализацию, реакцию активного избегания). Параметры раздражения для получения отрицательных реакций были аналогичны таковым при вызове РСС. С учетом того, что некоторые исходно «эмоционально неактивные» зоны вентромедиального гипоталамуса в период самораздражения становились исключительно негативными (стимуляция данных зон вызывала крайне выраженную реакцию избегания и/или сильную вокализацию), за исходные показатели порога этих реакций условно были приняты максимальные значения тока стимуляции (150 мкА). Определение порогов ОЭР проводили ежедневно до начала регистрации РСС. Степень негативизации амбивалентных зон гипоталамуса оценивали по количеству ОЭР за весь период самораздражения (30 мин).

Для исследования некоторых поведенческих характеристик старых крыс использовали стандартную методику «открытого поля» [9]. Тестирование в открытом поле проводили в весенне-летний период в утренние часы (с 9:30 до 10:30); длительность тест-периода составляла 5 мин. Поведение в открытом поле оценивали по показателям горизонтальной (числу пересеченных квадратов) и вертикальной (числу стоек) активности, индексам «эмоциональности» (числу дефекаций и уринаций), количеству эпизодов умывания и других видов груминга (чистки, «выкусывания» шерсти и лапок, чесания), числу выходов в центр поля и задержкам выхода из этого центра. Из экспериментальных животных были сформированы две группы. Крысам опытной группы ( $n = 11$ ) вводили внутривентриально вита-мелатонин (синтетический аналог гормона мелатонина) в виде микросуспензии на водной основе (50 мкг/100 г). Инъекции мелатонина выполняли ежедневно за 1 ч до наступления темноты [10]. Животные контрольной группы, у которых тестировали только РСС ( $n = 14$ ), получали «ложные» инъекции без введения мелатонина. Тестирование в открытом поле проводили до начала и после окончания контрольных и опытных манипуляций. По завершению экспериментов крыс подвергали эвтаназии; локализацию электродов в исследуемых структурах мозга верифицировали на фронтальных серийных срезах. Числовые данные обрабатывали с использованием критериев Стьюдента  $t$  и Вилкоксона–Манна–Уитни  $U$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали результаты исследования динамики частоты РСС у животных контрольной (тестировались 14 точек мозга, обуславливающих реализацию РСС) и опытной (12 точек) групп, на третий день экспериментов частота РСС у крыс, которым вводили мелатонин, по сравнению с ее исходными показателями несколько снижалась, однако различия были статистически недостоверными. На пятый день тестирования у животных обеих исследуемых групп частота РСС демонстрировала тенденцию к увеличению, а на седьмой день в указанных группах крыс такое повышение достигало уровня значимости (рис. 1), причем степень негативизации эффектов самостимуляции при раздражении амбивалентных зон мозга после завершения периода исследований в группе животных с введением мелатонина была меньше на 36 %. У крыс же контрольной группы отмечался некоторый прирост данного показателя (на 15 %).

Исследование динамики ОЭР у животных контрольной группы выявило ежедневные флуктуации пороговых значений тока стимуляции, необходимой

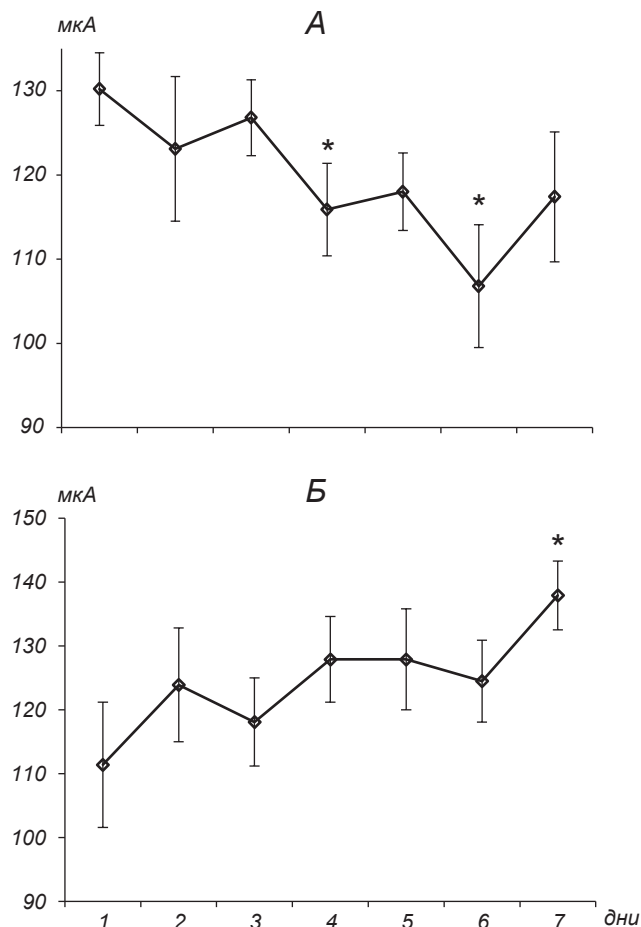


**Рис. 1.** Динамика частоты реакции самостимуляции гипоталамуса у старых крыс в условиях контроля и при самораздражении, комбинированном с введением мелатонина (светлые и темные столбики соответственно).

Звездочками указаны случаи достоверных различий при сравнении с исходными показателями (до начала самораздражения и до начала самораздражения и введения мелатонина;  $P < 0.05$ ). По горизонтали – дни эксперимента; по вертикали – количество актов самостимуляции в пределах периода наблюдения.

**Рис. 1.** Динаміка частоти реакції самостимуляції гіпоталамічної у старих щурів в умовах контролю та при самоподразненні, комбінованому з уведенням мелатоніну (світлі та темні стовпчики відповідно).

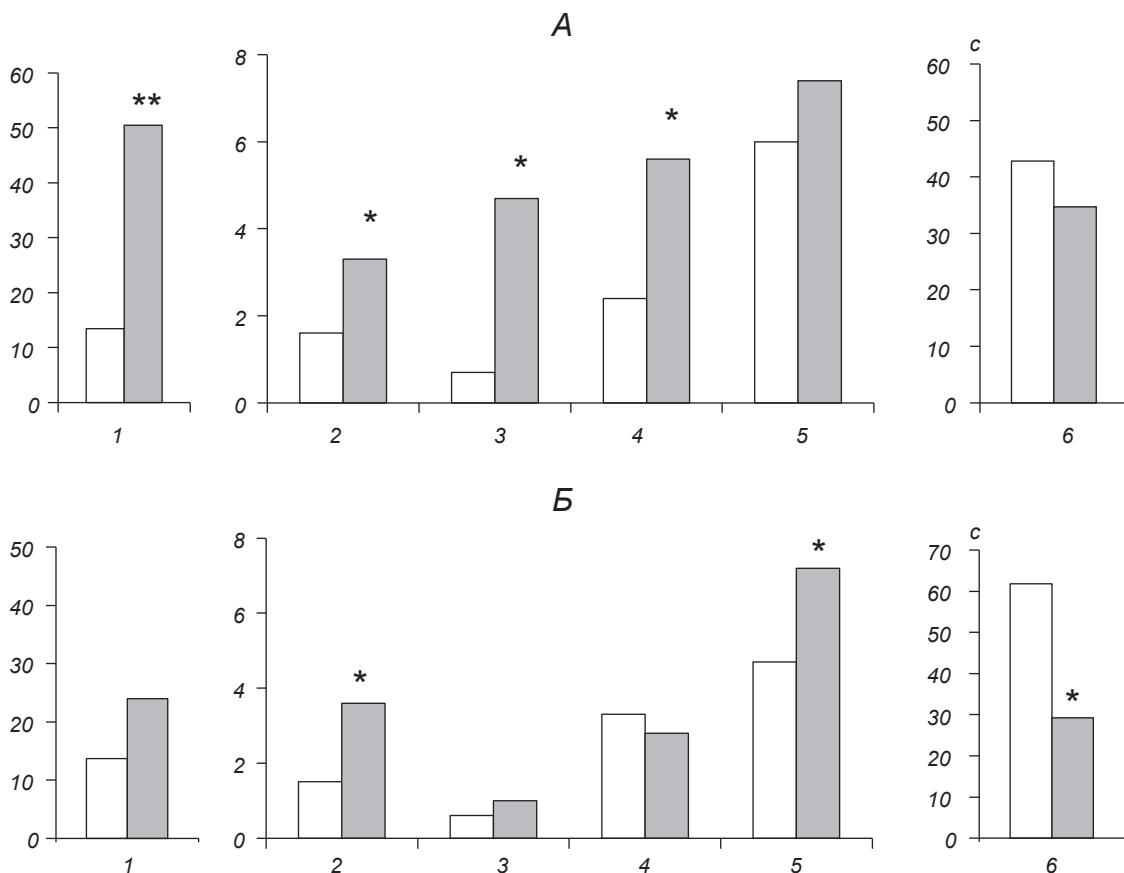
для вызова таких реакций, а также общую тенденцию к снижению порогов подобных ответов на протяжении всего периода самораздражения; снижение было значимым на четвертый и шестой дни тестирования (рис. 2, А). Отмеченная выше неустойчивость значений порогов ОЭР на протяжении сеансов самораздражения у крыс контрольной группы могла сопровождаться качественными перестройками комплекса эмоциогенных участков вентромедиального гипоталамуса. У некоторых животных вместо



**Рис. 2.** Динамика порога возникновения (мкА) отрицательных эмоциональных реакций старых крыс в контроле (А) и при комбинации тестирования самораздражения с введением мелатонина (Б).

Звездочкой отмечены случаи достоверных различий ( $P < 0.05$ ) при сравнении с исходными показателями (до начала самораздражения – для А и до начала самораздражения и введения мелатонина – для Б). По оси абсцисс – дни эксперимента; по оси ординат – ток, мкА.

**Рис. 2.** Динаміка порога виникнення (мкА) негативних емоційних реакцій старих щурів у контролі (А) та при комбінації тестування самоподразнення з уведенням мелатоніну (Б).



**Р и с. 3.** Характеристики поведения старых крыс в тесте “открытого поля” в контроле – *А* и при комбинации тестирования самораздражения с введением мелатонина – *Б* (светлые и темные столбики соответственно). 1 – количество пересеченных квадратов; 2 – количество стоек; 3 – количество выходов в центр поля; 4 – количество дефекаций и уриаций; 5 – количество эпизодов груминга; 6 – латентный период (с) выхода из центра поля. Одной и двумя звездочками отмечены случаи достоверных различий ( $P < 0.05$  и  $P < 0.01$  соответственно) при сравнении с исходными показателями (до начала самораздражения – для *А* и до начала самораздражения и введения мелатонина – для *Б*).

**Р и с. 3.** Характеристики поведінки старих щурів у тесті „відкритого поля” в контролі – *А* та при комбінації тестування самоподразнення з уведенням мелатоніну – *Б* (світлі та темні стовпчики відповідно).

вставаний на задние конечности и движений назад, возникавших в ответ на электрическую стимуляцию вентромедиального гипоталамуса в исходном состоянии, наблюдались сверхинтенсивные проявления отрицательного эмоционального поведения (активное избегание, вокализация). В группе крыс с комбинацией самостимуляции и введения мелатонина нестабильность порогов ОЭР была менее выражена, а соответствующие колебания были более плавными и медленными. После короткого периода неустойчивости (один–три дня) пороги инициации ОЭР на четвертый–пятый день демонстрировали выраженную тенденцию к повышению, а на седьмой день тестирования такое повышение достигало уровня значи-

мости (*Б*). На шестой день экспериментов пороги ОЭР по сравнению с таковыми на четвертый день несколько снижались, однако эти изменения были незначительными. У некоторых животных опытной группы особо интенсивные (вокализация) или менее выраженные негативные поведенческие проявления (вставание на задние конечности, движения назад), отмечавшиеся в исходном состоянии, в условиях комбинации самораздражения и введения мелатонина тормозились.

Регистрация поведенческих эффектов хронического гипоталамического самораздражения старых крыс контрольной группы в условиях теста открытого поля выявила существенное увеличение коли-

чества горизонтальных перемещений, стоек, выходов в центр поля, а также усиление вегетативных «эмоциональных» проявлений (возрастание числа дефекаций и уринаций) (рис. 3, А). Комбинация самораздражения и введения мелатонина приводила к более умеренным повышениям уровня локомоции и числа выходов в центр поля (в 1.8 и 2 раза соответственно относительно исходных показателей), значительному увеличению числа стоек, частоты груминга и сокращению задержек выхода из центра поля без существенных изменений «эмоциональных» экскреторных функций (числа актов дефекации и уринации) (Б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности динамики эмоциональных реакций (снижение порогов возникновения ОЭР, усиление степени негативизации в случае тестирования РСС, повышение частоты РСС), модификации поведенческих проявлений в открытом поле (увеличение количества актов дефекации и уринации, усиление двигательного возбуждения) у старых животных контрольной группы в условиях гипоталамического самораздражения свидетельствовали о развитии у данных крыс состояния эмоционального стресса. Известно, что нейрохимические сдвиги при позитивном подкреплении могут быть в значительной мере подобными таковым при стресс-реакциях [4, 11]. Кроме того, в условиях самостимуляции амбивалентных зон вентромедиального гипоталамуса выглядело весьма вероятным моделирование ситуаций типа «конфликтных афферентных возбуждений», когда ожидание положительного подкрепления сопровождалось действием негативного стимула. Это приводило к реакции рассогласования и развитию у животных отрицательного эмоционально-стрессового состояния [4].

В наших опытах и гипоталамическая самостимуляция у крыс контрольной группы, и самораздражение на фоне эффектов введения мелатонина облегчали реализацию оперантного положительно-эмоционального поведения. Учитывая сказанное выше, а также результаты наших предыдущих исследований [12], активацию системы положительных эмоций в условиях самораздражения (что отражалось в повышении частоты РСС) у животных контрольной группы можно рассматривать как реакцию, направленную на мобилизацию механизмов физиологической антистрессорной защиты. Результаты большинства опубликованных работ

свидетельствуют об участии в обеспечении РСС опиоид-, норадреналин-, дофамин- и серотонинергических систем мозга [4, 11, 13, 14]. Повышение частоты РСС и уменьшение степени ее негативизации у крыс опытной группы, очевидно, связано с антистрессорными эффектами мелатонина. Эти эффекты направлены на сдерживание стрессорной перестройки организма и реализуются с участием стресс-лимитирующих систем, деятельность которых активируется данным гормоном (опиоид-, ГАМК-, дофамин- и серотонинергической) [3, 15, 16].

Неустойчивый характер изменений порогов инициации ОЭР в условиях самораздражения у старых животных был аналогичен таковому при моделировании нейрогенного стресса [12]. Известно, что нестабильность эмоциональных реакций являлась крайне негативным фактором в динамике процесса лечения последствий патологического стресса и/или периода постстрессорного восстановления [12, 17]. У крыс с комбинацией самораздражения и введения мелатонина по сравнению с контрольной группой прослеживались общая тенденция к повышению порогов ОЭР, уменьшение нестабильности данного показателя и увеличение длительности циклов колебаний этих реакций. Следует упомянуть, что затягивание этапа колебаний уровня тревожности в динамике теста принудительного плавания наблюдалось при билатеральном разрушении гиппокампа [3] – структуры, принимающей существенное участие в развитии устойчивых отрицательных эмоционально-стрессовых состояний [12].

Очевидно, что указанные выше особенности действия мелатонина могут обеспечивать существенные поддерживающие и корригирующие влияния в условиях развития психоэмоциональной неустойчивости. Качественные и количественные перестройки в системе отрицательного эмоционального подкрепления (повышение порогов ОЭР, уменьшение степени негативизации при раздражении вентромедиальных ядер гипоталамуса и амбивалентных зон, чувствительных к самостимуляции) у животных опытной группы указывали на наличие у мелатонина анксиолитических и антистрессорных свойств, что согласуется с выводами других авторов [3, 15, 18]. Известно также, что использованные в эксперименте влияния разных факторов, приводившие к уменьшению продукции мелатонина, сопровождались интенсификацией болевой чувствительности [19]. Эффекты психотропного действия мелатонина и его анальгезирующие свойства существенным об-

разом зависят от продолжительности введения гормона [20].

Интенсификация горизонтальной активности, увеличение числа стоек и посещаемости центра поля, а также возрастание частоты «эмоциональных» актов (дефекации и уринации) в условиях хронического гипоталамического самораздражения у крыс контрольной группы свидетельствовали о повышении уровней двигательного и эмоционального возбуждения животных. Увеличение числа дефекаций при повышенной или сниженной двигательной активности в открытом поле большинство исследователей рассматривают как объективный показатель развития у крыс эмоционально-стрессового состояния (реакции страха, двигательного беспокойства) и как критерий повышения интенсивности реагирования животных на стрессирующие свойства открытого пространства [9, 21, 22]. Среди показателей «эмоциональности» (развития страха) внимание привлекают значения латентных периодов двигательных феноменов. В наших опытах введение мелатонина сокращало время выхода из центра поля. Это, по мнению некоторых авторов, служит одним из доказательств подавления тревожно-фобического синдрома у животных и наличия у данного гормона анксиолитических свойств [18]. Известно, что мелатонин повышает уровень опиоидов в мозгу [23], а введение опиатов и мелатонина в физиологических дозах усиливает исследовательские аспекты поведения [15, 21]. Умеренное повышение интенсивности локомоции и незначительная выраженность изменений числа физиологических отправлений (дефекаций, уринаций) у крыс опытной группы по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных, очевидно, можно рассматривать как проявления подавления мелатонином психомоторного возбуждения. Вместе с тем такие факты, как увеличение числа стоек и дефекаций у животных контрольной группы и увеличение числа стоек и актов груминга у животных опытной группы, согласуются с результатами наших работ и исследований других авторов. В соответствующих экспериментах было показано, что в стрессовых ситуациях вертикальная активность в тесте «открытого поля» позитивно коррелировала с числом дефекаций, а в «бесстрессовых» – с количеством эпизодов груминга [24, 25]. Груминг может рассматриваться как один из элементов мотивированного

поведения («уход за собой»), как «мечение территории» (компонент исследовательского поведения) либо как показатель спокойного состояния, который негативно коррелирует с уровнем двигательной активности и частотой дефекаций [21, 22, 26]. Увеличение частоты груминга и снижение уровня тревожности наблюдали при введении морфина, а низкие количества груминговых эпизодов в неблагоприятных условиях считали проявлением тревожно-фобического синдрома [27]. Усиление моторного возбуждения и одновременное увеличение латентного периода выхода из центра поля и частоты груминга (видимо, как элемента “замещающего”, или “интровертного”, поведения) выявляли также в условиях действия стрессогенных факторов [27, 28], а увеличение частоты груминга в условиях непрерывного освещения считали следствием развития десинхроноза и угнетения синтеза мелатонина [29]. В наших опытах введение экзогенного мелатонина на протяжении шести дней обуславливало повышение частоты РСС и порогов ОЭР, тогда как развитие десинхроноза приводило к полному торможению позитивных эмоциональных реакций (РСС) и усилению активности механизмов реакций оборонительного характера [4].

Таким образом, продолжительная (на протяжении шести ежедневных сеансов) гипоталамическая самостимуляция и самостимуляция, комбинированная с введением мелатонина, оказывают в основном активирующее влияние на систему позитивного эмоционального реагирования у старых животных. Самораздражение оказывает активирующее, а самораздражение плюс введение мелатонина – тормозное действие на церебральные механизмы отрицательного эмоционального поведения крыс. Это выражалось в особенностях динамики порогов возникновения негативных эмоциональных реакций и характеристиках поведения животных в тесте “открытого поля”. У старых крыс хроническая самостимуляция повышает уровень двигательного и эмоционального возбуждения (усиливает проявление страха) в открытом поле. Самораздражение и введение мелатонина уменьшают проявления психомоторного возбуждения, увеличивают интенсивность ориентировочно-поисковой (вертикальной) активности, повышают количество эпизодов груминга, сокращают латентный период выхода из центра поля. Полученные результаты свидетельствуют о наличии

у мелатонина противотревожных и антистрессорных свойств, опосредуемых его влияниями на подкрепляющие системы мозга.

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Международной конвенции по защите животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также согласно положениям Комитета по биоэтике Научно-исследовательского института биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина.

В. М. Шеверьева<sup>1</sup>

#### ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ ТА ЕМОЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ СТАРИХ ЩУРІВ В УМОВАХ САМОПОДРАЗНЕННЯ МОЗКУ І ВВЕДЕННЯ ВІТА-МЕЛАТОНІНУ

<sup>1</sup> Науково-дослідний інститут біології Харківського національного університету ім. В. М. Каразіна (Україна).

#### Резюме

Досліджували особливості емоційних реакцій та поведінки старих щурів у тесті “відкритого поля” в умовах самоподразнення (ізолюваного та комбінованого з уведенням мелатоніну) вентролатеральних і амбівалентних зон вентромедіального гіпоталамуса. Самостимуляція та самостимуляція з уведенням мелатоніну (шість сеансів) справляли загалом активуючий вплив на систему позитивного емоційного реагування. Хронічне самоподразнення справляло модулюючу активуючу дію на церебральні механізми негативної емоційної поведінки, підвищувало рівні рухового збудження та “емоційності” (вегетативних поведінкових проявів) у тварин у тесті “відкритого поля”, що свідчило про розвиток емоційно-стрессового стану в експериментальних щурів. Гіпоталамічне самоподразнення і введення мелатоніну здійснювали модулюючий гальмівний вплив на систему негативного емоційного підкріплення, зменшуючи прояви психомоторного збудження, збільшуючи показники орієнтувально-пошукової (вертикальної) активності і кількість епізодів грумінгу, знижуючи латентний період виходу з центра поля. Отримані результати вказують на наявність у мелатоніну анксиолітичних та антистрессорних властивостей, опосередкованих його впливами на підкріплюючі системи мозку.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. L. P. Niles and O. M. Pulido, “Age-related changes in GABA receptors,” *Neuroendocrinol. Len.*, **7**, No. 3, 594 (1985).
2. В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, “Морфофункциональные и молекулярные основы старения эпифиза”, *Физиология человека*, **38**, № 1, 119-127 (2012).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, “Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения”, *Успехи физиол. наук*, **32**, № 1, 79-95 (2001).
4. Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева, *Модели и механизмы эмоциональных стрессов*, Здоров’я, Киев (1983).
5. В. В. Фролькис, В. В. Безруков, Л. Н. Богацкая и др., *Старение мозга*, Наука, Ленинград (1991).
6. Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар, *Электрофизиологические методы исследования*, Изд-во иностр. лит., Москва (1962).
7. В. А. Черкес, Н. Н. Олешко, Н. И. Ваколюк, Е. П. Луханина, *Физиология головного мозга*, Вища шк., Киев (1976).
8. G. Olds and P. Milner, “Positive reinforcement produced electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain,” *G. Comp. Physiol. Psychol.*, **47**, No. 6, 419-427 (1954).
9. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высш. шк., Москва (1991).
10. Л. О. Бондаренко, “Порівняльна оцінка впливу пори року на формування нічного піку мелатоніну у молодих статевозрілих та старих щурів”, *Фізіол. журн.*, **38**, № 2, 111-114 (1992).
11. А. В. Вальдман, М. М. Козловская, О. С. Медведев, *Фармакологическая регуляция эмоционального стресса*, Медицина, Москва (1979).
12. В. М. Шеверева, “Особенности формирования и обратимости эмоциональных нарушений у крыс при нейрогенном стрессе”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **35**, № 2, 147-158 (2003).
13. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, “Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры”, *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **80**, № 11, 19-25 (1994).
14. Ю. Д. Игнатов, В. С. Коваленко, Б. В. Андреев, “Влияние лей- и мет-энкефалинов на подкрепляющие системы мозга”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **62**, № 7, 33-35 (1981).
15. Э. Б. Арушанян, “Антистрессорные возможности эпифизарного мелатонина”, в кн.: *Мелатонин в норме и патологии*, под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта, Н. К. Малиновской, В. Н. Анисимова, Наука, Москва (2004), с. 198-222.
16. Е. В. Науменко, Н. К. Попова, *Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы*, Наука, Новосибирск (1975).
17. Н. П. Бехтерева, *Здоровый и больной мозг человека*, Наука, Ленинград (1988).
18. В. А. Батурин, Э. А. Манвелян, “Влияние мелатонина на тревожно-фобические характеристики поведения у интактных и эпифизэктомированных крыс”, *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **82**, № 4, 126-128 (1996).
19. T. Barrett, S. Kent, and N. Voudoris, “Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone and pain threshold,” *Life Sci.*, **66**, No. 4, 467-476 (2000).
20. Н. Б. Полякова, К. В. Ануфриева, “Особенности психотропных эффектов мелатонина”, в кн.: *Гормоны и мозг*, Москва (1979), с. 199-203.
21. Д. А. Кулагин, В. К. Болондинский, “Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке”, *Успехи физиол. наук*, **17**, № 1, 92-108 (1986).

22. R. N. Walsh and R. A. Cummins, "The open field test: a critical review," *Psychol. Bull.*, **83**, No. 3, 482-504 (1976).
23. C. X. Yu, G. C. Wu, S. F. Xu, and C. H. Chen, "Melatonin influences the release of endogenous opioid peptide in rat periaqueductal gray," *Sheng Li Xue Bao*, **52**, No. 3, 207-210 (2000).
24. С. А. Титов, А. А. Каменский, "Роль ориентировочного и оборонительного компонентов в поведении белых крыс в условиях "открытого поля", *Журн. высш. нерв. деятельности*, **30**, вып. 4, 704-709 (1980).
25. В. М. Шеверьова, "Вплив хронічного емоційного стресу на поведінку в тесті «відкритого поля» щурів із різним рівнем рухової активності", *Фізіол. журн.*, **51**, № 1, 94-105 (2011).
26. С. И. Кременовская, В. Я. Гельман, Э. П. Зацепин, "Выделение различных компонентов ориентировочной реакции крыс в условиях открытого поля", *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **77**, № 2, 124-129 (1991).
27. В. П. Пошивалов, *Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения*, Наука, Ленинград (1986).
28. Н. В. Ширяева, А. И. Вайдо, Ю. И. Левкович, Н. Г. Лопатина, "Поведение в открытом поле невротизированных крыс", *Журн. высш. нерв. деятельности*, **42**, вып. 4, 754-757 (1992).
29. В. С. Недзвецкий, П. А. Неруш, С. В. Кириченко, "Влияние мелатонина на поведенческие реакции и экспрессию молекулы адгезии нервных клеток у крыс", *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **35**, № 2, 111-117 (2003).