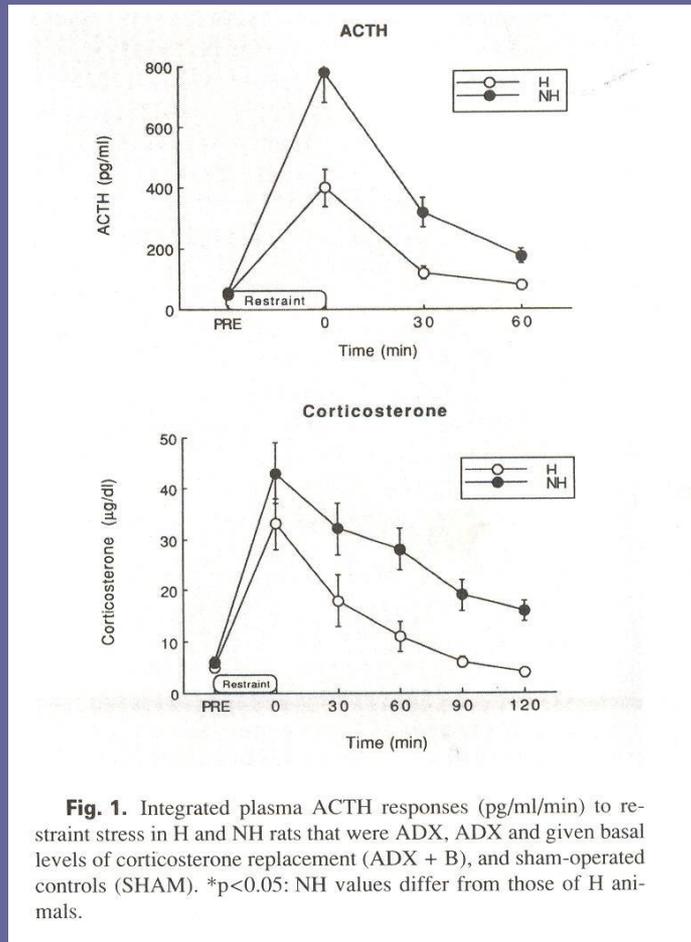


РОЛЬ РАННЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ  
СТИМУЛЯЦИИ В  
ПРОГРАММИРОВАНИИ ПОВЕДЕНИЯ

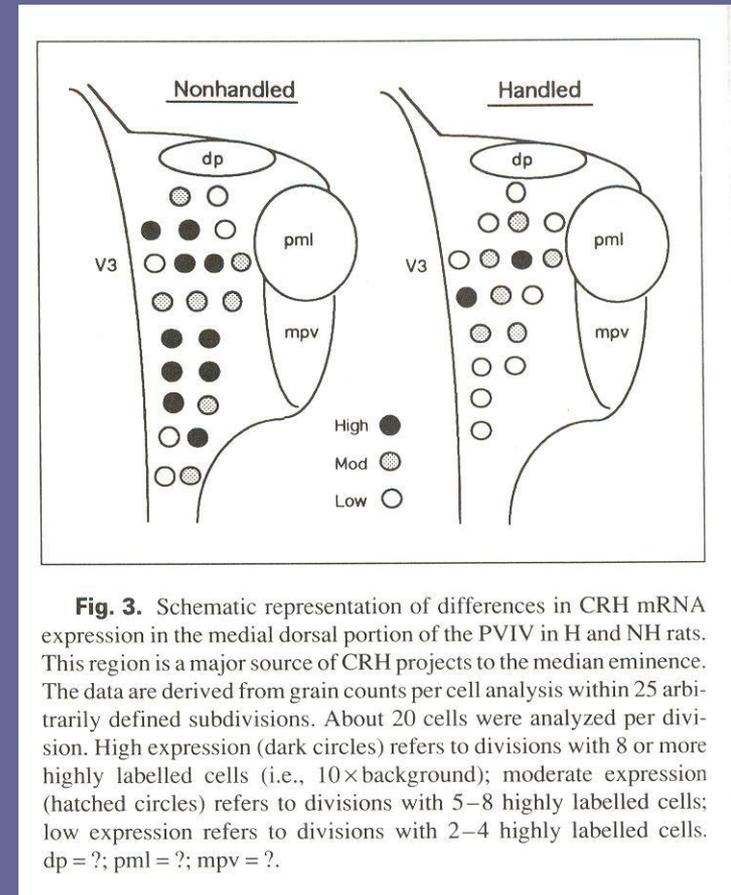
# ЭФФЕКТЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ХЕНДЛИНГА

- Процедура: ежедневная изоляция от матери детенышей на 3-15 мин в первые недели жизни
- Тестирование: формирование поведения и активности ГНС
- Результаты:
  - Сниженная стрессреактивность
  - Сниженная боязнь, пугливость
  - Снижение базального и стрессорного уровня у взрослых
  - Улучшение памяти и обучения
- Каков механизм эффектов ранней жизни?

# ЭФФЕКТЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ХЕНДЛИНГА НА АКТИВНОСТЬ ГГНС



Уровень АКТГ и КС в плазме в ответ на стресс-ограничение подвижности



Схематическое представление различий в КРФ мРНК экспрессии

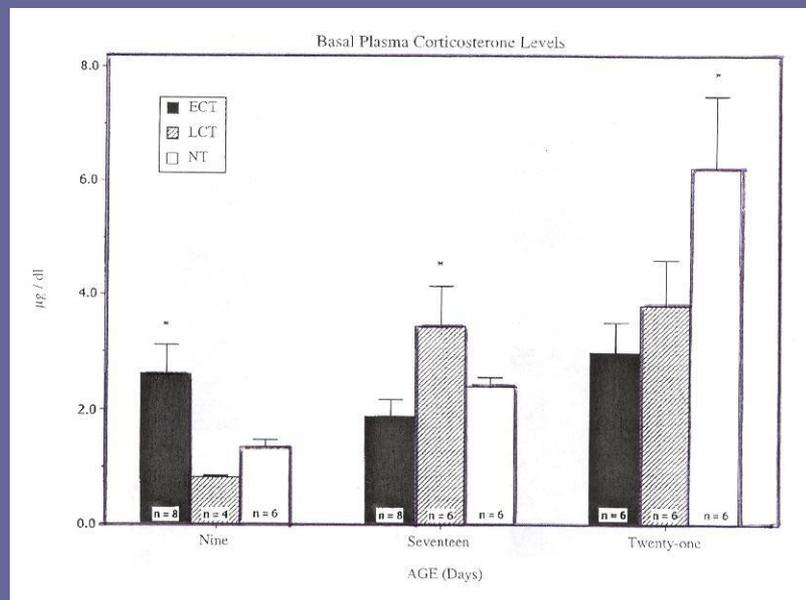
# ЭФФЕКТЫ МАТЕРИНСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ

- Процедура: 1 раз в день на 120 мин со 2 по 14 дни жизни
- Результаты:
  - Снижена исследовательская активность, повышена реакция страха, амплитуда startle response
  - Повышены ответы АКТГ и КС на стресс; снижено связывание ГКР в ГК, ФК, ГТ; повышен уровень КРФ м РНК в СеА; повышен уровень рецепторов КРФ в locus ceruleus и raphe nucleus
  - Повышен уровень норадреналина в PVN во время стресса

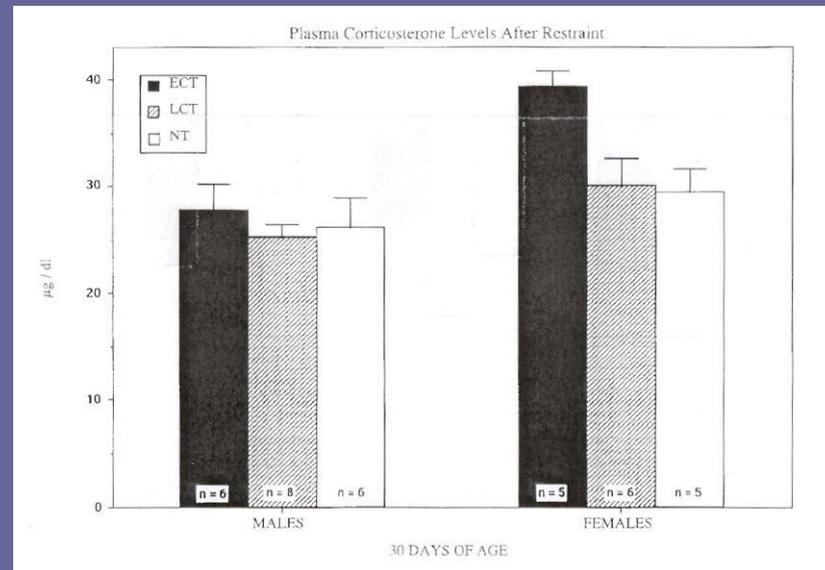
# ЭФФЕКТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО КОРТИКОСТЕРОНА

- Процедура: с 5 по 9 дни КС в дозе 250 мг/кг - ЕСТ
- с 13-17 дни КС в дозе 250 мг/кг – ЛСТ
- Тестирование: активность ГГНС, способность к обучению в плавательном тесте Морриса в поствининговый период

# ЭФФЕКТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО КОРТИКОСТЕРОНА

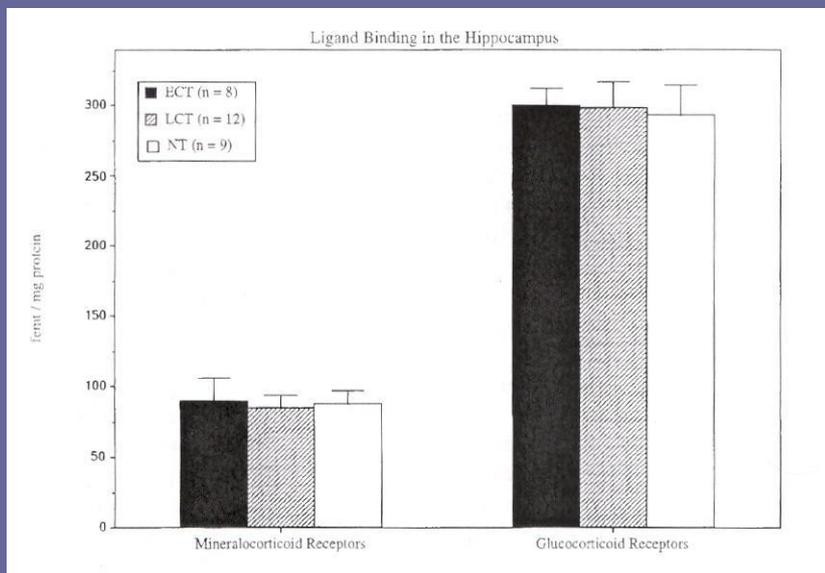


Базальный уровень КС  
в возрасте 30 дней

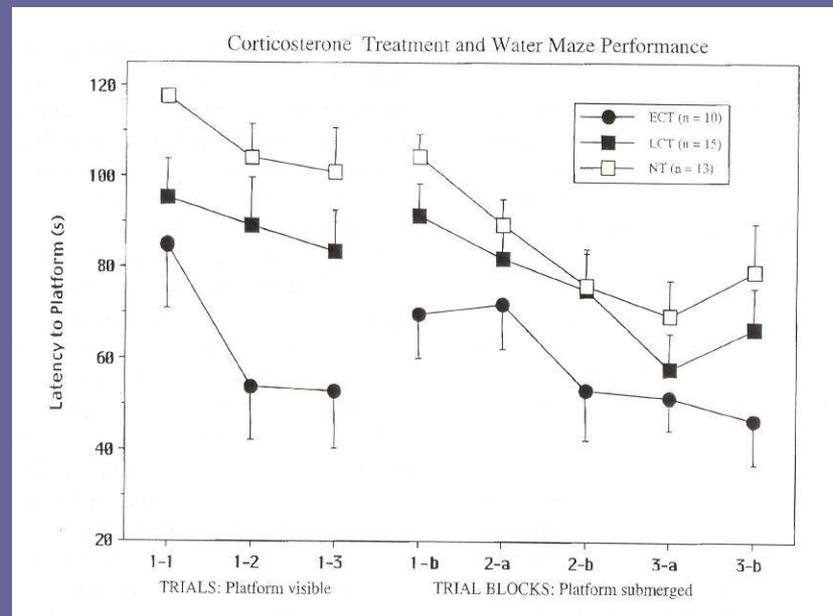


Уровень КС после 20-мин  
стресса ограничения под-  
вижности в возрасте 30 дней

# ЭФФЕКТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО КОРТИКОСТЕРОНА

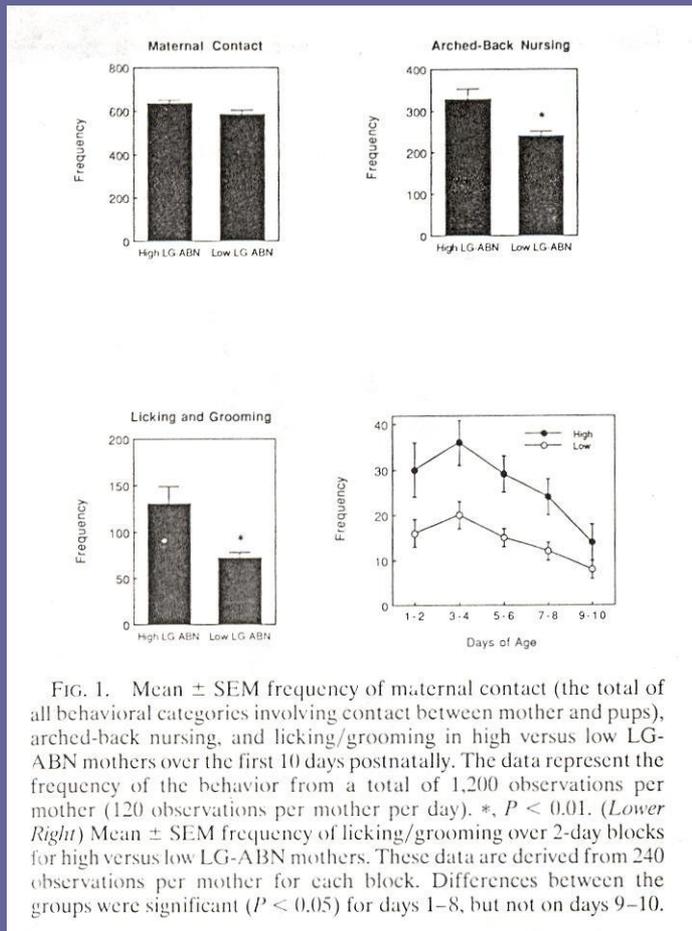


Уровень МКР и ГКР у крысят в возрасте 28-30 дней



Время поиска видимой и скрытой платформы у крысят в возрасте 21 дней

# ЭФФЕКТЫ ТИПА МАТЕРИНСКОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ (HIGH AND LOW LG-ABN)



- Выделили матерей с высоким и низким уровнем вылизывания и груминга потомства при типе вскармливания «арка»

# ЭФФЕКТЫ ТИПА МАТЕРИНСКОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ (HIGH AND LOW LG-ABN)

- 1. Снижена реакция страха или тревожность на незнакомые стимулы;
- 2. Снижена активность ГНС
  - снижены уровень АКТГ и КС в ответ на стресс
  - увеличена ГКР мРНК экспрессия в ГК
  - снижена КРФ мРНК экспрессия в паравентрикулярных ядрах ГТ
- 3. Улучшена способность к обучению и память

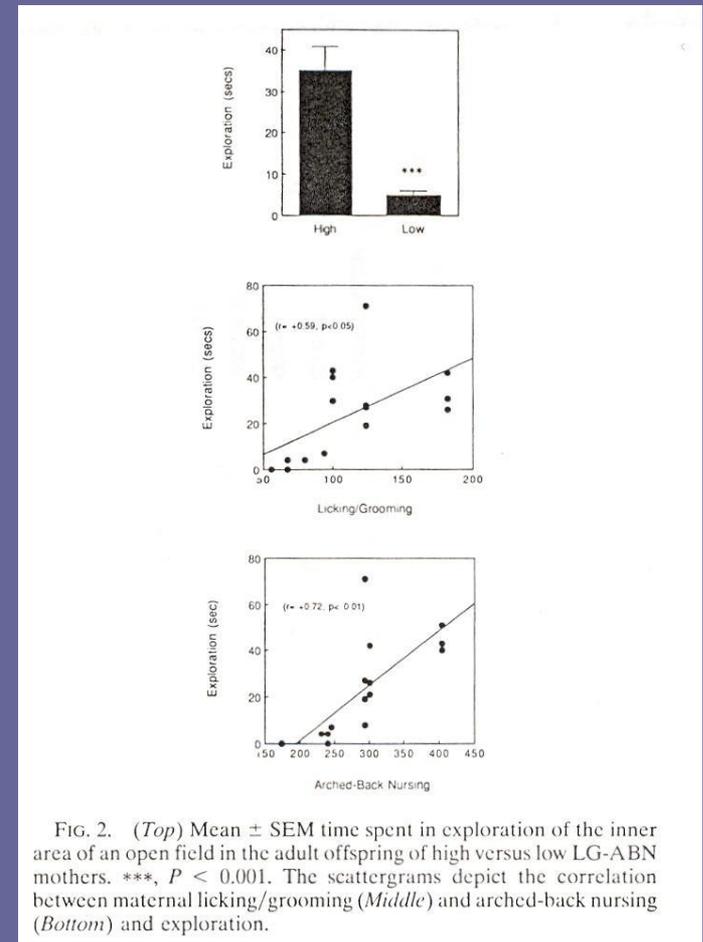


FIG. 2. (Top) Mean  $\pm$  SEM time spent in exploration of the inner area of an open field in the adult offspring of high versus low LG-ABN mothers. \*\*\*,  $P < 0.001$ . The scattergrams depict the correlation between maternal licking/grooming (Middle) and exploration (Bottom) and exploration.

# СУММАРНЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТАМ ХЭНДЛИНГА И МАТЕРИНСКОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Table 1. Summary of findings from handling (H vs. NH animals) and maternal observation studies (high vs. low LG-ABN mothers)

Measure	Handling	Maternal LG-ABN
ACTH response to acute stress	H < NH	High < Low
CORT response to acute stress	H < NH	High < Low
Hippocampal GC receptor mRNA expression	H > NH	High > Low
PVNh CRF mRNA expression	H < NH	High < Low
GC negative-feedback sensitivity	H > NH	High > Low
Open-field exploration	H > NH	High > Low
Novelty-suppression of feeding	H > NH	High > Low
CBZ receptor		
Central nucleus of Amygdala	H > NH	High > Low
Lateral nucleus of Amygdala	H > NH	High > Low
Locus ceruleus	H > NH	High > Low
Nucleus tractus solitarius	H > NH	High > Low
Hippocampus	H = NH	High = Low
Frontal cortex	H = NH	High = Low
Medial prefrontal cortex	H = NH	High = Low
CRF receptor		
Locus ceruleus	H < NH	High < Low
$\alpha_2$ adrenoreceptor		
Locus ceruleus	H > NH	High > Low
Nucleus tractus solitarius	H > NH	High > Low
PVNh	H = NH	High = Low

In all cases where differences are indicated, the comparisons were statistically significant at at least  $P < 0.05$ . ACTH, adrenocorticotropin; CORT, corticosterone; GC, glucocorticoid; PVNh, paraventricular nucleus of the hypothalamus. See refs. 3 and 16 for the handling studies.

# ЭФФЕКТЫ ХЭНДЛИНГА НА Ц-АМФ

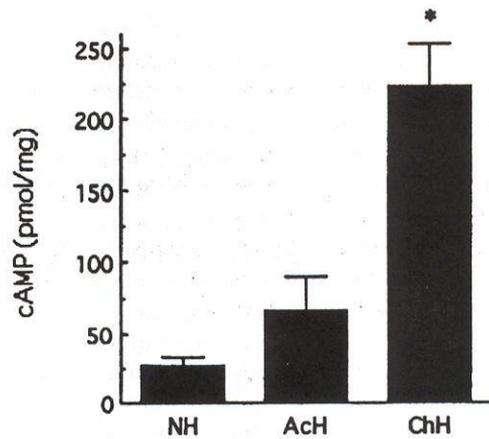


Figure 1. Mean ( $\pm$ SEM) level of cAMP in hippocampi from acutely handled (AcH), chronically handled (ChH), and nonhandled (NH) animals. Acutely handled rats were handled only on day 7, whereas chronically handled animals were handled once per day from days 1 to 7; animals were killed immediately after handling on day 7. NH animals were killed immediately after removal from the home cage. \* $p < 0.001$ ,  $n = 7-9$  per group.

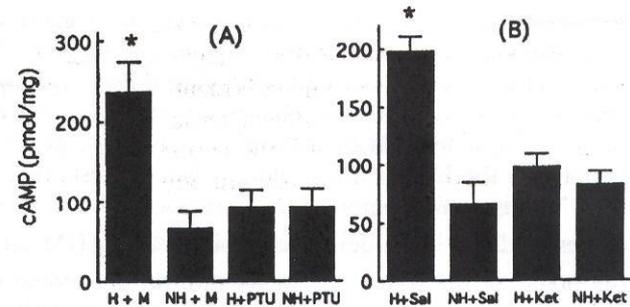


Figure 2. A, Mean ( $\pm$ SEM) level of cAMP in hippocampi from chronically handled (H) and nonhandled (NH) animals treated with either propylthiouracil (PTU) or saline (Sal) vehicle. \* $p < 0.01$ ,  $n = 7-8$  per group. B, Mean ( $\pm$ SEM) level of cAMP in hippocampi from chronically handled (H) and nonhandled (NH) animals treated with either ketanserin (Ket) or saline vehicle. \* $p < 0.01$ ,  $n = 7-8$  per group. For both studies, animals were killed immediately after handling on day 7 (H) or after removal from the home cage (NH).

# ЭФФЕКТЫ ХЭНДЛИНГА НА АДЕНИЛАТ-ЦИКЛАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ ПРОТЕИН-КИНАЗЫ А

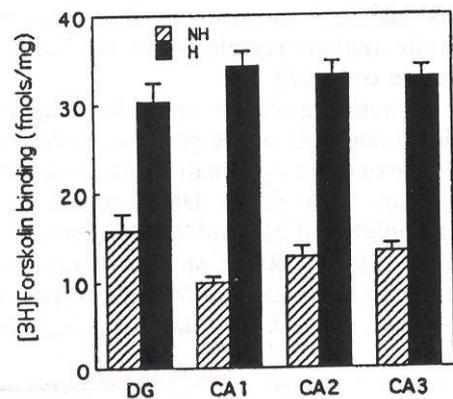


Figure 3. Mean ( $\pm$ SEM) levels of specific [ $^3$ H]forskolin binding (femtomol/milligram) in various hippocampal cell fields in chronically handled (H) and nonhandled (NH) animals killed immediately after handling on day 7 (H) or after removal from the home cage (NH). All H versus NH comparisons are significant at  $p < 0.001$ ,  $n = 10-12$  per group.

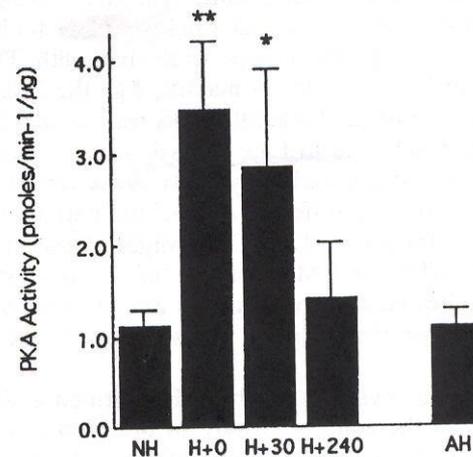
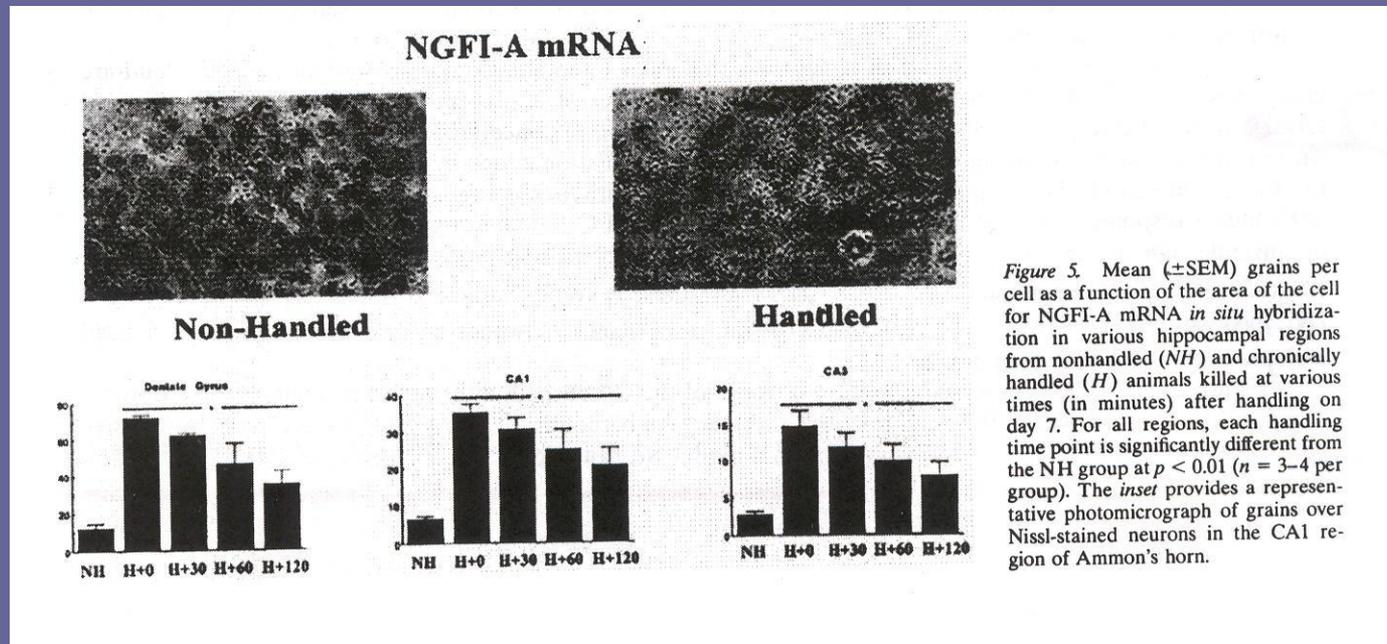
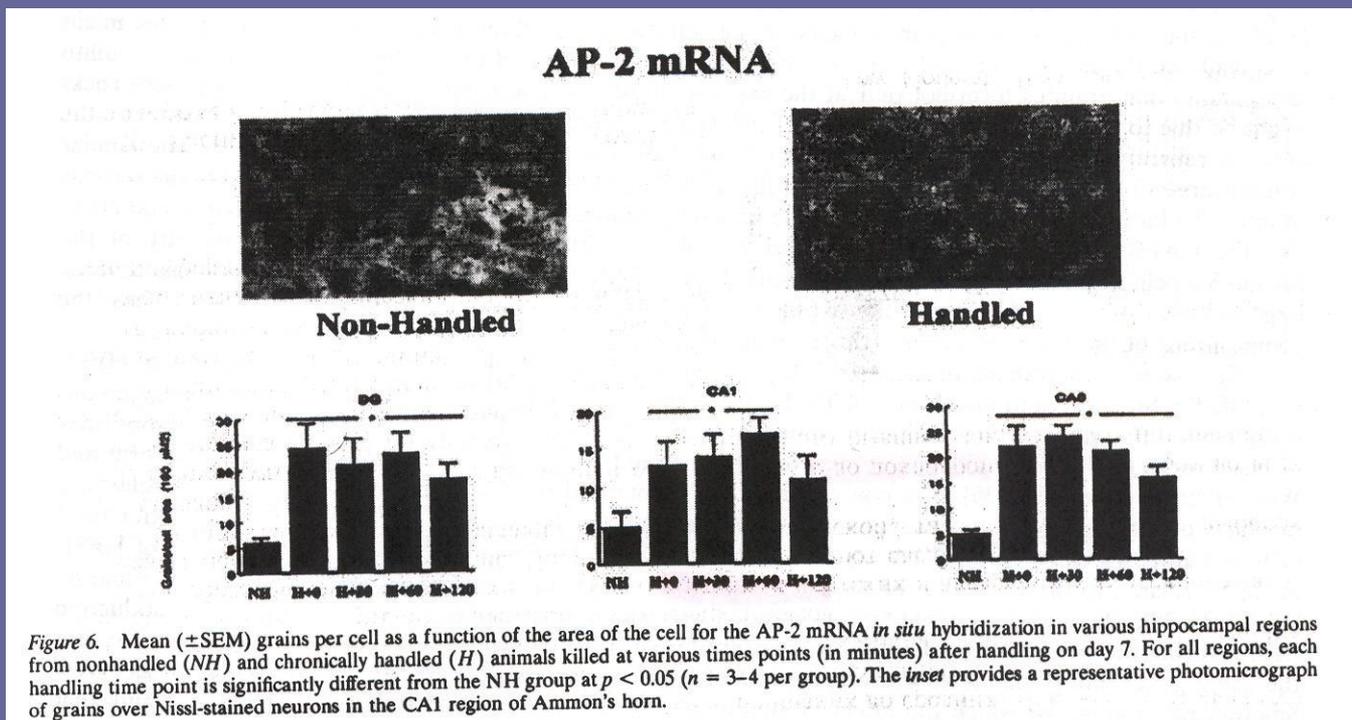


Figure 4. Mean ( $\pm$ SEM) level of hippocampal protein kinase A activity in nonhandled (NH), acutely handled (AH), and chronically handled (H) animals killed at various times after handling on day 7. AH animals were killed immediately after handling on day 7. \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ ,  $n = 5-7$  per group.

# ХЭНДЛИНГ УВЕЛИЧИВАЕТ NGFI-A м РНК ЭКСПРЕССИЮ ВО ВСЕХ ОБЛАСТЯХ ГИППОКАМПА



# ХЭНДЛИНГ УВЕЛИЧИВАЕТ AP-2 м РНК ЭКСПРЕССИЮ ВО ВСЕХ ОБЛАСТЯХ ГИППОКАМПА

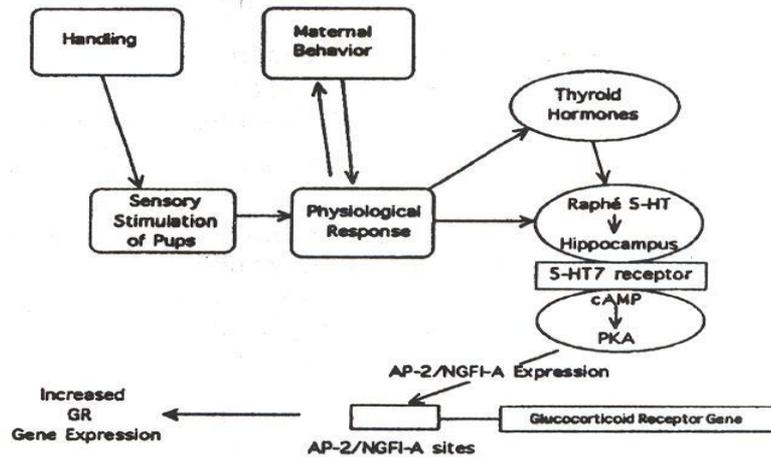


of grains over Nissl-stained neurons in the CA1 region of Ammon's horn.

**Table 1. Mean ( $\pm$ SEM) grains/cell as a function of the area ( $100 \mu\text{m}^2$ ) of the cell for the AP-2 mRNA and NGFI-A mRNA *in situ* hybridization in various brain regions from nonhandled and chronically handled animals killed at 30 min after handling on day 7**

Brain Region	NGFI-A mRNA levels		AP-2 mRNA levels	
	Handled	Nonhandled	Handled	Nonhandled
Amygdala	$3.4 \pm 0.2$	$1.9 \pm 1.0$	$3.1 \pm 0.4$	$3.9 \pm 1.0$
Hypothalamus	$3.5 \pm 0.4$	$3.1 \pm 0.3$	$3.9 \pm 0.4$	$2.4 \pm 0.2$
Cortex	$2.3 \pm 0.3$	$1.9 \pm 0.2$	$3.6 \pm 0.4$	$2.3 \pm 1.1$

# ЭФФЕКТЫ ХЭНДЛИНГА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ГИППОКАМПА



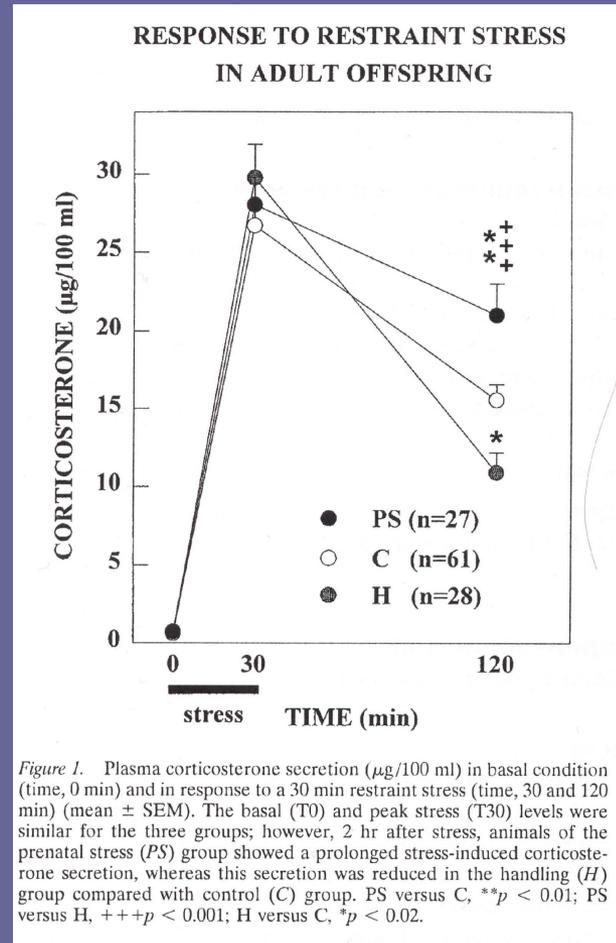
*Figure 10.* Handling provides for multisensory stimulation of pups, which leads to various changes in pup physiology and thus in the sensory characteristics of the pups. This, in turn, leads to changes in maternal behavior (Liu et al., 1997; Francis et al., 1999) that appear to mediate the handling effect on hippocampal glucocorticoid receptor gene expression. In response to the handling manipulation, there occurs an increase in circulating levels of triiodothyronine that stimulates 5-HT activity at the level of the hippocampus (see introductory remarks). The increase in both thyroid hormones and 5-HT are obligatory for the handling effect on hippocampal glucocorticoid receptor expression. *In vitro* studies with cultured hippocampal neurons reveal that 5-HT can directly modulate glucocorticoid receptor expression in hippocampal neurons and that this effect is mediated by a 5-HT<sub>7</sub>-like receptor, which is positively coupled to cAMP. The results of the current studies show that handling increases hippocampal cAMP formation, PKA activity, and mRNA levels for AP-2 and NGFI-A. Recent studies (Diorio et al., 1997) show that handling also increases AP-2 and NGFI-A binding to their respective consensus sequences, such as those found on a promoter for the human glucocorticoid receptor gene. We propose that these steps are involved in the molecular basis of the handling effect on hippocampal glucocorticoid receptor gene expression.

- Постнатальный хэндлинг может изменять экспрессию глюкокортикоидных рецепторов через путь ЦАМФ-ПКА, вовлекая активацию транскрипционных факторов NGFI-A и AP-2

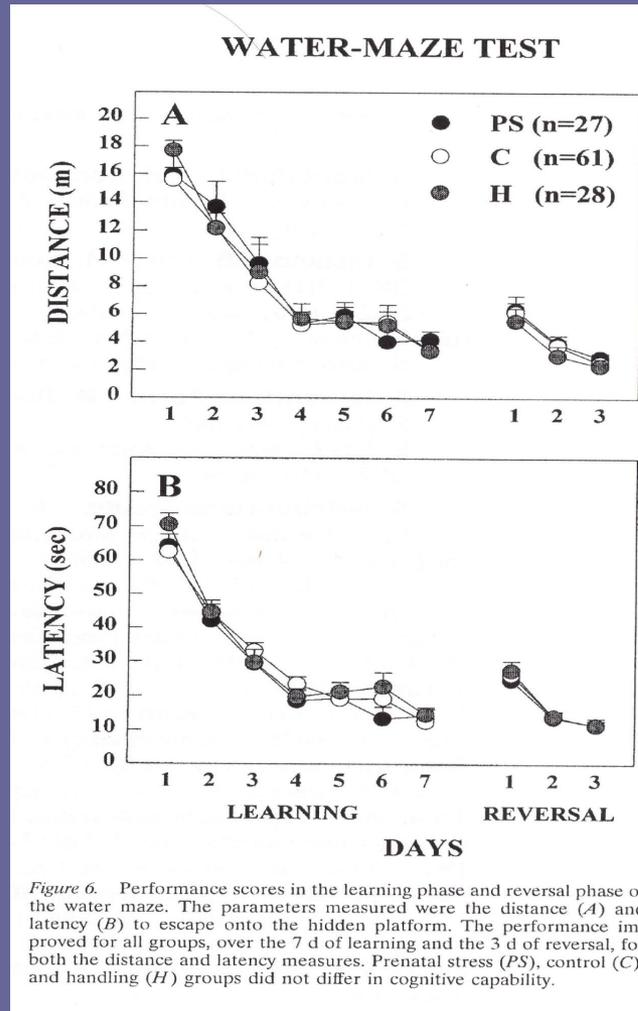
ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА И  
ХЭНДЛИНГА НА ПОВЕДЕНИЕ И УРОВЕНЬ  
КС У ВЗРОСЛЫХ ПОТОМКОВ

Monique Vallee et al., 1997

# ОТВЕТ КС В ПЛАЗМЕ КРОВИ НА СТРЕСС, ВЫЗВАННЫЙ ОГРАНИЧЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ



# ОБУЧЕНИЕ В ПЛАВАТЕЛЬНОМ БАССЕЙНЕ



# ЧИСЛО ПОСЕЩЕНИЙ РУКАВОВ В Y - ЛАБИРИНТЕ

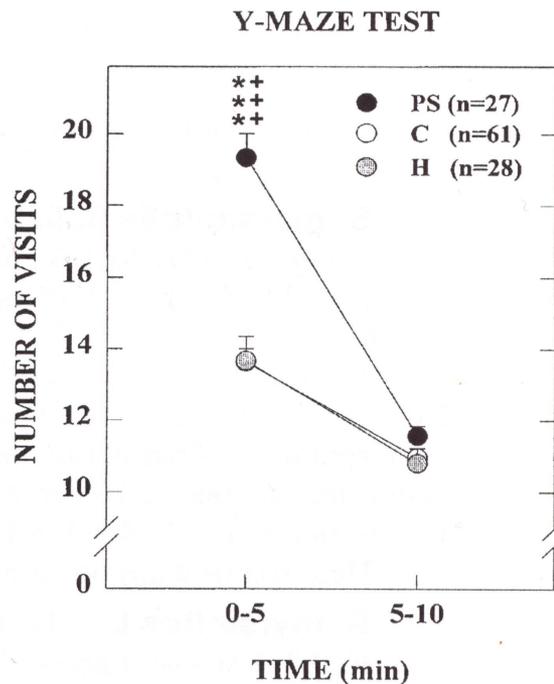
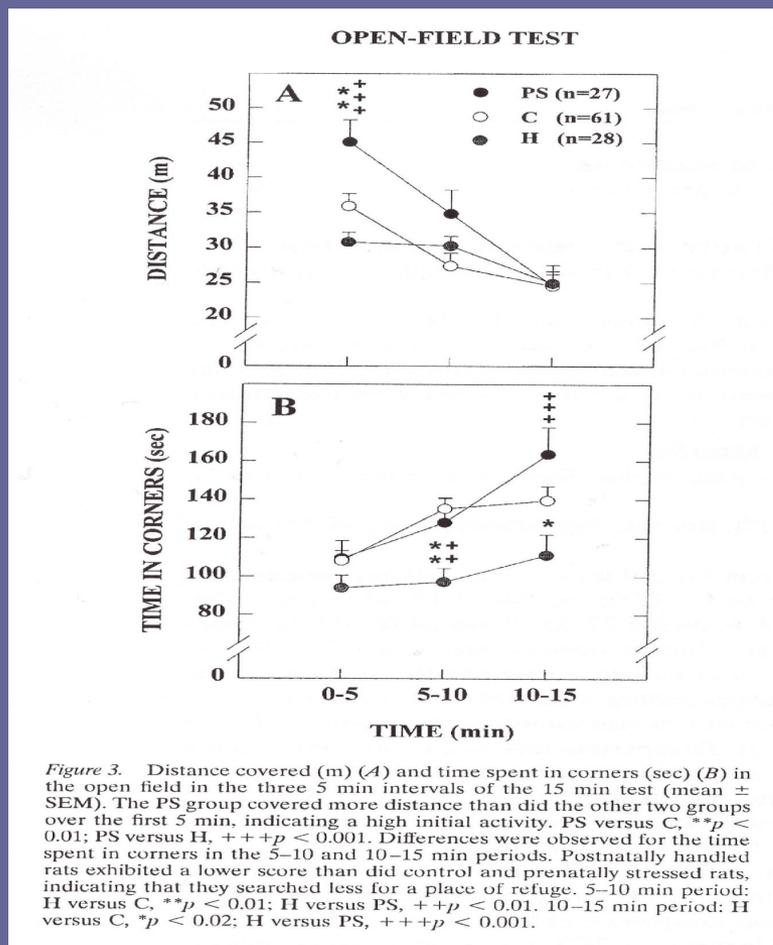


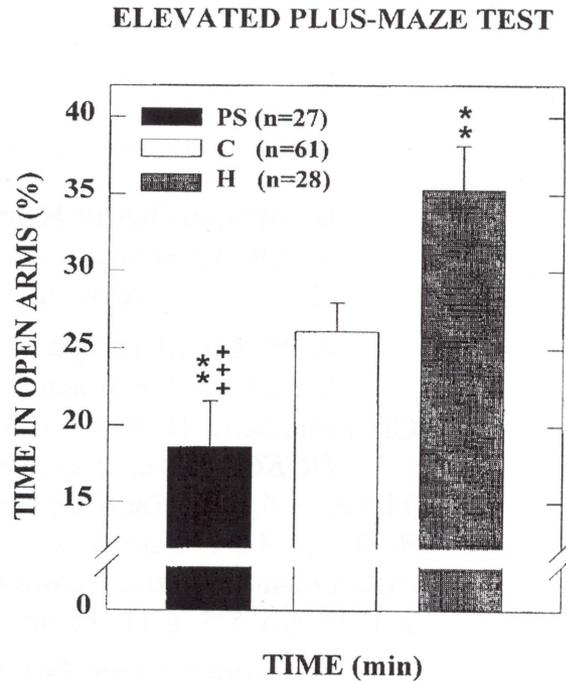
Figure 2. Number of visits (mean  $\pm$  SEM) to separate arms of the Y-maze over the two 5 min halves of the 10 min test. Although animals of the PS group exhibited a higher locomotor activity than animals of C and H groups over the first 5 min, the scores were identical in the last 5 min. PS versus C, \*\*\* $p < 0.001$ ; PS versus H, +++ $p < 0.001$ .

Коэффициент корреляции Спирмана  $r=0.21$ ,  $p<0.02$  между уровнем КС через 120 мин после стресса и числом посещений рукавов в первые 5 минут теста

# ПОВЕДЕНИЕ В ТЕСТЕ ОТКРЫТОГО ПОЛЯ



# ПОВЕДЕНИЕ В ТЕСТЕ ПКЛ



*Figure 4.* Percentage of time spent in open arms (open/open + closed) measured in the elevated plus-maze over the 10 min test (mean  $\pm$  SEM). Prenatally stressed rats had a lower score than that of control and handled rats, whereas the score of the handled rats was higher than the one of control rats, indicating that prenatally stressed rats took refuge more than the other two groups. PS versus C,  $**p < 0.01$ ; PS versus H,  $+++p < 0.001$ ; H versus C,  $**p < 0.01$ .

Коэффициент корреляции Спирмана  $r = -0.24$ ,  $p < 0.01$  между уровнем КС через 120 мин после стресса и временем, проведенном в открытых руках ПКЛ

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Перинатальные воздействия по-разному оказывают влияние на эмоциональные паттерны взрослых крыс.
- Изменения в активности ГНС после процедуры пренатального стресса и хэндлинга, могут представлять механизм, лежащий в основе изменений, наблюдаемых во взрослой поведенческой реактивности

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК  
ТРИГГЕР АДАПТИВНЫХ МОДИФИКАЦИЙ  
СТРУКТУР И ФУНКЦИЙ МОЗГА

# ПОВТОРНОЕ ПРЕДЪЯВЛЕНИЕ КОНТРОЛИРУЕМОГО СТРЕССОРА

- Благоприятствует вовлечению механизмов эффективной встречной регуляции и возвращению к норме активности центральной системы, связанной с ответом на стресс.
- Эти механизмы включают:
  - поведенческие изменения (раннее распознавание и избегание, улучшение стратегии борьбы, усовершенствование субмиссивного поведения и т.д.)
  - когнитивные изменения (вытеснение в подсознание, копинг способностей)
  - эмоциональные изменения (сенситизация и уменьшение arousal, улучшенная самооценка и эмоциональная стабильность)
  - изменения в чувствительности индивидуальных компонентов нейроэндокринного ответа на стресс (уменьшение базальной активности).

# ИССЛЕДОВАНИЯ ОТВЕТОВ НА СТРЕСС ПОКАЗАЛИ

- 1. Центральные механизмы, участвующие в активации ГНС и САМС, являются сложными и вовлекают афферентацию от многих различных структур мозга.
- 2. Различные стрессоры вызывают различные центральные ответы и, следовательно, различные паттерны активации ГНС и САМС.
- 3. Ответ на стресс зависит от предыдущего опыта особи, ответы на один и то же повторяющийся стрессор уменьшаются и существует огромная индивидуальная вариабельность ответов на один и то же стрессор.

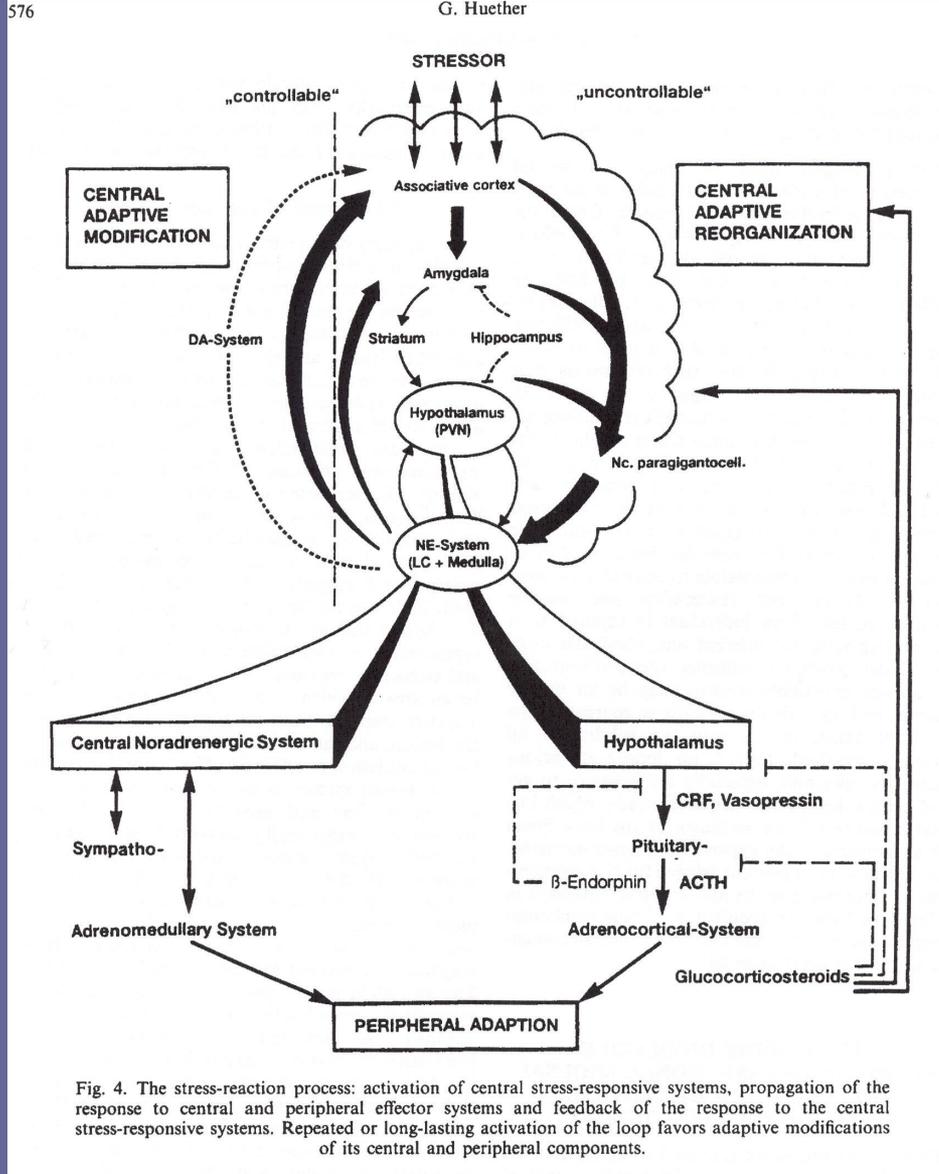
# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нейроэндокринный ответ на стресс будет возникать только тогда, когда еще не полностью выработаны механизмы и стратегии, чтобы предотвратить активацию центральных систем, связанных с ответом на стресс.
- Развитие и облегчение механизмов, которые помогут избежать или предотвратить стресс, приводит к ослаблению нейроэндокринного ответа на контролируемые повторные стрессоры.
- В условиях контролируемости повторного стресса наблюдается облегчение копинг-стратегий и поведенческая специализация, выработка которых облегчается активацией центральных систем, связанных с ответом на стресс.
- Эти поведенческие стратегии позволяют индивидууму действовать, а не просто реагировать. Успешность этих действий будет тем эффективнее, чем больше нервных связей будет вовлекаться в тип адаптивного поведения.

# НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС (НПС)

- Через взаимодействие циркулирующих КСов с центральными ГКР НПС стал средством реорганизации механизмов, участвующих в регуляции поведенческих ответов, обучения и памяти, мотивационных и эмоциональных состояний.
- НПС у высших позвоночных животных стал потенциальным триггером в адаптивной реорганизации ассоциативного мозга.

# ПРОЦЕСС СТРЕСС-РЕАКЦИИ



Две основные системы активируются в мозге в ответ на стресс: центральная норадренергическая система и гипоталамо-гипофизарная система.

Структуры, участвующие в их активации:  
ассоциативная кора – нейробиологический субстрат, оценивающий угрожающие когнитивные стимулы.  
лимбическая система, участвующая в процессинге эмоций, активируется и возникают типичные вызванные стрессом эмоции страха и тревожности.

# АКТИВАЦИЯ СТРАХА И ТРЕВОЖНОСТИ

xvi

Introduction

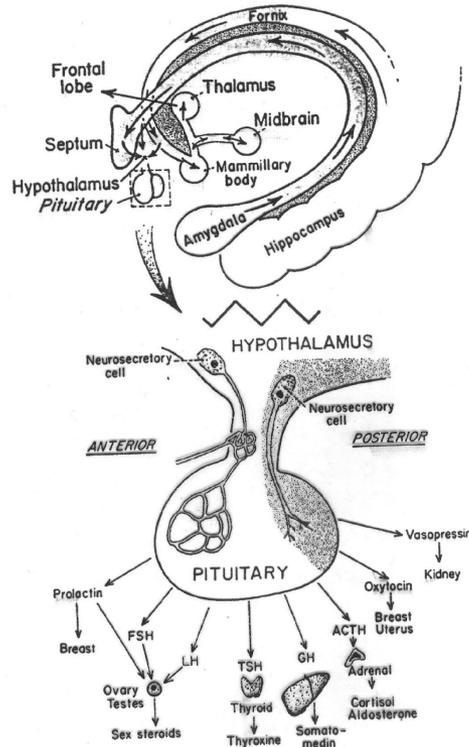


FIGURE 2. The upper part of the figure illustrates particular limbic structures and their connections, including inputs into the hypothalamus. The lower part of the figure is an expanded portrayal of the pituitary and its connection via the pituitary stalk to the median eminence of the hypothalamus. Also illustrated are the neurosecretory cells that secrete releasing and inhibiting factors into the pituitary portal circulation, from where they influence the cells of the anterior pituitary; the neurosecretory cells that carry their hormone products directly into the posterior pituitary; and several anterior and posterior pituitary hormones and the peripheral glands and tissues that they, in turn, influence.

- Основной механизм – активация нейронных кругов лимбической системы
- ГТ – связан, главным образом, с организацией или экспрессией мотивированных поведенческих и эндокринных ответов
- Ам – с эмоциональной окраской соответствующих мотивационных стимулов

# РОЛЬ МИНДАЛИНЫ В АКТИВАЦИИ СТРАХА И ТРЕВОЖНОСТИ

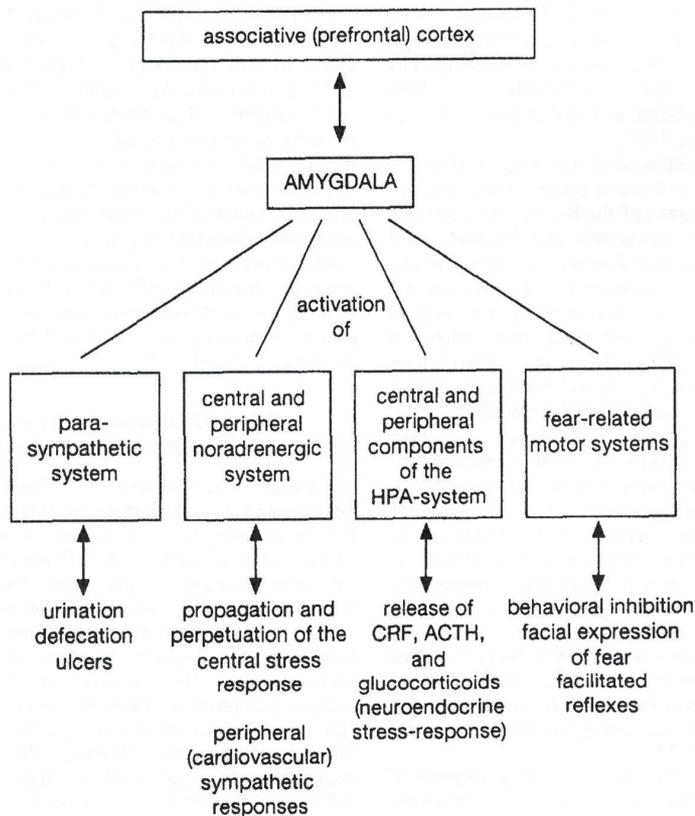


Fig. 5. Role of the amygdala in the arousal of fear and anxiety (for review see Davis, 1992).

Сложное функционирование Ам состоит в интеграции стрессовых стимулов и трансдукции их аверсивного значения в поведенческие, автономные и эндокринные ответы.

# АКТИВАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НА-СИСТЕМЫ

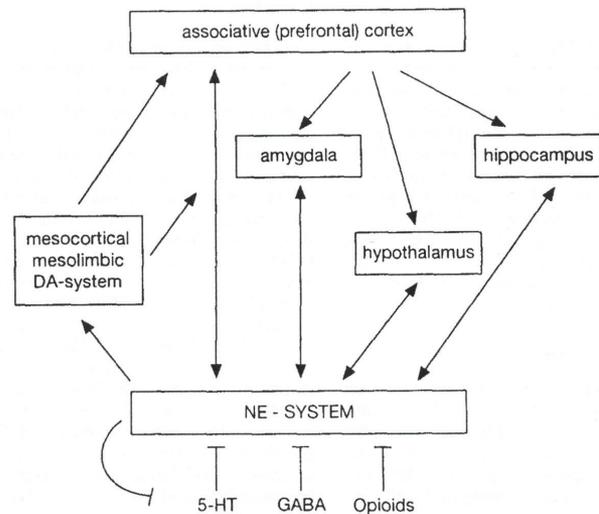


Fig. 6. Role of the central noradrenergic system in the propagation and perpetuation of the central stress response (for details see text and references therein).

- Стресс-вызванная активация центральной НА-системы играет важную роль в генерировании страха и тревожности, а также нейроэндокринного ответа на стресс.

# РОЛЬ PVN ГТ В АКТИВАЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС

- Эмоциональные стимулы активируют PVN через
- Вед nucleus, имеющие прямую афферентацию из лимбической системы
- Для многих различных стимулов стволовые NA-проекции в PVN являются важной частью центральных активирующих путей для ГГНС.

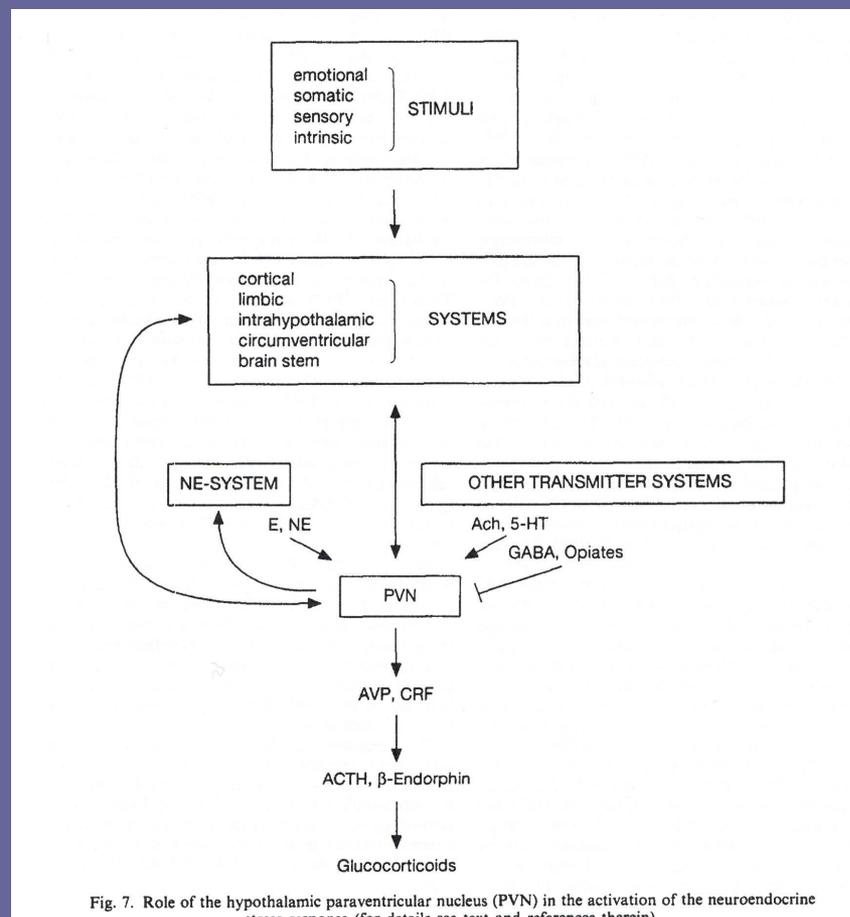


Fig. 7. Role of the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) in the activation of the neuroendocrine stress response (for details see text and references therein).

# РОЛЬ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ СТРАХА И/ЛИ ТРЕВОЖНОСТИ

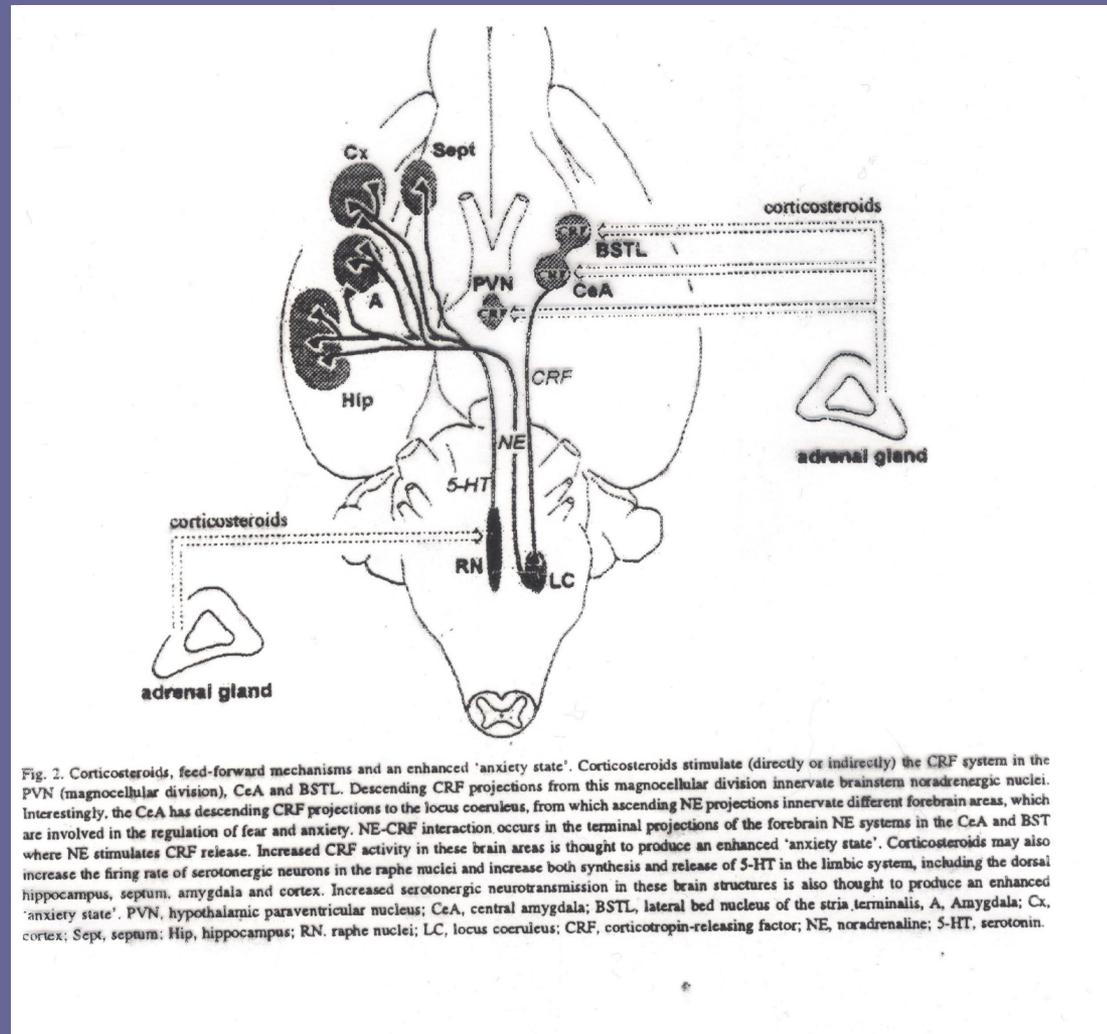


Fig. 2. Corticosteroids, feed-forward mechanisms and an enhanced 'anxiety state'. Corticosteroids stimulate (directly or indirectly) the CRF system in the PVN (magnocellular division), CeA and BSTL. Descending CRF projections from this magnocellular division innervate brainstem noradrenergic nuclei. Interestingly, the CeA has descending CRF projections to the locus coeruleus, from which ascending NE projections innervate different forebrain areas, which are involved in the regulation of fear and anxiety. NE-CRF interaction occurs in the terminal projections of the forebrain NE systems in the CeA and BSTL where NE stimulates CRF release. Increased CRF activity in these brain areas is thought to produce an enhanced 'anxiety state'. Corticosteroids may also increase the firing rate of serotonergic neurons in the raphe nuclei and increase both synthesis and release of 5-HT in the limbic system, including the dorsal hippocampus, septum, amygdala and cortex. Increased serotonergic neurotransmission in these brain structures is also thought to produce an enhanced 'anxiety state'. PVN, hypothalamic paraventricular nucleus; CeA, central amygdala; BSTL, lateral bed nucleus of the stria terminalis, A, Amygdala; Cx, cortex; Sept, septum; Hip, hippocampus; RN, raphe nuclei; LC, locus coeruleus; CRF, corticotropin-releasing factor; NE, noradrenaline; 5-HT, serotonin.