

**ВЛИЯНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОЙ ПИТЬЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ
НА УРОВЕНЬ НОРАДРЕНАЛИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРОЛЬЧАТ**

Э.Т. Гаджиева* ORCID: [0000-0002-4780-4466](https://orcid.org/0000-0002-4780-4466)

М.А. Караев* ORCID: [0000-0001-6862-1653](https://orcid.org/0000-0001-6862-1653)

*Азербайджанский государственный педагогический университет
(г. Баку, Азербайджанская Республика)

Цель работы – изучение содержания норадреналина в митохондриях структур головного мозга 3-месячных кроликов при различных сроках питьевой депривации и на фоне восстановления питьевого режима. Опытная группа была разбита на 4 подгруппы: животные, подвергавшиеся 1-, 3- и 5-суточной питьевой депривации, а также животные, подвергавшиеся 5-суточной питьевой депривации и 7-суточному восстановлению питьевого режима. Для определения уровня норадреналина использован универсальный флуориметрический метод. Исходную митохондриальную фракцию из отделов мозга выделяли по методу Сомогьи и Фонью. Исследование установило, что принудительная питьевая депривация вызывает повышение уровня норадреналина в митохондриальных фракциях головного мозга у 3-месячных кроликов. Это повышение зависит от сроков питьевой депривации и структуры мозга. После 1-суточной питьевой депривации у кроликов содержание норадреналина в различных областях мозга увеличивается на 17–29 % по сравнению с данными контрольных животных. На 3-и и 5-е сутки питьевой депривации рост содержания норадреналина составляет соответственно 25–36 и 33–47 % по сравнению с контролем. Влияние питьевой депривации на гипоталамические норадренергические системы в целом выражено сильнее по сравнению с другими изучаемыми структурами головного мозга (орбитофронтальной, сенсомоторной, лимбической, зрительной корой и стволом мозга). На фоне 7-суточного восстановления питьевого режима прослеживается тенденция к снижению содержания норадреналина во всех вышеуказанных структурах головного мозга. Результаты исследований свидетельствуют о том, что в зависимости от сроков питьевой депривации содержание норадреналина в мозговых структурах кроликов подвергается существенным изменениям.

Ключевые слова: дегидратационный стресс, норадреналин, питьевая депривация, питьевой режим, кролики.

Ответственный за переписку: Гаджиева Эмилия Тельман кызы, адрес: Азербайджанская Республика, г. Баку, район Сабаил, Узеир Гаджибейли 68, AZ 1000; e-mail: nazaket-alieva@mail.ru

Для цитирования: Гаджиева Э.Т., Караев М.А. Влияние принудительной питьевой депривации на уровень норадреналина в головном мозге крольчат // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 4. С. 381–388. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.381

Проблема стресса и функциональных нарушений, вызванных им, является одной из актуальнейших в современной биологии и медицине. При длительном воздействии стрессогенных факторов в организме преобладают катаболические процессы, индуцируемые стрессовыми гормонами. Основными патогенетическими факторами в данном случае являются медиаторы стресса, синтезирующиеся в избыточном количестве даже после прекращения воздействия стрессогенного фактора, к числу этих медиаторов относится и норадреналин [1].

Для анализа содержания норадреналина в организме животных при стрессовых ситуациях учеными использовались самые разнообразные модели экстремального воздействия (пищевая депривация, холод и др.). Одной из них является лишение животных воды. Вода – необходимый элемент для поддержания постоянства внутренней среды организма, т. к. живые клетки на 80–97 % состоят из нее. Длительное отсутствие воды может привести к необратимым нарушениям функционирования физиологических систем организма [2].

Из основных положений одной из сложившихся в последнее время теорий индивидуальной адаптации следует, что нарушение гомеостаза, вызванное факторами среды, или сигнал о возможности подобного нарушения через высший уровень регуляции активизирует системы, ответственные за адаптацию [3]. В результате возникают две цепи явлений: мобилизация функциональной системы, доминирующей в адаптации к данному конкретному фактору, и активирование стрессреализующей системы при действии любого сильного раздражителя. Необходимо изучить реакцию стрессреализующей системы не только при действии сильного раздражителя, но и на этапе восстановления после воздействия фактора.

Исходя из вышесказанного, целью данной работы было изучение содержания норадреналина в митохондриях различных структур головного мозга 3-месячных кроликов при разных сроках пищевой депривации и на фоне восстановления питьевого режима.

Материалы и методы. Все эксперименты выполнены с соблюдением принципов директивы Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

В качестве объекта исследования были использованы 25 особей кроликов 3-месячного возраста, содержащиеся в стандартных условиях вивария на протяжении всего периода эксперимента. Животные были разделены на группы: 1) контрольная – интактные особи ($n = 5$); 2) опытная ($n = 20$) – была разбита на 4 подгруппы по 5 особей в зависимости от длительности периода (1, 3 и 5 сут.) пищевой депривации и наличия 7-суточного восстановления питьевого режима. Кроликов декапитировали по истечении указанных сроков пищевой депривации; у животных четвертой подгруппы после 5-суточной пищевой депривации восстанавливали питьевой режим, их декапитировали на 7-е сутки восстановительного периода.

После декапитации животных из черепной коробки извлекали мозг и промывали его в охлажденном физрастворе. Разделение мозга на соответствующие области проводили согласно атласу В.М. Светухиной [4]. Исходную митохондриальную фракцию из отделов мозга выделяли по методу Сомогьи и Фонью [5]. Содержание норадреналина оценивали универсальным флуориметрическим методом Б.М. Когана и Н.В. Нечаева [6], основанным на экстракции биогенных моноаминов органическим раствором (Н-бутанолом и гептаном). Уровень норадреналина определяли в нанogramмах на 1 г свежей ткани.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета анализа программы Excel 2007. Данные представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки средней (m). Значимость различий между данными контрольной и опытных групп оценивали при помощи t -критерия Стьюдента при соответствии сравниваемых выборок закону нормального распределения.

Результаты. Исследование выявило, что у интактных животных в митохондриальной фракции исследуемых структур мозга содержание норадреналина составляет, нг/г: в орбитофронтальной коре – $63 \pm 3,3$, сенсомоторной – $74 \pm 3,7$, лимбической – $83 \pm 3,5$, зрительной – $80 \pm 4,1$, стволе мозга – $89 \pm 3,6$ и гипоталамусе – $195 \pm 3,5$.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в зависимости от сроков питьевой депривации в содержании норадреналина выявляются существенные изменения (см. *таблицу*).

После 1-суточной питьевой депривации содержание норадреналина в вышеуказанных структурах мозга повышается на 17, 20, 25, 24 и 25 % соответственно. В гипоталамусе рост содержания норадреналина составляет 29 % по сравнению с данными контрольных животных. На 3-и сутки питьевой депривации содержание норадреналина существенно увеличивается: в орбитофронтальной коре – до $79 \pm 4,5$ нг/г, сен-

сомоторной – $96 \pm 6,4$, лимбической – $108 \pm 4,1$, зрительной – $105 \pm 5,3$, стволе мозга – $118 \pm 5,6$ и гипоталамусе – $265 \pm 12,9$. На 5-е сутки питьевой депривации превышение составляет 33, 35, 41, 41, 42 и 47 % соответственно по сравнению с контролем.

Показано, что на фоне 7-суточного восстановления питьевого режима прослеживается тенденция к снижению содержания норадреналина в мозговых структурах кроликов.

Обсуждение. В ответ на воздействие любого стрессора в организме животных активируется лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ЛГГНС) [7]. При остром стрессе происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к выбросу адреналина и норадреналина в кровь. При продолжающемся воздействии стрессорного фактора длительно выделяющийся норадреналин стимулирует выработку в срединном возвышении гипоталамуса кортико-

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ 3-МЕСЯЧНЫХ КРОЛИКОВ ПРИ ПИТЬЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ И НА ФОНЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПИТЬЕВОГО РЕЖИМА ($M \pm m$), нг/г

Область мозга	Контрольная группа (n = 5)	Опытные группы			
		1Д (n = 5)	3Д (n = 5)	5Д (n = 5)	5Д + 7В (n = 5)
Орбитофронтальная кора	$63 \pm 3,3$ (100)	$74 \pm 5,2$ (117)	$79 \pm 4,5^*$ (125)	$84 \pm 5,1^{**}$ (133)	$68 \pm 2,9$ (108)
Сенсомоторная кора	$74 \pm 3,7$ (100)	$89 \pm 5,6$ (120)	$96 \pm 6,4^*$ (130)	$100 \pm 5,3^{**}$ (135)	$81 \pm 2,6$ (110)
Зрительная кора	$80 \pm 4,1$ (100)	$100 \pm 5,4^*$ (125)	$105 \pm 5,3^{**}$ (131)	$113 \pm 6,2^{**}$ (141)	$86 \pm 3,3$ (108)
Лимбическая кора	$83 \pm 3,5$ (100)	$103 \pm 2,9^{**}$ (124)	$108 \pm 4,1^{**}$ (130)	$117 \pm 4,5^{***}$ (141)	$93 \pm 3,3$ (112)
Ствол мозга	$89 \pm 3,6$ (100)	$111 \pm 4,5^{**}$ (125)	$118 \pm 5,6^{**}$ (133)	$126 \pm 5,7^{***}$ (142)	$101 \pm 4,1$ (114)
Гипоталамус	$195 \pm 3,5$ (100)	$252 \pm 11,4^{**}$ (129)	$265 \pm 12,9^{**}$ (136)	$287 \pm 14,1^{***}$ (147)	$232 \pm 9,1^*$ (119)

Примечания: 1. Обозначения: 1Д, 3Д, 5Д – группы животных, подвергнутых 1-, 3- и 5-суточной питьевой депривации соответственно; 5Д+7В – группа животных, подвергнутых 5-суточной питьевой депривации и 7-суточному восстановлению питьевого режима. 2. Установлены статистически значимые различия показателей по отношению к данным контрольных животных: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

тропин-рилизинг-фактора, который, поступая через порталный кровоток в переднюю долю гипофиза, стимулирует выработку последним адренокортикотропного гормона (АКТГ) [8]. Являясь важнейшим стимулятором гормонов коры надпочечников, АКТГ стимулирует в основном синтез кортизола [9].

Первоначально реализуются быстрые (негеномные) эффекты кортизола на возбудимость и активацию нейронов гипоталамуса, гиппокампа, миндалина и префронтальной коры головного мозга, обеспечивая адаптивное поведение в течение нескольких минут [10]. Быстрые эффекты позволяют организму более оперативно реагировать на изменения условий среды и более эффективно подбирать адекватную стратегию поведения [11]. Если происходит адаптация, то по принципу отрицательной обратной связи ингибируется активность гипоталамуса и секреция кортизола прекращается. Если этого не происходит, то накапливающийся в крови кортизол связывается с транспортным белком транскортином, и образовавшийся комплекс уже не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводит к нарушению отрицательной обратной связи, и секреция кортикостероидов в кровь продолжается [12]. В этом случае кортизол начинает действовать с вовлечением геномных механизмов, что обуславливает его долгосрочные эффекты [13].

Уже в 80-х годах XX столетия стало известно, что повышенный уровень кортизола может привести к изменениям структуры и функции головного мозга [14]. Длительное воздействие высокого уровня кортизола может вызывать изменения в синаптической передаче и синаптической пластичности в структурах мозга, вовлеченных в ЛГГНС (таких как префронтальная кора, гиппокамп или миндалина), нейрональной пластичности гиппокампа, нарушать структуру и функцию дендритов, приводить к гибели нейрональных и глиальных клеток [15].

Известно, что острый стресс может влиять на обучение и память, модулируя пластичность

с помощью гормонов стресса и нейромодуляторов [16]. Показано, что норадренергические нервные системы вовлечены в патофизиологические состояния, вызванные стрессом [17]. Большинство экспериментальных данных подтверждают центральную роль норадреналина в мозге в опосредовании эффектов стресса и предрасположенности организма к стрессовой патологии, а также в создании хорошо документированных последствий стресса.

Центральные норадренергические нейроны участвуют в реакции адаптации к стрессу [18]. Норадренергическая система мозга активируется при остром стрессе [19]. Пресинаптические процессы, регулирующие высвобождение передатчика, и активация различных подтипов адренорецепторов – все это способствует влиянию центральных норадренергических нейронов на поведенческую реакцию на стресс.

Установлено, что адаптационно-компенсаторные реакции в нейронных образованиях при различных уровнях пищевой депривации протекают в два этапа [3]. На первом этапе создается информационное равновесие, выполняющее функции информационной адаптации. Адаптация осуществляется при непосредственном участии медиаторных систем, принимающих участие в механизме восприятия, организации целенаправленных реакций и коррекции поведенческой деятельности животных в зависимости от уровня мотивации. Соотношение медиаторных систем внутри данной функциональной системы мозга является основным регулирующим фактором функции нейрона. При исчерпании функциональных возможностей медиаторных систем мозга происходит активация ферментативных процессов (второй этап), за счет которых обеспечиваются пластические функции нервной клетки [3]. Следует отметить, что перестройка организации обменных процессов в центральной нервной системе на клеточном и субклеточном уровнях, обусловленная изменением взаимоотношений организма и среды, обратима при условии возобновления соответствующей специфической импульса-

ции [20]. В этих процессах немаловажную роль играют моноаминергические механизмы.

Содержание и скорость обмена биогенных аминов в гипоталамусе оказывают существенное влияние на деятельность эндокринных систем и на изменение различных метаболических процессов в организме. Тем не менее гипоталамическими центрами не исчерпываются подкорковые образования, принимающие участие в регуляции обменных процессов. Переход питьевого мотивационного возбуждения с гипоталамуса на структуры лимбической коры осуществляется через передние ядра таламуса и медиальный пучок переднего мозга, а при усилении возбуждения – через аппараты ретикулярной формации среднего мозга, которые оказывают восходящее влияние на кору больших полушарий [21].

Сенсомоторная, орбитальная кора и кора лимбической области тесно связаны со многими лимбическими структурами мозга, прежде всего с гиппокампом, амигдалой и гипоталаму-

сом, т. е. участками, имеющими непосредственное отношение к питьевой мотивации [22].

Известно, что норадреналин участвует в центральных и периферических механизмах регуляции питьевого поведения [23, 24]. Полученные нами данные демонстрируют, что принудительная питьевая депривация вызывает повышение уровня норадреналина в структурах головного мозга кроликов.

Можно утверждать, что норадреналин играет существенную регуляторную роль в облегчении синтеза и анализа поступающей информации при формировании целостной реакции организма на стресс, влияя направленно на мобилизацию процессов возбуждения в центральной нервной системе. В заключение можно предположить, что питьевая депривация как специфический и неспецифический фактор влияет на содержание норадреналина в структурах головного мозга экспериментальных животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Charney D.S. Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161, № 2. P. 195–216.
2. Jéquier E., Constant F. Water as an Essential Nutrient: The Physiological Basis of Hydration // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 64, № 2. P. 115–123.
3. Адаптивные функции головного мозга: материалы всесоюз. симпозиума, Баку, 20–22 октября 1980 г. / под ред. О.С. Адрианова, Г.Г. Гасанова. Баку: Элм, 1980. 240 с.
4. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов // *Архив анатомии, эмбриологии и гистологии*. 1962. Т. 42, № 2. С. 31–45.
5. Somogyi J., Fonjo A., Vincze I. Preparation of Brain Mitochondria // *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1962. Vol. 21. P. 295–300.
6. Коган Б.М., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе // *Лаб. дело*. 1979. № 5. С. 301–303.
7. Shoji H., Mizoguchi K. Acute and Repeated Stress Differentially Regulates Behavioral, Endocrine, Neural Parameters Relevant to Emotional and Stress Response in Young and Aged Rats // *Behav. Brain Res.* 2010. Vol. 211, № 2. P. 169–177.
8. Grammatopoulos D.K., Chrousos G.P. Functional Characteristics of CRH Receptors and Potential Clinical Applications of CRH-Receptor Antagonists // *Trends Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 13, № 10. P. 436–444.
9. Savic D., Knezevic G., Damjanovic S., Spiric Z., Matic G. The Role of Personality and Traumatic Events in Cortisol Levels – Where Does PTSD Fit in? // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. Vol. 37, № 7. P. 937–947.
10. Groeneweg F.L., Karst H., de Kloet E.R., Joëls M. Rapid Non-Genomic Effects of Corticosteroids and Their Role in the Central Stress Response // *J. Endocrinol.* 2011. Vol. 209, № 2. P. 153–167.

11. Varghese F.P., Brown E.S. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 3, № 4. P. 151–155.
12. Puglielli L., Tanzi R.E., Kovacs D.M. Alzheimer's Disease: The Cholesterol Connection // *Nat. Neurosci.* 2003. Vol. 6, № 4. P. 345–351.
13. Coburn-Litvak P.S., Tata D.A., Gorby H.E., McCloskey D.P., Richardson G., Anderson B.J. Chronic Corticosterone Affects Brain Weight, and Mitochondrial, but Not Glial Volume Fraction in Hippocampal Area CA3 // *Neuroscience*. 2004. Vol. 124, № 2. P. 429–438.
14. Doom J.R., Gunnar M.R. Stress Physiology and Developmental Psychopathology: Past, Present, and Future // *Dev. Psychopathol.* 2013. Vol. 25, № 4, pt. 2. P. 1359–1373.
15. Duman R.S. Neural Plasticity: Consequences of Stress and Actions of Antidepressant Treatment // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2004. Vol. 6, № 2. P. 157–169.
16. Krugers H.J., Zhou M., Joëls M., Kindt M. Regulation of Excitatory Synapses and Fearful Memories by Stress Hormones // *Front Behav. Neurosci.* 2011. Vol. 5. Art. № 62.
17. Seki K., Yoshida S., Jaiswal M.K. Molecular Mechanism of Noradrenaline During the Stress-Induced Major Depressive Disorder // *Neural Regen. Res.* 2018. Vol. 13, № 7. P. 1159–1169. DOI: 10.4103/1673-5374.235019
18. McCall J.G., Al-Hasani R., Siuda E.R., Hong D.Y., Norris A.J., Ford C.P., Bruchas M.R. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety // *Neuron*. 2015. Vol. 87, № 3. P. 605–620.
19. Morilak D.A., Barrera G., Echevarria D.J., Garcia A.S., Hernandez A., Ma S., Petre C.O. Role of Brain Norepinephrine in the Behavioral Response to Stress // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 29, № 8. P. 1214–1224.
20. Dietrich M.O., Horvath T.L. Feeding Signals and Brain Circuitry // *Eur. J. Neurosci.* 2009. Vol. 30, № 9. P. 1688–1696.
21. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. М.: Медицина, 1984. 223 с.
22. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси: Мецниереба, 1980. 301 с.
23. Leibowitz S.F. Pattern of Drinking and Feeding Produced by Hypothalamic Norepinephrine Injection in the Satiated Rat // *Physiol. Behav.* 1975. Vol. 14, № 6. P. 731–742.
24. Luttinger D., Seiden L.S. Increased Hypothalamic Norepinephrine Metabolism After Water Deprivation in the Rat // *Brain Res.* 1981. Vol. 208, № 1. P. 147–165.

References

1. Charney D.S. Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress. *Am. J. Psychiatry*, 2004, vol. 161, no. 2, pp. 195–216.
2. Jéquier E., Constant F. Water as an Essential Nutrient: The Physiological Basis of Hydration. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2010, vol. 64, no. 2, pp. 115–123.
3. Adrianov O.S., Gasanov G.G. (eds.). *Adaptivnye funktsii golovnoy mozga* [Adaptive Functions of the Brain]. Baku, 1980. 240 p.
4. Svetukhina V.M. Tsitoarkhitektonika novoy kory mozga v otryade gryzunov [Cytoarchitectonics of the Neocortex in Rodents]. *Arkhiv anatomii, embriologii i gistologii*, 1962, vol. 42, no. 2, pp. 31–45.
5. Somogyi J., Fonjo A., Vincze I. Preparation of Brain Mitochondria. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1962, vol. 21, pp. 295–300.
6. Kogan B.M., Nechaev N.V. Chuvstvitel'nyy i bystryy metod odnovremennogo opredeleniya dofamina, noradrenalina, serotoninina i 5-oksiindoluksusnoy kisloty v odnoy probe [A Sensitive and Fast Method for Simultaneous Determination of Dopamine, Norepinephrine, Serotonin, and 5-Hydroxyindoleacetic Acid in One Sample]. *Laboratornoye delo*, 1979, no. 5, pp. 301–303.
7. Shoji H., Mizoguchi K. Acute and Repeated Stress Differentially Regulates Behavioral, Endocrine, Neural Parameters Relevant to Emotional and Stress Response in Young and Aged Rats. *Behav. Brain Res.*, 2010, vol. 211, no. 2, pp. 169–177.
8. Grammatopoulos D.K., Chrousos G.P. Functional Characteristics of CRH Receptors and Potential Clinical Applications of CRH-Receptor Antagonists. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 13, no. 10, pp. 436–444.

9. Savic D., Knezevic G., Damjanovic S., Spiric Z., Matic G. The Role of Personality and Traumatic Events in Cortisol Levels – Where Does PTSD Fit in? *Psychoneuroendocrinology*, 2012, vol. 37, no. 7, pp. 937–947.
10. Groeneweg F.L., Karst H., de Kloet E.R., Joëls M. Rapid Non-Genomic Effects of Corticosteroids and Their Role in the Central Stress Response. *J. Endocrinol.*, 2011, vol. 209, no. 2, pp. 153–167.
11. Varghese F.P., Brown E.S. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 4, pp. 151–155.
12. Puglielli L., Tanzi R.E., Kovacs D.M. Alzheimer’s Disease: The Cholesterol Connection. *Nat. Neurosci.*, 2003, vol. 6, no. 4, pp. 345–351.
13. Coburn-Litvak P.S., Tata D.A., Gorby H.E., McCloskey D.P., Richardson G., Anderson B.J. Chronic Corticosterone Affects Brain Weight, and Mitochondrial, but Not Glial Volume Fraction in Hippocampal Area CA3. *Neuroscience*, 2004, vol. 124, no. 2, pp. 429–438.
14. Doom J.R., Gunnar M.R. Stress Physiology and Developmental Psychopathology: Past, Present, and Future. *Dev. Psychopathol.*, 2013, vol. 25, no. 4, pt. 2, pp. 1359–1373.
15. Duman R.S. Neural Plasticity: Consequences of Stress and Actions of Antidepressant Treatment. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2004, vol. 6, no. 2, pp. 157–169.
16. Krugers H.J., Zhou M., Joëls M., Kindt M. Regulation of Excitatory Synapses and Fearful Memories by Stress Hormones. *Front Behav. Neurosci.*, 2011, vol. 5. Art. no. 62.
17. Seki K., Yoshida S., Jaiswal M.K. Molecular Mechanism of Noradrenaline During the Stress-Induced Major Depressive Disorder. *Neural Regen. Res.*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. 1159–1169. DOI: 10.4103/1673-5374.235019
18. McCall J.G., Al-Hasani R., Siuda E.R., Hong D.Y., Norris A.J., Ford C.P., Bruchas M.R. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron*, 2015, vol. 87, no. 3, pp. 605–620.
19. Morilak D.A., Barrera G., Echevarria D.J., Garcia A.S., Hernandez A., Ma S., Petre C.O. Role of Brain Norepinephrine in the Behavioral Response to Stress. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 29, no. 8, pp. 1214–1224.
20. Dietrich M.O., Horvath T.L. Feeding Signals and Brain Circuitry. *Eur. J. Neurosci.*, 2009, vol. 30, no. 9, pp. 1688–1696.
21. Sudakov K.V. *Obshchaya teoriya funktsional’nykh sistem* [The General Theory of Functional Systems]. Moscow, 1984. 223 p.
22. Oniani T.N. *Integrativnaya funktsiya limbicheskoy sistemy* [Integrative Function of the Limbic System]. Tbilisi, 1980. 301 p.
23. Leibowitz S.F. Pattern of Drinking and Feeding Produced by Hypothalamic Norepinephrine Injection in the Satiated Rat. *Physiol. Behav.*, 1975, vol. 14, no. 6, pp. 731–742.
24. Luttinger D., Seiden L.S. Increased Hypothalamic Norepinephrine Metabolism After Water Deprivation in the Rat. *Brain Res.*, 1981, vol. 208, no. 1, pp. 147–165.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.381

*Emiliya T. Gadzhieva** ORCID: [0000-0002-4780-4466](https://orcid.org/0000-0002-4780-4466)

*Mamed A. Karaev** ORCID: [0000-0001-6862-1653](https://orcid.org/0000-0001-6862-1653)

*Azerbaijan State Pedagogical University
(Baku, Republic of Azerbaijan)

THE EFFECT OF FORCED WATER DEPRIVATION ON NOREPINEPHRINE LEVELS IN THE BRAIN OF YOUNG RABBITS

This paper aimed to study norepinephrine levels in the mitochondria of the brain structures of 3-month-old rabbits with different periods of water deprivation and against the background of restored drinking regime. The experimental group was divided into 4 subgroups: rabbits exposed to 1, 3 and

5 days of water deprivation and those exposed to 5 days of water deprivation followed by 7 days of restored drinking regime. To determine norepinephrine levels we used the universal fluorimetric method. The reference mitochondrial fraction of the brain was isolated according to the method of Somogyi and Fonjo. The research found that forced water deprivation causes an increase in norepinephrine levels in the mitochondrial fractions of the brain in 3-month-old rabbits. This increase depends on the duration of water deprivation and on the brain structure. After one day of water deprivation, norepinephrine levels in different brain structures increase by 17–29 %, compared with the control animals. On the 3rd and 5th days of water deprivation, norepinephrine levels increase by 25–36 % and 33–47 %, respectively, compared with the control. The effect of water deprivation on the hypothalamic noradrenergic systems is generally more pronounced, compared with other brain structures under study (orbitofrontal, sensorimotor, limbic, visual cortex and brainstem). Against the background of 7 days of restored drinking regime, norepinephrine levels tend to decrease in all the above-mentioned brain structures. The research results indicate that, depending on the duration of water deprivation, norepinephrine levels in rabbit brain structures undergo significant changes.

Keywords: *dehydration stress, norepinephrine, water deprivation, drinking regime, rabbits.*

Поступила 07.06.2019

Принята 09.09.2019

Received 7 June 2019

Accepted 9 September 2019

Corresponding author: Emiliya Gadzhieva, address: 68 Uzeyir Hajibeyli St., AZ1000, Baku, Republic of Azerbaijan; e-mail: nazaket-alieva@mail.ru

For citation: Gadzhieva E.T., Karaev M.A. The Effect of Forced Water Deprivation on Norepinephrine Levels in the Brain of Young Rabbits. *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 381–388. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.381