

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Липатова Аксинья Сергеевна

**КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ
ЭНДОКРИННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА
У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ
ТЭС-ТЕРАПИЕЙ**

(экспериментальное исследование)

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Каде Азамат Халидович

Краснодар – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1. Современные концепции стресса, адаптации и стрессоустойчивости	15
1.1.1. Аллостаз и аллостатическая нагрузка	17
1.1.2. Модель реактивного диапазона	19
1.2. Основные механизмы стресса	20
1.2.1. Организация стресс-реализующей системы	22
1.2.2. Роль цитокинов в патогенезе стресса	26
1.2.3. Стресс-протективная роль эндогенных опиоидов	31
1.3. ТЭС-терапия как метод физиотерапии	32
Глава 2. Материалы и методы исследования	37
2.1. Характеристика экспериментальных животных	37
2.2. Общая характеристика и схема экспериментального исследования	37
2.3. Методы исследования	39
2.3.1. Тест принудительного плавания	39
2.3.2. Моделирование ортостатического стресса	40
2.3.3. Методика применения ТЭС-терапии у крыс	40
2.3.4. Методика забора крови у крыс	42
2.3.5. Методика иммуноферментного анализа	43
2.4. Статистические методы обработки полученных данных	43
Глава 3. Влияние ТЭС-терапии на результаты теста принудительного плавания	45
3.1. Динамика продолжительности плавания у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	45

3.2. Влияние ТЭС-терапии на продолжительность плавания в динамике у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	46
Глава 4. Влияние ТЭС-терапии на показатели эндокринного статуса при ортостатическом стрессе	50
4.1. Влияние ортостатического стресса на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	50
4.2. Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе	53
4.3. Влияние ортостатического стресса на содержание адренкортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	54
4.4. Влияние ТЭС-терапии на содержание адренкортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе	58
4.5. Влияние ортостатического стресса на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	59
4.6. Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе	63
Глава 5. Влияние ТЭС-терапии на показатели цитокинового статуса при ортостатическом стрессе	65
5.1. Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	65

5.2. Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе	68
5.3. Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	70
5.4. Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе	73
5.5. Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью	74
5.6. Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе	77
Глава 6. Обсуждение полученных результатов	79
Заключение	106
Выводы	107
Практические рекомендации	109
Список сокращений и условных обозначений	110
Список литературы	111
Приложения	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В XXI веке проблема стресса сохраняет свою актуальность, о чем свидетельствует постоянно увеличивающееся количество исследований отечественных и зарубежных ученых в области медицины, ветеринарии, биологии, экологии, психологии, социологии, педагогики и других дисциплин.

С точки зрения физиологии стресс – это неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся стереотипными изменениями функции нервной и эндокринной систем (Порядин Г.В. и др., 2009). С одной стороны, стресс способствует адаптации к постоянно меняющимся условиям окружающей среды, с другой – может наносить значимый ущерб здоровью. Частое и длительное действие стрессовых раздражителей обуславливает развитие различных видов патологии сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем и желудочно-кишечного тракта (Everly Jr.G.S., Lating J.M., 2013). Кроме того, стресс оказывает влияние и на психическое здоровье, что наглядно демонстрирует целый раздел МКБ-Х (F40-F48), выделяющий расстройства психики и поведения, связанные исключительно со стрессом. В их числе острая реакция на стресс (F43.0), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (F43.1) и другие.

Биологическими маркерами стресс-реакции служит повышение уровня в плазме крови, а также спинномозговой жидкости, моче, волосах, шерсти, катехоламинов (КА), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (кортикостерона – у животных), связанное с активацией симпатoadреналовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) систем (Staufenbiel S.M. et al., 2013; Tank A.W., Lee W.D., 2015). Иммунологические маркеры стресса – провоспалительные (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6,

ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон- γ (ИФН- γ) и противовоспалительные ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β цитокины, повышение содержания которых отражает активацию иммунного ответа (Sorrells S.F. et al., 2009; Carpenter L.L. et al., 2010).

Все организмы обладают различной стрессоустойчивостью, которая обусловлена совокупностью врожденных и приобретенных качеств (Церковский А.Л., 2011; Кривошеков С.Г., 2012). Что делает поиск новых методов повышения и сохранения нормальных психических и физиологических показателей в экстремальных условиях актуальной задачей современной медицинской науки.

Одним из перспективных методов эффективной и безопасной коррекции стресс-индуцированных нарушений у животных и человека является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия). Данный физиотерапевтический метод был разработан в 1983 г. коллективом ученых Института физиологии им. И.П. Павлова РАН под руководством профессора В.П. Лебедева. Метод основан на неинвазивном электрическом воздействии, активирующем защитные механизмы мозга, а именно опиоидергические структуры, которые, в свою очередь, оказывают мощное регуляторное влияние на нейроиммуноэндокринную систему (Вчерашнюк С.П. и др., 2011; Желнина М.А., Сеин О.Б., 2014; Райгородский Ю.М. и др., 2015; Сидоренко А.Н. и др., 2015).

ТЭС-терапия уже нашла широкое применение в лечении и профилактике различных заболеваний. Однако требуется проведение дальнейших исследований для оценки эффективности ее применения с целью улучшения адаптации организма к стрессу, а также для предупреждения развития стресс-ассоциированной патологии. При этом особое внимание должно быть уделено изучению эффектов ТЭС-терапии у человека и животных с различной индивидуальной стрессоустойчивостью. Поскольку именно индивидуальная устойчивость к стрессу является ключевым

фактором, определяющим характер ответной реакции организма на стрессор и исход стресса (Кривошеков С.Г., 2012; De Kloet E.R., Molendijk M.L., 2016).

Степень разработанности темы исследования

Исход стресса зависит не только от вида и интенсивности стрессора, но и от исходной стрессоустойчивости организма (Wood S.K. et al., 2010; Schetter C.D., Dolbier C., 2011; Folkman S., 2013). Таким образом, учет данного фактора является чрезвычайно важным для разработки методов коррекции нарушений, индуцированных стрессом.

В контроле над развитием стресс-реакции ключевую роль играют опиоидные пептиды, которые в большом количестве высвобождаются в гипоталамусе, гипофизе и лимбических структурах головного мозга во время боли, стресса и при интенсивных физических нагрузках (Parikh D. et al., 2011; Vodnar R.J., 2016). β -эндорфин проявляет высокую селективность в отношении μ - и δ -опиоидных рецепторов (ОР) за счет чего оказывает стресс-лимитирующий эффект, заключающийся в стимуляции системы вознаграждения, ингибировании активности ГГНС, подавлении болевых ощущений и тревоги (Bruehl S. et al., 2012; Vodnar R.J., 2016).

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали наличие выраженного стресс-лимитирующего и противовоспалительного эффектов ТЭС-терапии (Бобкова Е.Н., Ивашиненко Д.М., Кузько Ю.Н., 2012; Тиликин В.С. и др., 2012; Тихомирова Н.Н., Артифексов С.Б., 2013; Байкова Е.Е., 2016; Каде А.Х. и др., 2018; Малыгин А.В., 2018; Троицкий М.С., Токарев А.Р., Паньшина М.В., 2018). В основе данного эффекта ТЭС-терапии лежит избирательная активация защитных (антиноцицептивных) механизмов головного мозга, усиление продукции β -эндорфина и сопутствующие изменения продукции следующих нейротрансмиттеров: дофамина, норадреналина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и других (Апсалямова С.О. и др., 2013; Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В., 2014; Трофименко А.И. и др.,

2014; Занин С.А. и др., 2017). Тем не менее, требует изучения вопрос о зависимости эффекта ТЭС-терапии от индивидуальной стрессоустойчивости и выносливости организма.

Цель исследования: изучить возможность коррекции стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью с помощью ТЭС-терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить стрессоустойчивость и выносливость самцов крыс в тесте принудительного плавания и проанализировать продолжительность плавания у животных с различной исходной стрессоустойчивостью без применения ТЭС-терапии.

2. Изучить влияние ТЭС-терапии на результаты теста принудительного плавания у самцов крыс с различной исходной стрессоустойчивостью и выносливостью.

3. Оценить динамику показателей эндокринного статуса (адреналина, адренокортикотропного гормона, кортикостерона) до и через 2 часа после ортостатического стресса у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью без применения ТЭС-терапии.

4. Изучить эффективность применения ТЭС-терапии для коррекции нарушений эндокринного статуса, развивающихся при ортостатическом стрессе у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью.

5. Оценить динамику показателей цитокинового статуса (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10) до и через 2 часа после ортостатического стресса у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью без применения ТЭС-терапии.

6. Изучить эффективность применения ТЭС-терапии для коррекции нарушений цитокинового статуса, развивающихся при ортостатическом стрессе у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью.

Научная новизна

Впервые показано, что профилактическое применение ТЭС-терапии у самцов крыс с различной исходной устойчивостью к стрессу способствует повышению стрессоустойчивости и выносливости при повторном стрессовом воздействии.

Впервые показано выраженное стресс-лимитирующее действие ТЭС-терапии у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью, которое обусловлено ограничением гиперреактивности симпатoadреналовой системы, развивающейся при ортостатическом стрессе, и нормализацией активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Впервые показан выраженный эффект ТЭС-терапии на цитокиновый статус у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью, который проявляется в снижении продукции интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 при ортостатическом стрессе.

Впервые на основе комплексной оценки показателей нейроиммуноэндокринной системы (адреналина, адренкортикотропного гормона, кортизола, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10) проведено патофизиологическое обоснование эффективности применения ТЭС-терапии с целью коррекции стресс-индуцированных нарушений при ортостатическом стрессе у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты настоящего исследования дополняют и расширяют современные представления о работе нейроиммуноэндокринной системы в условиях острого комбинированного стресса и свидетельствуют о различии в динамике показателей стресс-реализующей и цитокиновой систем в зависимости от исходной индивидуальной стрессоустойчивости и

выносливости организма. Полученные данные демонстрируют, что ТЭС-терапия является эффективным и безопасным методом улучшения адаптации организма к экстремальным условиям и оказывает выраженное стресс-лимитирующее действие.

Результатом работы стало патогенетическое обоснование применения ТЭС-терапии в качестве метода профилактики и коррекции стресс-ассоциированных нарушений в условиях экстремальных психоэмоциональных и физических нагрузок.

Методология и методы исследования

Сбор и обработка экспериментальных данных осуществлялись в соответствии с разработанной диссертантом схемой исследования и использованием современных и адекватных поставленным задачам описательного, экспериментального, биохимического и статистического методов.

Исследование было выполнено на 182 трехмесячных самцах белых нелинейных крыс. В начале эксперимента с помощью теста принудительного плавания (ТПП) в модификации ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., 2010; Каркищенко В.Н. и др., 2011; Дигурова И.И., Гуцин А.Г., 2013) оценивали выносливость и устойчивость животных к стрессу (1-й ТПП). Животные плавали с грузом, составляющим 10 % от массы тела. Стрессоустойчивость и выносливость крыс оценивали по продолжительности плавания до полного утомления, критериями которого служили: погружение на дно сосуда, нарушение координации, вращение вокруг своей оси и пускание пузырей, невозможность всплыть на поверхность и адинамиа более 10 секунд.

По результатам 1-го ТПП были сформированы следующие подгруппы: низкой (НУ) ($n = 43$), средней (СУ) ($n = 87$) и высокой (ВУ) ($n = 42$) стрессоустойчивости. В качестве контроля использовали интактных крыс

(n = 10), отобранных из общей популяции методом случайных чисел. Далее животные каждой подгруппы стрессоустойчивости были разделены на три группы: сравнения № 1, сравнения № 2 и основную.

Крысы в группе сравнения № 1 через 24 часа после 1-го ТПП (2-й день эксперимента) подвергались 45-минутному ортостатическому стрессу (ОС). Забор крови для оценки гормонального и цитокинового статуса осуществляли до и через 2 часа после ОС.

У крыс в группах сравнения № 2 (не получали сеансы ТЭС-терапии) и основной (в течение 5 дней после 1-го ТПП получали по одному сеансу ТЭС-терапии в день), на 7-е сутки эксперимента повторно оценивали стрессоустойчивость (2-й ТПП). Через 24 часа после 2-го ТПП (8-й день эксперимента) крыс в группах сравнения № 2 и основной подвергали 45-минутному ОС. Забор крови для оценки гормонального и цитокинового статуса осуществляли до и через 2 часа после ОС.

Количественное определение уровня гормонов (адреналина, АКТГ, кортикостерона) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Профилактическое применение ТЭС-терапии повышает выносливость и стрессоустойчивость у самцов крыс в условиях острого комбинированного стресса, что проявляется повышением продолжительности плавания в тесте принудительного плавания во всех подгруппах стрессоустойчивости, особенно у низко- и высокоустойчивых животных. Одновременно с этим уменьшается количество животных, включенных в подгруппы с низкой и средней стрессоустойчивостью и увеличивается – в подгруппе с высокой стрессоустойчивостью.

2. Применение ТЭС-терапии оказывает выраженный стресс-лимитирующий эффект, за счет ограничения гиперактивации стресс-реализующих систем – симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой, при ортостатическом стрессе у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью.

3. Профилактическое применение ТЭС-терапии у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью оказывает выраженный эффект на систему цитокинов, который проявляется в снижении в плазме крови уровня интрелейкина- 1β и интерлейкина-6, повышенном при ортостатическом стрессе.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, объемом материала, использованием современных и информативных методов исследования и статистического анализа при обработке полученных данных. Основные материалы диссертации представлялись и обсуждались на следующих всероссийских и международных конференциях:

- XIII научно-практическая конференция молодых учёных и студентов Юга России «Медицинская наука и здравоохранение» (Краснодар, 2015);
- XIV научно-практическая конференция молодых учёных и студентов Юга России «Медицинская наука и здравоохранение» (Краснодар, 2016);
- XXIV Всемирный конгресс по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2018);
- XXXI Международная научно-практическая конференция «Вопросы современных научных исследований» (Омск, 2018);
- Международная научная конференция «Высокие технологии и инновации в науке» (Санкт-Петербург, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования используются в научно-исследовательской и педагогической работе на кафедрах общей и клинической патологической физиологии, биологии с курсом медицинской

генетики, физической культуры, лечебной физкультуры и врачебного контроля, мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из которых 8 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом был проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы (97 %), сформулированы цель, задачи и разработан дизайн исследования (90 %), лично выполнены все эксперименты и сбор материала для последующего лабораторного исследования (98 %), проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (98 %). Автор принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций (90 %), написании статей и тезисов (85 %), подготовил текст и иллюстративный материал для диссертации (95 %).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, который включает 24 таблицы и 48

рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 267 источников, из которых 43 источника отечественных и 224 источника зарубежных авторов, и приложений.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные концепции стресса, адаптации и стрессоустойчивости

Все живые организмы поддерживают сложное динамическое равновесие с окружающей средой, сохраняя при этом гомеостаз. Различные внутренние и/или внешние стрессоры, способны нарушать это равновесие и, таким образом, угрожать благополучию организма. Следовательно, стресс можно оценить как реакцию организма на острую угрозу гомеостазу (Chrousos G.P., 2009). В ответ на фактическую или даже потенциальную угрозу гомеостазу возникает сложный комплекс физиологических и поведенческих реакций организма, направленных на его восстановление; ключевую роль при этом играют нейроэндокринная и иммунная системы (Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J., 2010; Koolhaas J.M. et al., 2011).

Стрессоры можно разделить на четыре основные категории (Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M., 2009):

1) физические стрессоры: холод, воздействие высоких температур, радиация, шум, вибрация, химические стимулы (яды), боль, иммобилизация и другие;

2) психогенные стрессоры, действующие на эмоциональные процессы и способные привести к изменениям поведения; например, тревога, страх, разочарование и информационные стимулы;

3) социальные стрессоры, отражающие нарушение взаимодействия между индивидами: размещение особи на территории доминирующего животного, у людей – безработица, развод, смерть близкого;

4) стрессоры, преимущественно нагружающие сердечно-сосудистую систему и нарушающие метаболический гомеостаз: физические упражнения, изменение положения тела в пространстве (ортостатический стресс), гипогликемия и кровотечение.

По продолжительности, стрессоры делятся на две категории:

- 1) острые – однократное, прерывистое и ограниченное по времени воздействие;
- 2) хронические – многократно повторяющиеся или непрерывные длительные воздействия.

Стоит отметить, что приведенная классификация достаточно условна, так как *in vivo* на организм могут действовать сразу несколько стрессоров. Таким образом, исследователи, стремясь приблизить условия эксперимента к реальным, часто используют комбинированные модели стресса (Taelman J. et al., 2011; Zlatković J., Filipović D., 2011; Яузина Н.А. и др., 2013).

В соответствии с классической теорией «общего адаптационного синдрома» Н. Selye (1936) стресс-реакция протекает в три стадии: первая – реакция тревоги, состоящая из двух последовательных фаз – шока и противошока, в которую организм готовится «сражаться или бежать»; если организм выживает в первую стадию, наступает вторая – стадия резистентности, или адаптации, которая при продолжительном стрессе переходит в третью – стадию истощения, как правило, заканчивающуюся гибелью организма (Selye H., 1936). При этом наблюдаются характерные изменения во внутренних органах – гипертрофия коры надпочечников, инволюция тимико-лимфатического аппарата и кровоточащие язвы желудочно-кишечного тракта (Selye H., 1967), что связано с повреждающим воздействием стресс-реализующих систем – САС и ГГНС.

Н. Selye определил стресс как неспецифическую реакцию организма в ответ на любое действие (Selye H., 1967). В настоящее время целесообразно обращаться к модифицированной G.P. Chrousos и P.W. Gold (1992) доктрине, которая говорит о том, что физиологический и поведенческий адаптивные ответы на стрессор могут быть как специфическими для стрессора, так и общими, или неспецифическими, и обычно возникают стереотипно, воспроизводя «неспецифический» адаптационный синдром, когда угроза

гомеостазу превышает определенное пороговое значение (Goldstein D.S., 2010; Palkovits M., 2014).

Выраженность последствий стресса зависит от индивидуальной стрессоустойчивости организма. Под стрессоустойчивостью следует понимать способность живого организма адаптироваться к действующим стресс-факторам, таким как травмы различного генеза и длительные неблагоприятные ситуации (Feder A., Nestler E.J., Charney D.S., 2009). В данном контексте успех адаптации обусловлен главным образом скоростью и эффективностью активации стресс-реализующих систем, а также возможностью эффективного и своевременного завершения стресс-реакции (Feder A., Nestler E.J., Charney D.S., 2009; Oitzl M.S. et al., 2010; McEwen B. et al., 2012; Russo S.J. et al., 2012).

В 1984 г. R.S. Lazarus и S. Folkman было введено понятие о когнитивных и поведенческих способах преодоления специфических внешних и внутренних требований, которые оцениваются индивидом как значительные или превосходящие его возможности – копинг-стратегиях (Folkman S., 2013). В целом все индивиды реализуют две копинг-стратегии – активную и пассивную. Пассивная копинг-стратегия направлена на защиту организма от возможных последствий угрозы и первоначально была представлена G.L. Engel и A.H. Schmale (1972) рамках «модели отказа от веры в будущее». Активная копинг-стратегия, в свою очередь, направлена на устранение источника угрозы путем реализации программы «борьбы или бегства» (Steimer T., 2011; Folkman S., 2013).

1.1.1. Аллостаз и аллостатическая нагрузка

Несомненно, эволюционный успех любого организма зависит от способности адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. В соответствии с теорией, представленной W.B. Cannon в 1929 г., угроза гомеостазу (холод, боль, эмоциональное напряжение и т.д.) вызывает

ответную реакцию по типу «борьба или бегство», которая обусловлена быстрой активацией гомеостатических систем, корректирующих отклонения от нормы по принципу отрицательной обратной связи (Cannon W.B., 1929). Однако достижение равновесия на прежнем уровне не всегда возможно, поскольку организм является динамической системой, непрерывно взаимодействующей с внешней средой. В таком случае поддержание необходимых для выживания параметров внутренней среды на достаточном уровне, или гомеостаза, возможно только через постоянное изменение своего состояния или поведения. Этот процесс и называется аллостазом, концепция которого была предложена P. Sterling и J. Eyer в 1988 г. (Sterling P., Eyer J., 1988). Принцип аллостаза заключается в поддержании стабильности путем непрерывного изменения всех параметров внутренней среды в соответствии с требованиями окружающей среды в случае воспринимаемой или ожидаемой угрозы (McEwen B.S., Wingfield J.C., 2010).

Развивая концепцию аллостаза B.S. McEwen и J.C. Wingfield в 2003 г. ввели понятие аллостатической нагрузки как кумулятивного результата аллостатического состояния (McEwen B.S., Wingfield J.C., 2003). Благодаря аллостатической нагрузке организм способен адаптироваться к условиям ежедневно и ежесезонно меняющейся среды обитания (спячка, линька, миграция). Однако если условия среды меняются внезапно, это приводит к резкому увеличению аллостатической нагрузки, то есть перегрузке (Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J., 2010; McEwen B.S., Wingfield J.C., 2010). Выделяют два типа аллостатической перегрузки в зависимости от потребности организма в энергии. Если во время стресса повышается потребность в энергии, вплоть до ее мобилизации из жировых и углеводных депо, говорят о перегрузке I типа. Если же стрессовая ситуация вынуждает организм запасать энергию, речь идет о перегрузке II типа. Этот тип перегрузки связан с такими патологическими процессами как ожирение и нарушения метаболизма (McEwen B.S., Wingfield J.C., 2010).

Аллостатическая нагрузка постоянно присутствует в жизненном цикле. При этом краткосрочные аллостазии способствуют адаптации и обеспечивают выживание путем поддержания в течение некоторого времени систем жизнеобеспечения вне их нормальных диапазонов (McEwen B. et al., 2012). В свою очередь, длительная аллостатическая нагрузка приводит к срыву адаптации и повышает риск возникновения ожирения (Dallman M.F., 2010; Yau Y.H.C., Potenza M.N., 2013), сердечно-сосудистых заболеваний (Albus C., 2010; Ahmadi N. et al., 2011; Proietti R. et al., 2011; Steptoe A., Kivimäki M., 2013), депрессии (Shin L.M., Liberzon I., 2010; Chiba S. et al., 2012) и другой патологии, ассоциированной со стрессом. Это сопровождается дисбалансом первичных медиаторов аллостаза – гормонов ГГНС, КА, цитокинов; их чрезмерным или недостаточным производством и/или неадекватным действием (Wardenaar K.J. et al., 2011; Lucassen E.A., Cizza G., 2012; Gądek-Michalska A. et al., 2013; Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г., 2015; Nicolaidis N.C. et al., 2015).

1.1.2. Модель реактивного диапазона

С критикой теории аллостаза выступают L.M. Romero и соавторы, предлагая графическую модель реактивного диапазона, основанную на оригинальных идеях M.C. Moore-Ede (1986) (Romero L.M., Dickens M.J., Cyr N.E., 2009; McEwen B.S., Wingfield J.C., 2010) (рисунок 1.1). Авторы отмечают, что слабым местом теории аллостаза является использование энергии в качестве меры аллостатической нагрузки. Таким образом, модель аллостаза больше подходит для представления ответа на долгосрочные (хронические) стрессоры. Кроме того, модель аллостаза трудно применима для описания ряда поведенческих и когнитивных ответов на стресс, так как затраты энергии на их осуществление относительно невелики (Romero L. M., Dickens M. J., Cyr N. E., 2009; Howell B. R., Sanchez M. M., 2011).

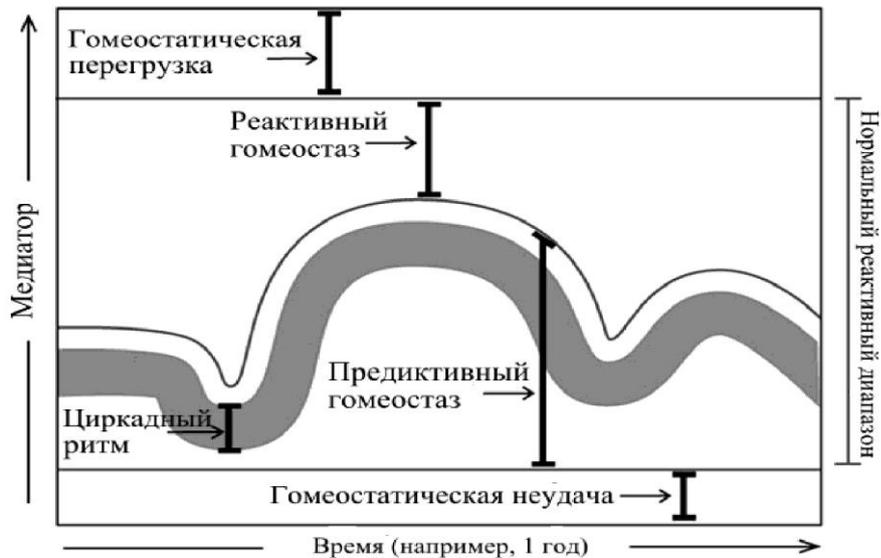


Рисунок 1.1 – Графическая модель реактивного диапазона (адаптировано, Romero L.M., Dickens M.J., Cyr N.E., 2009)

В соответствии с моделью реактивного диапазона физиологические и поведенческие системы организма работают в пределах нормальных значений медиаторов – КА, глюкокортикоидов (ГК), цитокинов, антител и других. Изменение их содержания в ответ на предсказуемые внутренние и внешние стимулы, такие как циркадные ритмы, смена сезона, беременность и лактация, миграция, называется «предиктивным, или прогнозируемым, гомеостазом». Если изменение уровня медиаторов происходит в ответ на непредсказуемый стимул или угрозу, то речь идет о «реактивном гомеостазе». Предиктивный и реактивный гомеостаз образуют нормальный реактивный диапазон для индивида. Смещение уровня медиаторов выше реактивных или ниже предиктивных значений приводит к патологии и называется «гомеостатической перегрузкой» или «гомеостатической неудачей», соответственно (Romero L.M., Dickens M.J., Cyr N.E., 2009).

1.2. Основные механизмы стресса

Стресс – это ответная реакция организма на различные когнитивные, эмоциональные, и соматические стрессоры, которая реализуется посредством

согласованного ответа нервной, иммунной и эндокринной систем и заключается в активации ряда физиологических и поведенческих программ, способствующих выживанию (Campbell J., Ehlert U., 2012; Everly Jr.G.S., Lating J.M., 2013; Bains J.S., Cusulin J.I.W., Inoue W. et al., 2015).

В стадию тревоги ответа на стрессор, которая длится от нескольких минут до нескольких часов, происходит мобилизация энергии из депо за счет липолиза и гликогенолиза, что приводит к повышению уровня жирных кислот и глюкозы в крови, перераспределение кровотока в пользу головного мозга, скелетной мускулатуры и миокарда, повышение концентрации внимания, развитие тревоги, чувства страха, притупление боли. Перечисленные реакции связаны с выбросом в кровь КА и кортизола у человека и, преимущественно, кортикостерона у животных, что позволяет реализовать программу «борьба или бегство» (Papadimitriou A., Priftis K.N., 2009; Rabasa C. et al., 2011; Lucassen P.J. et al., 2014). Кроме того, при остром стрессе активируется опиоидергическая система и ускоряется синтез эндогенных опиоидов, в частности β -эндорфина. β -эндорфин, в свою очередь, связываясь с μ - и δ -ОР миндалины, способствует уменьшению чувства тревоги и страха и, таким образом, повышает адаптацию к стрессу. Кроме того, β -эндорфин ингибирует высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ), что также уменьшает выраженность стресс-реакцию (Bali A., Randhawa P.K., Jaggi A.S., 2015).

Для стадии резистентности – поздней фазы стресса, которая продолжается от нескольких дней, но может длиться неделями, характерны активация иммунной системы, подавление аппетита и активности пищеварения, роста и размножения, часто возникают тахикардия и артериальная гипертензия, что, в свою очередь, связано с высокой базальной продукцией гормонов ГГНС и сопутствующих биологически активных веществ (Kyrou I., Tsigos C., 2009; Everly Jr.G.S., Lating J.M., 2013; Michalakis K. et al., 2013).

Изменения в активности стресс-реализующей системы сопровождают течение таких видов стресс-ассоциированной патологии как рефлюкс-эзофагит (Song E.M., Jung H.-K., Jung J.M., 2013), пептические язвы желудка (Levenstein S. et al., 2015), синдром раздраженного кишечника (Chang L., 2011), ожирение (Sinha R., Jastreboff A.M., 2013), сахарный диабет (Kyrou I., Tsigos C., 2009), атеросклероз (Gu H., Tang C., Yang Y., 2012), гипертоническая болезнь (Marik P.E., Bellomo R., 2013), мигрень (Sauro K.M., Becker W.J., 2009) и многих других.

1.2.1. Организация стресс-реализующей системы

Ключевыми периферическими звеньями стресс-реализующей системы являются САС и ГГНС (Chrousos G.P., 2009; Marques A.H., Silverman M.N., Sternberg E.M., 2010; Goldstein D.S., 2013). Активация стресс-реализующей системы начинается с генерации импульсов в кортикальных нейронах в ответ на раздражение стрессорами сенсорных систем или информацию о предыдущем опыте. Эти импульсы распространяются к нейронам лимбической системы, где стимулируют высвобождение нейротрансмиттеров – норадреналина, серотонина и ацетилхолина (García-Bueno B., Caso J.R., Leza J.C., 2008; Levy B.H., Tasker J.G., 2012; Higgins E.S., George M.S., 2013; Oken B.S., Chamine I., Wakeland W., 2015).

Симптоадреналовая система

САС представляет собой сложную сеть периферических нервов и ганглиев, которая совместно с соответствующими регуляторными системами гипоталамуса, спинного мозга и надпочечников контролирует деятельность внутренних органов, секрецию желез, тонус гладких мышц и сосудов (Licht C.M.M. et al., 2010; Cascioppo J.T., Verntson G.G., 2011; Higgins E.S., George M.S., 2013). Способность САС вызывать быстрые изменения физиологического состояния, воздействуя на органы-мишени: сосуды,

сердце, скелетные мышцы, почки, кишечник и другие, опосредована действием КА (Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P., 2009).

Воздействие стрессора на организм приводит к активации сенсорных систем и симпатических преганглионарных нейронов в интермедиолатеральном столбе торако-люмбального отдела спинного мозга. Волокна преганглионарных нейронов направляются к пре- или паравертебральным ганглиям, от нейронов которых, в свою очередь, отходят постганглионарные волокна к органам-мишеням и хромоаффинным клеткам надпочечников. Постганглионарные волокна – адренергические и их основным медиатором служит норадреналин (Stroth N., Eiden L.E., 2010; Cortez V. et al., 2012). Клетки мозгового вещества надпочечников по своей сути являются модифицированными симпатическими постганглионарными нейронами, высвобождающими в кровь конечные продукты симпатической нервной системы – КА (Gordan R., Gwathmey J.K., Xie L.-H., 2015).

Эффекты КА опосредованы их взаимодействием с α - и β -адренорецепторами. Следовательно, повышение уровня циркулирующих КА – адреналина и норадреналина, приводит к активации обмена веществ и мобилизации энергии из депо, тахикардии, расширению зрачков, расширению бронхов и усилению дыхания, периферической вазоконстрикции и перераспределению объема циркулирующей крови, прежде всего в пользу головного мозга и мышц (Lucassen P.J. et al., 2014).

Нейромедиаторы САС действуют кратковременно, так как быстро подвергаются обратному захвату и расщеплению моноаминоксидазой и катехол-О-метилтрансферазой, превращаясь в неактивные метаболиты (Kolassa I.T. et al., 2010). В случае длительного, хронического или часто повторяющегося воздействия стрессоров нейроны, ответственные за синтез КА, постоянно находятся в гиперактивном состоянии, что приводит к постепенному истощению их запасов (Kvetnansky R., Lu X., Ziegler M.G., 2013).

Кроме того, на активность САС влияет деятельность парасимпатической нервной системы (Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P., 2009; Nicolaidis N.C. et al., 2015). Она вызывает эффекты противоположные симпатическим – брадикардию, сужение зрачка, сокращение мочевого пузыря и сужение бронхов (Beissner F. et al., 2013; Saper C.B., Stornetta R.L., 2015).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Активация ГГНС при стрессе начинается с синтеза в гипоталамусе КТРГ. Действие стрессора активирует афферентные пути ствола мозга и лимбической системы, вызывая активацию КТРГ-секретирующих нейронов (Refojo D., Holsboer F., 2009; Aguilera G., Liu Y., 2012; Colaianna M. et al., 2013). Различают гипофизотропные КТРГ-секретирующие нейроны, большинство из которых расположены в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, и не гипофизотропные, которые обнаружены в коре головного мозга, миндалине, голубом пятне, мозжечке, дорсальных рогах спинного мозга и, в особенности, в лимбических структурах, которые участвуют в обработке сенсорной информации и регуляции деятельности САС (Bonfiglio J.J. et al., 2011).

КТРГ взаимодействует с двумя типами рецепторов – КТРГ-Р1 и КТРГ-Р2. КТРГ-Р1 широко распространены в головном мозге, преимущественно в передней доле гипофиза, неокортикальной зоне, базолатеральном и медиальном ядрах миндалины, мозжечке, а также в надпочечниках, коже, яичниках и семенниках. КТРГ-Р2 обнаружены в латеральной перегородке, гипоталамусе и кортикальном ядре миндалины, скелетных мышцах, желудочно-кишечном тракте, сосудах и сердце. Оба типа рецепторов широко представлены в гиппокампе (Stojanovich L., 2010; Bonfiglio J.J. et al., 2011).

КТРГ связывается с рецепторами кортикотрофов, преимущественно 1 типа, в передней доле гипофиза (Gądek-Michalska A., Bugajski J., 2010; Zmijewski M.A., Slominski A.T., 2010), в результате чего из прогормона

проопиомеланокортина (ПОМК) синтезируется АКТГ. ПОМК является также предшественником опиоидных пептидов, в том числе β -эндорфина – важного медиатора стресс-лимитирующей и антиноцицептивной систем, и меланоцитостимулирующих гормонов (Roulin A., Ducrest A.-L., 2011). С рецепторами КТРГ-P2 в основном связываются другие пептиды – урокортин I, II и III, при этом урокортин I обладает одинаковым сродством к обоим типам рецепторов (Gađek-Michalska A., Bugajski J., 2010; Tillinger A. et al., 2013).

На уровне гипофиза эффекты КТРГ усиливаются аргинин-вазопрессином (АВП), который вырабатывается супраоптическим и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, а также коэкспрессируется и косекретируется гипоталамическими КТРГ-секретирующими нейронами при хроническом стрессе (Zavala J.K., Fernandez A.A., Gosselink K.L., 2011; Christiansen S. et al., 2012). При этом АВП усиливает секрецию КТРГ, но имеет ограниченное влияние на синтез АКТГ (Kyrou I., Tsigos C., 2009; Goncharova N.D., 2013). Кроме того, секреция КТРГ и АВП усиливается норадреналином, продуцируемым норадренергическими нейронами синего пятна, через взаимодействие с постсинаптическими $\alpha 1$ -адренергическими рецепторами (Dunn A.J., Swiergiel A.H., 2008).

Высвободившийся из гипофиза АКТГ стимулирует секрецию ГК (кортизола/кортикостерона) в пучковой зоне коры надпочечников. В отличие от КА ГК поступают в кровоток в течение нескольких минут и достигают своего пикового уровня в крови спустя десятки минут от воздействия стрессора. Их влияние длится гораздо дольше, чем у КА (Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M., 2009; Christiansen S. et al., 2012; Angelier F., Wingfield J.C., 2013). Реализация эффектов ГК происходит при связывании с двумя типами рецепторов: высоко-аффинными минералокортикоидными рецепторами I типа (МР) и низко-аффинными глюкокортикоидными рецепторами II типа (ГР) (Frodl T., O'Keane V., 2013; Harris A.P. et al., 2013).

МР и ГР в ЦНС экспрессируются на гипоталамических КТРГ- и АВП-секретирующих нейронах и кортикотрофах гипофиза. Они также широко представлены в структурах лимбической системы (Herman J.P., 2013; Juguena M.F., 2014). МР реагируют на низкие концентрации ГК и способствуют осуществлению раннего ответа на действие стрессора. ГР активируются только при высоком уровне ГК и принимают участие в ограничении выраженности стресс-реакции по принципу отрицательной обратной связи, возвращая секрецию КТРГ и АКТГ к исходному уровню и минимизируя их катаболические, липогенные, антирепродуктивные и иммуносупрессивные эффекты (Dedovic K. et al., 2009; Bonfiglio J.J. et al., 2011). Активация ГР содействует, кроме прочего, запоминанию стрессового события и готовности к его повторению в будущем, что играет немаловажную роль в успешной адаптации организма к неблагоприятным факторам (Harris A.P. et al., 2013).

Краткосрочное повышение уровня ГК безусловно является адаптивным. Однако длительное повышение их уровня может провоцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний (Manenschiijn L. et al., 2011), иммуносупрессию (Cohen S. et al., 2012), подавлять репродуктивную функцию (Kalantaridou S.N. et al., 2010; Whirledge S., Cidlowski J.A., 2010), способствовать формированию синдрома хронической усталости (Papadopoulos A.S., Cleare A.J., 2012) и другой стресс-ассоциированной патологии.

Таким образом, стресс-индуцированные изменения в функционировании стресс-реализующей системы (САС и ГНС) сопряжены с адаптацией организма к новым условиям жизнедеятельности, но имеется риск развития стресс-ассоциированных болезней.

1.2.2. Роль цитокинов в патогенезе стресса

При активации стресс-реализующей системы происходит увеличение количества иммунокомпетентных клеток – нейтрофилов, моноцитов и

лимфоцитов в крови (Dhabhar F.S., 2014) и усиление продукции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Их уровень в ЦНС, плазме и периферических тканях повышается (Gouin J.P. et al., 2012; Fagundes C.P. et al., 2013), что ведет к усилению синтеза белков острой фазы в печени (Jankord R. et al., 2010; Hueston C.M., Deak T., 2014).

Стоит отметить, что при стрессе, в отличие от воспаления, вызванного инфекционными агентами, цитокины продуцируются преимущественно клетками ЦНС и паренхимы различных органов, а не иммунocyтaми (Jankord R. et al., 2010) и осуществляют свои функции через гуморальный, нейронный и клеточный пути (Caruon L., Miller A.H., 2011). При этом содержание и распределение этих факторов сильно зависит от характера и интенсивности действующего стрессора (Hueston C.M., Deak T., 2014). Цитокины стимулируют КТРГ-секретирующие нейроны гипоталамуса, способствуя интенсивному высвобождению КТРГ; в гипофизе – АКТГ и в надпочечниках – ГК (Greenwood B.N., Fleshner M., 2011; Zunszain P.A. et al., 2011). В то же время ИЛ-1 и простагландины, в частности простагландин E2 (ПГЕ2), способствуют синтезу и высвобождению АВП (Gądek-Michalska A., Bugajski J., 2010).

В стадию истощения стресса часто возникает иммуносупрессия (Caruon L., Miller A.H., 2011), поскольку ГК и КА индуцируют снижение активности иммунокомпетентных клеток и, кроме того, модулируют баланс Т-хелперов (Тх)1/Тх2. Супрессия Тх1, продуцирующих преимущественно ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2, и стимуляция Тх2 приводит к усилению продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13 (Hänsel A. et al., 2010; Gouin J.P. et al., 2012; Fagundes C.P. et al., 2013). При длительном стрессе нарастает уровень циркулирующего ИЛ-6 и снижается содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 (Voorhees J.L. et al., 2013), что в результате приводит к снижению продукции антител и повышению восприимчивости к вирусным инфекциям (Hänsel A. et al., 2010; Blandino P. et al., 2013).

Интерлейкин-1 β

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 β синтезируется главным образом моноцитами и макрофагами, а также другими типами клеток, включая клетки ЦНС и иммунные клетки на периферии (Gądek-Michalska A., Bugajski J., 2010; Sims J.E., Smith D.E., 2010) и действует в основном системно (Weber A., Wasiliew P., Kracht M., 2010; Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A., 2013).

ИЛ-1 β является центральным медиатором воспаления и играет важную роль в течении аутоиммунных, воспалительных, инфекционных и дегенеративных заболеваний. Он повышает продукцию антител и других цитокинов, например, ИЛ-6, стимулирует хемотаксис и способствует размножению клонов Т-клеток. (Bujak M., Frangogiannis N.G., 2009; Krause K. et al., 2012; Zhao R., Zhou H., Su S.B., 2013; Alam Q. et al., 2016). Воздействуя на нейроны центра терморегуляции, ИЛ-1 β индуцирует каскад изменений, приводя в итоге к синтезу ПГЕ₂ и повышению температуры тела (Ока Т., Ока К., 2012). В настоящее время собрано достаточно доказательств того, что ИЛ-1 β играет важную роль в нейроиммуноэндокринных и поведенческих реакциях, формирующихся при стрессе и оказывает в низких концентрациях положительные эффекты, а в высоких – отрицательные. Рецепторы к ИЛ-1 β обнаруживаются на всех уровнях ГГНС – гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках, что способствует стимуляции синтеза ГК. Высокие концентрации ГК способны подавлять чрезмерный синтез ИЛ-1 β . Однако стоит отметить, что, несмотря на тесное взаимодействие системы цитокинов и ГГНС, строгой корреляции между уровнями ГК и цитокинов, в частности ИЛ-1 β , установить не удалось (Goshen I., Yirmiya R., 2009; Hueston C.M., Deak T., 2014).

Установлено, что уровень ИЛ-1 β повышается как при остром, так и при хроническом стрессе. При этом низкие уровни ИЛ-1 β , в отличие от высоких, являются адаптивными. Таким образом, блокада передачи сигналов ИЛ-1 β может рассматриваться в качестве профилактического и лечебного воздействия при нейро- и психопатологии, вызванной стрессом (Koo J.W., Duman R.S., 2009; Maes M., Song C., Yirmiya R., 2012).

Интерлейкин-6

ИЛ-6 является плейотропным цитокином. Острый и хронический стресс, как физической, так и психогенной природы, сопровождается повышением его уровня (Rohleder N., Aringer M., Voentert M., 2012). Данный цитокин синтезируется большим количеством клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, остеобласты, фибробласты, кератиноциты, адипоциты и некоторые опухолевые клетки (Hänsel A. et al., 2010; Mihara M. et al., 2012).

Основными функциями ИЛ-6 являются активация пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировки В-лимфоцитов, что сопровождается усиленным синтезом антител, стимуляцией хемотаксиса лейкоцитов, повышением активности фибробластов и остеокластов (Fonseca J.E. et al., 2009; Hunter C.A., Jones S.A., 2015). ИЛ-6 способствует хронизации воспаления (Wolkowitz O.M. et al., 2010) и служит главным активатором синтеза белков острой фазы в печени, в частности С-реактивного белка, а также совместно с ИЛ-1 β участвует в индукции лихорадки (Scheller J. et al., 2011; Ока Т., Ока К., 2012). Кроме того, ИЛ-6 участвует в контроле массы тела, потреблении пищи и метаболизме, влияет на сон и пробуждение, эмоции, обучение и память (Шварц В., 2010; Lucassen P.J. et al., 2010; O'Donovan A. et al., 2010; Erta M., Quintana A., Hidalgo J., 2012; Rohleder N., Aringer M., Voentert M., 2012).

Значительное повышение содержания ИЛ-6 отмечено при атеросклерозе (Boekholdt S.M., Stroes E.S.G., 2012), диабете (Donath M.Y., Shoelson S.E., 2011), ожирении (Eder K. et al., 2009) тревожных состояниях и депрессии (Bob P. et al., 2010; O'Donovan A. et al., 2010; Maes M. et al., 2014), некоторых видах рака (Gouin J.P. et al., 2012; Hodes G.E. et al., 2014).

Ряд исследований показывает, что регулярные физические нагрузки уменьшают воспаление и продукцию цитокинов, однако интенсивные упражнения способствуют продукции и высвобождению ИЛ-6 скелетными

мышцами. В то же время ИЛ-6, синтезируемый во время физической активности, ингибирует продукцию ФНО- α и индуцирует продукцию ИЛ-10, одного из противовоспалительных цитокинов (Izquierdo M. et al., 2009; Kiecolt-Glaser J.K., Gouin J.P., Hantsoo L., 2010; Rohleder N., Aringer M., Boentert M., 2012).

Интерлейкин-10

ИЛ-10 является важным цитокином, центральной ролью которого является защита тканей от повреждения, вызванного инфекционными агентами и воспалением, активация заживления ран и предотвращение развития аутоиммунных болезней (Saraiva M., O'Garra A., 2010; Ouyang W. et al., 2011).

Медиаторы стресс-реализующей системы, в частности КА, служат основными индукторами продукции ИЛ-10, который, в основном, синтезируется Т-хелперами, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Однако его способны продуцировать многие другие типы иммунных клеток, включая В-лимфоциты, Т-киллеры, натуральные киллеры, нейтрофилы и эозинофилы (Hedrich C.M., Bream J.H., 2010; Sabat R. et al., 2010). Основная функция этого цитокина заключается в ингибировании продукции многих медиаторов, в том числе ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и оксида азота (Iyer S.S., Cheng G., 2012). Эндогенный ИЛ-10 играет важную роль в ограничении повреждения сосудов при гипертонической болезни и болезнях сосудов за счет снижения продукции ангиотензина II, предотвращении развития окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции (Didion S.P. et al., 2009).

ИЛ-10 снижает активность ГГНС при стрессе за счет угнетения высвобождения КТРГ и АКТГ (Roque S. et al., 2009). В то же время высокие уровни ГК, особенно при хроническом стрессе, способны подавлять синтез ИЛ-10 (Voorhees J.L. et al., 2013; Hu D. et al., 2014; Huo Y. et al., 2017).

Таким образом, адаптивный ответ осуществляется через комплекс взаимодействий между нервной, эндокринной и иммунной системами. При этом модуляция иммунных реакций при стрессе опосредована двунаправленностью связей с ГГНС и САС.

1.2.3. Стресс-протективная роль эндогенных опиоидов

Эндогенная опиоидная система представлена многочисленными нейронами, продуцирующими опиоидные пептиды (ОП) – энкефалины, динорфины и эндорфины (Le Merrer J. et al., 2009). Большая часть ОП синтезируется из трех белков-предшественников, которые кодируются разными генами: ПОМК, продинорфина и проэнкефалина. При этом конечный продукт зависит от присутствующих ферментов и может включать посттрансляционную обработку, как в случае с ПОМК, который является предшественником для нескольких эндогенных пептидов – β -эндорфина, АКТГ, меланоцитостимулирующего гормона и α -липотропина (Hegadoren K.M. et al., 2009; Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan S., 2009; Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G., 2009).

Наибольшее количество ОП высвобождается из гипоталамических и лимбических структур головного мозга при боли, стрессе и интенсивных физических нагрузках (Anderson E.H., Shivakumar G., 2013; Valentino R.J., Van Bockstaele E., 2015). Свои биологические эффекты ОП реализуют через опиоидные (μ , δ , κ) и ноцицептивные рецепторы (Nandhu M.S. et al., 2010; Benarroch E.E., 2012). ОР широко представлены в ЦНС и на периферии. Высокая плотность ОР отмечается в коре, стволе мозга, гипоталамусе, гипофизе и лимбической системе (Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan S., 2009; Le Merrer J. et al., 2009). Стресс-лимитирующий эффект ОП опосредован активацией μ -ОР и δ -ОР, в отношении которых β -эндорфин, эндоморфин и энкефалины проявляют высокую селективность. В то же время стимуляция κ -ОР динорфином, напротив стимулирует и поддерживает

развитие стресс-реакции (Le Merrer J. et al., 2009; Алексеева Е.В., Назарова Г.А., Судаков С.К., 2012; Valentino R.J., Van Bockstaele E., 2015). Взаимодействие β -эндорфина с μ -ОР и δ -ОР стимулирует выработку дофамина. Кроме того, активация ОР при стрессе μ -ОР ингибирует синтез и высвобождение ГАМК и глутамата и, тем самым, косвенно влияет на высвобождение серотонина из дорсального ядра шва; активация κ -ОР, напротив, ингибирует высвобождение серотонина (Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G., 2009).

Вызванное стрессом высвобождение β -эндорфина опосредует эндокринные и поведенческие реакции, направленные на адаптацию к экстремальным условиям и противодействие стрессу (Negadoren K.M. et al., 2009; Barfield E.T. et al., 2013). β -эндорфин стимулирует систему вознаграждения, ингибирует активность ГГНС, снижает уровень КТРГ и АКТГ, подавляет болевые ощущения, тревогу и беспокойство (Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G., 2009; Valentino R.J., Van Bockstaele E., 2015).

1.3. ТЭС-терапия как метод физиотерапии

В настоящее время во всем мире интенсивно ведутся исследования использования электрической стимуляции головного мозга в лечебном процессе, что наглядно демонстрирует наличие более 500 обзорных статей, вышедших за последние 5 лет и индексируемых по базе PubMed Национального Института Здоровья США. Разработаны различные методы неинвазивной электростимуляции структур головного мозга постоянным током с плотностью 0,01–0,3 мА/см² – гальванизация, микрополяризация, транскраниальная электростимуляция, transcranial direct current stimulation, cranial electrotherapy, non-invasive neurostimulation, brain stimulation (Guleyupoglu B. et al., 2013; Jansen J.M. et al., 2013; Pelletier S.J., Cicchetti F., 2015; Kar S.K., Sarkar S., 2016; Lefaucheur J.P., 2016; Wörsching J. et al., 2016; Fleming M.K. et al., 2017; Zhao H. et al., 2017).

В начале 80-х годов прошлого века на базе Института физиологии им. И.П. Павлова РАН коллективом исследователей под руководством д.м.н., профессора В.П. Лебедева, был разработан оригинальный метод транскраниальной электростимуляции эндорфинергических механизмов мозга – ТЭС-терапия (Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В., 2014). Метод ТЭС-терапии был разработан и внедрен в клиническую практику с использованием принятых в международной практике правил GLP (good laboratory practice) и GCP (good clinical practice) (Лебедев В.П., Сергиенко В.И., 2005).

Метод транскраниальной электростимуляции показал хорошие результаты в комплексном лечении болезни Паркинсона (Doruk D. et al., 2014), болезни Альцгеймера (Boggio P.S. et al., 2012), рассеянного склероза (Каде А.Х. и др., 2010), инсульта (Трофименко А.И. и др., 2015), аддиктивных расстройств (Веревкин А.А. и др., 2014), депрессии (Ironside M. et al., 2016), тревожных расстройств (Shiozawa P. et al., 2014), острых и хронических болевых синдромов (Разумов А.Н., Мельникова Е.А., 2015), болезней сердечно-сосудистой системы (Губарева Е.А. и др., 2010) и других патологических состояний. Методы электростимуляции головного мозга успешно используются для коррекции нарушений психофизиологического состояния у военнослужащих (Reardon S., 2016) и спортсменов (Корягина Ю.В., Роголева Л.Г., 2014).

Транскраниальная электростимуляция является физиотерапевтическим неинвазивным методом электрического воздействия через покровы черепа на мозг человека и животных, избирательно активирующим защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В., 2014; Каде А.Х. и др., 2014; Трофименко А.И. и др., 2014).

Все эффекты ТЭС-терапии по механизму можно разделить на центральные, периферические и смешанные (рисунок 1.2). Центральные эффекты ТЭС связаны с влиянием эндорфинов и серотонина и, возможно, других биологически активных веществ непосредственно на структуры мозга, а периферические – с действием эндорфинов, поступивших в кровь (Андреева И. Н., Акишина И. В., 2012; Лебедев В. П., Малыгин А. В., Трусов С. В., 2014). Основным эффектом ТЭС-терапии является нормализация гомеостаза. Это проявляется только в отношении нарушенных функций. Эффект связан с усиленным выделением опиоидного пептида – β -эндорфина во время и после ТЭС-терапии, высокое содержание которого обнаруживается в мозге, спинномозговой жидкости и крови. Активируются также серотониновые механизмы антиноцицептивной системы, связанные, вероятно, последовательно с опиоидными (Лебедев В. П., Малыгин А. В., Трусов С. В., 2014).



Рисунок 1.2 – Основные эффекты ТЭС-терапии по В.П. Лебедеву (Малыгин А.В., 2018)

Центральные эффекты ТЭС: анальгезия, нормализация вазомоторной регуляции, купирование абстиненции и тремора. Периферические эффекты: ускоренное заживления кожных ран, стрессорных и токсических язв, очагов некроза при инфаркте миокарда, ускорение регенерации поврежденной нервной ткани, стимуляция клеточного иммунитета, противовоспалительный и антипиретический эффекты, угнетение роста опухолей и усиление эффекта цитостатиков, снижение чувствительности кожных рецепторов при воспалении. Комбинированные эффекты: противозудный, противовоспалительный, антистрессорный (Апсалямова С.О. и др., 2013; Байкова Е.Е., 2016; Занин С.А. и др., 2017; Троицкий М.С., Токарев А.Р., Панышина М.В., 2018).

Дальнейшие исследования показали связь эффектов стимуляции ствола мозга через покровы черепа с активацией эндогенной опиоидергической системы и подтвердили строгую зависимость лечебного эффекта от способа наложения электродов (фронтально-мастоидальное), параметров используемого тока (чередование постоянного тока силой 3 мА, плотностью 0,01 мА/см² и импульсного тока силой 1,5–2 мА, частотой 77 Гц, при длительности импульса $3,75 \pm 0,25$ мс, в соотношении 2 : 1 – 5 : 1), направления тока, выделения эндогенных опиоидных пептидов (прежде всего β -эндорфина) и серотонина, а также некоторых других нейротрансмиттеров и нейрорегуляторов (Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В., 2014). Стоит отметить, что выделяемые при ТЭС-терапии эндорфины и энкефалины не вызывают аллергических реакций, в отличие от синтетических аналогов. Проведенные клинические испытания показали эффективность ТЭС-терапии при разных видах патологии, что обусловлено наличием анальгетического, онкостатического, органопротективного, стресс-протекторного, иммуностропного, нейропротективного и гомеостатического эффектов. Метод ТЭС-терапии вошел в клиническую практику в России и странах СНГ, промышленностью освоен выпуск ряда модификаций приборов для ее проведения (ЭТРАНС, ТРАНСАИР) (Занин С.А. и др., 2017).

К преимуществам ТЭС-терапии относится безопасность, умеренная стоимость, удобство использования, возможность применения вне лечебных учреждений и хорошая переносимость. В настоящее время ТЭС-терапия имеет ограниченный спектр противопоказаний: судорожные состояния, эпилепсия, острые травмы и опухоли головного мозга, гидроцефалия, гипертонический криз; острые психические расстройства, тиреотоксикоз, повреждения кожи в местах наложения электродов, наличие вживленных стимуляторов, и их список продолжает сокращаться (Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В., 2014; Малыгин А.В., 2018).

Все вышеперечисленное характеризует ТЭС-терапию как перспективный метод эффективной и безопасной коррекции стресс-индуцированных нарушений у животных и человека.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование было выполнено на кафедре общей и клинической патологической физиологии. Количественное определение уровня гормонов и цитокинов осуществляли методом иммуноферментного анализа на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар).

2.1. Характеристика экспериментальных животных

Экспериментальное исследование выполнялось на 182 трехмесячных самцах белых нелинейных крыс массой 195 ± 15 г. Животные содержались на базе вивария при температуре 22–24 °С в условиях 12-часового светового дня в пластиковых клетках с древесной стружкой, не более 5 особей в клетке, свободным доступом к корму и воде, в условиях, исключающих воздействие стресс-факторов. Критериями исключения из исследования служили видимые анатомические дефекты и признаки болезней.

Все эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (NAP, 2011).

2.2. Общая характеристика и схема экспериментального исследования

В начале эксперимента с помощью ТПП по продолжительности плавания самцов крыс до полного утомления (1-й ТПП) оценивалась стрессоустойчивость и выносливость. По результатам теста формировали подгруппы с НУ – время плавания до 1-го квартиля, СУ – между 1-м и 3-м

квартилями, и ВУ – выше 3-го квартиля. Далее животные каждой подгруппы были разделены на три группы: сравнения № 1, сравнения № 2 и основную.

Животные в группе сравнения № 1 через 24 часа после 1-го ТПП (2-й день эксперимента) подвергались 45-минутному ОС. Забор крови для оценки гормонального и цитокинового статуса осуществляли до и через 2 часа после ОС.

Животным в группе сравнения № 2 после оценки стрессоустойчивости (1-й ТПП) не проводили ТЭС-терапию, животные в основной группе в течении 5 дней получали по одному сеансу ТЭС-терапии в день. Далее у животных в группах сравнения № 2 и основной на 7-е сутки эксперимента повторно оценивали стрессоустойчивость (2-й ТПП). Через 24 часа после 2-го ТПП (8-й день эксперимента) крыс в группах сравнения № 2 и основной подвергали 45-минутному ОС. Забор крови для оценки гормонального и цитокинового статуса осуществляли до и через 2 часа после ОС.

Также была сформирована контрольная группа интактных животных (рисунок 2.1, таблица 2.1).

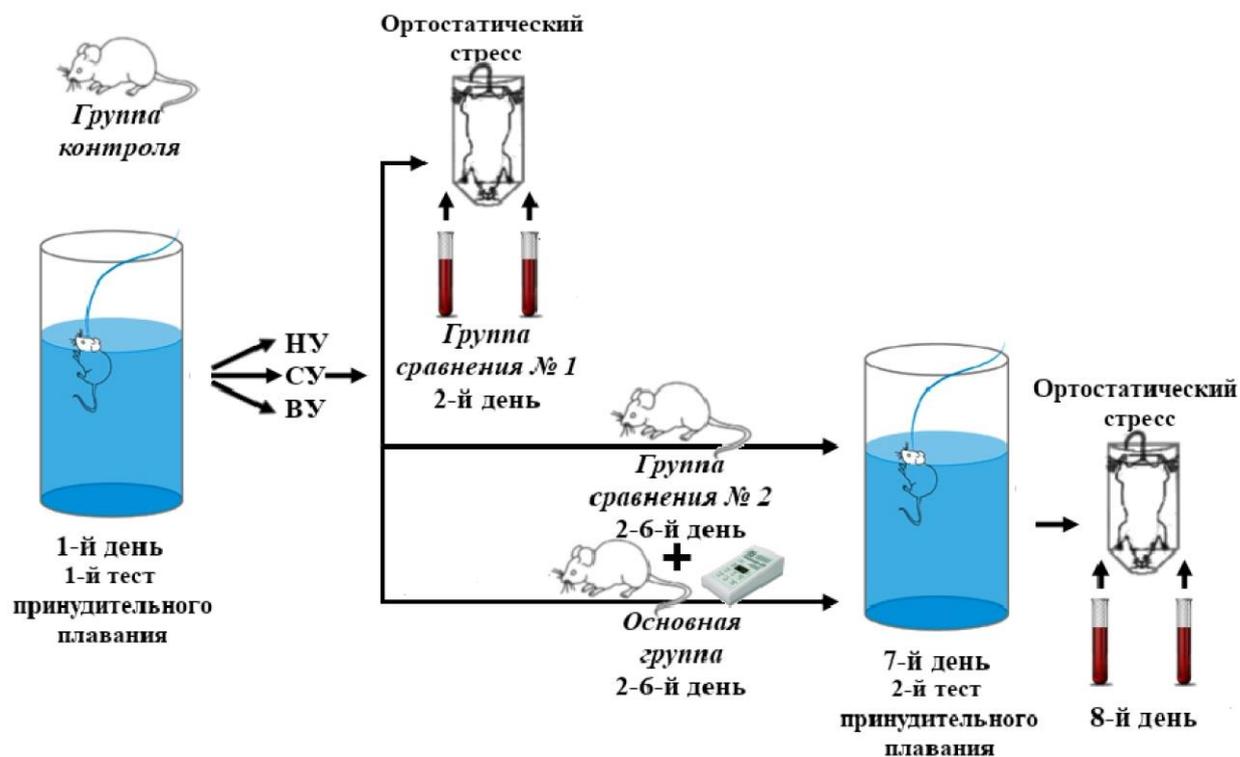


Рисунок 2.1 – Схема эксперимента

Таблица 2.1 – Количественная характеристика исследования

Группа	Характеристика группы	Подгруппа	Количество животных
Контрольная группа	Интактные животные		10
После 1-го теста принудительного плавания			
Группа сравнения № 1	До ортостатического стресса	Низкой стрессоустойчивости	5
		Средней стрессоустойчивости	12
		Высокой стрессоустойчивости	5
	После ортостатического стресса	Низкой стрессоустойчивости	5
		Средней стрессоустойчивости	12
		Высокой стрессоустойчивости	5
После 2-го теста принудительного плавания			
Группа сравнения № 2 (без ТЭС-терапии)	До ортостатического стресса	Низкой стрессоустойчивости	8
		Средней стрессоустойчивости	15
		Высокой стрессоустойчивости	9
	После ортостатического стресса	Низкой стрессоустойчивости	8
		Средней стрессоустойчивости	16
		Высокой стрессоустойчивости	8
Основная группа (ТЭС-терапия)	До ортостатического стресса	Низкой стрессоустойчивости	8
		Средней стрессоустойчивости	16
		Высокой стрессоустойчивости	7
	После ортостатического стресса	Низкой стрессоустойчивости	9
		Средней стрессоустойчивости	16
		Высокой стрессоустойчивости	8
Общее количество животных			182

2.3. Методы исследования

2.3.1. Тест принудительного плавания

Оценку стрессоустойчивости и выносливости животных осуществляли с помощью ТПП в модификации ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., 2010; Каркищенко В.Н. и др., 2011; Дигурова И.И., Гуцин А.Г., 2013).

Перед началом эксперимента животное взвешивали, затем к основанию хвоста прикрепляли груз, составляющий 10 % от массы тела. Для этого на

резиновое кольцо (резиновые тяги для брекетов «Бурундук» 3,5 oz (100 гр.) 1/8" (3,18 мм) средне-сильная (Ormco, США)) завязывали капроновую нить длиной 10 см, другой конец нити привязывали к грузу – болты с накрученными на них гайками. Такая конструкция позволяла точно подобрать необходимый вес и, благодаря небольшому объему, не мешала плавательным движениям животного. Затем животное аккуратно помещали в квадратный в сечении сосуд 25×25×60 см с высотой столба воды 45 см и температурой воды 28 °С. Стрессоустойчивость и выносливость крыс оценивали по продолжительности плавания до полного утомления, критериями которого служили: погружение на дно сосуда, нарушение координации, вращение вокруг своей оси и пускание пузырей, невозможность всплыть на поверхность и адинамия более 10 секунд. После проведения исследования животных извлекали из воды, обсушивали полотенцем и помещали в клетку, подогретую термоодеялом.

2.3.2. Моделирование ортостатического стресса

ОС моделировали, помещая крыс в антиортостатическое положение под углом 90° к горизонтальной поверхности в фиксаторах (рестрейнерах) из оргстекла размером 210×65×65 мм (ООО «НПК Открытая Наука», г. Красногорск) в течение 45 минут (Дигурова И.И., Гуцин А.Г., 2013). Данная методика позволяет сочетать ОС с иммобилизацией животного.

2.3.3. Методика применения ТЭС-терапии у крыс

Крысы в основной группе получили 5 сеансов ТЭС-терапии, по одному сеансу в день. ТЭС-терапию проводили модифицированным двухпрограммным электростимулятором «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр ТЭС», г. Санкт-Петербург) (рисунок 2.2) по методике в собственной модификации (Липатова А.С. и др., 2015).



Рисунок 2.2 – Аппарат транскраниальной электростимуляции «Трансаир-03»

Подкожные электроды устанавливали на 2-й день эксперимента под комбинированным инъекционным наркозом: «Золетил» (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид) 10 мг/кг в/м (Virbac Sante Animale, Франция) + «Ксиланит» (ксилазина гидрохлорид) 4 мг/кг в/м (ООО «НИТА-ФАРМ», г. Саратов). Наркоз верифицировали по угнетению роговичного рефлекса и исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) (Трофименко А.И. и др., 2014; Липатова А.С. и др., 2015).

Электроды располагали фронто-мастоидально (сдвоенный катод – в области лба над глазницами, сдвоенный анод – позади ушных раковин) (рисунок 2.3). Электроды и место их установки предварительно обрабатывались водным раствором хлоргексидина 0,05 %. Длительность 1-го сеанса ТЭС-терапии составляла 15 минут.

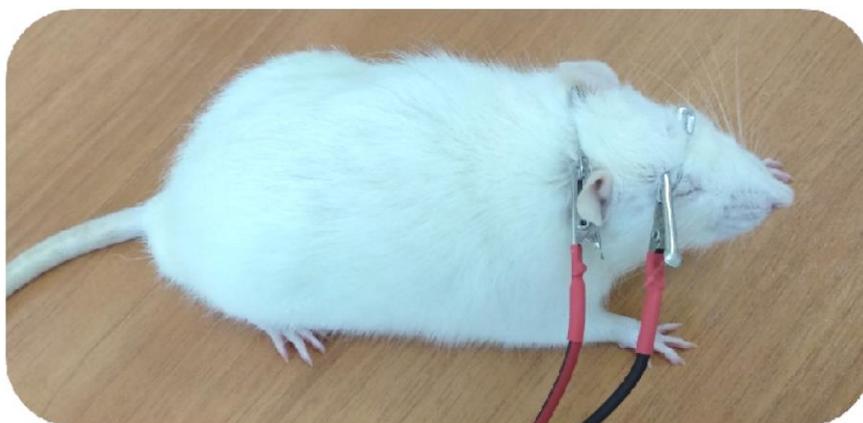


Рисунок 2.3 – Процедура проведения ТЭС-терапии

Последующие 4 сеанса ТЭС-терапии осуществляли без использования седативных препаратов и методов фиксации. Крысу удерживали рукой, скрестив передние лапы на груди животного, успокаивали поглаживанием и крепили клеммы-крокодилы к электродам – сначала анод, затем катод, после чего на приборе свободной рукой устанавливали время сеанса – 30 минут и постепенно наращивали силу тока до 0,6 мА. В этот момент большинство животных начинает проявлять беспокойство, однако менее чем через 1 минуту крысы успокаивались. С этого момента силу тока повышали до 1 мА и помещали крысу в клетку или на поверхность стола. Животные имели возможность свободно перемещаться за счет того, что к установленным под кожу электродам на момент проведения процедуры подключались клеммы к удаленным выходам прибора. Крысы, как правило, вели себя спокойно на протяжении всего сеанса: осуществляли груминг и засыпали. При этом реакция на внешние раздражители оставалась сохранной. Такое состояние отмечалось в течение всей стимуляции и спустя 5–10 минут после ее окончания. В дальнейшем поведение не отличалось от такового у контрольных животных. Грызуны, имевшие положительный опыт стимуляции, стремились забраться в клетку, где проводился эксперимент.

После 5-го сеанса ТЭС-терапии электроды удаляли. Обезболивание при данной процедуре не требовалось. Признаков коррозии электродов и гнойного воспаления в области нахождения электродов при макроскопическом исследовании в ходе эксперимента и по его завершении выявлено не было.

2.3.4. Методика забора крови у крыс

Забор крови осуществляли в каждой группе перед ОС и через 2 часа после ОС. За 12 часов до проведения процедуры у крыс изымали кормушки с кормом, доступ к воде оставался без ограничений. Забор крови осуществляли путем венесекции наружных яремных вен под комбинированным

инъекционным наркозом: «Золетил» (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид) 20 мг/кг в/м (Virbac Sante Animale, Франция) + «Ксиланит» (ксилазина гидрохлорид) 6 мг/кг в/м (ООО «НИТА-ФАРМ», г. Саратов). Наркоз верифицировали по угнетению роговичного рефлекса и исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) (Трофименко А.И. и др., 2014; Липатова А.С. и др., 2015). В качестве антикоагулянта к крови добавляли гепарин (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) из расчета 500 ЕД на 1 мл крови, затем кровь центрифугировали в течение 15 минут при ускорении 1000 g. Образцы полученной плазмы хранили в криобирках при температуре -80°C .

2.3.5. Методика иммуноферментного анализа

Количественное определение уровня адреналина и АКТГ в плазме крови осуществляли иммуноферментным методом с помощью наборов Cloud-Clone Corp. (Китай), кортикостерона – с помощью наборов Immunodiagnostic Systems Limited (Великобритания), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 – с помощью наборов eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации исследуемых гормонов и цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Biochrom, Австрия) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0.

2.4. Статистические методы обработки полученных данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft Inc., США), «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и «GraphPad Prism 7.00» (GraphPad Software Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков в исследуемых группах проводилась с использованием критерия

Шапиро-Уилка. Поскольку распределение значений отличалось от нормального для дальнейших расчетов использовали методы непараметрической статистики. Полученные результаты выражали в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 и Q3). Для оценки статистически значимых различий при парных сравнениях зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (W-test), межгрупповых различий двух независимых групп – критерий Манна-Уитни (MW-test). Для выявления статистически значимых различий между несколькими независимыми группами переменных применяли критерий Краскела-Уоллиса (KW-test). Поправку на множественность сравнений осуществляли с помощью метода Бенджамини-Кригера-Иекутиели (BKУ) с ожидаемой долей ложных отклонений до 5 %. Критический уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 (Benjamini Y., Krieger A.M., Yekutieli D., 2006; Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М., 2011; Трухачева Н.В., 2013).

Глава 3.

ВЛИЯНИЕ ТЭС-ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТА ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

3.1. Динамика продолжительности плавания у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

По результатам 1-го ТПП самцов крыс разделили на следующие подгруппы: НУ – продолжительность плавания менее 184 секунд (25 % животных), СУ – продолжительность плавания от 184 до 371 секунды включительно (50,6 % животных) и ВУ – продолжительность плавания более 371 секунды (24,4 % животных).

Подобное распределение согласуется с литературными данными. Так, при исследовании физической выносливости крыс в условиях стресса и запредельных нагрузок по 25 % животных приходится на группы НУ и ВУ (Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., 2010; Каркищенко В.Н. и др., 2011).

Результаты 1-го и 2-го ТПП самцов крыс в группе сравнения № 2 (без ТЭС-терапии) с различной стрессоустойчивостью и выносливостью представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Динамика продолжительности плавания самцов крыс в группе сравнения № 2

Подгруппа	Время 1-го ТПП, Me (Q1–Q3), сек.	Время 2-го ТПП, Me (Q1–Q3), сек.	p-value (W-test)
Низкой стрессоустойчивости	161,5 (146,5–171,5)	166,5 (160–215,5)	0,05
Средней стрессоустойчивости	238 (206–264)	212 (176–247)	0,31
Высокой стрессоустойчивости	2954 (486–5851)	253 (193–402)	0,01

Анализ результатов 1-го и 2-го ТПП животных в группе сравнения № 2 показал отсутствие статистически значимых различий по продолжительности плавания в подгруппах НУ (W-test, $p = 0,05$) и СУ (W-test, $p = 0,31$). В подгруппе ВУ продолжительность плавания статистически значимо уменьшилась на 91,4 % (W-test, $p = 0,01$).

3.2. Влияние ТЭС-терапии на продолжительность плавания в динамике у самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

Продолжительность плавания самцов крыс с НУ в группах сравнения № 2 (без ТЭС-терапии) и основной (ТЭС-терапия) в динамике представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Динамика продолжительности плавания самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью в группах сравнения № 2 и основной

Группа	Время 1-го ТПП, Ме (Q1–Q3), сек.	Время 2-го ТПП, Ме (Q1–Q3), сек.	p-value (W-test)
Сравнения № 2	161,5 (146,5–171,5)	166,5 (160–215,5)	0,05
Основная	151 (122–166)	223 (168–274)	0,001

Применение ТЭС-терапии у животных с НУ в основной группе статистически значимо увеличило время плавания на 47,7 % (W-test, $p = 0,001$), тогда как в группе сравнения № 2 изменения отсутствовали (W-test, $p = 0,05$).

Продолжительность плавания самцов крыс со СУ в группах сравнения № 2 и основной в динамике представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Динамика продолжительности плавания самцов крыс со средней стрессоустойчивостью и выносливостью в группах сравнения № 2 и основной

Группа	Время 1-го ТПП, Ме (Q1–Q3), сек.	Время 2-го ТПП, Ме (Q1–Q3), сек.	p-value (W-test)
Сравнения № 2	238 (206–264)	212 (176–247)	0,31
Основная	237,5 (205–266)	299,5 (246–479)	0,0002

Применение ТЭС-терапии у животных со СУ в основной группе статистически значимо увеличило время плавания на 26,1 % (W-test, $p = 0,0002$), тогда как в группе сравнения № 2 изменения отсутствовали (W-test, $p = 0,31$).

Продолжительность плавания самцов крыс с ВУ в группах сравнения № 2 и основной в динамике представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Динамика продолжительности плавания самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью в группах сравнения № 2 и основной

Группа	Время 1-го ТПП, Ме (Q1–Q3), сек.	Время 2-го ТПП, Ме (Q1–Q3), сек.	p-value (W-test)
Сравнения № 2	2954 (486–5851)	253 (193–402)	0,01
Основная	3720 (478–6932)	6694 (2438–8790)	0,002

Применение ТЭС-терапии у животных с ВУ в основной группе статистически значимо увеличило время плавания на 79,9 % (W-test, $p = 0,002$). В то же время в группе сравнения № 2 продолжительность плавания самцов крыс из данной подгруппы статистически значимо уменьшилась на 91,4 % (W-test, $p = 0,01$).

Результаты настоящего эксперимента показали, что применение ТЭС-терапии повышает стрессоустойчивость и выносливость самцов крыс в ТПП. При этом наилучший эффект был отмечен в подгруппах животных с НУ и ВУ.

Сравнительный анализ результатов 1-го и 2-го ТПП показал, что в группе сравнения № 2 количество животных с НУ увеличилось с 25 % до 42,2 %, со СУ уменьшилось с 48,4 % до 42,2 %, с ВУ также уменьшилось с 26,6 % до 15,6 %.

Дальнейшая оценка продолжительности плавания самцов крыс во 2-м ТПП обнаруживает наличие статистически значимых различий (KW-test, $p = 0,01$) между подгруппами стрессоустойчивости. При попарном сравнении статистически значимые различия наблюдались только между подгруппами НУ и ВУ (MW-test, ВКУ, $p = 0,005$). Таким образом, снижение адаптационных возможностей животных было отмечено во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 3.1).

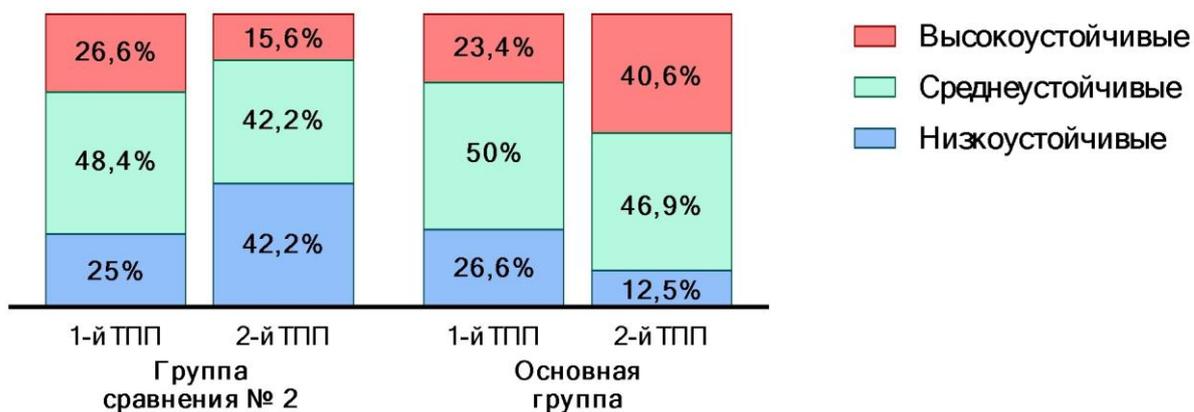


Рисунок 3.1 – Распределение самцов крыс по подгруппам стрессоустойчивости в группах сравнения № 2 и основной. Статистические различия между подгруппами стрессоустойчивости (MW-test, ВКУ): группа сравнения № 2: $p_{(НУ-СУ)} = 0,05$, $p_{(СУ-ВУ)} = 0,11$, $p_{(НУ-ВУ)} = 0,005$; основная группа: $p_{(НУ-СУ)} = 0,01$, $p_{(СУ-ВУ)} = 0,0003$, $p_{(НУ-ВУ)} = 0,0001$

В основной группе животных, которым перед 2-м ТПП проводили сеансы ТЭС-терапии, количество крыс с НУ уменьшилось с 26,6 % до 12,5 %, со СУ – с 50 % до 46,9 %, а в группе с ВУ количество животных увеличилось с 23,4 % до 40,6 % за счет увеличения продолжительности плавания.

Оценка различий между подгруппами стрессоустойчивости основной группы обнаружила существенные статистически значимые различия (KW-test, $p < 0,0001$). При последующем попарном сравнении статистически значимые различия были обнаружены между подгруппами НУ и СУ (MW-test, ВКУ, $p = 0,01$), СУ и ВУ (MW-test, ВКУ, $p = 0,0003$) и НУ и ВУ (MW-test, ВКУ, $p = 0,0001$), что свидетельствует о положительном влиянии ТЭС-терапии на стрессоустойчивость и выносливость самцов крыс (рисунок 3.1).

Дальнейший анализ результатов 2-го ТПП в группе сравнения № 2 показал, что в подгруппе крыс с НУ 75 % животных остались в своей подгруппе и 25 % перешли в подгруппу со СУ, при этом ни одно животное не перешло в подгруппу с ВУ. В основной группе – 35,3 % крыс остались в подгруппе с НУ, 47,1 % перешли в подгруппу со СУ и 17,6 % перешли в подгруппу с ВУ (рисунок 3.2).

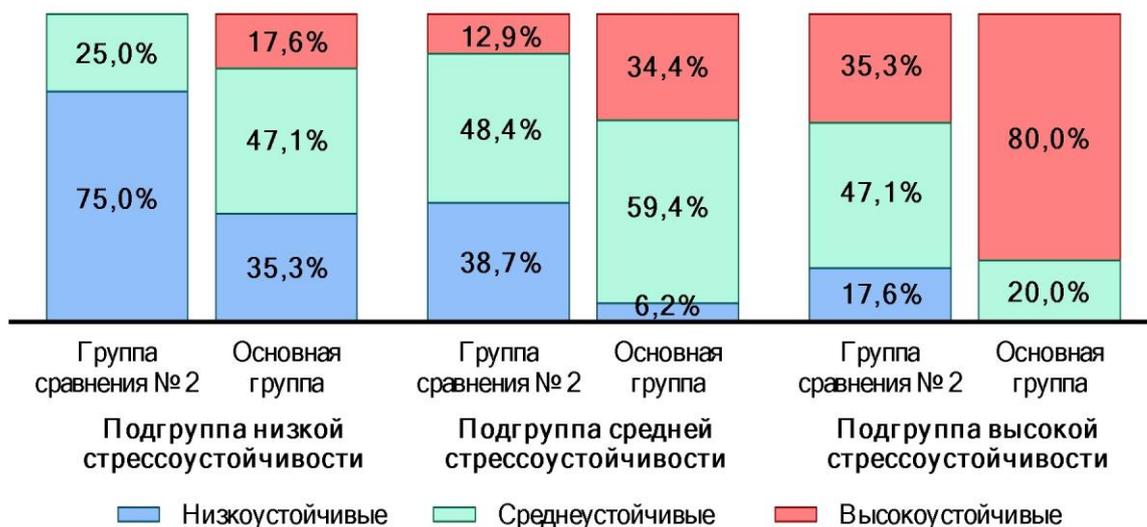


Рисунок 3.2 – Распределение самцов крыс по результатам оценки продолжительности плавания во 2-м тесте принудительного плавания в группах сравнения № 2 и основной

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 2 48,4 % животных остались в своей подгруппе, 38,7 % перешли в подгруппу с НУ и 12,9 % перешли в подгруппу с ВУ. В основной группе 59,4 % животных остались в своей подгруппе, 6,3 % перешли в подгруппу с НУ и 34,4 % перешли в подгруппу с ВУ (рисунок 3.2).

В подгруппе с ВУ в группе сравнения № 2 35,3 % крыс остались в своей подгруппе, 17,6 % перешли в подгруппу с НУ и 47,1 % перешли в подгруппу со СУ. В основной группе 80 % крыс остались в подгруппе с ВУ, 20 % перешли в подгруппу со СУ, ни одно животное не перешло в подгруппу с НУ (рисунок 3.2).

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о выраженном положительном влиянии ТЭС-терапии на выносливость и устойчивость животных к стрессу вне зависимости от их исходных показателей, что показывает высокую перспективность дальнейшего изучения использования данного метода для повышения качества адаптации к экстремальным нагрузкам.

Глава 4.

ВЛИЯНИЕ ТЭС-ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

4.1. Влияние ортостатического стресса на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

Результаты количественной оценки содержания адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 1-го ТПП (группа сравнения № 1), представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Влияние ортостатического стресса на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	5,57 (3,34–8,60)	6,92 (5,48–8,12)	12,60 (10,14–12,85)
Среднеустойчивые		8,03 (5,42–8,94)	14,02 (7,94–14,21)
Высокоустойчивые		7,12 (6,60–8,98)	17,41 (12,96–18,12)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 1 уровень адреналина в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,66$). После ОС уровень адреналина статистически значимо повышался на 126,2 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и на 82,1 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 4.1).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 1 уровень адреналина в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,29$). После ОС уровень адреналина статистически значимо повышался на 151,7 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и на 74,6 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,008$) (рисунок 4.1).

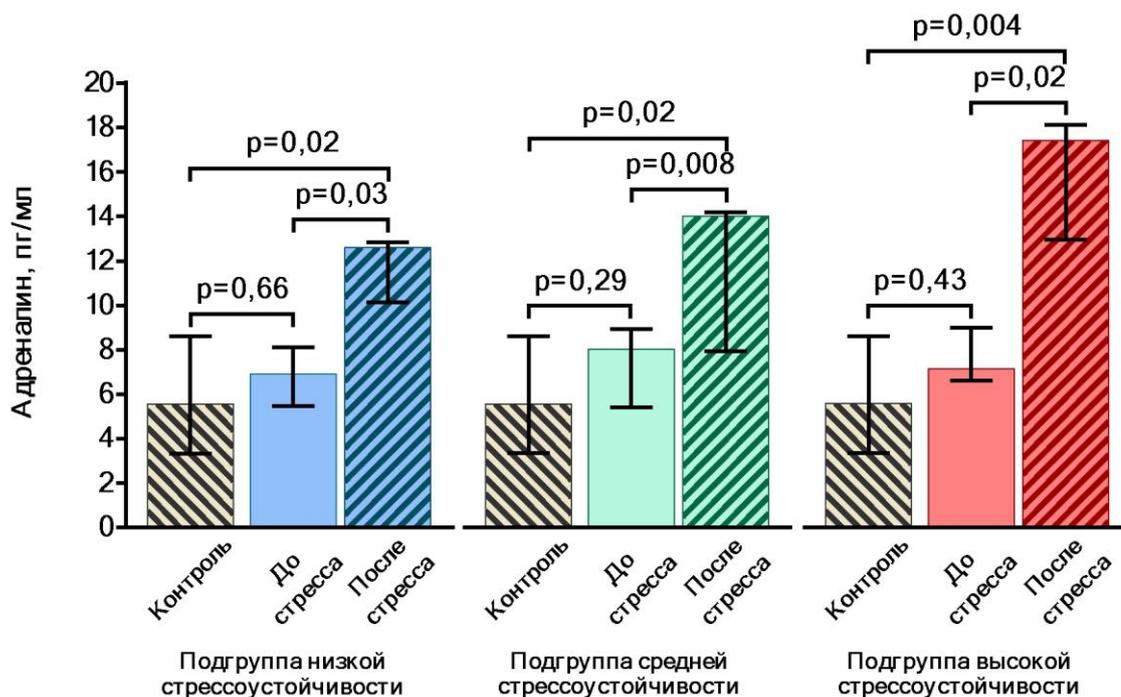


Рисунок 4.1 – Влияние ортостатического стресса на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3)

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 1 уровень адреналина в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,43$). После ОС уровень адреналина статистически значимо повышался на 212,6 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,004$) и на 144,5 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,02$) (рисунок 4.1).

Результаты количественной оценки содержания адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП (группа сравнения № 2), представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Влияние ортостатического стресса на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	5,57 (3,34–8,60)	5,46 (5,12–8,42)	10,52 (8,36–13,41)
Среднеустойчивые		7,55 (6,87–9,48)	13,37 (7,23–14,27)
Высокоустойчивые		7,86 (6,21–8,29)	18,06 (13,98–20,11)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 2 уровень адреналина в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,70$). После ОС уровень адреналина статистически значимо повышался на 88,9 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и на 92,7 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 4.2).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 2 уровень адреналина в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,24$). После ОС уровень адреналина статистически значимо повышался на 140 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и на 77,1 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 4.2).

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 2 уровень адреналина в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,54$). После ОС уровень адреналина статистически значимо повышался на 224,2 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,005$) и на 129,8 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 4.2).

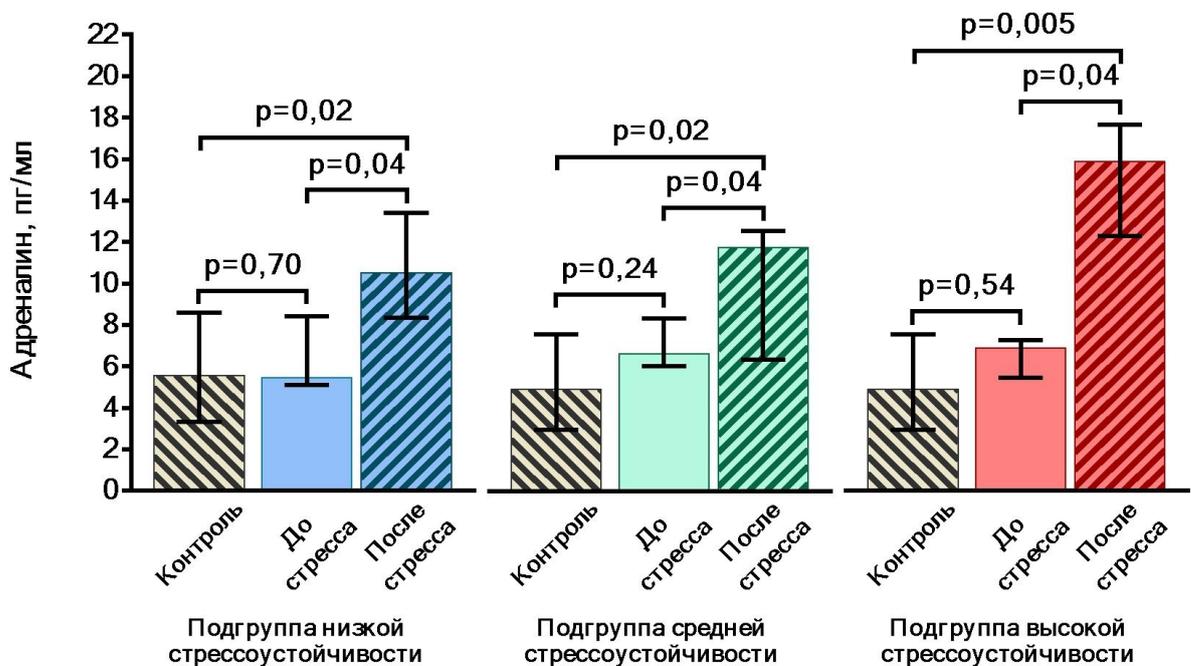


Рисунок 4.2 – Влияние ортостатического стресса на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Me (Q1–Q3)

Таким образом, содержание адреналина в плазме крови самцов крыс в группах сравнения № 1 и № 2 статистически значимо повышается в ответ на ОС во всех подгруппах стрессоустойчивости. При этом наиболее высокий уровень адреналина через 2 часа после ОС был отмечен в подгруппе животных с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью.

4.2. Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе

Результаты количественной оценки содержания адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП с предварительным применением ТЭС-терапии (основная группа) представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Me (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	5,57 (3,34–8,60)	6,09 (5,37–7,26)	7,30 (3,87–9,91)
Среднеустойчивые		6,67 (5,73–7,86)	9,29 (5,51–12,58)
Высокоустойчивые		5,51 (4,35–6,18)	6,56 (4,89–7,43)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня адреналина в плазме крови животных основной группы как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 4.3).

Применение ТЭС-терапии при ОС ограничивало рост и сокращало время восстановления до физиологических значений уровня адреналина в плазме крови самцов крыс во всех подгруппах стрессоустойчивости.

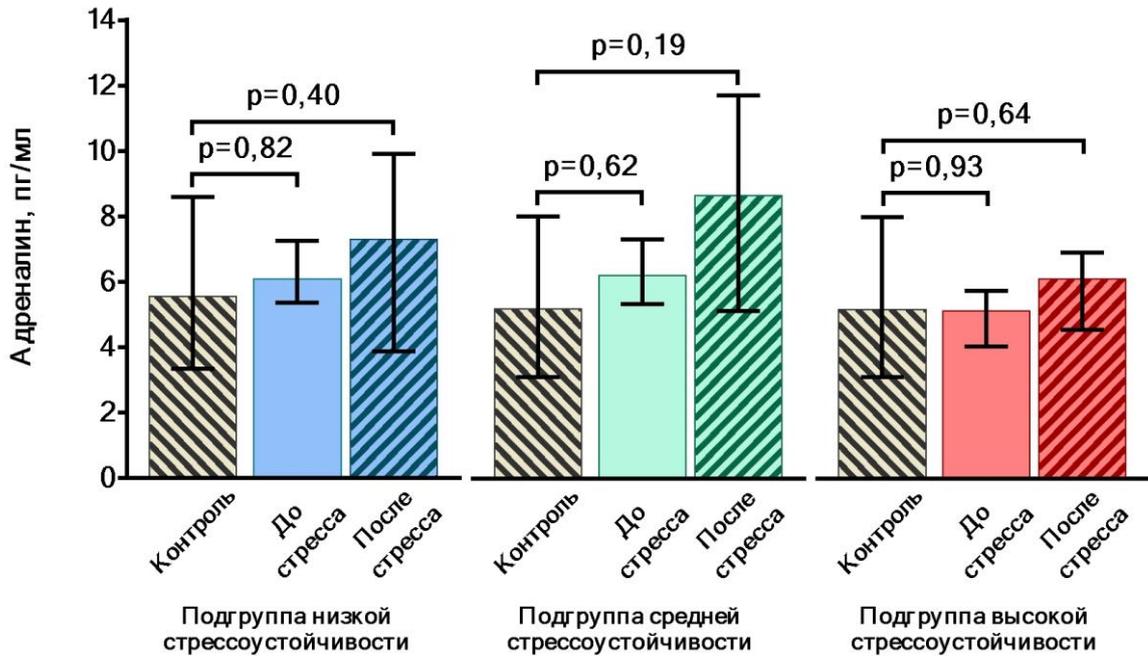


Рисунок 4.3 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Me (Q1–Q3)

Содержание адреналина у животных в основной группе через 2 часа после ОС было ниже в отношении аналогичных показателей группы сравнения № 2: у низкоустойчивых самцов крыс в 1,4 раза (MW-test, $p = 0,11$), среднеустойчивых в 1,4 раза (MW-test, $p = 0,04$), высокоустойчивых в 2,8 раза (MW-test, $p = 0,003$).

Отсутствие статистически значимого роста плазменного уровня адреналина в основной группе животных с одновременным увеличением продолжительности плавания во 2-ом ТПП свидетельствует о гомеостатическом эффекте ТЭС-терапии, что особенно выражено у животных с исходной высокой стрессоустойчивостью и выносливостью.

4.3. Влияние ортостатического стресса на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

Результаты количественной оценки содержания АКТГ в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через

2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 1-го ТПП (группа сравнения № 1), представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Влияние ортостатического стресса на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	1,28 (0,96–2,58)	3,14 (1,46–4,66)	15,63 (7,03–20,13)
Среднеустойчивые		1,48 (0,96–3,26)	11,45 (3,89–15,10)
Высокоустойчивые		1,29 (0,98–2,97)	10,67 (5,73–14,64)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 1 уровень АКТГ в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,25$). После ОС уровень АКТГ статистически значимо повышался в 12,2 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,004$) и в 5 раз – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,008$) (рисунок 4.4).

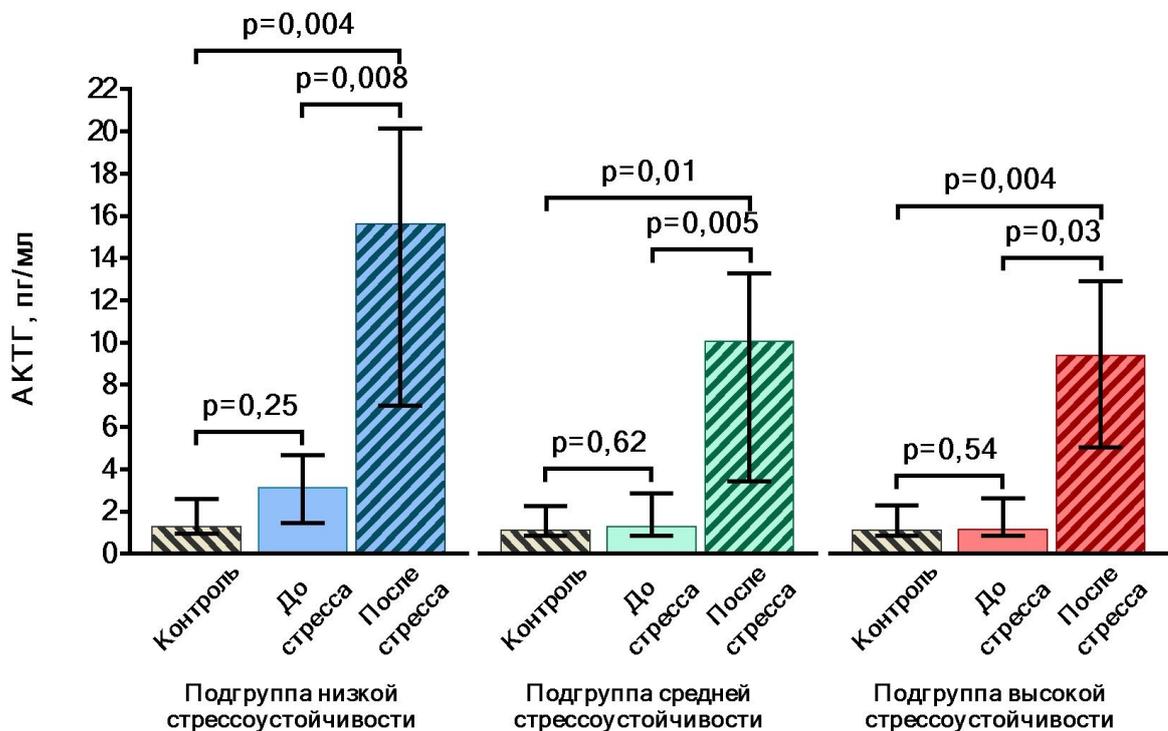


Рисунок 4.4 – Влияние ортостатического стресса на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3)

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 1 уровень АКТГ в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,62$). После ОС уровень АКТГ статистически значимо повышался в 8,9 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,01$) и в 7,7 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,005$) (рисунок 4.4).

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 1 уровень АКТГ в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,54$). После ОС уровень АКТГ статистически значимо повышался в 8,3 раза как в отношении контроля (MW-test, $p = 0,004$), так и уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 4.4).

Уровень АКТГ в плазме крови самцов крыс в группе сравнения № 1 статистически значимо повышался в ответ на действие стресса во всех подгруппах стрессоустойчивости. Наибольшая концентрация АКТГ как до ОС, так и после него наблюдалась в подгруппе низкоустойчивых животных, при этом средне- и высокоустойчивые крысы проявляли схожую реактивность.

Результаты количественной оценки содержания АКТГ в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП (группа сравнения № 2), представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Влияние ортостатического стресса на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	1,28 (0,96–2,58)	2,43 (0,96–5,75)	13,43 (4,41–25,34)
Среднеустойчивые		2,18 (0,96–4,23)	14,69 (1,51–22,42)
Высокоустойчивые		1,27 (0,98–1,60)	7,32 (2,02–12,49)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 2 уровень АКТГ в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,39$). После ОС уровень АКТГ статистически

значимо повышался в 10,5 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,005$) и в 5,5 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,02$) (рисунок 4.5).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 2 уровень АКТГ в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,28$). После ОС уровень АКТГ статистически значимо повышался в 11,5 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,03$) и в 6,7 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,02$) (рисунок 4.5).

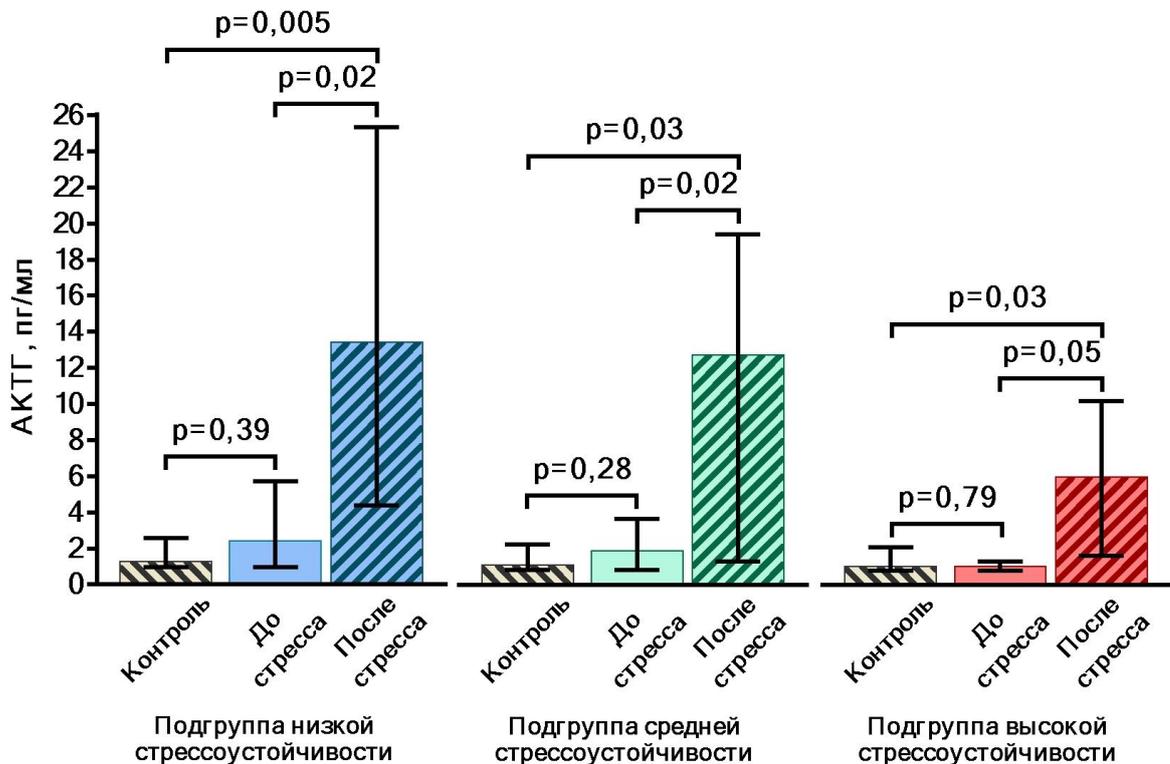


Рисунок 4.5 – Влияние ортостатического стресса на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Me (Q1–Q3)

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 2 уровень АКТГ в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,79$). После ОС уровень АКТГ повышался в 5,7 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,03$) и в 5,8 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,05$) (рисунок 4.5).

Плазменное содержание АКТГ у самцов крыс в группе сравнения № 2 статистически значимо повышалось в ответ на ОС во всех подгруппах стрессоустойчивости. Наименьший уровень АКТГ был отмечен в подгруппе высокоустойчивых животных. При этом низко- и среднеустойчивые животные обладали схожей динамикой. Учитывая данные, полученные при анализе показателей группы сравнения № 1 можно отметить, что крысы в подгруппе со СУ имеют промежуточную реактивность ГГНС при стрессе.

4.4. Влияние ТЭС-терапии на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе

Результаты количественной оценки содержания АКТГ в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП с предварительным применением ТЭС-терапии (основная группа) представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	1,28 (0,96–2,58)	1,58 (0,96–2,83)	1,63 (0,96–8,20)
Среднеустойчивые		2,24 (0,96–3,35)	2,85 (0,96–4,75)
Высокоустойчивые		1,20 (0,96–2,22)	1,17 (0,96–4,92)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня АКТГ в плазме крови животных в основной группе как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 4.6).

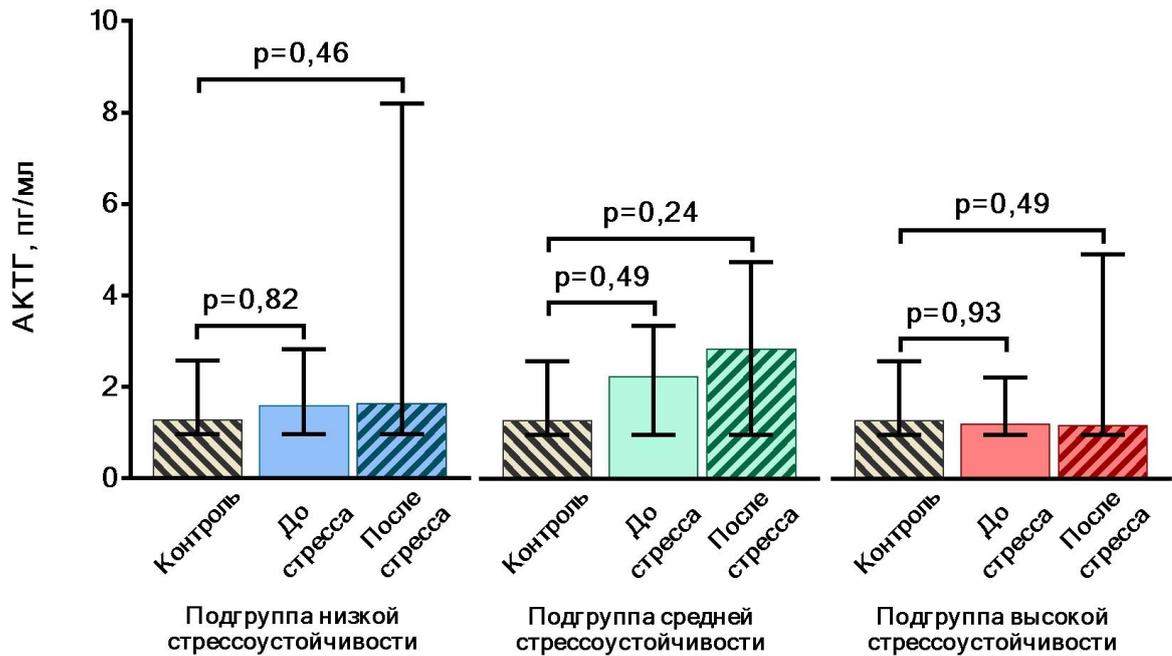


Рисунок 4.6 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3)

Применение ТЭС-терапии при ОС ограничивало рост и сокращало время восстановления до физиологических значений уровня АКТГ в плазме крови самцов крыс во всех подгруппах стрессоустойчивости. Содержание АКТГ у животных в основной группе через 2 часа после ОС было ниже в отношении аналогичных показателей группы сравнения № 2: у низкоустойчивых самцов крыс в 8,2 раза (MW-test, $p = 0,02$), среднеустойчивых в 5,2 раза (MW-test, $p = 0,04$), высокоустойчивых в 6,3 раза (MW-test, $p = 0,08$).

4.5. Влияние ортостатического стресса на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

Результаты количественной оценки содержания кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 1-го ТПП (группа сравнения № 1), представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Влияние ортостатического стресса на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3), нг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	11,94 (10,60–15,94)	12,58 (12,34–21,13)	24,49 (19,51–26,18)
Среднеустойчивые		13,77 (11,52–17,26)	19,38 (14,27–26,23)
Высокоустойчивые		11,52 (10,27–17,42)	18,33 (17,74–20,08)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 1 уровень кортикостерона в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,66$). После ОС уровень кортикостерона статистически значимо повышался на 105,1 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,22$) (рисунок 4.7).

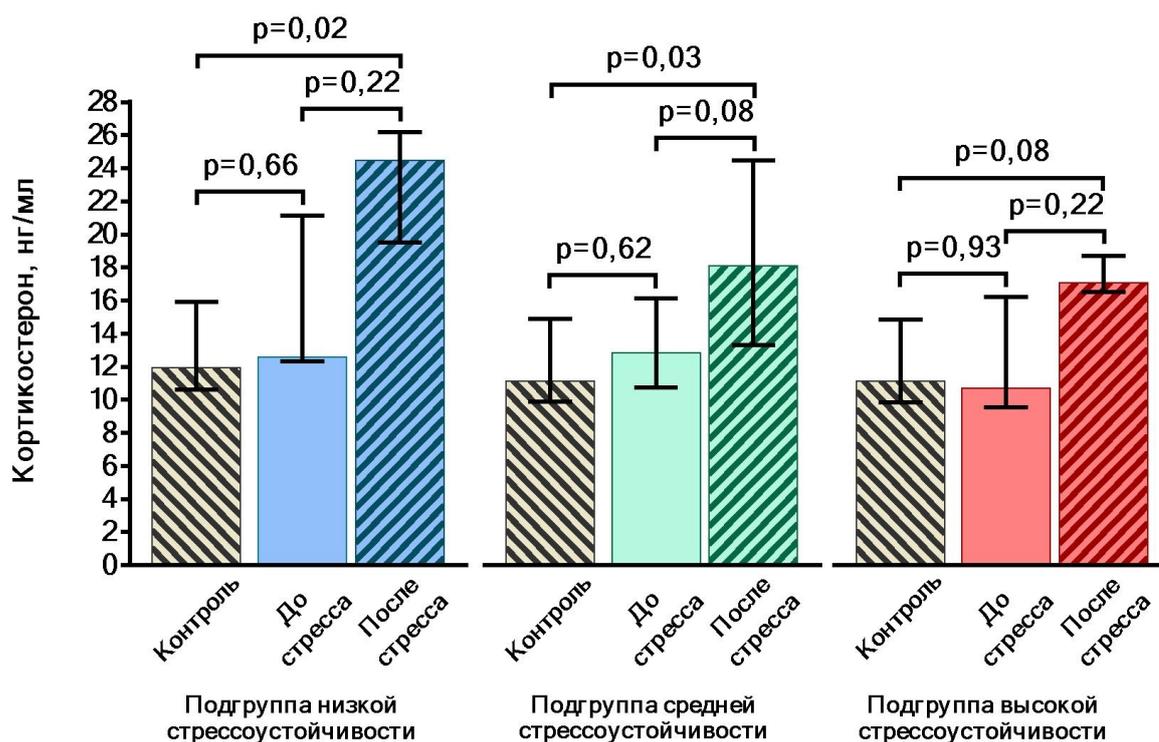


Рисунок 4.7 – Влияние ортостатического стресса на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3)

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 1 уровень кортикостерона в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался

от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,62$). После ОС уровень кортикостерона статистически значимо повышался на 62,3 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,03$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,08$) (рисунок 4.7).

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 1 уровень кортикостерона в плазме крови как до, так и после ОС статистически значимо не отличался от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) (рисунок 4.7).

Результаты количественной оценки содержания кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП (группа сравнения № 2), представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Влияние ортостатического стресса на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3), нг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	11,94 (10,60–15,94)	16,68 (12,42–25,02)	20,31 (18,62–36,82)
Среднеустойчивые		15,36 (11,59–22,54)	18,46 (16,84–28,18)
Высокоустойчивые		12,77 (11,09–18,41)	18,86 (12,82–28,60)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 2 уровень кортикостерона в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,39$). После ОС уровень кортикостерона статистически значимо повышался на 70,1 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,22$) (рисунок 4.8).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 2 уровень кортикостерона в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,42$). После ОС уровень кортикостерона статистически значимо повышался на 54,6 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,01$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,06$) (рисунок 4.8).

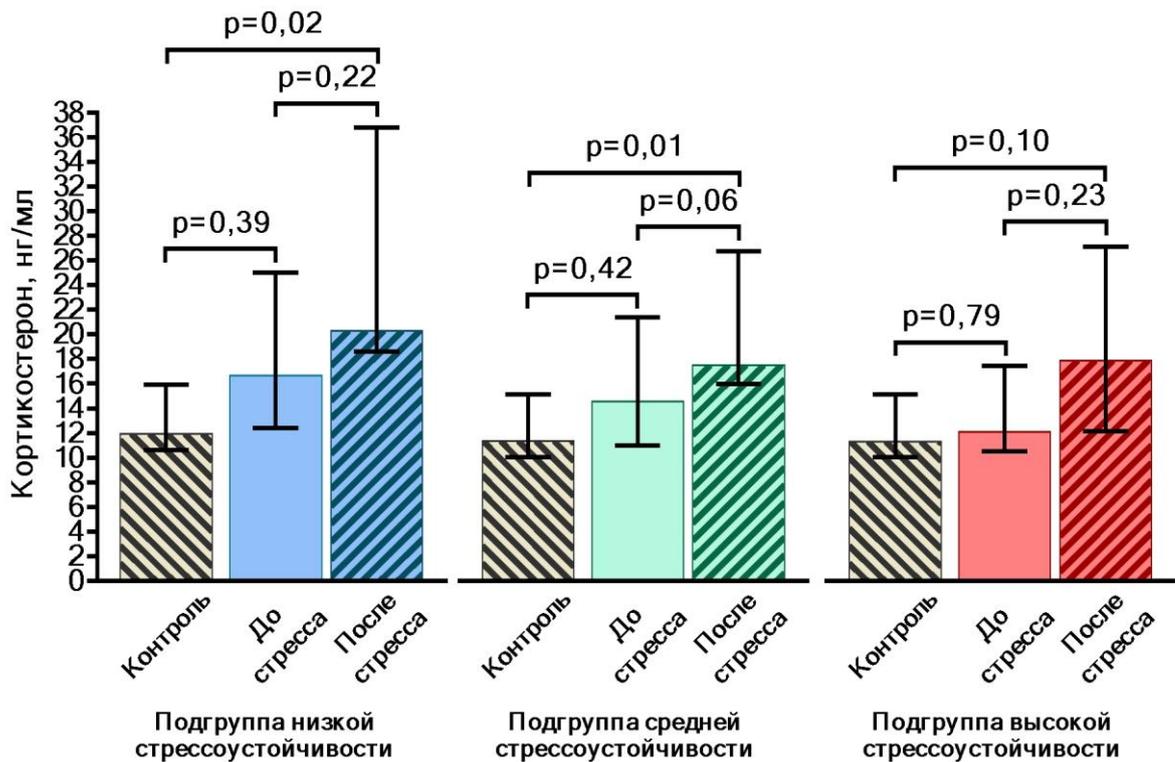


Рисунок 4.8 – Влияние ортостатического стресса на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Me (Q1–Q3)

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 2 уровень кортикостерона в плазме крови как до, так и после ОС статистически значимо не отличался от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) (рисунок 4.8).

Умеренное повышение уровня кортикостерона в ответ на ОС на фоне выраженного увеличения содержания в плазме крови АКТГ в подгруппах с НУ и со СУ в группах сравнения № 1 и № 2 вероятно обусловлено сложными нейроэндокринными аллостатическими взаимодействиями.

Наибольшее содержание кортикостерона в плазме крови крыс в группах сравнения № 1 и № 2 было отмечено через 2 часа после ОС в подгруппе крыс с НУ, тогда как в подгруппе с ВУ его уровень не имел статистически значимых отличий от контроля. Таким образом, можно сделать вывод о том, что низкоустойчивые крысы проявляют большую реактивность ГНС при стрессе, что выражается в более высоких уровнях АКТГ и кортикостерона, тогда как для высокоустойчивых более характерна повышенная реактивность САС и высокие

уровни КА. В то же время особи со СУ показывают промежуточную реактивность нейроэндокринных систем при стрессе.

4.6. Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе

Результаты количественной оценки содержания кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП с предварительным применением ТЭС-терапии (основная группа) представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3), нг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	11,94 (10,60–15,94)	12,65 (11,26–30,82)	14,49 (11,06–21,28)
Среднеустойчивые		12,97 (11,65–19,55)	13,78 (10,77–18,29)
Высокоустойчивые		11,62 (11,26–19,51)	13,22 (10,54–17,62)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня кортикостерона в плазме крови животных основной группы как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 4.9).

Применение ТЭС-терапии при ОС приводило к ограничению роста уровня кортикостерона в плазме крови животных во всех подгруппах стрессоустойчивости. Содержание кортикостерона у животных в основной группе через 2 часа после ОС было ниже по отношению к аналогичным показателям группы сравнения № 2: у низкоустойчивых крыс в 1,4 раза

(MW-test, $p = 0,05$), среднеустойчивых в 1,3 раза (MW-test, $p = 0,01$), высокоустойчивых в 1,4 раза (MW-test, $p = 0,08$).

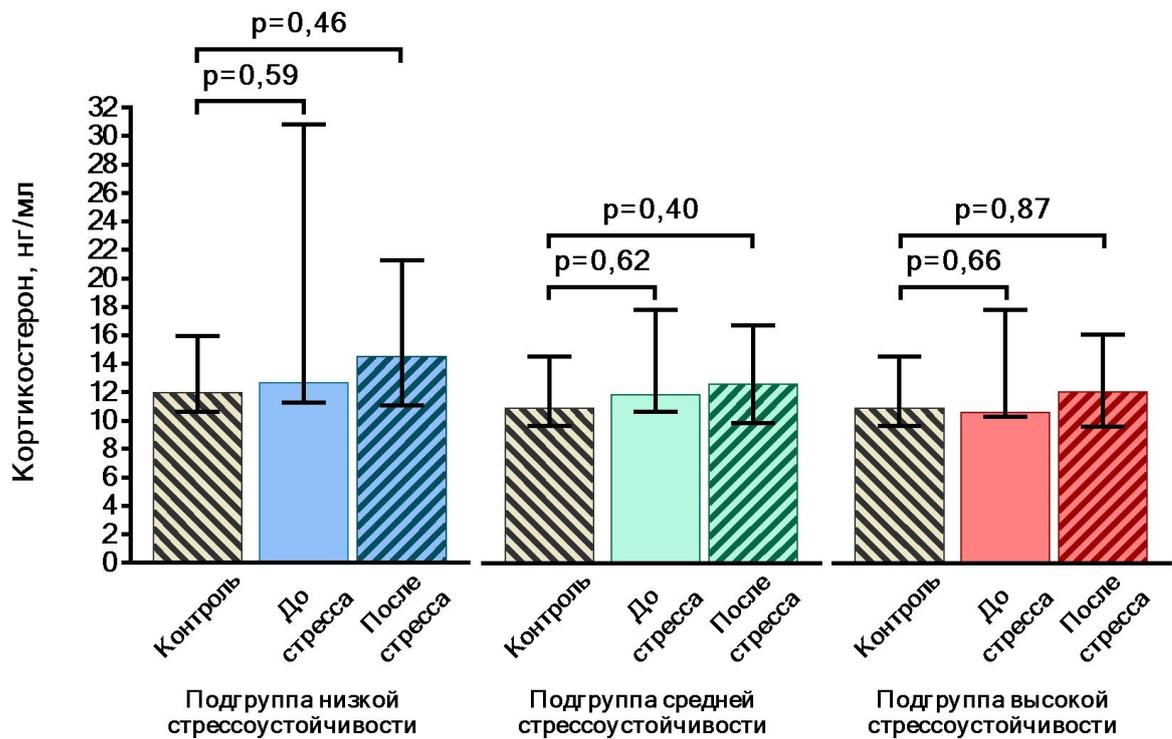


Рисунок 4.9 – Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3)

Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия оказывает выраженный стресс-лимитирующий эффект за счет предупреждения гиперактивации ГГНС при ортостатическом стрессе.

Глава 5.
ВЛИЯНИЕ ТЭС-ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ
ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

5.1. Влияние ортостатического стресса на содержание
интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной
стрессоустойчивостью и выносливостью

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 1-го ТПП (группа сравнения № 1), представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	4,36 (3,31–8,52)	6,94 (4,24–8,93)	16,38 (10,32–16,80)
Среднеустойчивые		6,81 (3,83–9,46)	14,41 (5,29–19,85)
Высокоустойчивые		6,18 (5,85–8,05)	11,88 (10,03–12,89)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 1 уровень ИЛ-1 β в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,79$). После ОС уровень ИЛ-1 β статистически значимо повышался на 275,7 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,03$) и на 136 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 5.1).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 1 уровень ИЛ-1 β в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,75$). После ОС уровень ИЛ-1 β статистически значимо повышался на 230,5 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,04$) и на 111,6 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 5.1).

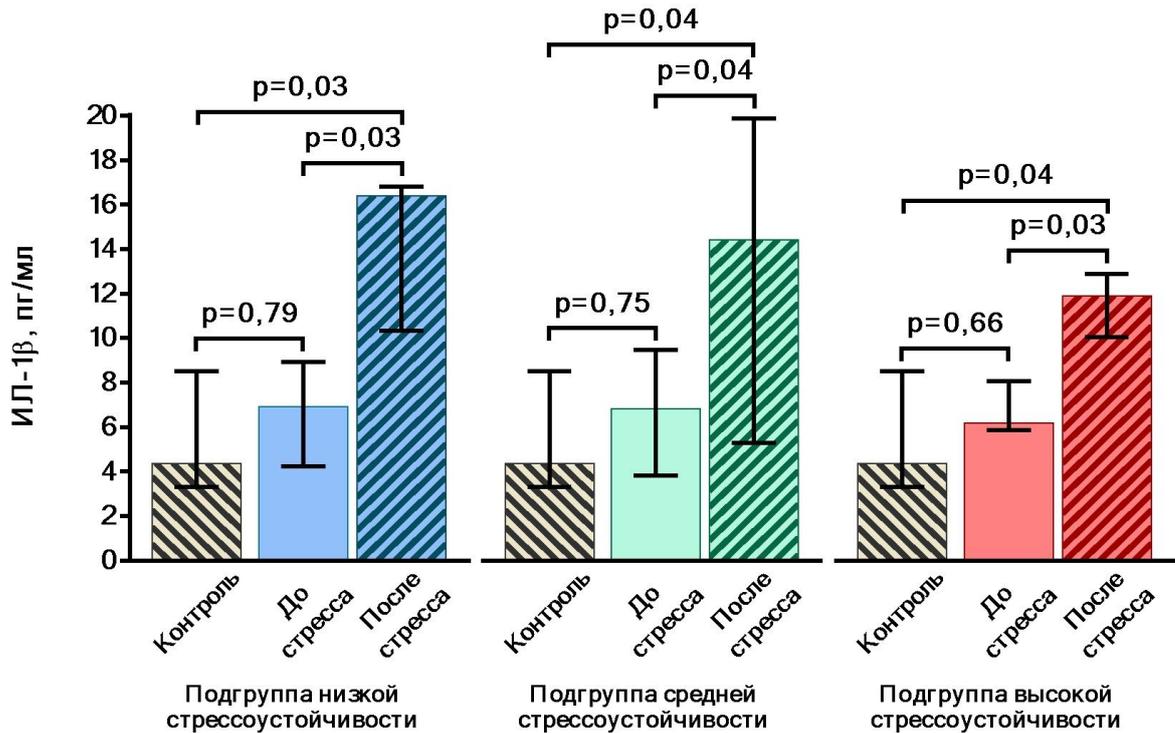


Рисунок 5.1 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-1β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Me (Q1–Q3)

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 1 уровень ИЛ-1β в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,66$). После ОС уровень ИЛ-1β статистически значимо повышался на 172,5 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,04$) и на 92,2 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 5.1).

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-1β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП (группа сравнения № 2) представлены в таблице 5.2.

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 2 уровень ИЛ-1β в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,48$). После ОС уровень ИЛ-1β статистически значимо повышался на 178,2 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и на 59 % – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,02$) (рисунок 5.2).

Таблица 5.2 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	4,36 (3,31–8,52)	7,63 (7,41–8,89)	12,13 (9,80–17,07)
Среднеустойчивые		7,49 (4,24–9,46)	10,79 (5,77–18,88)
Высокоустойчивые		7,49 (4,24–9,74)	10,01 (8,26–17,68)

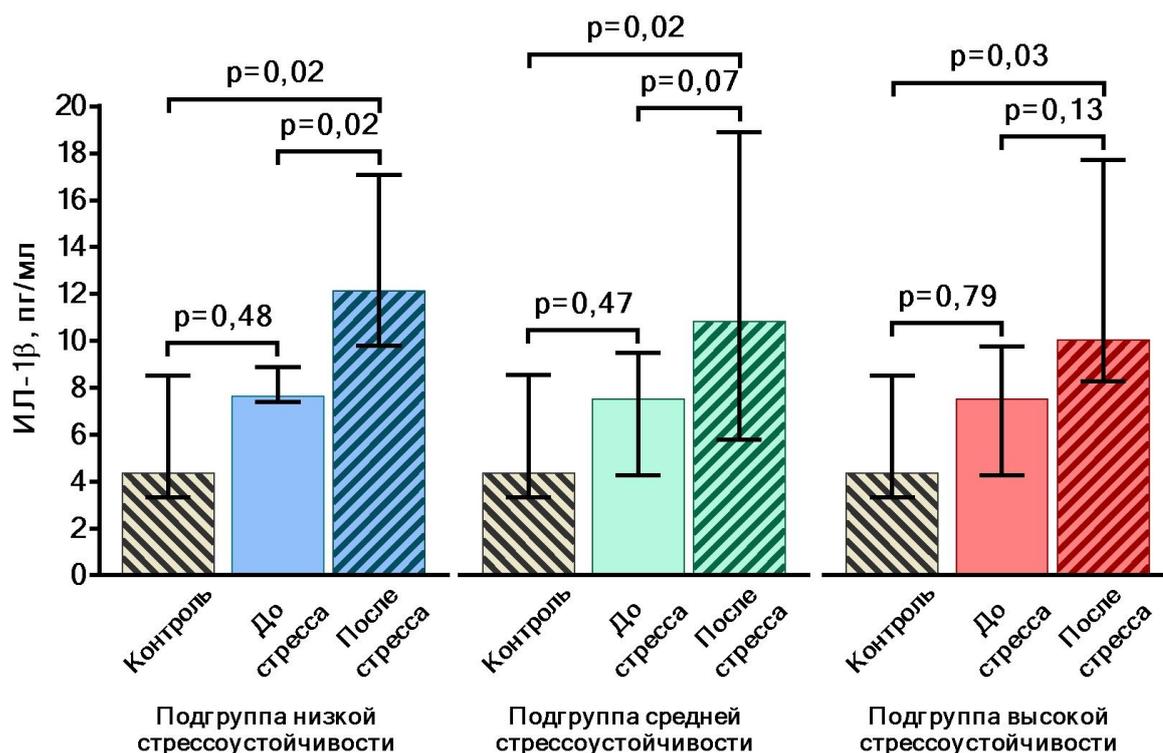


Рисунок 5.2 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3)

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 2 уровень ИЛ-1 β в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,47$). После ОС уровень ИЛ-1 β статистически значимо повышался на 147,5 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,07$) (рисунок 5.2).

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 2 уровень ИЛ-1 β в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы

контроля (MW-test, $p = 0,79$). После ОС уровень ИЛ-1 β статистически значимо повышался на 129,6 % относительно контроля (MW-test, $p = 0,03$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,13$) (рисунок 5.2).

Содержание ИЛ-1 β в плазме крови самцов крыс в группах сравнения № 1 и № 2 повышается в ответ на ОС во всех подгруппах стрессоустойчивости. Самый высокий статистически значимый прирост ИЛ-1 β отмечен в подгруппе крыс с НУ, тогда как в подгруппах со СУ и ВУ наблюдается умеренное повышение содержания данного цитокина, что говорит об их меньшей предрасположенности к возможному развитию повреждения в условиях острого стресса.

5.2. Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП с предварительным применением ТЭС-терапии (основная группа) представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Me (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	4,36 (3,31–8,52)	6,93 (3,98–7,71)	7,87 (5,96–9,03)
Среднеустойчивые		5,04 (4,34–6,66)	6,34 (5,20–9,03)
Высокоустойчивые		6,12 (5,57–6,39)	6,08 (5,58–6,97)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня ИЛ-1 β в плазме крови животных основной группы как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 5.3).

Применение ТЭС-терапии при ОС приводило к ограничению роста уровня ИЛ-1 β в плазме крови животных во всех подгруппах стрессоустойчивости. Содержание ИЛ-1 β у животных в основной группе через 2 часа после ОС было ниже по отношению к аналогичным показателям группы сравнения № 2: у низкоустойчивых крыс в 1,5 раза (MW-test, $p = 0,008$), среднеустойчивых в 1,7 раза (MW-test, $p = 0,03$), высокоустойчивых в 1,6 раза (MW-test, $p = 0,002$).

Лимитирующий эффект ТЭС-терапии был наиболее выражен в подгруппе животных с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью, что крайне важно для профилактики развития стресс-ассоциированной патологии в данной категории индивидов.

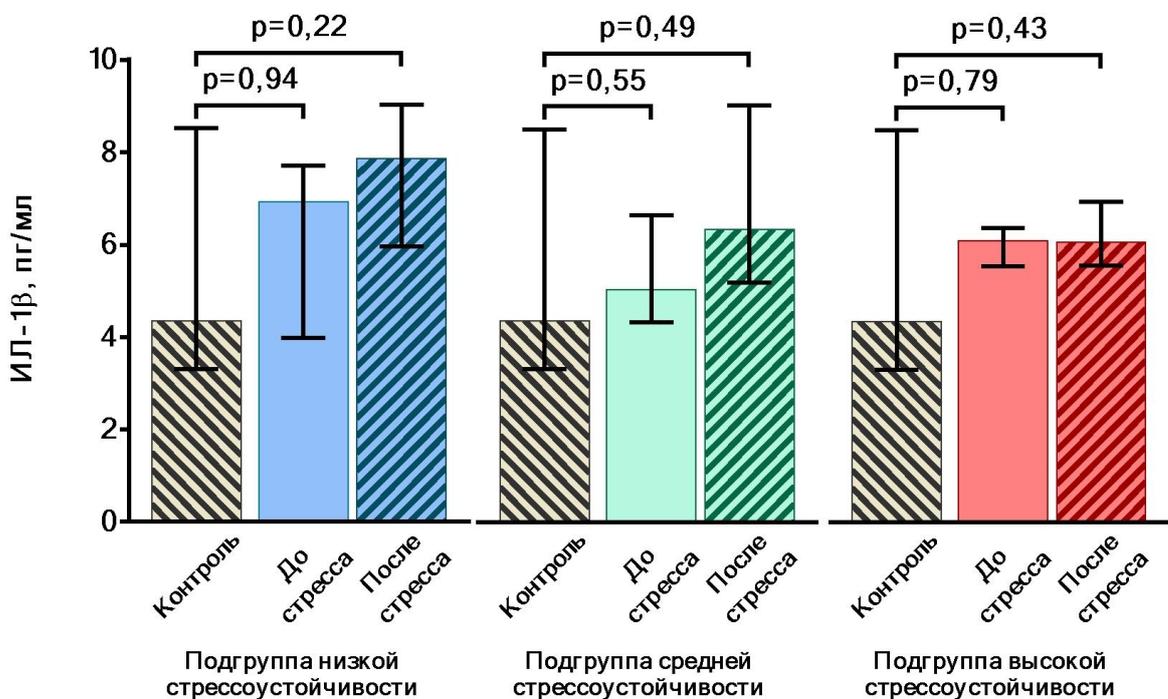


Рисунок 5.3 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Me (Q1–Q3)

5.3. Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 1-го ТПП (группа сравнения № 1), представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	2,79 (2,79–6,30)	6,75 (5,03–7,61)	20,19 (19,05–20,74)
Среднеустойчивые		6,17 (3,92–7,82)	13,09 (7,33–21,61)
Высокоустойчивые		4,32 (3,58–4,50)	10,64 (7,39–10,64)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 1 уровень ИЛ-6 в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,13$). После ОС уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался в 7,2 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,004$) и в 3 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,02$) (исунок 5.4).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 1 уровень ИЛ-6 в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW test, $p = 0,07$). После ОС уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался в 4,7 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,003$) и в 2,1 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,006$) (рисунок 5.4).

В подгруппе животных с ВУ в группе сравнения № 1 уровень ИЛ-6 в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,33$). После ОС уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался в 3,8 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и в 2,5 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 5.4).

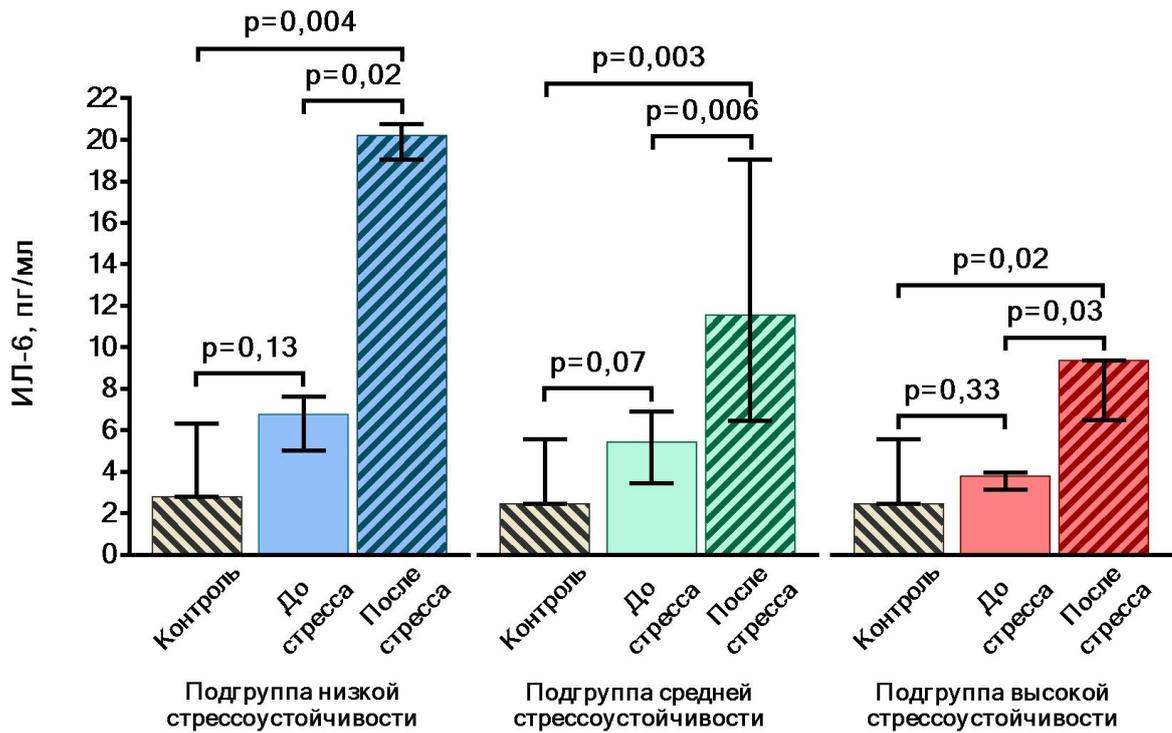


Рисунок 5.4 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1-Q3)

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП (группа сравнения № 2), представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	2,79 (2,79–6,30)	6,22 (3,98–12,05)	18,60 (8,43–23,41)
Среднеустойчивые		6,06 (3,74–9,28)	19,83 (4,21–28,66)
Высокоустойчивые		4,27 (3,58–9,95)	12,38 (3,50–17,90)

В подгруппе крыс с НУ в группе сравнения № 2 уровень ИЛ-6 в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,10$). После ОС уровень ИЛ-6 статистически значимо

повышался в 6,7 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,005$) и в 3 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 5.5).

В подгруппе крыс со СУ в группе сравнения № 2 уровень ИЛ-6 в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,05$). После ОС уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался в 7,1 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,02$) и в 3,3 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 5.5).

В подгруппе крыс с ВУ в группе сравнения № 2 уровень ИЛ-6 в плазме крови до ОС статистически значимо не отличался от значений группы контроля (MW-test, $p = 0,13$). После ОС уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался в 4,4 раза относительно контроля (MW-test, $p = 0,04$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,33$) (рисунок 5.5).

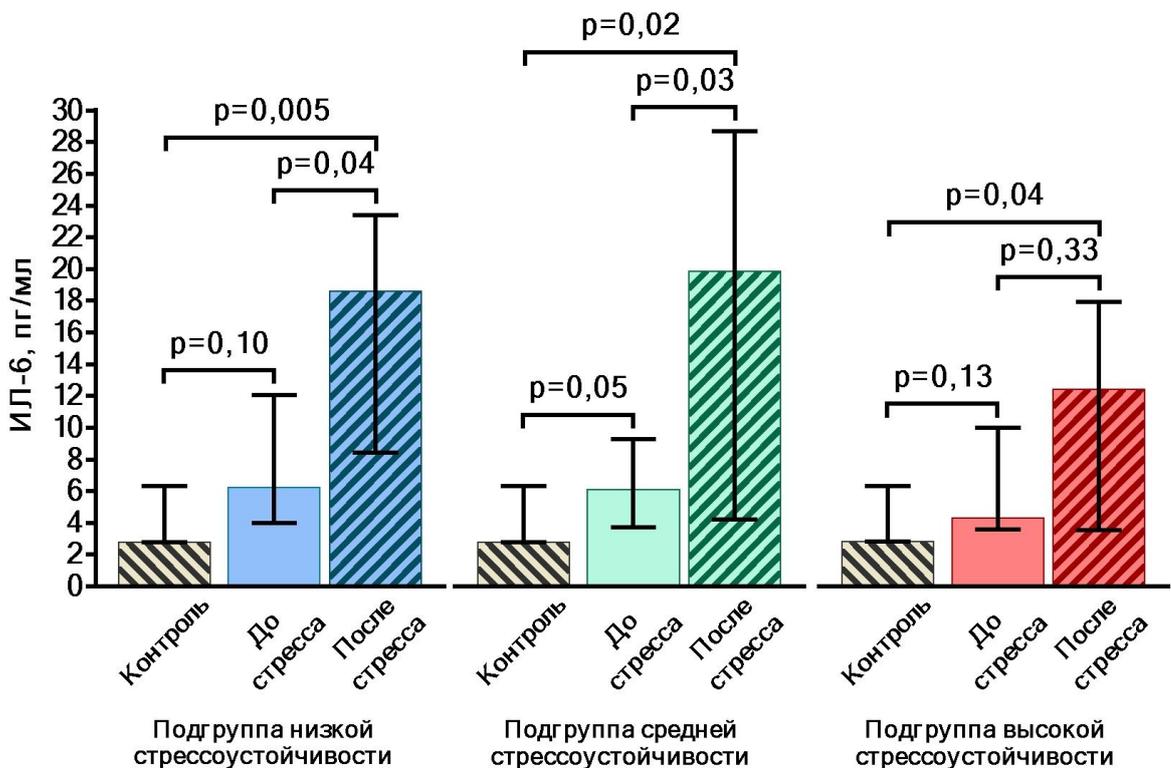


Рисунок 5.5 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3)

Таким образом, наибольшее содержание ИЛ-6 в плазме крови самцов крыс в группах сравнения № 1 и № 2 в ответ на ОС было отмечено в подгруппах с низкой и средней стрессоустойчивостью и выносливостью.

5.4. Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП с предварительным применением ТЭС-терапии (основная группа) представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	2,79 (2,79–6,30)	7,06 (3,98–7,99)	8,43 (2,79–16,16)
Среднеустойчивые		5,60 (4,50–7,02)	8,61 (2,79–16,16)
Высокоустойчивые		3,58 (3,47–3,58)	5,68 (2,79–12,38)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня ИЛ-6 в плазме крови животных основной группы как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 5.6).

Применение ТЭС-терапии при ОС приводило к ограничению роста уровня ИЛ-6 в плазме крови самцов крыс во всех подгруппах стрессоустойчивости. Содержание ИЛ-6 у животных в основной группе через 2 часа после ОС было ниже по отношению к аналогичным показателям группы сравнения № 2: у низкоустойчивых крыс в 2,2 раза (MW-test,

$p = 0,05$), среднеустойчивых в 2,3 раза (MW-test, $p = 0,03$), высокоустойчивых в 2,2 раза (MW-test, $p = 0,31$).

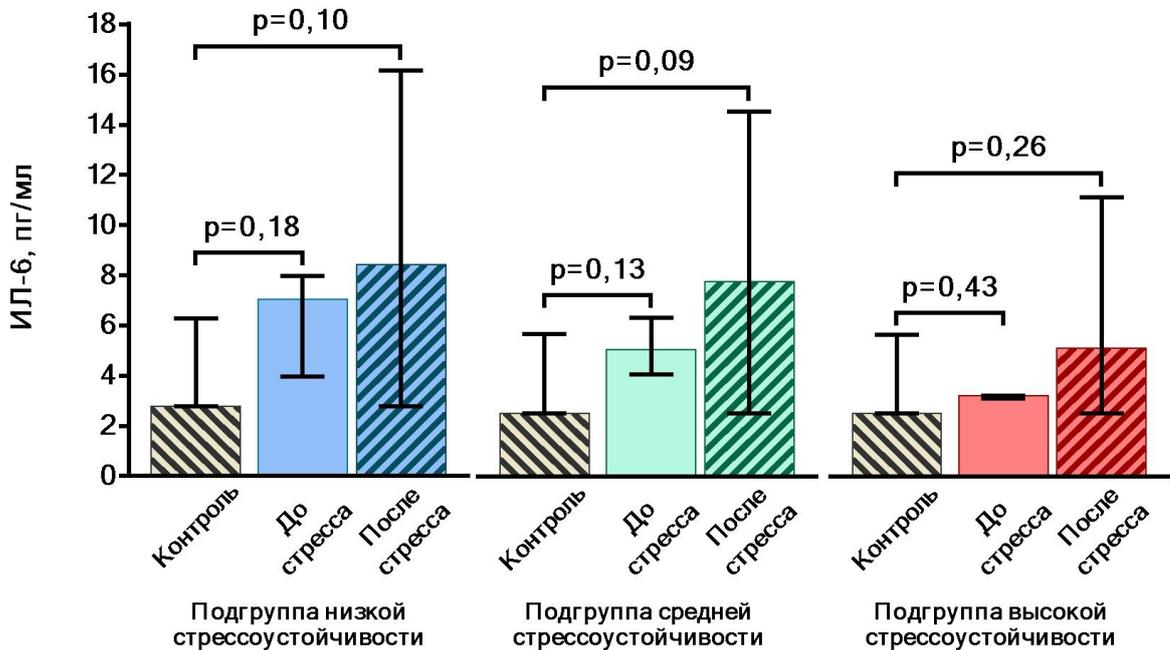


Рисунок 5.6 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3)

Таким образом, ТЭС-терапия оказывает выраженный лимитирующий эффект, что проявляется в ограничении роста уровня цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в системной циркуляции, в том числе у низко- и среднеустойчивых животных, которые являются наиболее предрасположенными к гиперцитокинемии при остром стрессе.

5.5. Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 1-го ТПП (группа сравнения № 1), представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	7,93 (6,83–8,42)	8,97 (6,46–9,97)	9,18 (9,18–14,59)
Среднеустойчивые		8,10 (5,65–9,91)	10,58 (7,53–12,34)
Высокоустойчивые		7,54 (5,05–9,57)	9,36 (8,99–12,63)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня ИЛ-10 в плазме крови животных группы сравнения № 1 как до ОС, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 5.7).

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП (группа сравнения № 2), представлены в таблице 5.8.

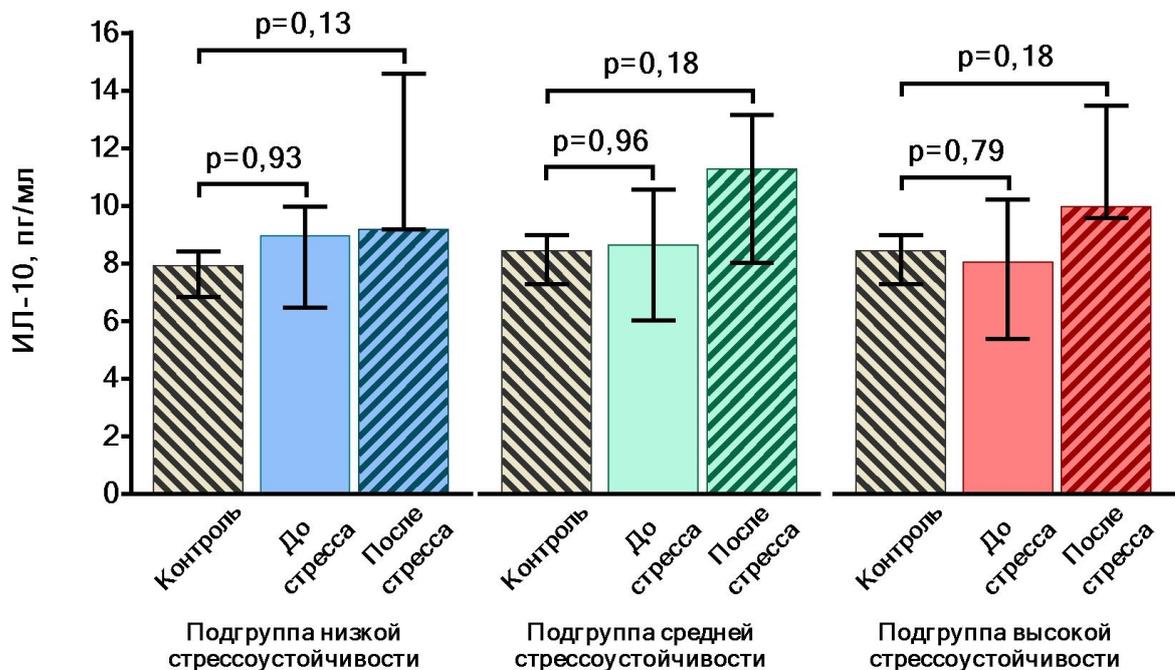


Рисунок 5.7 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 1, Ме (Q1–Q3)

Таблица 5.8 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	7,93 (6,83–8,42)	9,14 (7,07–9,93)	10,87 (9,01–12,12)
Среднеустойчивые		8,22 (6,71–11,79)	10,34 (8,33–16,14)
Высокоустойчивые		7,30 (6,53–10,09)	10,18 (8,55–10,98)

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня ИЛ-10 в плазме крови животных группы сравнения № 2 как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 5.8).

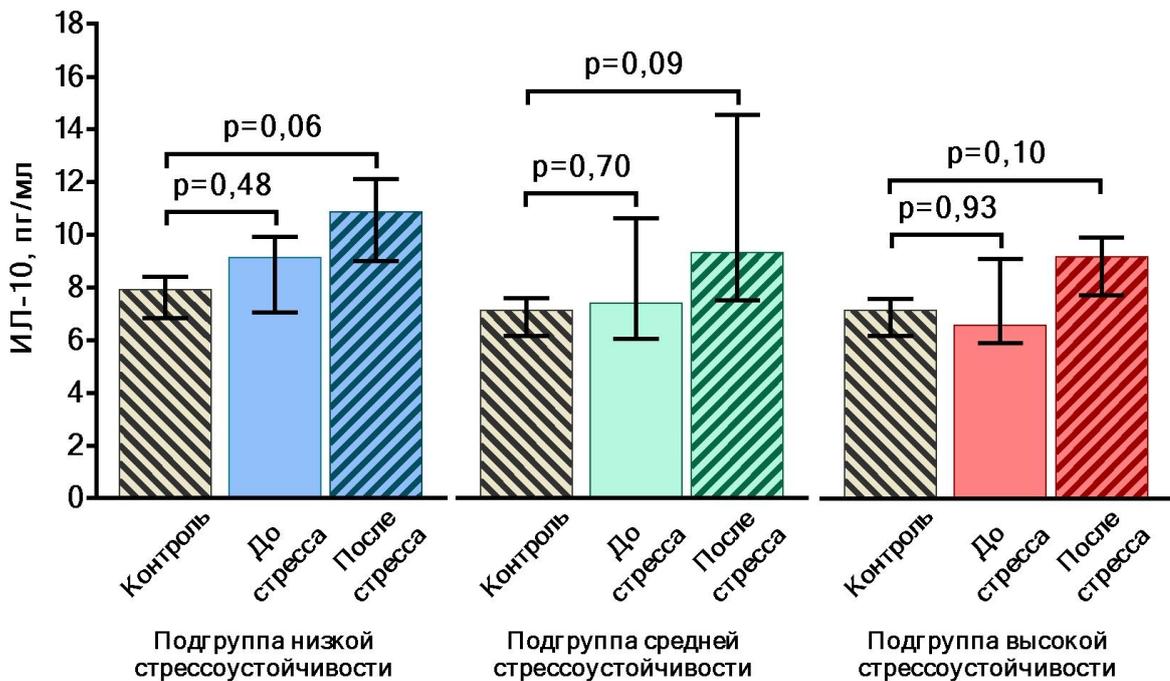


Рисунок 5.8 – Влияние ортостатического стресса на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в группе сравнения № 2, Ме (Q1–Q3)

Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий в плазменном уровне ИЛ-10 у самцов крыс в группах сравнения № 1 и № 2, присутствует некоторая тенденция к его повышению в ответ на ОС. Полученный результат предположительно связан с ограниченной

продукцией данного цитокина в раннюю стадию ответа организма на ОС и обусловлен аллостатическими взаимодействиями с эндокринной системой и другими цитокинами.

5.6. Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью при ортостатическом стрессе

Результаты количественной оценки содержания ИЛ-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью до и через 2 часа после ОС, проведенного через 24 часа после 2-го ТПП с предварительным применением ТЭС-терапии (основная группа) представлены в таблице 5.9.

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий уровня ИЛ-10 в плазме крови животных из основной группы как до, так и через 2 часа после ОС от контрольных значений (MW-test, $p \geq 0,05$) во всех подгруппах стрессоустойчивости (рисунок 5.9).

Таким образом, ТЭС-терапия оказывает гомеостатическое действие на стресс-индуцированный цитокиновый ответ, что выражается в нормализации содержания цитокинов в плазме крови, повышенного при ОС у самцов крыс.

Таблица 5.9 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Подгруппа	Группа контроля	До стресса	После стресса
Низкоустойчивые	7,93 (6,83–8,42)	7,74 (6,04–9,22)	9,64 (6,43–12,12)
Среднеустойчивые		7,80 (6,51–9,99)	9,85 (7,62–11,70)
Высокоустойчивые		7,93 (6,46–11,27)	9,08 (6,04–16,78)

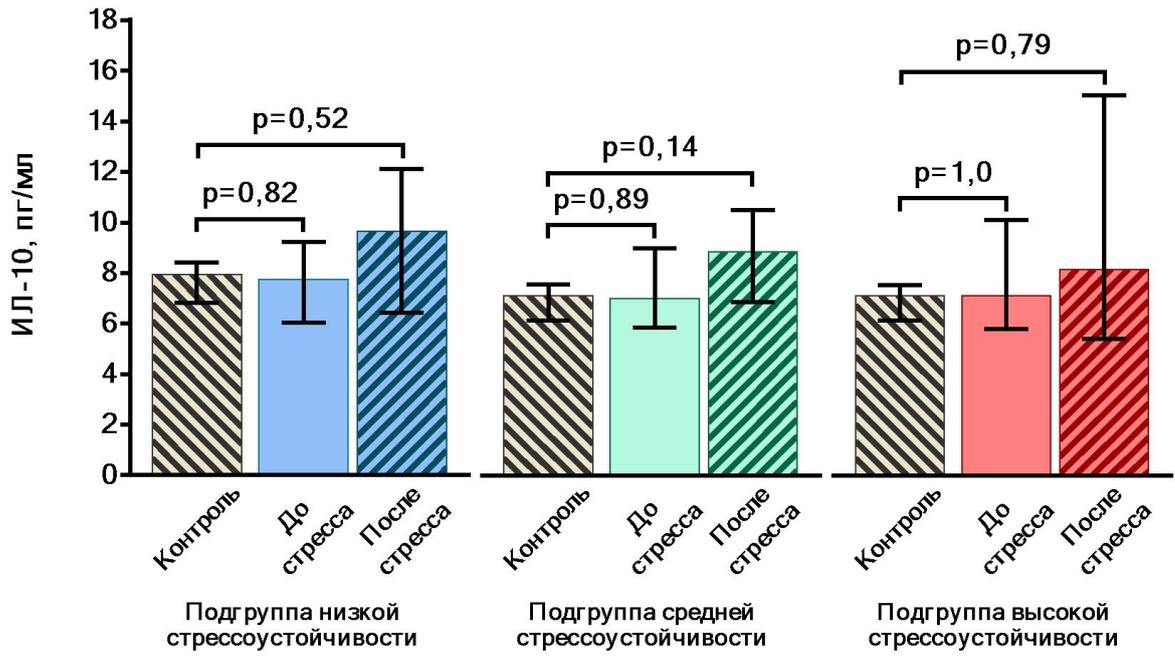


Рисунок 5.9 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с различной стрессоустойчивостью и выносливостью в основной группе при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3)

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ТПП является хорошей моделью острого комбинированного стресса, сочетающей как физический, так и психологический компоненты. Данный тест позволяет оценить выносливость и стрессоустойчивость животных, а также изучить механизмы преодоления и адаптации при стрессе (Каркищенко В.Н. и др., 2011, Bogdanova O.V. et al., 2013). Комбинированное использование ТПП и ОС позволяет наиболее полно оценить индивидуальную реактивность организма в условиях острого стресса (Дигурова И.И., Гуцин А.Г., 2013). Острый и умеренный по силе стресс способствует активному формированию адаптационных механизмов для преодоления стрессовой ситуации. Хронический и интенсивный стресс, напротив, перегружает и нарушает деятельность стресс-систем и истощает их, что в итоге приводит к развитию стресс-ассоциированной патологии (Wong D.L. et al., 2012).

Соматические и поведенческие реакции при стрессе опосредованы, в первую очередь, активацией САС и ГГНС, что сопровождается повышением содержания адреналина, АКТГ и кортикостерона в плазме крови (Mrave V., 2011; Park H.J. et al., 2015). При этом различия в работе данных систем обеспечивают осуществление разных поведенческих стратегий для преодоления стресса – активной и пассивной копинг-стратегий (Немец В.В., Виноградова Е.П., 2017; De Miguel Z. et al., 2011; Pérez-Tejada J. et al., 2013).

Активация САС и усиление продукции КА опосредует краткосрочные ответные стресс-реакции, тогда как с активацией ГГНС, повышенным синтезом АКТГ и ГК ассоциировано развитие долгосрочных стресс-реакций (Wong D.L. et al., 2012). Активация симпатической и подавление, в некоторых случаях, деятельности парасимпатической нервной системы, приводит к учащению сердцебиения и дыхания, повышению артериального давления и температуры тела, таким образом, позволяя организму реализовать быстрый ответ на острое воздействие стрессора и одну из

возможных стратегий поведения – сопротивление или активное избегание стрессора (Licht C.M.M. et al., 2010; Lin H.-P. et al., 2011).

В настоящем исследовании содержание адреналина в плазме крови самцов крыс через 24 часа после 1-го (группа сравнения № 1) и 2-го (группа сравнения № 2, основная группа) ТПП во всех подгруппах стрессоустойчивости статистически значимо не отличалось от значений группы контроля (MW-test, $p \geq 0,05$), что свидетельствует об ожидаемом восстановлении физиологических показателей САС и отсутствии значимого влияния предшествующего ТПП на результаты, полученные при ОС (рисунки 6.1–6.3).

Через 2 часа после ОС в подгруппе самцов крыс с НУ уровень адреналина в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше на 82,1 % (MW-test, $p = 0,03$) и на 92,7 % (MW-test, $p = 0,04$) соответственно по сравнению с таковым до ОС. В основной группе животных с НУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень адреналина через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,40$) и был в 1,4 раза ниже, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,11$) (рисунок 6.1).

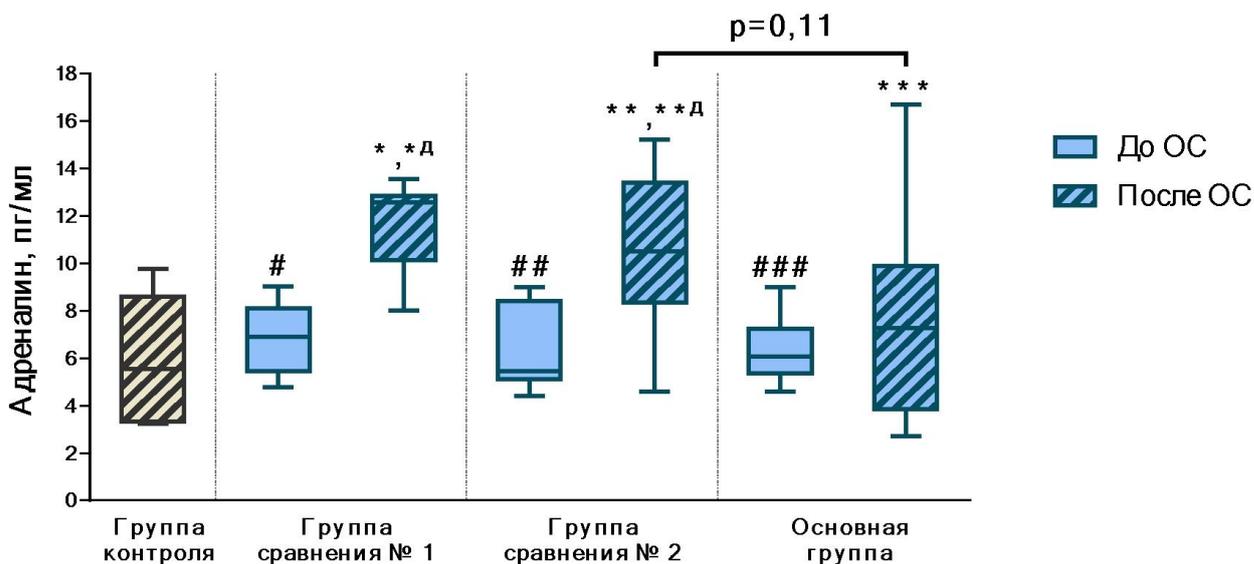


Рисунок 6.1 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,66$, ## – $p = 0,70$, ### – $p = 0,82$, * – $p = 0,02$, ** – $p = 0,02$, *** – $p = 0,40$;

от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,03$, **^Д – $p = 0,04$

Уровень адреналина через 2 часа после ОС в подгруппе самцов крыс со СУ в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше на 74,6 % (MW-test, $p = 0,008$) и на 77,1 % (MW-test, $p = 0,04$) соответственно по сравнению с таковым до ОС. В основной группе животных со СУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень адреналина через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,19$) и был статистически значимо в 1,4 раза ниже, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 6.2).

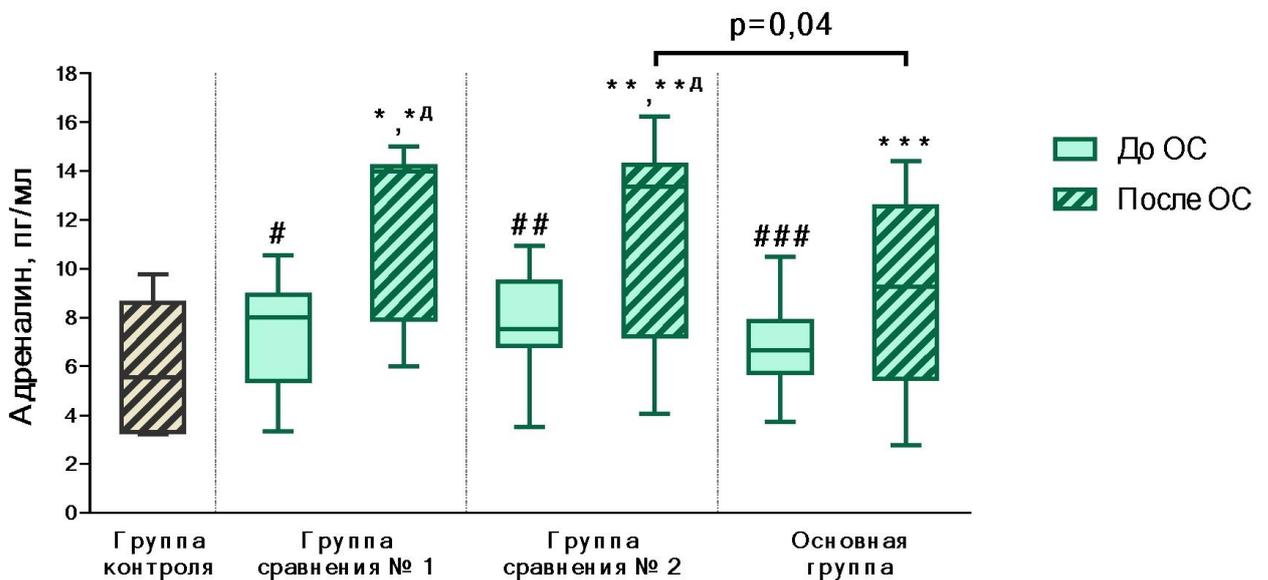


Рисунок 6.2 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс со средней стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля: # – $p = 0,29$, ## – $p = 0,24$, ### – $p = 0,62$, * – $p = 0,02$, ** – $p = 0,02$, *** – $p = 0,19$; от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,008$, **^Д – $p = 0,04$

Уровень адреналина через 2 часа после ОС в подгруппе самцов крыс с ВУ в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше на 144,5 % (MW-test, $p = 0,02$) и 129,8 % (MW-test, $p = 0,04$) соответственно по сравнению с таковым до ОС. В основной группе животных с ВУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень адреналина через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,64$) и был

статистически значимо ниже в 2,8 раз, чем в группе сравнения № 2 (MW test, $p = 0,003$) (рисунок 6.3).

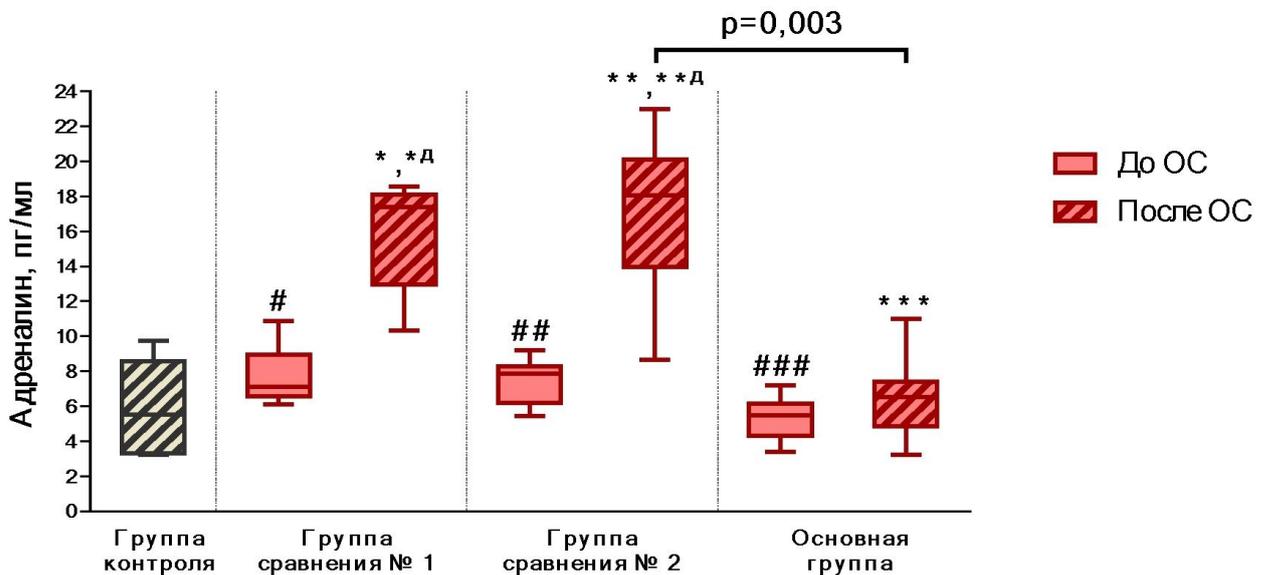


Рисунок 6.3 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адреналина в плазме крови самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля: # – $p = 0,43$, ## – $p = 0,54$, ### – $p = 0,93$, * – $p = 0,004$, ** – $p = 0,005$, *** – $p = 0,64$; от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,02$, **^Д – $p = 0,04$

Дальнейший анализ содержания адреналина в плазме крови через 2 часа после ОС у самцов крыс группы сравнения № 2 обнаружил статистически значимые различия между разными подгруппами стрессоустойчивости (KW-test, $p = 0,02$). Апостериорные попарные сравнения показали, что уровень адреналина в подгруппе высокоустойчивых животных был статистически значимо выше в 1,7 раз, чем в подгруппе низкоустойчивых (MW-test, ВКУ, $p = 0,01$) и статистически значимо выше в 1,4 раза, чем в подгруппе среднеустойчивых крыс (MW-test, ВКУ, $p = 0,01$). Между подгруппами самцов крыс с низкой и средней стрессоустойчивостью статистически значимые различия отсутствовали (MW-test, ВКУ, $p = 0,25$). В основной группе животных статистические различия между подгруппами стрессоустойчивости обнаружены не были (KW-test, $p = 0,43$) (рисунок 6.4).

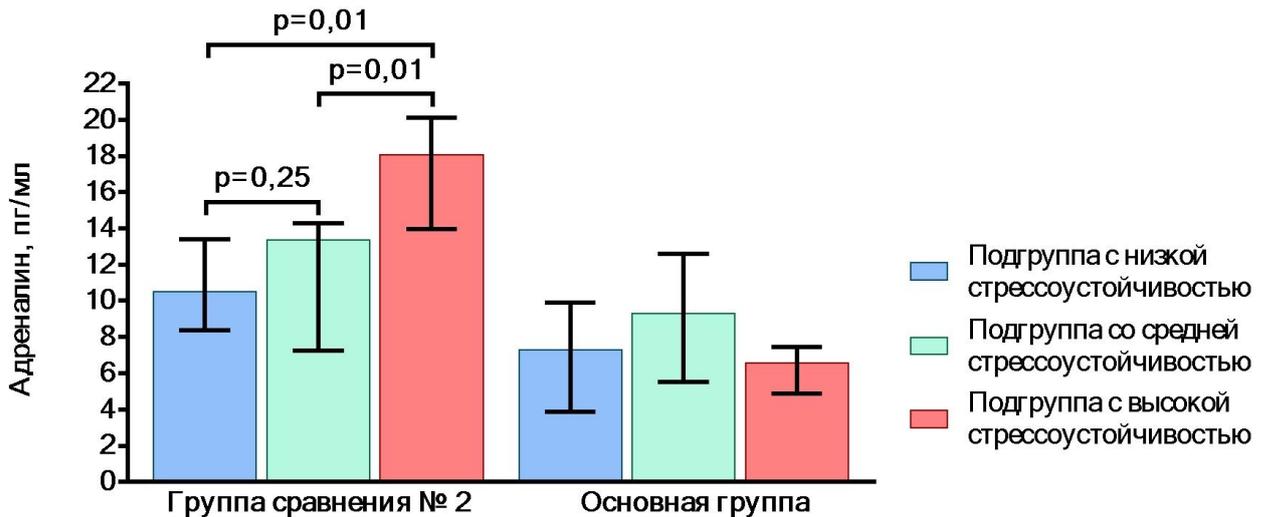


Рисунок 6.4 – Статистические различия в плазменном содержании адреналина между подгруппами стрессоустойчивости через 2 часа после ортостатического стресса в группах сравнения № 2 и основной, Me (Q1–Q3)

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной активности САС у высокоустойчивых крыс в сравнении с низко- и среднеустойчивыми особями. Некоторые авторы отмечают в своих исследованиях, что животные с высокой стрессоустойчивостью, показывающие активные копинг-стратегии, имеют большую массу надпочечников (относительно массы тела) и повышенную продукцию КА, в отличие от крыс с пассивными копинг-стратегиями и низкой устойчивостью к стрессу (De Miguel Z. et al., 2011; Sandvik A.M. et al., 2013). Таким образом, высокоустойчивые животные более склонны к реализации ответной реакции по типу «бей или беги» (De Miguel Z. et al., 2011; Folkman S., 2013).

Применение ТЭС-терапии ограничивало рост уровня адреналина и сокращало время восстановления его физиологических значений в плазме крови самцов крыс во всех подгруппах стрессоустойчивости. Это объясняется лимитирующим влиянием β -эндорфина на высвобождение КА (Milman S. et al., 2012). У высокоустойчивых животных эффект был выражен сильнее, чем у низко- и среднеустойчивых, что свидетельствует о гомеостатическом характере воздействия ТЭС-терапии на активацию САС при остром стрессе.

Ключевую роль в адаптации организма к экстремальным условиям играет ГГНС, которая посредством гормонального каскада регулирует физиологические и поведенческие реакции, направленные на поддержание гомеостаза (Wong D.L. et al., 2012; Herman J.P., et al., 2016). Нарушение в регуляции ГГНС, ее гипер- или гипореактивность, обуславливают повышенный риск развития психических расстройств (Gold P.W., 2015). В частности, у пациентов с тревожными расстройствами и депрессией нередко нарушена физиологическая регуляция активности ГГНС, что служит причиной развития гиперкортицизма (Ebner K., Singewald N., 2017). По некоторым данным в случаях атипичной депрессии и ПТСР, несмотря на высокую активность КТРГ-Р плазменное содержание кортизола снижено (Pérez-Tejada J. et al., 2013).

В отличие от КА увеличение содержания ГК в плазме крови наблюдается спустя десятки минут от воздействия стрессора и их высокий уровень может сохраняться продолжительное время (Angelier F., Wingfield J.C., 2013). ГК выступают в качестве модуляторов обмена веществ и позволяют организму сформировать долговременные приспособительные и компенсаторные реакции в ответ на продолжительное действие стрессора, оказывая при этом влияние на деятельность иммунной системы, нейрогенез, а также эмоциональную оценку событий и память (Zunszain P.A. et al., 2011).

Уровни АКТГ и кортикостерона через 24 часа после 1-го (группа сравнения № 1) и 2-го (группа сравнения № 2, основная группа) ТПП во всех подгруппах стрессоустойчивости достигали значений контрольной группы (MW-test, $p \geq 0,05$), что говорит об адекватной реакции на предшествующий стресс и позволяет оценить активность ГГНС при ОС (рисунки 6.5–6.7, 6.9–6.11).

Уровень АКТГ через 2 часа после ОС в подгруппе самцов крыс с НУ в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше в 12,2 раза (MW-test, $p = 0,004$) и в 10,5 раз (MW-test, $p = 0,005$) соответственно по

сравнению с контрольным уровнем, а также статистически значимо выше в 5 раз (MW-test, $p = 0,008$) и в 5,5 раз (MW-test, $p = 0,02$) соответственно, чем до ОС. В основной группе животных с НУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень АКТГ через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,46$) и был статистически значимо ниже в 8,2 раза, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,02$) (рисунок 6.5).

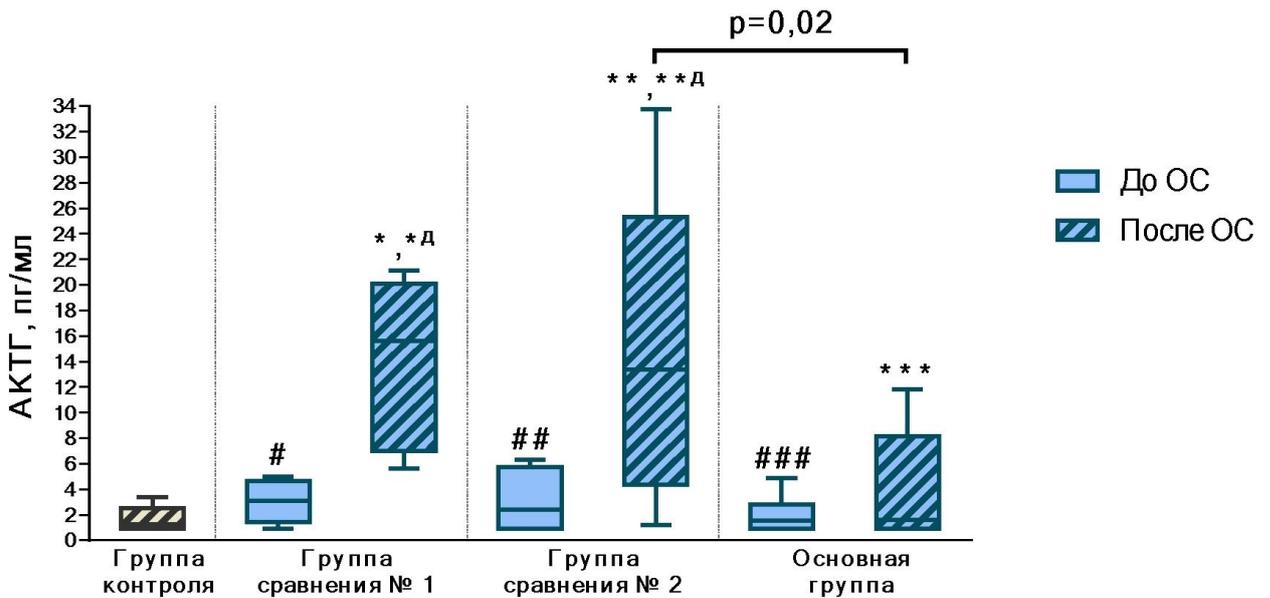


Рисунок 6.5 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Me (Q1-Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля: # – $p = 0,25$, ## – $p = 0,39$, ### – $p = 0,82$, * – $p = 0,004$, ** – $p = 0,005$, *** – $p = 0,46$; от показателя до ортостатического стресса: *Д – $p = 0,008$, **Д – $p = 0,02$

В подгруппе самцов крыс со СУ уровень АКТГ через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше в 8,9 раза (MW-test, $p = 0,01$) и в 11,5 раз (MW-test, $p = 0,03$) соответственно по сравнению с контролем, а также статистически значимо выше в 7,7 раза (MW-test, $p = 0,005$) и в 6,7 раза (MW-test, $p = 0,02$) соответственно, чем до ОС. В основной группе животных со СУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень АКТГ через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,24$) и был статистически значимо ниже в 5,2 раза, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,04$) (рисунок 6.6).

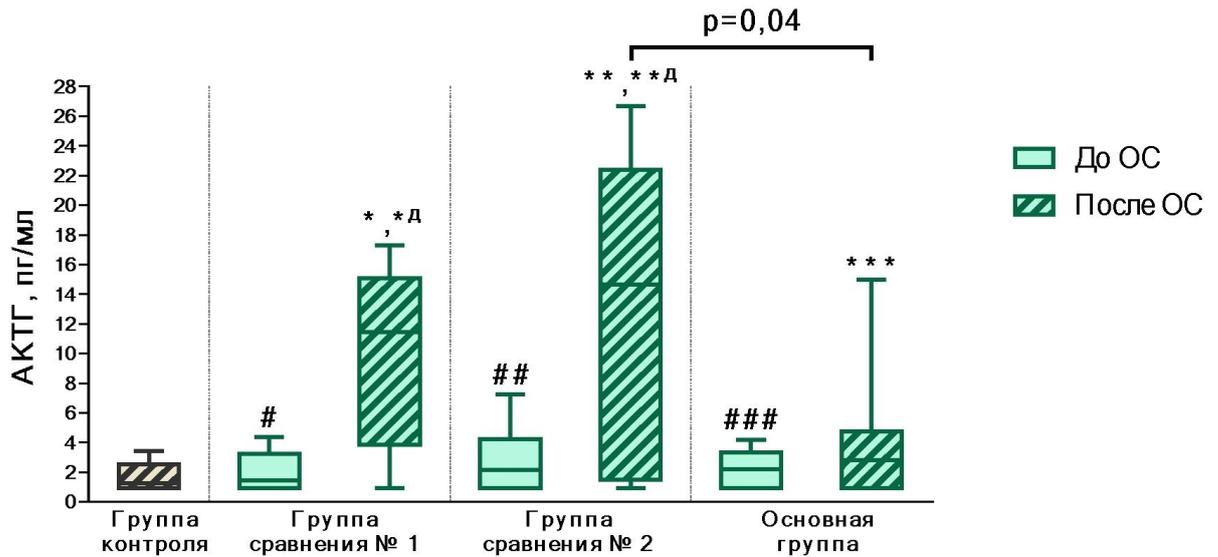


Рисунок 6.6 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс со средней стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Ме (Q1-Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля: # – $p = 0,62$, ## – $p = 0,28$, ### – $p = 0,49$, * – $p = 0,01$, ** – $p = 0,03$, *** – $p = 0,24$; от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,005$, **^Д – $p = 0,02$

В подгруппе самцов крыс с ВУ уровень АКТГ через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше в 8,3 раза (MW-test, $p = 0,004$) и в 5,7 раза (MW-test, $p = 0,03$) соответственно по сравнению с контролем, а также выше в 8,3 раза (MW-test, $p = 0,03$) и в 5,8 раза (MW-test, $p = 0,05$) соответственно, чем до ОС. В основной группе животных с ВУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень АКТГ через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,49$) и был ниже в 6,3 раза чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,08$) (рисунок 6.7).

После ОС происходит выраженное повышение плазменного содержания АКТГ во всех подгруппах стрессоустойчивости. При этом динамика показателя в абсолютных цифрах указывает на тенденцию к менее выраженной реактивности ГНС в подгруппе высокоустойчивых животных в сравнении с низкоустойчивыми, тогда как среднеустойчивые особи демонстрировали промежуточные значения уровня АКТГ. По данным литературы повышенная чувствительность к стрессу ассоциирована с большим количеством рецепторов КТРГ-Р1 в гипофизе и их высоким сродством к КТРГ, что сопровождается экспрессией гена ПОМК и усилением

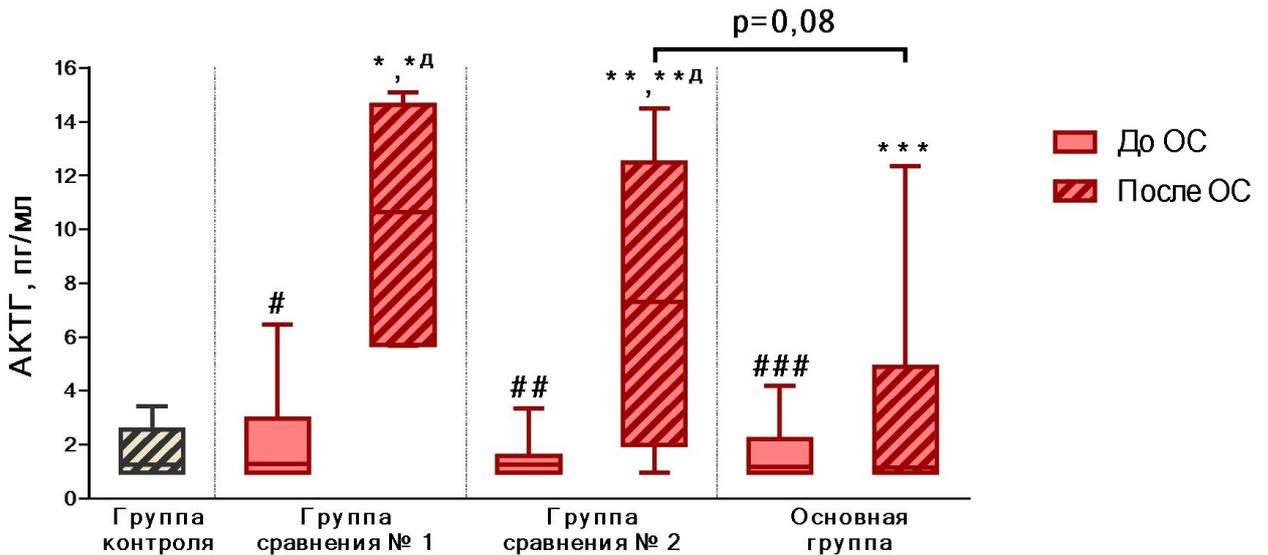


Рисунок 6.7 – Влияние ТЭС-терапии на содержание адренокортикотропного гормона в плазме крови самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Ме (Q1-Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля: # – $p = 0,54$, ## – $p = 0,79$, ### – $p = 0,93$, * – $p = 0,004$, ** – $p = 0,03$, *** – $p = 0,49$; от показателя до ортостатического стресса: *^л – $p = 0,03$, **^л – $p = 0,05$

синтеза АКТГ (Ebner K., Singewald N., 2017). Тем не менее, проведенный статистический анализ не выявил значимых различий между подгруппами стрессоустойчивости ни в группе сравнения № 1 (KW-test, $p = 0,43$), ни в группе сравнения № 2 (KW-test, $p = 0,20$) (рисунок 6.8).

ПОМК является предшественником не только АКТГ, но и β -эндорфина. Стресс-индуцированное высвобождение β -эндорфина частично ингибирует секрецию КТРГ и подавляет ноцицепцию (Barfield E.T. et al., 2013). Исследования показывают, что низкий уровень β -эндорфина сочетается с гиперреактивностью ГНС, что сопровождается тревожностью и депрессивным поведением (Barfield E.T. et al., 2013; Veening J.G., Varendregt H.P., 2015). Ключевым эффектом ТЭС-терапии является селективная стимуляция эндогенной опиоидергической системы, приводящая к повышению продукции β -эндорфина (Каде А.Х. и др., 2014; Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В., 2014; Трофименко А.И. и др., 2015). В эксперименте применение ТЭС-терапии сокращает время необходимое для восстановления физиологического уровня АКТГ во всех подгруппах стрессоустойчивости, причем лучший эффект был отмечен у низкоустойчивых животных.

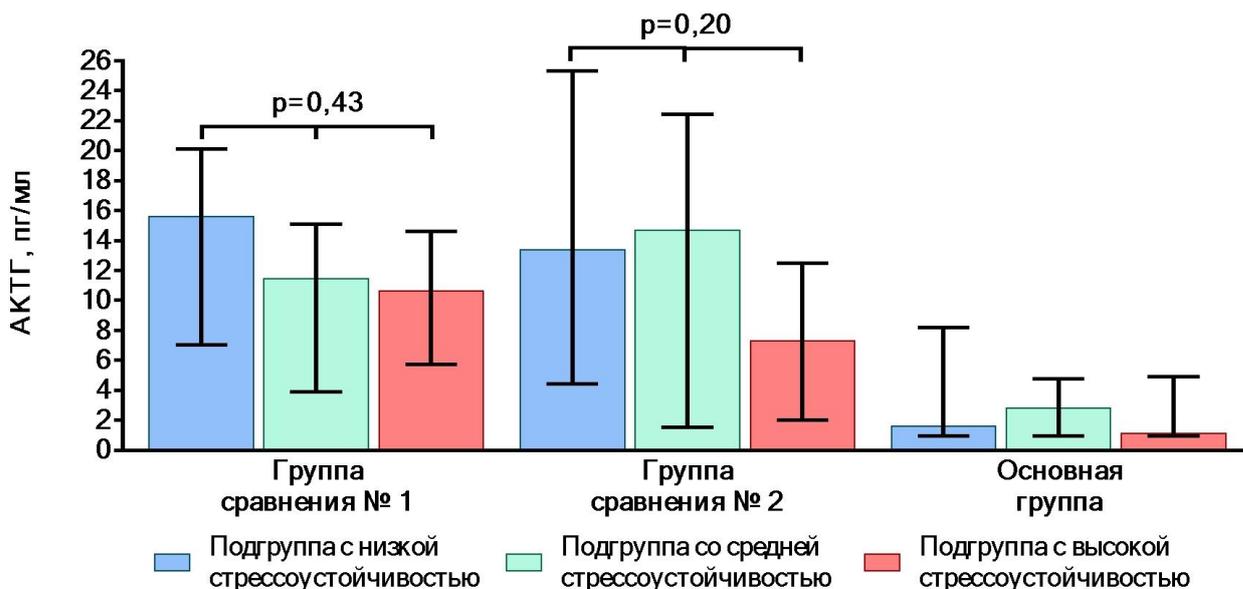


Рисунок 6.8 – Статистические различия в плазменном содержании адренокортикотропного гормона между подгруппами стрессоустойчивости через 2 часа после ортостатического стресса в группах сравнения № 1, сравнения № 2 и основной, Me (Q1–Q3)

В подгруппе самцов крыс с НУ уровень кортикостерона через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше на 105,1 % (MW-test, $p = 0,02$) и на 70,1 % (MW-test, $p = 0,02$) соответственно, в отношении контрольных значений. В основной группе крыс с НУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень кортикостерона через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контрольного (MW-test, $p = 0,46$) и был в 1,4 раза ниже чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,05$) (рисунок 6.9).

В подгруппе самцов крыс со СУ уровень кортикостерона через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше на 62,3 % (MW-test, $p = 0,03$) и на 54,6 % (MW-test, $p = 0,01$) соответственно, в сравнении с контролем. В основной группе животных с СУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень кортикостерона через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,40$) и был статистически значимо в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,01$) (рисунок 6.10).

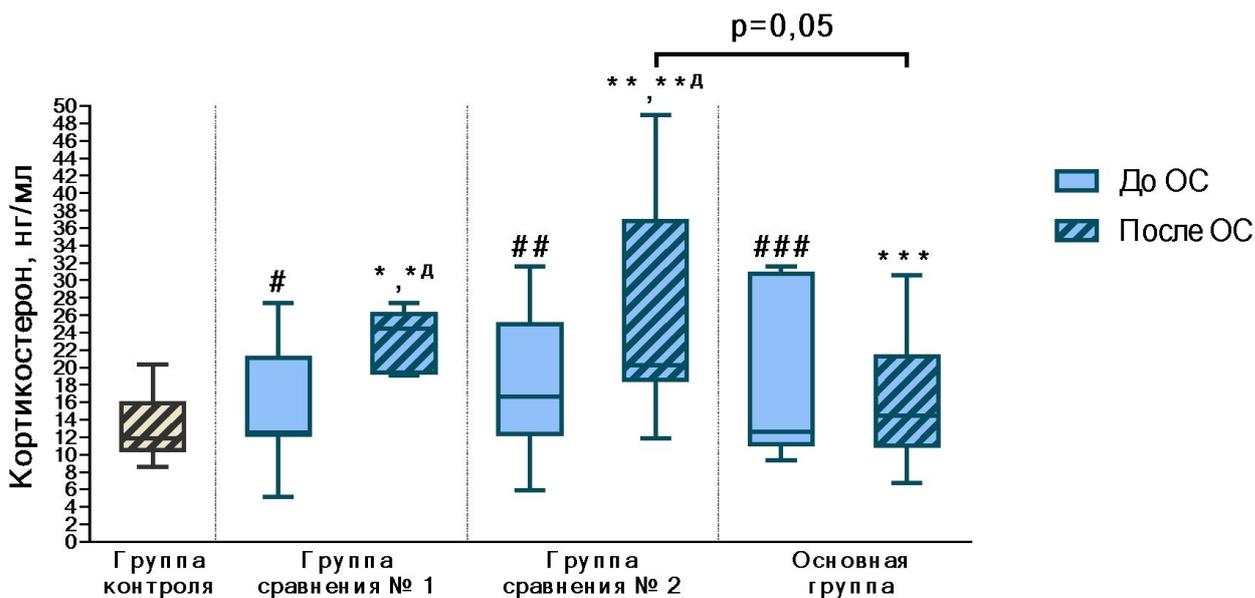


Рисунок 6.9 – Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Ме (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,66$, ## – $p = 0,39$, ### – $p = 0,59$, * – $p = 0,02$, ** – $p = 0,02$, *** – $p = 0,46$;

от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,22$, **^Д – $p = 0,22$

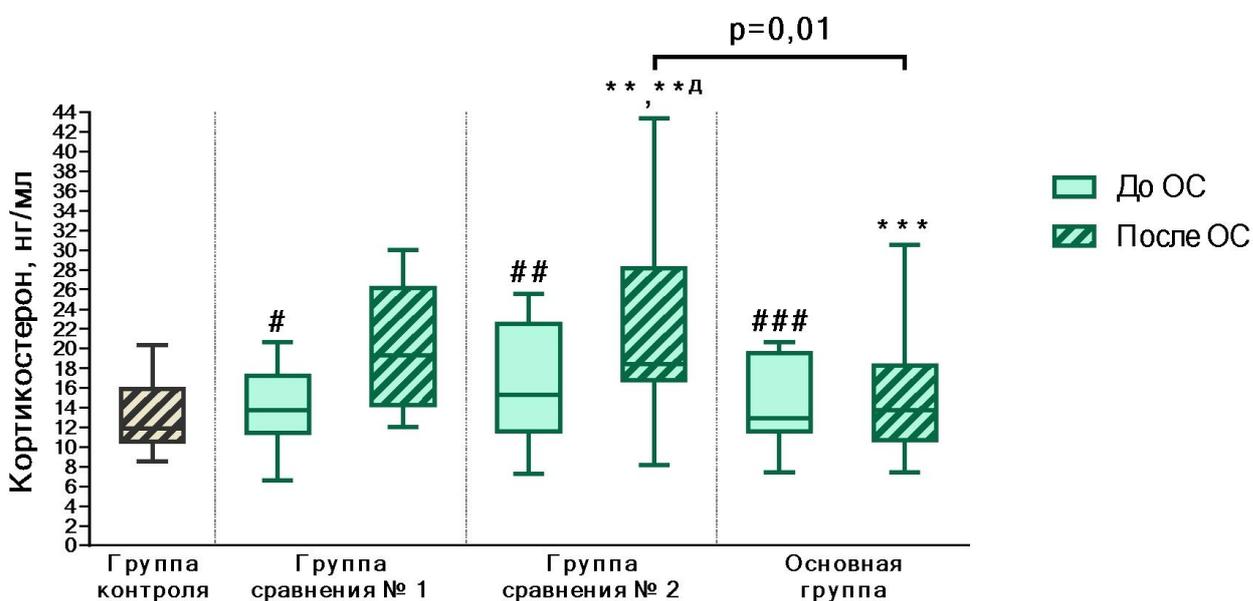


Рисунок 6.10 – Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс со средней стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Ме (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,62$, ## – $p = 0,42$, ### – $p = 0,62$, * – $p = 0,03$, ** – $p = 0,01$, *** – $p = 0,40$;

от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,08$, **^Д – $p = 0,06$

В подгруппе самцов крыс с ВУ уровень кортикостерона через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 не имел статистически значимых различий с показателями контрольной группы (MW-test, $p \geq 0,05$). При этом в основной группе крыс со ВУ уровень кортикостерона через 2 часа после ОС был в 1,4 раза ниже (MW-test, $p = 0,08$), чем в группе сравнения № 2 (рисунок 6.11).

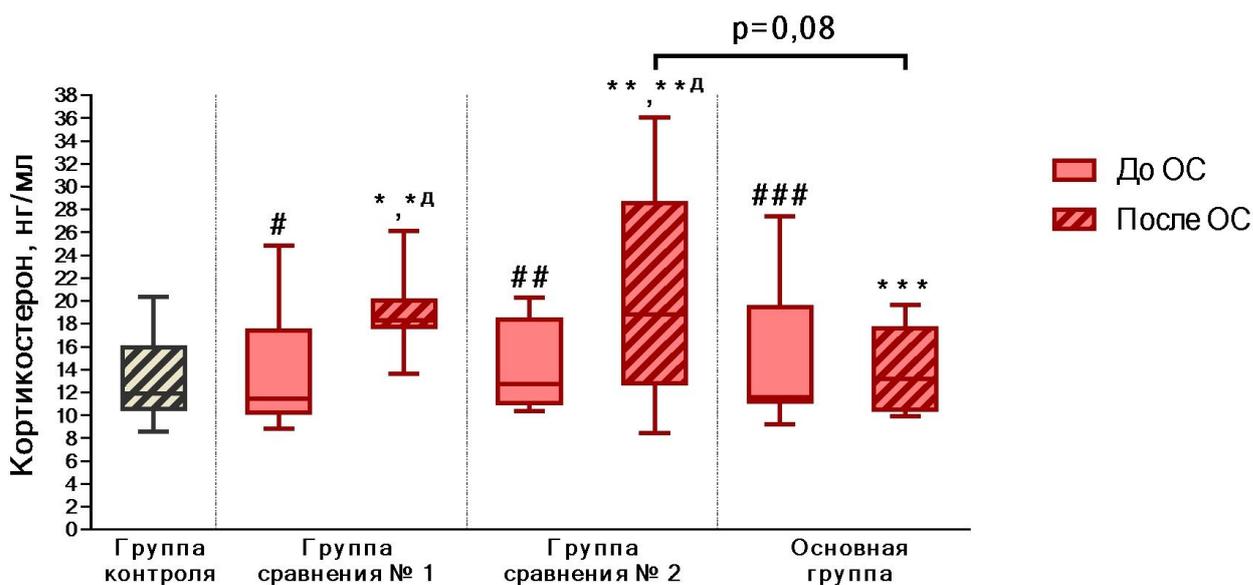


Рисунок 6.11 – Влияние ТЭС-терапии на содержание кортикостерона в плазме крови самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,93$, ## – $p = 0,79$, ### – $p = 0,66$, * – $p = 0,08$, ** – $p = 0,10$, *** – $p = 0,87$;

от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,22$, **^Д – $p = 0,23$

Повышенную продукцию ГК связывают со стратегией «отчаяния» при невозможности контролировать ситуацию и реализацией ответной реакции по типу «замирание» или пассивным копингом (Koolhaas J.M. et al., 2011; Lucas M. et al., 2014). В то же время ГК играют важную роль в переключении организма на энергосберегающую модель поведения у высокоустойчивых индивидов (Molendijk M.L., De Kloet E.R., 2015).

Как и в случае с АКТГ, у крыс с НУ прослеживается тенденция к большей продукции кортикостерона при ОС, однако статистически значимые

различия между подгруппами стрессоустойчивости в группах сравнения № 1 и № 2 также отсутствуют (KW-test, $p \geq 0,05$) (рисунок 6.12).

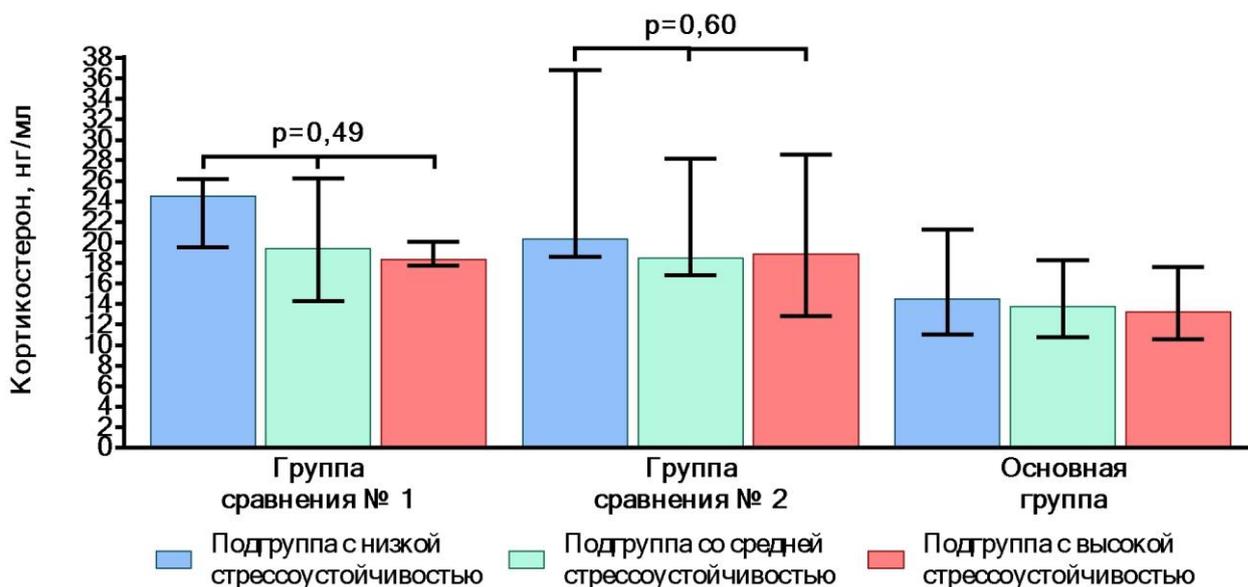


Рисунок 6.12 – Статистические различия в плазменном содержании кортикостерона между подгруппами стрессоустойчивости через 2 часа после ортостатического стресса в группах сравнения № 1, сравнения № 2 и основной, Me (Q1–Q3)

Умеренное увеличение содержания кортикостерона в плазме крови при ОС на фоне выраженной продукции АКТГ, вероятно связано со сложными аллостатическими нейроэндокринными взаимодействиями, а кроме того, характером, интенсивностью и продолжительностью воздействия стрессора (Ide S. et al., 2010; Gong S. et al., 2015). Известно, что повторные эпизоды острого или хронического стресса, особенно в раннем возрасте, оказывают выраженное влияние на нейропластичность и повышают реактивность ГГНС. При этом у низкоустойчивых особей, как правило, обнаруживается увеличение базального уровня кортикостерона в абсолютных цифрах в сравнении с высокоустойчивыми. В то же время, как показывают исследования, не всегда присутствует выраженная корреляция и статистически значимые различия между показателями у животных с различной индивидуальной устойчивостью к стрессу (Oomen, C.A. et al., 2010; Uchida S. et al., 2010; Fridman A. et al., 2011; Nishi M. et al., 2013).

Применение ТЭС-терапии предупреждает гиперактивность ГГНС и сокращает время нормализации уровня кортикостерона у животных во всех подгруппах стрессоустойчивости в относительно равной степени. Данный эффект вероятно обусловлен усилением механизма отрицательной обратной связи за счет стимуляции опиоидергической и других нейромедиаторных систем – серотонинергической, ГАМК-ергической, дофаминергической (Esch T., Stefano G.B., 2010; Борисова О.А., Беляева Е.А., 2015; Basaran N.F. et al., 2016).

Особую роль в развитии неблагоприятных проявлений стресса отводят активации иммунных реакций, что в частности проявляется повышением уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (Slavich G.M., Irwin M.R., 2014).

Содержание ИЛ-1 β в плазме крови самцов крыс через 24 часа после 1-го (группа сравнения № 1) и 2-го (группа сравнения № 2, основная группа) ТПП во всех подгруппах стрессоустойчивости статистически значимо не отличалось от значений группы контроля (MW-test, $p \geq 0,05$) (рисунки 6.13–6.15).

В подгруппе самцов крыс с НУ уровень ИЛ-1 β через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше на 136 % (MW-test, $p = 0,03$) и на 59 % (MW-test, $p = 0,02$) соответственно по сравнению с уровнем до ОС. В основной группе животных с НУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень ИЛ-1 β через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от показателей группы контроля (MW-test, $p = 0,22$) и его содержание было статистически значимо в 1,5 раза ниже (MW-test, $p = 0,008$), чем в группе сравнения № 2 (рисунок 6.13).

В подгруппе самцов крыс со СУ уровень ИЛ-1 β через 2 часа после ОС в группе сравнения № 1 был статистически значимо выше на 111,6 % в отношении значений до ОС (MW-test, $p = 0,04$); в группе сравнения № 2 плазменное содержание ИЛ-1 β имело только тенденцию к повышению на 44,1 % в сравнении со значениями до ОС (MW-test, $p = 0,07$). В основной группе животных со СУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень ИЛ-1 β

через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,49$) и был статистически значимо в 1,7 раза ниже, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 6.14).

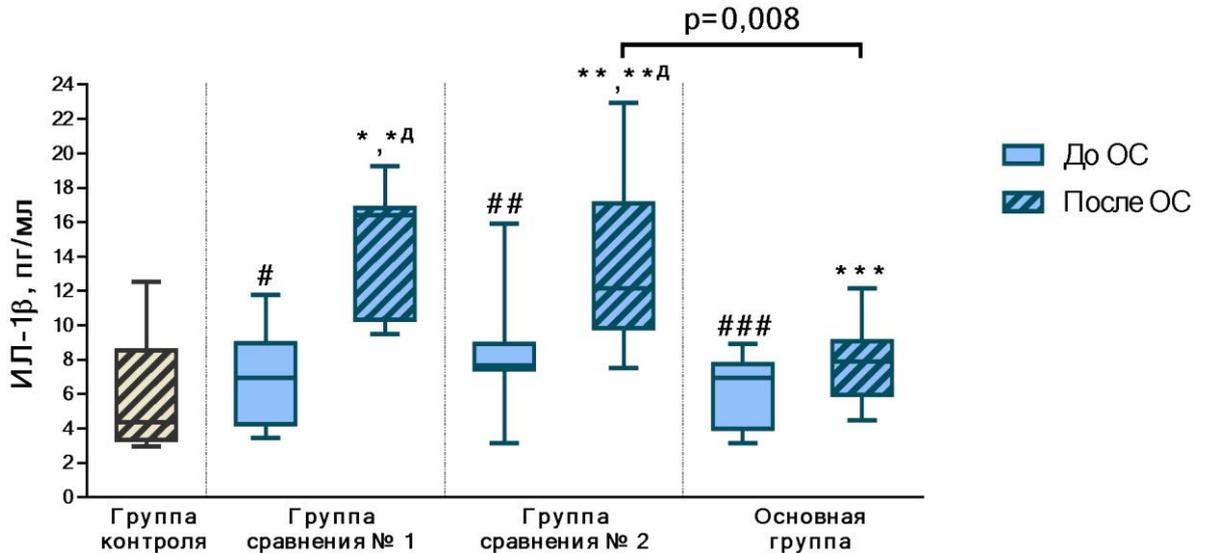


Рисунок 6.13 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,79$, ## – $p = 0,48$, ### – $p = 0,94$, * – $p = 0,03$, ** – $p = 0,02$, *** – $p = 0,22$;
от показателя до ортостатического стресса: *д – $p = 0,03$, **д – $p = 0,02$

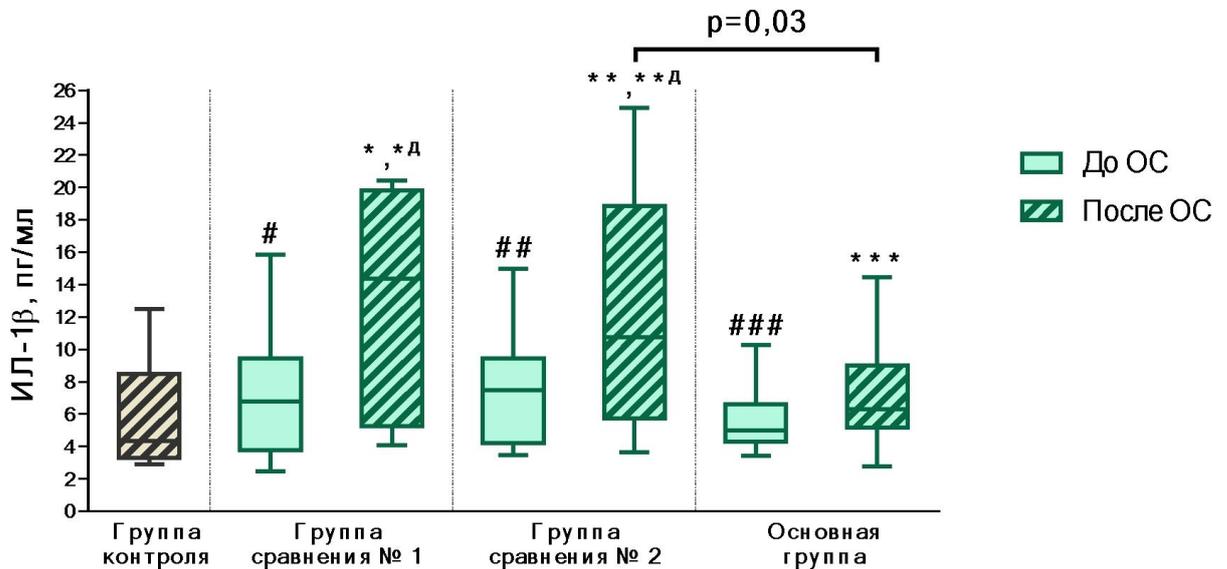


Рисунок 6.14 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс со средней стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе, Ме (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,75$, ## – $p = 0,47$, ### – $p = 0,55$, * – $p = 0,04$, ** – $p = 0,02$, *** – $p = 0,49$;
от показателя до ортостатического стресса: *д – $p = 0,04$, **д – $p = 0,07$

В подгруппе самцов крыс с ВУ уровень ИЛ-1 β через 2 часа после ОС в группе сравнения № 1 был статистически значимо выше на 92,2 %, чем до ОС (MW-test, $p = 0,03$); в группе сравнения № 2 плазменное содержание ИЛ-1 β имело только тенденцию к повышению на 33,6 % в сравнении со значениями до ОС (MW-test, $p = 0,13$). В основной группе животных со СУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень ИЛ-1 β через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,43$) и был статистически значимо в 1,6 раз ниже, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,002$) (рисунок 6.15).

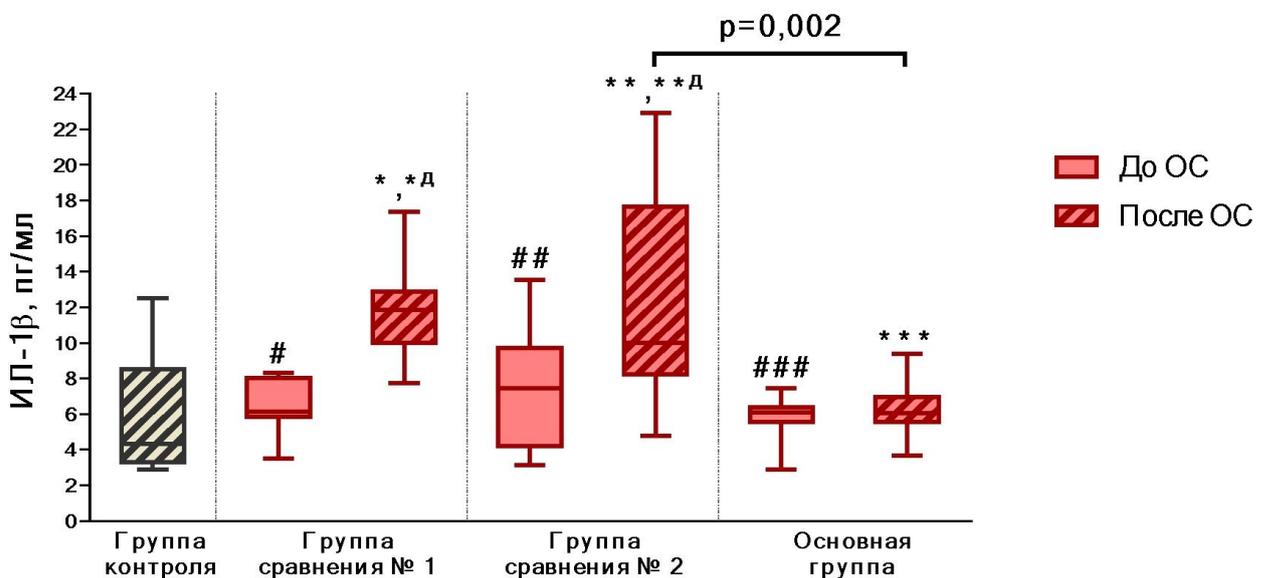


Рисунок 6.15 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-1 β в плазме крови самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,66$, ## – $p = 0,79$, ### – $p = 0,79$, * – $p = 0,04$, ** – $p = 0,03$, *** – $p = 0,43$;

от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,03$, **^Д – $p = 0,13$

Уровень ИЛ-1 β повышается при остром и хроническом стрессе, при этом его низкие (физиологические) значения являются адаптивными (Коо J.W., Duman R.S., 2009; Leonard B., Maes M., 2012). Тревожные расстройства, ПТСР, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, напротив, часто ассоциированы с высоким уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка

и других провоспалительных факторов (Von Känel R. et al., 2010; Hou R., Baldwin D.S., 2012; Young J.J., Bruno D., Pomara N., 2014; Finnell J.E., Wood S.K., 2016). Медиаторы, выделяющиеся при активации клеток иммунной системы, в особенности ИЛ-1 β , оказывают стимулирующее влияние на ГНС (Greenwood B.N., Fleshner M., 2011). В свою очередь высокие уровни ГК обладают иммуносупрессивным действием за счет подавления транскрипционных факторов – активирующего протеина-1 и ядерного фактора κ B, и ингибирования экспрессии генов большинства цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ), циклооксигеназы-2, NO-синтазы, молекул межклеточной адгезии-1 и других. В то же время ГК повышают экспрессию генов, кодирующих противовоспалительные молекулы, такие как ИЛ-4 и ИЛ-10 (Макарова В.И., Макаров А.И., 2008; Колпакова А.Ф. и др., 2009; Dinarello C.A., 2010; Ma Y. et al., 2013; Tian R. et al., 2014).

Как показано выше, активный копинг ассоциирован с высокой активностью САС. КА, взаимодействуя с адренергическими рецепторами макрофагов, лимфоцитов и других иммунных клеток, оказывают модулирующее влияние на их функцию. Адреналин и норадреналин, взаимодействуя с β 2-адренорецепторами антигенпрезентирующих клеток, ингибируют синтез ИЛ-12 и стимулируют синтез ИЛ-10, таким образом изменяя баланс Тх1/Тх2 и индуцируя гуморальный иммунный ответ (Hänsel A. et al., 2010; Fornaro M. et al., 2013). Кроме того, взаимодействие КА с β 2-адренорецепторами моноцитов и макрофагов ингибирует продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , тогда как связывание с α 2-адренергическими рецепторами стимулирует ее (Hänsel A. et al., 2010). Также, связывание КА с α 2- и β 2-адренергическими рецепторами модулирует внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата, регулируя синтез ИЛ-1 β через посттранскрипционные механизмы (Huang H.-W. et al., 2014).

В подгруппе самцов крыс с НУ прослеживается более выраженная тенденция к увеличению концентрации ИЛ-1 β , чем в подгруппах со СУ и ВУ.

Тем не менее, проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между подгруппами стрессоустойчивости ни в группе сравнения № 1 (KW-test, $p = 0,83$), ни в группе сравнения № 2 (KW-test, $p = 0,70$) (рисунок 6.16). При этом в группе сравнения № 2 был отмечен наименьший уровень данного цитокина через 2 часа после ОС в абсолютных цифрах, однако, без статистически значимых различий между группами № 1 и № 2 в соответствующих подгруппах стрессоустойчивости (MW-test, $p \geq 0,05$). Подобная динамика ИЛ-1 β связана с предшествующими ТПП, которые выступили в качестве «фактора обучения» для ГГНС и стимулировали ее ранний ответ при ОС, а следовательно, сокращали время необходимое для ингибирования синтеза ИЛ-1 β . Учитывая небольшое количество исследований по данному вопросу и противоречивость их результатов, настоящее предположение нуждается в дальнейшем изучении (Uchida M.C. et al., 2009; Jürimäe J. et al., 2011; Калиниченко Л.С., Коплик Е.В, Перцов С.С., 2013).

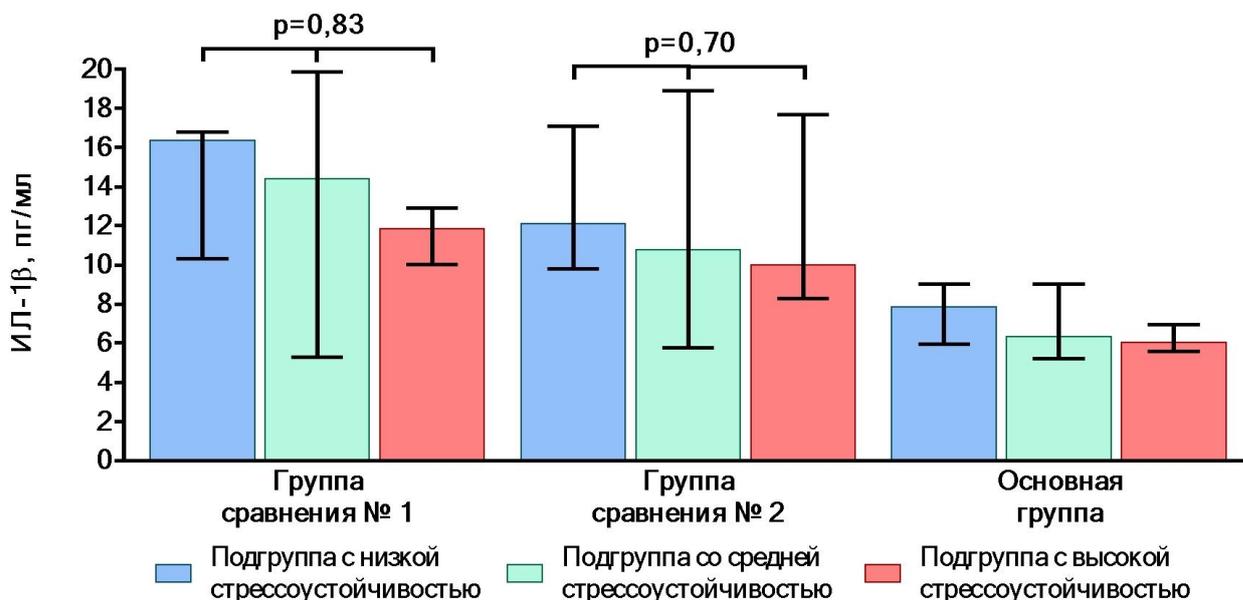


Рисунок 6.16 – Статистические различия в плазменном содержании интерлейкина-1 β между подгруппами стрессоустойчивости через 2 часа после ортостатического стресса в группах сравнения № 1, сравнения № 2 и основной, Me (Q1–Q3)

Применение ТЭС-терапии ограничивало рост уровня ИЛ-1 β во всех подгруппах стрессоустойчивости в равной степени. Несмотря на разные данные о роли эндогенных опиоидов в иммунном ответе, большинство авторов склоняется к мнению об их преимущественно иммуномодулирующем действии. В частности, β -эндорфин, взаимодействуя с опиоидными рецепторами на Т-лимфоцитах способен индуцировать продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (Liang X. et al., 2016). ИЛ-4 является фактором роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, принимает участие в стимуляции гуморального звена иммунитета, подавляет активность макрофагов и ограничивает секрецию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО- α (Luzina I.G. et al., 2012).

Содержание ИЛ-6 в плазме крови самцов крыс через 24 часа после 1-го (группа сравнения № 1) и 2-го (группа сравнения № 2, основная группа) ТПП во всех подгруппах стрессоустойчивости статистически значимо не отличалось от контроля (MW-test, $p \geq 0,05$) (рисунки 6.17–6.19).

В подгруппе самцов крыс с НУ уровень ИЛ-6 через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше в 3 раза (MW-test, $p = 0,02$) и в 3,3 раза (MW-test, $p = 0,04$) соответственно по сравнению со значениями до ОС. В основной группе животных с НУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень ИЛ-6 через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,18$) и его содержание в плазме было в 2,2 раза ниже, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,05$) (рисунок 6.17).

В подгруппе самцов крыс со СУ уровень ИЛ-6 через 2 часа после ОС в группах сравнения № 1 и № 2 был статистически значимо выше в 2,1 раза (MW-test, $p = 0,006$) и в 3,3 раза (MW-test, $p = 0,03$) соответственно, в отношении значений до ОС. В основной группе животных со СУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень ИЛ-6 через 2 часа после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,13$) и был

статистически значимо ниже в 2,3 раза, чем в группе сравнения № 2 (MW-test, $p = 0,03$) (рисунок 6.18).

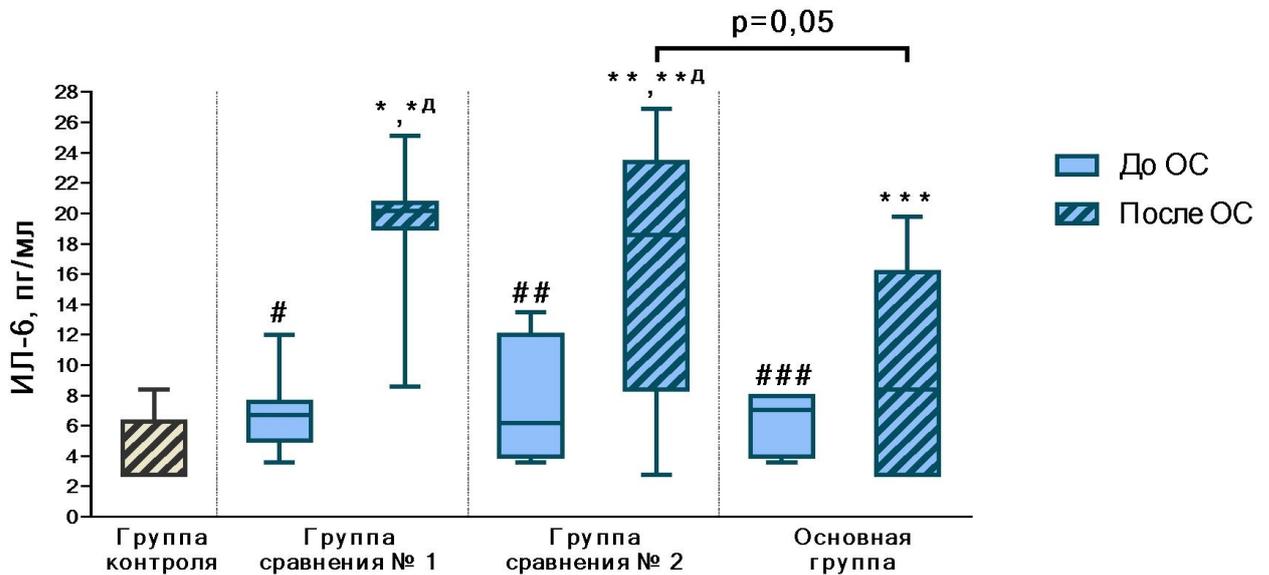


Рисунок 6.17 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,13$, ## – $p = 0,10$, ### – $p = 0,18$, * – $p = 0,004$, ** – $p = 0,005$, *** – $p = 0,10$;
от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,02$, **^Д – $p = 0,04$

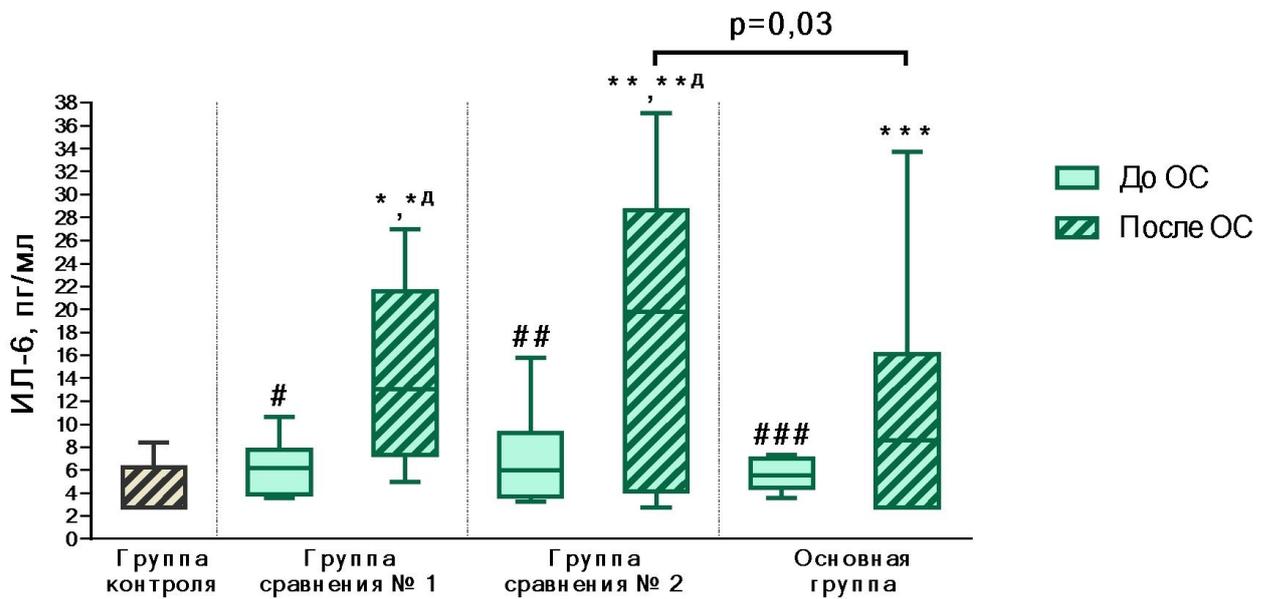


Рисунок 6.18 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс со средней стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,07$, ## – $p = 0,05$, ### – $p = 0,13$, * – $p = 0,003$, ** – $p = 0,02$, *** – $p = 0,09$;
от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,006$, **^Д – $p = 0,03$

В подгруппе крыс с ВУ уровень ИЛ-6 через 2 часа после ОС в группе сравнения № 1 был статистически значимо выше в 3,8 раза в отношении контроля (MW-test, $p = 0,02$) и в 2,5 раза – уровня до ОС (MW-test, $p = 0,03$). В группе сравнения № 2 уровень ИЛ-6 был статистически значимо выше в 4,4 раза в отношении контроля (MW-test, $p = 0,04$) и статистически значимо не отличался от значений до ОС (MW-test, $p = 0,33$). В основной группе животных с ВУ, получавших сеансы ТЭС-терапии, уровень ИЛ-6 после ОС статистически значимо не отличался от контроля (MW-test, $p = 0,26$) и был в 2,2 раза (MW-test, $p = 0,31$) ниже, чем в группе сравнения № 2 (рисунок 6.19).

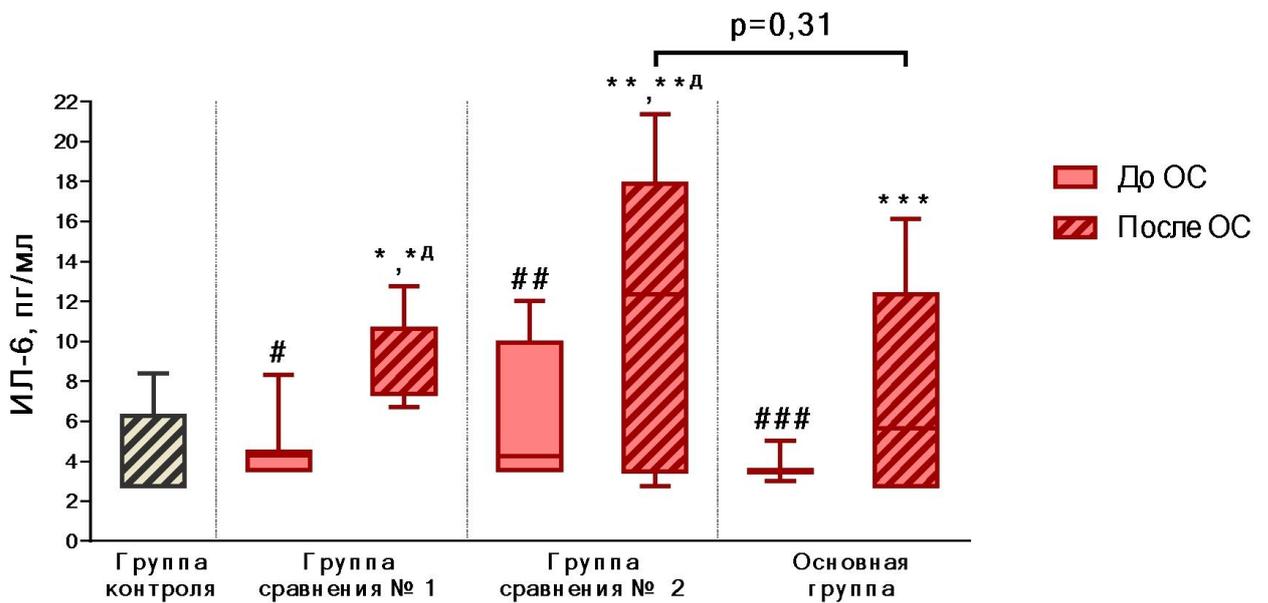


Рисунок 6.19 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-6 в плазме крови самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,33$, ## – $p = 0,13$, ### – $p = 0,43$, * – $p = 0,02$, ** – $p = 0,04$, *** – $p = 0,26$;

от показателя до ортостатического стресса: *^Д – $p = 0,03$, **^Д – $p = 0,33$

Через 2 часа после ОС наибольший плазменный уровень ИЛ-6 в абсолютных значениях наблюдалась у низкоустойчивых крыс, а наименьший – у высокоустойчивых, в подгруппе средней стрессоустойчивости были отмечены промежуточные значения показателя. Тем не менее, проведенный статистический анализ не выявил значимых различий между подгруппами

стрессоустойчивости ни в группе сравнения № 1 (KW-test, $p = 0,20$), ни в группе сравнения № 2 (KW-test, $p = 0,38$) (рисунок 6.20).

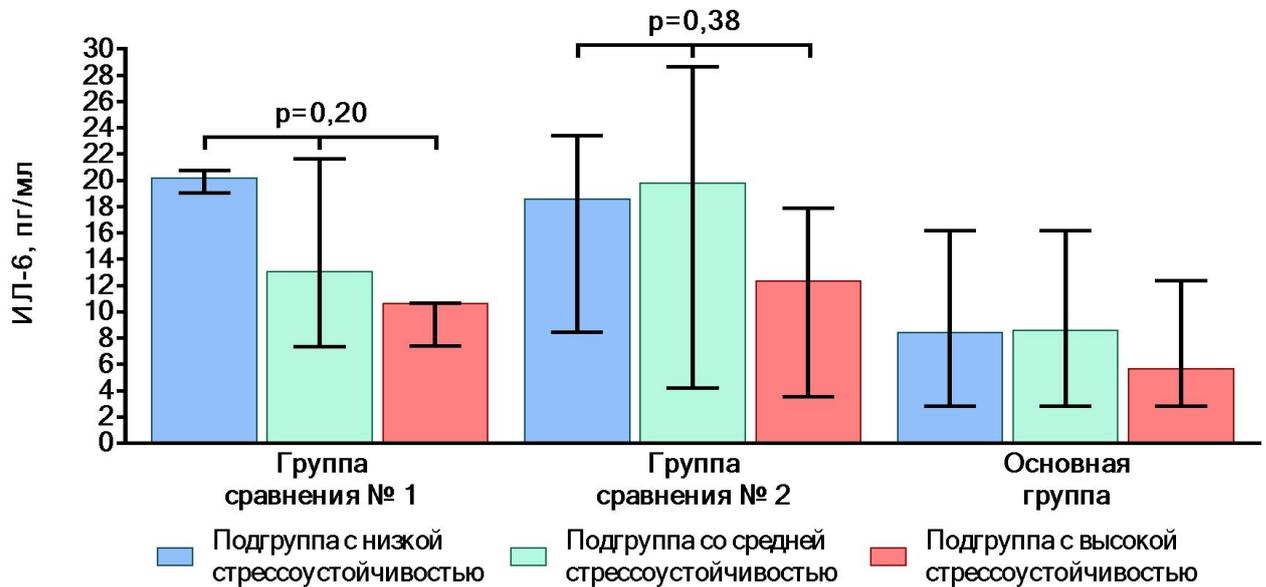


Рисунок 6.20 – Статистические различия в плазменном содержании интерлейкина-6 между подгруппами стрессоустойчивости через 2 часа после ортостатического стресса в группах сравнения № 1, сравнения № 2 и основной, Me (Q1–Q3)

Результаты, полученные в исследовании, в целом соотносятся с данными литературы. Если ИЛ-1 β является преимущественно маркером повреждения тканей, то ИЛ-6 в большей степени отражает восприимчивость к стрессу. В экспериментах на грызунах иммобилизация, воздействие электрическим током, интенсивные физические нагрузки повышали экспрессию мРНК ИЛ-6 в головном мозге и содержание ИЛ-6 в крови, причем мыши нокаутные по гену ИЛ-6, проявляли большую устойчивость к стрессу (Kubera M. et al., 2011; Rizzo S.J.S. et al., 2012; Fagundes C.P. et al., 2013; Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J., 2016). Повышение плазменного уровня ИЛ-6 отмечалось у пациентов в ответ на хирургические вмешательства, социальный стресс и психоэмоциональные потрясения (Hoge E.A. et al., 2009; Himmerich H. et al., 2013; Hodes G.E. et al., 2014). Кроме того, с высоким уровнем ИЛ-6 ассоциированы большое депрессивное расстройство, плохо поддающееся лекарственной коррекции, ПТСР и другие расстройства (Von Känel R. et al., 2010; O'Donovan A. et al., 2010).

Применение ТЭС-терапии ограничивало рост уровня ИЛ-6 во всех подгруппах стрессоустойчивости в относительно равной степени, что в сочетании с ограничением роста ИЛ-1 β свидетельствует о лимитирующем эффекте ТЭС-терапии.

Содержание ИЛ-10 в плазме крови самцов крыс через 24 часа после 1-го (группа сравнения № 1) и 2-го (группа сравнения № 2, основная группа) ТПП во всех подгруппах стрессоустойчивости статистически значимо не отличалось от контроля (MW-test, $p \geq 0,05$) (рисунки 6.21–6.23).

ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным действием из-за его способности ингибировать некоторые функции иммунных клеток, включая продукцию провоспалительных цитокинов (Curtin N.M., Mills K.H.G., Connor T.J., 2009). Ряд исследований отмечает повышение уровня ИЛ-10 в ответ на действие различных стрессоров, таких как иммобилизация, принудительное плавание, социальная изоляция, а также при ПТСР (Guo M. et al., 2012; Nimmerich H. et al., 2013) и снижение его уровня при тяжелой депрессии (Voorhees J.L. et al., 2013).

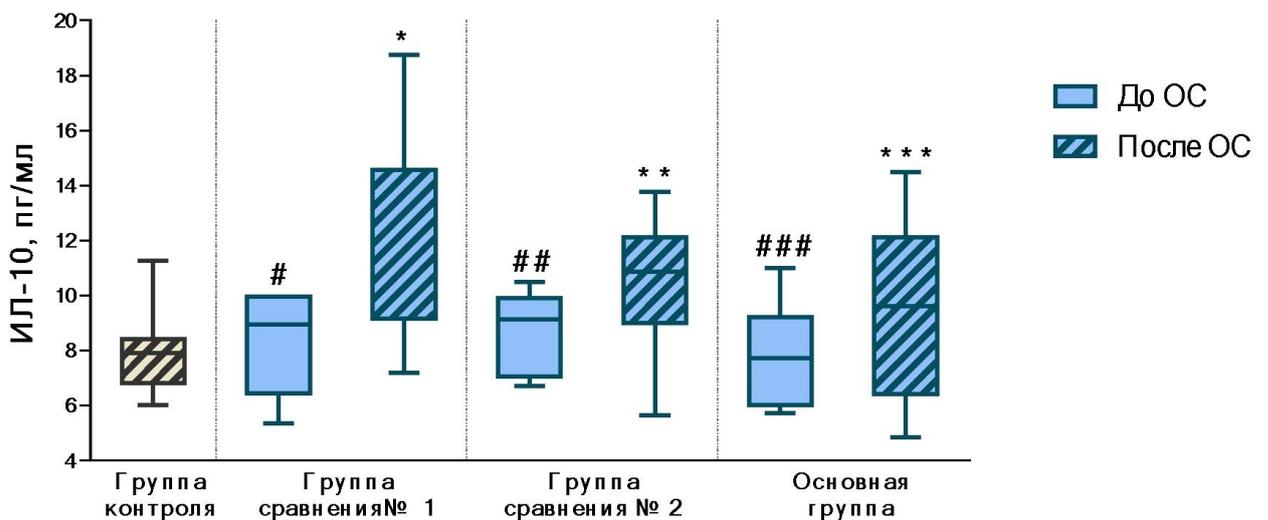


Рисунок 6.21 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,93$, ## – $p = 0,48$, ### – $p = 0,82$, * – $p = 0,13$, ** – $p = 0,06$, *** – $p = 0,52$

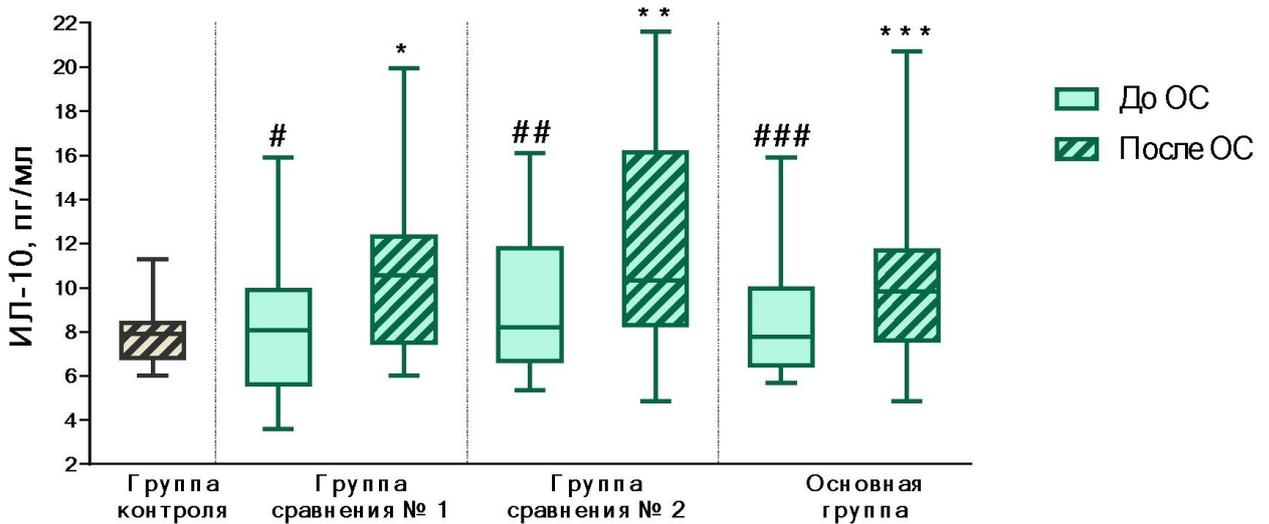


Рисунок 6.22 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс со средней стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,96$, ## – $p = 0,70$, ### – $p = 0,89$, * – $p = 0,18$, ** – $p = 0,09$, *** – $p = 0,14$

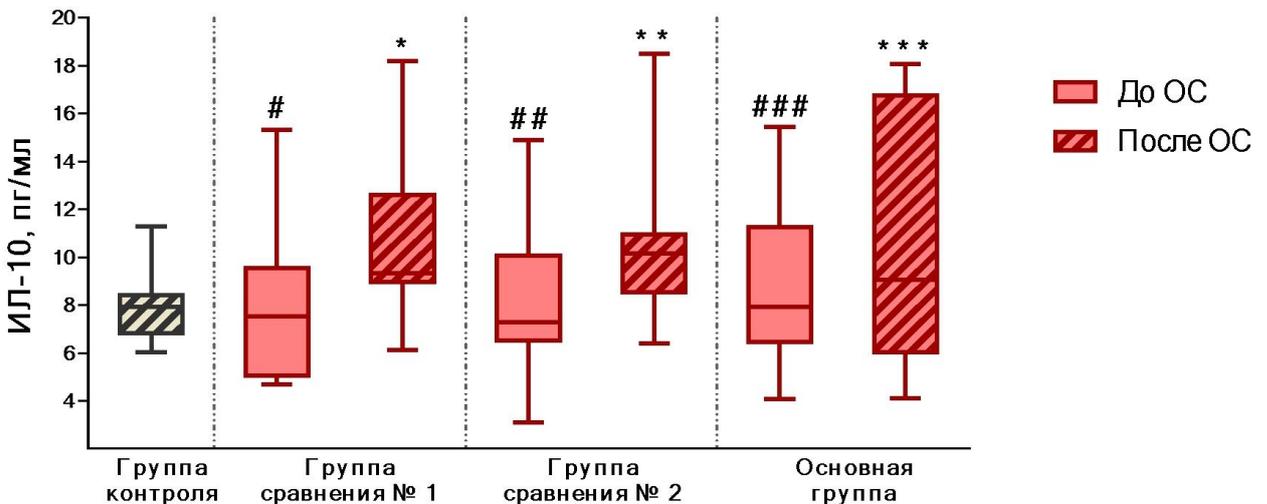


Рисунок 6.23 – Влияние ТЭС-терапии на содержание интерлейкина-10 в плазме крови самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью в динамике при ортостатическом стрессе,

Me (Q1–Q3). Статистические отличия от показателя группы контроля:

– $p = 0,79$, ## – $p = 0,93$, ### – $p = 1,0$, * – $p = 0,18$, ** – $p = 0,10$, *** – $p = 0,79$

Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий в плазменном содержании ИЛ-10, присутствует тенденция к его повышению в ответ на ОС. Это предположительно связано с ограниченной продукцией ИЛ-10 в раннюю стадию ответа организма на ОС. По данным литературы, повышение плазменного уровня ИЛ-10 происходит отсрочено, вслед за

повышением плазменного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) (Iyer S.S., Cheng G., 2012). При этом острый стресс, как показывают исследования, не всегда оказывает влияние на уровень циркулирующего ИЛ-10 (Matzner P. et al., 2013; Voorhees J.L. et al., 2013).

По данным A.R. Mesquita, в ТПП мыши, нокаутные по гену ИЛ-10, показывали повышение продолжительности иммобилизации, которое нивелировалось путем введения ИЛ-10. У мышей с повышенной экспрессией ИЛ-10, изменения были противоположные нокаутным. При этом, в обоих случаях найденная закономерность относилась только к самкам мышей, а у самцов достоверной разницы в результатах ТПП получено не было (Mesquita A.R. et al., 2008).

Анализ результатов 1-го и 2-го ТПП у самцов крыс группы сравнения № 2 показал отсутствие статистически значимых различий по продолжительности плавания в подгруппах НУ (W-test, $p = 0,05$) и СУ (W-test, $p = 0,31$) и резкое ее уменьшение в подгруппе ВУ на 91,4 % (W-test, $p = 0,01$) (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Динамика продолжительности плавания самцов крыс в группах сравнения № 2 и основной

Группа	Время 1-го ТПП, Me (Q1–Q3), сек.	Время 2-го ТПП, Me (Q1–Q3), сек.	p-value (W-test)
Подгруппа низкой стрессоустойчивости			
Сравнения № 2	161,5 (146,5–171,5)	166,5 (160–215,5)	0,05
Основная	151 (122–166)	223 (168–274)	0,001
Подгруппа средней стрессоустойчивости			
Сравнения № 2	238 (206–264)	212 (176–247)	0,31
Основная	237,5 (205–266)	299,5 (246–479)	0,0002
Подгруппа высокой стрессоустойчивости			
Сравнения № 2	2954 (486–5851)	253 (193–402)	0,01
Основная	3720 (478–6932)	6694 (2438,0–8790)	0,002

Продолжительность плавания в ТПП во многом определяется своевременностью перехода от активного поведения (попытки выбраться и

активное исследование аквариума) к пассивному (иммобилизация на поверхности воды, экономный стиль плавания) (Molendijk M.L., De Kloet E.R., 2015). По данным обзора литературы E.R. De Kloet и M.L. Molendijk считается некорректным, как это делалось ранее, связывать увеличение продолжительности иммобилизации (пассивный копинг) в ТПП с депрессивно-подобным поведением. Напротив, пассивная копинг-стратегия ассоциируется с повышением продолжительности плавания, а следовательно, данная поведенческая программа способствует выживанию животного (De Kloet E.R., Molendijk M.L., 2016).

Резкое снижение выносливости при повторном проведении ТПП у животных с исходной высокой стрессоустойчивостью и выносливостью, в значительной степени определяется сопутствующими дистрессу изменениями в состоянии САС обусловленными ее гиперактивацией, на фоне относительно низкой реактивности ГГНС, что в итоге приводит к гиперцитокинемии и истощению внутренних ресурсов организма (Wong D.L. et al., 2012).

Применение ТЭС-терапии между 1-м и 2-м ТПП не только предотвращало падение выносливости, но и повышало устойчивость к стрессу при повторном проведении ТПП у нетренированных самцов крыс во всех подгруппах стрессоустойчивости: продолжительность плавания статистически значимо увеличивалась в подгруппе с НУ на 47,7 % (W-test, $p = 0,001$), со СУ на 26,1 % (W-test, $p = 0,0002$) и с ВУ на 79,9 % (W-test, $p = 0,01$) (таблица 6.1).

Одновременно с этим по результатам 2-го ТПП в группе сравнения № 2 количество животных с НУ увеличилось с 25 % до 42,2 % (75 % животных остались в своей подгруппе, 25 % перешли в подгруппу со СУ и ни одно животное не перешло в подгруппу с ВУ), со СУ уменьшилось с 48,4 % до 42,2 % (48,4 % животных остались в своей подгруппе, 38,7 % перешли в подгруппу с НУ и 12,9 % перешли в подгруппу с ВУ), с ВУ также уменьшилось с 26,6 % до 15,6 % (35,3 % крыс остались в своей подгруппе,

17,6 % перешли в подгруппу с НУ и 47,1 % перешли в подгруппу со СУ). В основной группе животных, которым перед 2-м ТПП проводили сеансы ТЭС-терапии, количество крыс с НУ уменьшилось с 26,6 % до 12,5 % (35,3 % крыс остались в подгруппе с НУ, 47,1 % перешли в подгруппу со СУ и 17,6 % перешли в подгруппу с ВУ), со СУ – с 50 % до 46,9 % (59,4 % животных остались в своей подгруппе, 6,3 % перешли в подгруппу с НУ и 34,4 % перешли в подгруппу с ВУ), а в группе с ВУ количество животных увеличилось с 23,4 % до 40,6 % (80 % крыс остались в подгруппе с ВУ, 20 % перешли в подгруппу со СУ и ни одно животное не перешло в подгруппу с НУ) за счет увеличения продолжительности плавания.

ТПП, как модель стресса, ассоциирован со значительным ответом со стороны САС, ГНС, а также ключевых нейромедиаторных систем головного мозга, в первую очередь дофаминергической (Dalla C. et al., 2010). Пристальное внимание к дофаминергической системе обусловлено ее ролью в патогенезе стресса и развитии стресс-индуцированных заболеваний, например, депрессии (Grace A.A., 2016). Именно дофаминергическая нейротрансмиссия в лимбической системе мозга играет ключевую роль в переходе от активных к пассивным стилям поведения в ТПП (De Kloet E.R., Molendijk M.L., 2016; Campus P. et al., 2017).

Известно, что взаимодействие β -эндорфина с μ - и δ -ОР стимулирует выработку дофамина (Merenlender-Wagner A., Dikshtein Y., Yadid G., 2009). Таким образом, можно предположить, что рост продолжительности плавания у крыс, получавших ТЭС-терапию, обусловлен β -эндорфин-зависимой стимуляцией дофаминергической системы ствола мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования расширяют представления о зависимости выраженности стресс-индуцированных нейроиммуноэндокринных изменений от индивидуальной стрессоустойчивости и выносливости организма. Для низкоустойчивых животных является характерной гиперактивация ГГНС, что сопровождается высокими плазменным уровнем адренокортикотропного гормона, кортикостерона и цитокинов – интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. Высокая стрессоустойчивость и выносливость, напротив ассоциированы с высокой активностью симпатoadреналовой системы и, как следствие, гиперкатехолемией, в сочетании с умеренной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, способствующей переходу к стратегиям энергосбережения и умеренной цитокинемией в ответ на воздействие стрессоров. При этом среднеустойчивые индивиды проявляют промежуточную реактивность нейроиммуноэндокринной системы.

Профилактическое применение ТЭС-терапии повышает стрессоустойчивость и выносливость, особенно у самцов крыс с исходно низкой и высокой стрессоустойчивостью и выносливостью, за счет чего увеличивается продолжительность плавания. Кроме того, ТЭС-терапия оказывает гомеостатическое, нормализующее влияние на стресс-реализующую и цитокиновую системы, что выражается в ограничении роста уровня адреналина, адренокортикотропного гормона, кортикостерона, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 при ортостатическом стрессе. Таким образом, ТЭС-терапия является эффективным и безопасным методом предотвращения дисфункции нейроиммуноэндокринной регуляции при остром комбинированном стрессе.

ВЫВОДЫ

1. Развитие ортостатического стресса у самцов крыс сопровождается изменением активности симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. При этом, по данным 1-го теста принудительного плавания, выраженность этих изменений зависит от исходной стрессоустойчивости и выносливости. Для подгруппы самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью характерна значительная активность симпатoadреналовой системы на фоне менее выраженной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Для подгруппы самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью характерна значительная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне менее выраженной активности симпатoadреналовой системы. Для подгруппы самцов крыс со средней стрессоустойчивостью и выносливостью является характерной промежуточная степень активности симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем.

2. Профилактическое применение ТЭС-терапии при ортостатическом стрессе у самцов крыс с разной стрессоустойчивостью и выносливостью оказывало стресс-лимитирующий эффект, имеющий выраженную гомеостатическую направленность. В подгруппе животных с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью наблюдалось ограничение активности симпатoadреналовой системы, у низкоустойчивых – активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а у среднеустойчивых – снижение активности симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем в равной степени.

3. Развитие ортостатического стресса у самцов крыс сопровождалось ростом плазменного уровня интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. При этом максимальные уровни интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 выявлялись у самцов крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью, а

минимальные, напротив, у высокоустойчивых животных. В подгруппе самцов крыс со средней стрессоустойчивостью и выносливостью наблюдались промежуточные значения. Ни в одной из подгрупп исследуемых животных не выявлено значимой разницы в плазменном содержании интерлейкина-10.

4. Профилактическое применение ТЭС-терапии при ортостатическом стрессе у самцов крыс с разной стрессоустойчивостью и выносливостью показало эффект в виде нормализации плазменного уровня интерлейкина-1 β и интерлейкина-6.

5. Самцы крыс были разделены на подгруппы с низкой, средней и высокой стрессоустойчивостью и выносливостью в соответствии с продолжительностью плавания, определенной в тесте принудительного плавания. При проведении 2-го теста принудительного плавания в подгруппе животных с исходно высокой стрессоустойчивостью и выносливостью выявлено статистически значимое уменьшение продолжительности плавания на 91,4 %, при этом в подгруппах с низкой и средней стрессоустойчивостью и выносливостью достоверные изменения продолжительности плавания отсутствовали.

6. Профилактическое применение ТЭС-терапии у самцов крыс достоверно повышало продолжительность их плавания при повторном тесте принудительного плавания: у низкоустойчивых на 47,7 %, среднеустойчивых на 26,1 % и у высокоустойчивых на 79,9 %. Одновременно с этим уменьшалось количество животных в подгруппах с исходно низкой и средней стрессоустойчивостью и увеличивалось их количество в подгруппе с высокой стрессоустойчивостью. Таким образом, по данным 2-го ТПП, профилактическое применение ТЭС-терапии у самцов крыс достоверно повышает их стрессоустойчивость и выносливость независимо от ее исходного уровня.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения стрессоустойчивости и выносливости у самцов крыс рекомендовать проведение теста принудительного плавания.

2. Для определения реакций нейроиммуноэндокринной системы у самцов крыс на стресс рекомендовать модель ортостатического стресса с последующим определением целевых показателей.

3. Рекомендовать проведение доклинических испытаний ТЭС-терапии в качестве метода повышения стрессоустойчивости и выносливости у индивидов с их исходно разными значениями на фоне острого комбинированного стресса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВП	– аргинин-вазопрессин
АКТГ	– адренкортикотропный гормон
ВУ	– высокая стрессоустойчивость
ГАМК	– γ -аминомасляная кислота
ГГНС	– гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК	– глюкокортикоиды
ГР	– глюкокортикоидные рецепторы
ИЛ	– интерлейкин
ИФН-γ	– интерферон- γ
КА	– катехоламины
КТРГ	– кортикотропин-рилизинг-гормон
КТРГ-Р	– рецепторы к кортикотропин-рилизинг-гормону
МР	– минералокортикоидные рецепторы
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
НУ	– низкая стрессоустойчивость
ОП	– опиоидные пептиды
ОР	– опиоидные рецепторы
ОС	– ортостатический стресс
ПГЕ2	– простагландин E2
ПОМК	– проопиомеланокортин
ПТСР	– посттравматическое стрессовое расстройство
САС	– симпатoadреналовая система
СУ	– средняя стрессоустойчивость
ТПП	– тест принудительного плавания
Тх	– Т-хелпер
ФНО-α	– фактор некроза опухоли- α
ЦНС	– центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е.В. Влияние агонистов периферических μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов на уровень тревожности и двигательной активности крыс / Е.В. Алексеева, Г.А. Назарова, С.К. Судаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153. – № 5. – С. 677–679.

2. Андреева, И. Н. Транскраниальная электростимуляция / И.Н. Андреева, И.В. Акишина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 22–27.

3. Апсалямова, С.О. ТЭС-терапия при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс / С.О. Апсалямова, А.Х. Каде, Н.В. Колесникова, С.А. Занин, А.Ю. Туровая, Н.М. Бакумченко, Е.Е. Байкова, Ю.А. Богданова // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 4. – С. 104–105.

4. Байкова, Е.Е. Патогенетическое обоснование эффективности применения ТЭС-терапии в комплексном лечении пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Елена Евгеньевна Байкова. – Краснодар, 2016. – 22 с.

5. Бобкова, Е.Н. Транскраниальная электростимуляция – метод терапии тревожно-депрессивных расстройств / Е.Н. Бобкова, Д.М. Иващенко, Ю.Н. Кузько // Альманах молодой науки. – 2012. – № 3. – С. 18–19.

6. Борисова, О.А. Транскраниальная электростимуляция в восстановительном лечении ревматоидного артрита (научный обзор литературы) / О.А. Борисова, Е.А. Беляева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – Т. 9. – № 3. – С. 206–212.
DOI: 10.12737/13367

7. Веревкин, А.А. Оценка влияния ТЭС-терапии на ферментные системы крови в условиях экспериментальной модели алкогольной зависимости / А.А. Веревкин, К.А. Даниленко, Е.А. Губарева, А.Х. Каде, В.П. Лебедев, Р.З. Накохов, С.А. Занин // Фундаментальные исследования. –

2014. – № 4–1. – С. 63–66. – URL : <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33667> (дата обращения: 19.11.2018).

8. Вчерашнюк, С.П. Влияние ТЭС-терапии на уровень цитокинов при гестозе / С.П. Вчерашнюк, А.Х. Каде, В.П. Лебедев, А.Ю. Туровая, Е.А. Губарева, Н.М. Бакумченко, Ю.А. Богданова, С.А. Занин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 3(126). – С. 41–44.

9. Губарева, Е.А. Коррекция изменений в работе антиоксидантной системы методом ТЭС-терапии у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда / Е.А. Губарева, А.Х. Каде, И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.О. Апсалямова, С.А. Занин, С.Н. Мерзлякова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 12. – С. 28–29.

10. Дигурова, И.И. Влияние стрессоустойчивости на гемореологические показатели в норме и при ортостатическом стрессе / И.И. Дигурова, А.Г. Гушин // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 107–111.

11. Желнина, М.А. Способ профилактики транспортного стресса у домашних животных / М.А. Желнина, О.Б. Сеин // Auditorium. – 2014. – № 4(4). – С. 51–53.

12. Занин, С.А. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы / С.А. Занин, А.Х. Каде, Д.В. Кадомцев, Е.А. Пасечникова, В.Г. Голубев, В.В. Плотникова, М.А. Шаров, Е.В. Азаркин, В.Э. Кочарян // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 58. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696> (дата обращения: 19.11.2018).

13. Каде, А.Х. Эффекты ТЭС-терапии при различных формах нарушения сна у пациентов с рассеянным склерозом / А.Х. Каде, А.Ю. Туровая, Л.А. Цукурова, С.А. Занин, О.Д. Ковальчук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 8(122). – С. 85–88.

14. Каде, А.Х. Влияние ТЭС-терапии на уровень β -эндорфина у пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой

степени тяжести / А.Х. Каде, Е.Е. Байкова, В.П. Лебедев, С.А. Занин, А.Ю. Туровая // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 369. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 12837> (дата обращения: 19.11.2018).

15. Каде, А.Х. Влияние ТЭС-терапии на характер стресс-индуцированной экспрессии гена *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами крыс различной стрессоустойчивости / А.Х. Каде, П.П. Поляков, А.А. Агумава, Л.Р. Гусарук, О.В. Цымбалов, А.Я. Алиматов, А.С. Липатова, С.П. Вчерашнюк, С.В. Кравченко, А.В. Шаркова, Н.Ю. Черных, И.С. Белякова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 65. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 27389> (дата обращения: 25.12.2018).

16. Калиниченко, Л.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе / Л.С. Калиниченко, Е.В. Коплик, С.С. Перцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156. – № 10. – С. 426–429.

17. Каркищенко, В.Н. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко, Г.Д. Капанадзе, С.Е. Деньгина, Н.В. Станкова // Биомедицина. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 72–74.

18. Каркищенко, Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачев. – М. : Профиль-2С, 2010. – 358 с.

19. Колпакова, А.Ф. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях / А.Ф. Колпакова, Р.Н. Шарипов, А.Н. Латышева, Ф.А. Колпаков // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 57. – № 3. – С. 7–12.

20. Корягина, Ю.В. Транскраниальные методы-перспективы применения в спорте / Ю.В. Корягина, Л.Г. Рогулева // Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 24–29.

21. Кривошеков, С.Г. Стресс, функциональные резервы и здоровье / С.Г. Кривошеков // Сибирский педагогический журнал. – 2012. – № 9. – С. 104–109.

22. Лебедев, В.П. Применение ТЭС-терапии в оздоровительных учреждениях / В.П. Лебедев, А.В. Малыгин, С.В. Трусов // Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков : сб. ст. – СПб. : ИнформМед, 2014. – С. 220–223.

23. Лебедев, В.П. Разработка и обоснование лечебного применения транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований) / В.П. Лебедев, В.И. Сергиенко // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования : сб. ст. / под ред. В.П. Лебедева. – 2-е изд. – СПб., 2005. – Т. 2. – С. 11–68.

24. Липатова, А.С. Модификация методики ТЭС-терапии для ее применения у мелких лабораторных грызунов / А.С. Липатова, П.П. Поляков, А.Х. Каде, С.А. Занин, А.И. Трофименко, Т.В. Малышева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 347. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 22696> (дата обращения: 19.11.2018).

25. Макарова, В.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В.И. Макарова, А.И. Макаров // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 31–35.

26. Малыгин, А.В. Физиотерапия центрального действия – неотъемлемая часть оснащения современных медицинских организаций / А.В. Малыгин // Поликлиника. – 2018. – № 1–3. – С. 35–36.

27. Немец, В.В. Стресс и стратегии поведения / В.В. Немец, Е.П. Виноградова // Национальный психологический журнал. – 2017. – № 2(26). – С. 59–72. DOI: 10.11621/npj.2017.0207

28. Порядин, Г.В. Стресс и патология : методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов / Г.В. Порядин [и др.] ; под общ. ред. проф. Г.В. Порядина. – М. : РГМУ, 2009.– 23 с.

29. Разумов, А.Н. Нейрофизиологические основы эффективности транскраниальных методов в лечении невропатической боли / А.Н. Разумов, Е.А. Мельникова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92. – № 2. – С. 37–42. DOI: 10.17116/kurort2015237-42

30. Райгородский, Ю.М. Транскраниальная физиотерапия при синдроме хронической усталости / Ю.М. Райгородский, Г.Н. Пономаренко, Н.В. Болотова, Л.А. Черевашенко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 19–22.

31. Сеин, О.Б. К вопросу о процессах адаптации и стресса у животных и их коррекции с применением транскраниальной электростимуляции / О.Б. Сеин, Д.О. Сеин, К.А. Лещуков, М.А. Соловьева // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 1. – С. 65–68.

32. Сидоренко, А.Н. Сравнительный анализ функционального состояния жевательных мышц у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов с сагиттальными и трансверзальными сдвигами нижней челюсти при традиционном методе лечения и применении транскраниальной электростимуляции / А.Н. Сидоренко, В.В. Еричев, А.Х. Каде, В.В. Оноприев, Т.В. Тарасова, И.А. Захаркин, Р.А. Сидоренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1(150). – С. 102–106.

33. Стрыгин, К.Н. Современные представления о стрессе и протективной роли сна / К.Н. Стрыгин, М.Г. Полуэктов // Медицинский совет. – 2015. – № 5. – С. 70–77.

34. Тиликин, В.С. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4, 6, 10 у больных с острым пиелонефритом / В.С. Тиликин, А.Х. Каде, В.П. Лебедев, Е.А. Губарева, С.А. Занин, А.Ю. Туровая, Н.В. Измайлова, С.П. Вчерашнюк // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 4–1. – С. 129–132. – URL : <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29729> (дата обращения: 19.11.2018).

35. Тихомирова, Н.Н. Комплексный подход к организации системы сохранения и восстановления профессионального здоровья лиц опасных профессий / Н.Н. Тихомирова, С.Б. Артифексов // *Медицинский альманах*. – 2013. – № 2(26). – С. 130–133.

36. Троицкий, М.С. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы) / М.С. Троицкий, А.Р. Токарев, М.В. Паньшина // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 61–70. DOI: 10/24411/1609-2163-2018-15995

37. Трофименко, А.И. Динамика уровня β -эндорфина при моделировании ишемического инсульта у крыс / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, Ф.А. Нехай, В.П. Лебедев, В.Д. Левичкин, С.А. Занин // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2014. – № 3(145). – С. 115–118.

38. Трофименко, А.И. Динамика цитокинового статуса и уровня β -эндорфина у больных с ишемическим инсультом при применении ТЭС-терапии / А.И. Трофименко, Ф.А. Нехай, А.Х. Каде, С.А. Занин // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2015. – № 6(155). – С. 147–150.

39. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

40. Унгурияну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгурияну, А.М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2011. – № 5. – С. 55–60.

41. Церковский, А.Л. Современные взгляды на проблему стрессоустойчивости / А.Л. Церковский // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 6–19.

42. Шварц, В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинрезистентности / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – №. 1. – С. 40–47.

43. Язуина, Н.А. Современные экспериментальные модели депрессии / Н.А. Язуина, Ю.К. Комлева, А.Б. Салмина, М.М. Петрова, Г.А. Морозова, Н.А. Малиновская, Г.Е. Герцог // Биомедицина. – 2013. – № 1. – С. 61–71.

44. Aguilera, G. The molecular physiology of CRH neurons / G. Aguilera, Y. Liu // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 33. – № 1. – P. 67–84. DOI: 10.1016/j.yfrne.2011.08.002

45. Ahmadi, N. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality / N. Ahmadi, F. Hajsadeghi, H.B. Mirshkarlo, M. Budoff, R. Yehuda, R. Ebrahimi // *The American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108. – № 1. – P. 29–33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.340

46. Alam, Q. Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines / Q. Alam, M.Z. Alam, G. Mushtaq, G.A. Damanhour, M. Rasool, M.A. Kamal, A. Haque // *Current Pharmaceutical Design*. – 2016. – Vol. 22. – № 5. – P. 541–548. DOI: 10.2174/1381612822666151125000300

47. Albus, C. Psychological and social factors in coronary heart disease / C. Albus // *Annals of Medicine*. – 2010. – Vol. 42. – № 7. – P. 487–494. DOI: 10.3109/07853890.2010.515605

48. Anderson, E.H. Effects of exercise and physical activity on anxiety / E.H. Anderson, G. Shivakumar // *Frontiers in Psychiatry*. – 2013. – Vol. 4. – Art. 27. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00027

49. Angelier, F. Importance of the glucocorticoid stress response in a changing world: theory, hypotheses and perspectives / F. Angelier, J.C. Wingfield //

General and Comparative Endocrinology. – 2013. – Vol. 190. – P. 118–128.

DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.05.022

50. Bains, J.S. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus / J.S. Bains, J.I. W. Cusulin, W. Inoue // Nature Reviews Neuroscience. – 2015. –

Vol. 16. – № 7. – P. 377–388. DOI: 10.1038/nrn3881

51. Bali, A. Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference / A. Bali,

P.K. Randhawa, A.S. Jaggi // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2015. – Vol. 51. – P. 138–150. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.018

52. Barfield, E.T. β -Endorphin modulates the effect of stress on novelty-suppressed feeding / E.T. Barfield, V.A. Moser, A. Hand, J.E. Grisel // Frontiers

in Behavioral Neuroscience. – 2013. – Vol. 7. – Art. 19. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00019

53. Basaran, N.F. The effect of Gly–Gln (β -endorphin₃₀₋₃₁) on morphine-evoked serotonin and GABA efflux in the nucleus accumbens of conscious rats /

N.F. Basaran, R.L. Buyukuysal, M.S. Yilmaz, S. Aydin, S. Cavun, W.R. Millington // Neuropeptides. – 2016. – Vol. 58. – P. 23–29.

DOI: 10.1016/j.npep.2016.01.007

54. Beissner, F. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function / F. Beissner,

K. Meissner, K.-J. Bär, V. Napadow // Journal of Neuroscience. – 2013. – Vol. 33. – № 25. – P. 10503–10511. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013

55. Benarroch, E.E. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations / E.E. Benarroch // Neurology. – 2012. – Vol. 79. – № 8. –

P. 807–814. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182662098

56. Benjamini, Y. Adaptive linear step-up procedures that control the false discovery rate / Y. Benjamini, A.M. Krieger, D. Yekutieli // Biometrika. – 2006. –

Vol. 93. – № 3. – P. 491–507. DOI: 10.1093/biomet/93.3.491

57. Blandino, P. The impact of ventral noradrenergic bundle lesions on increased IL-1 in the PVN and hormonal responses to stress in male Sprague

Dawley rats / P. Blandino, C.M. Hueston, C.J. Barnum, C. Bishop, T. Deak // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. – № 7. – P. 2489–2500. DOI: 10.1210/en.2013-1075

58. Bob, P. Depression, traumatic stress and interleukin-6 / P. Bob, J. Raboch, M. Maes, M. Susta, J. Pavlat, D. Jasova, J. Vevera, J. Uhrova, H. Benakova, T. Zima // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 120. – № 1–3. – P. 231–234.

59. Bodnar, R.J. Endogenous opiates and behavior: 2014 / R.J. Bodnar // *Peptides*. – 2016. – Vol. 75. – P. 18–70. DOI: 10.1016/j.jad.2009.03.017

60. Boekholdt, S.M. The interleukin-6 pathway and atherosclerosis / S.M. Boekholdt, E.S.G. Stroes // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – № 9822. – P. 1176–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60361-4

61. Bogdanova, O.V. Factors influencing behavior in the forced swim test / O.V. Bogdanova, S. Kanekar, K.E. D'Anci, P.F. Renshaw // *Physiology & Behavior*. – 2013. – Vol. 118. – P. 227–239. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012

62. Boggio, P.S. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease / P.S. Boggio, R. Ferrucci, F. Mameli, D. Martins, O. Martins, M. Vergari, L. Tadini, E. Scarpini, F. Fregni, A. Priori // *Brain Stimulation*. – 2012. – Vol. 5. – № 3. – P. 223–230. DOI: 10.1016/j.brs.2011.06.006

63. Bonfiglio, J.J. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved / J.J. Bonfiglio, C. Inda, D. Refojo, F. Holsboer, E. Arzt, S. Silberstein // *Neuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 94. – № 1. – P. 12–20. DOI: 10.1159/000328226

64. Bruehl, S. What do plasma beta-endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function? / S. Bruehl, J.W. Burns, O.Y. Chung, M. Chont // *European Journal of Pain*. – 2012. – Vol. 16. – № 3. – P. 370–380. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00021.x

65. Bujak, M. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease / M. Bujak, N.G. Frangogiannis // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 2009. – Vol. 57. – № 3. – P. 165–176. DOI: 10.1007/s00005-009-0024-y

66. Cacioppo, J.T. The brain, homeostasis, and health. Balancing demands of the internal and external milieu / J.T. Cacioppo, G.G. Berntson // *The Oxford handbook of health psychology* / ed. by H.S. Friedman. – NY : Oxford University Press, 2011. – P. 121–137.

67. Campbell, J. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? / J. Campbell, U. Ehlert // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 37. – № 8. – P. 1111–1134. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.010

68. Campus, P. Stress-induced reduction of dorsal striatal D2 dopamine receptors prevents retention of a newly acquired adaptive coping strategy / P. Campus, S. Canterini, C. Orsini, M.T. Fiorenza, S. Puglisi-Allegra, S. Cabib // *Frontiers in Pharmacology*. – 2017. – Vol. 8. – Art. 621. DOI: 10.3389/fphar.2017.00621

69. Cannon, W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage / W.B. Cannon. – NY : Appleton-Century-Crofts, 1929.

70. Capuron, L. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications / L. Capuron, A.H. Miller // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 130. – № 2. – P. 226–238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014

71. Carpenter, L.L. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults / L.L. Carpenter, C.E. Gawuga, A.R. Tyrka, J.K. Lee, G.M. Anderson, L.H. Price // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35. – № 13. – P. 2617–2623. DOI: 10.1038/npp.2010.159

72. Chang, L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome / L. Chang // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – № 3. – P. 761–765. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.032

73. Chiba, S. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex / S. Chiba, T. Numakawa, M. Ninomiya, M.C. Richards, C. Wakabayashi, H. Kunugi // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39. – № 1. – P. 112–119. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.018

74. Christiansen, S. Circadian activity of the hypothalamicpituitaryadrenal axis is differentially affected in the rat chronic mild stress model of depression / S. Christiansen, E.V. Bouzinova, R. Palme, O. Wiborg // *Stress*. – 2012. – Vol. 15. – № 6. – P. 647–657. DOI: 10.3109/10253890.2011.654370

75. Chrousos, G.P. Stress and disorders of the stress system / G.P. Chrousos // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2009. – Vol. 5. – № 7. – P. 374–381.

76. Chrousos, G.P. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis / G.P. Chrousos, P.W. Gold // *Journal of the American Medical Association*. – 1992. – Vol. 267. – № 9. – P. 1244–1252. DOI: 10.1001/jama.1992.03480090092034

77. Cohen, S. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk / S. Cohen, D. Janicki-Deverts, W.J. Doyle, G.E. Miller, E. Frank, B.S. Rabin, R.B. Turner // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 109. – № 16. – P. 5995–5999. DOI: 10.1073/pnas.1118355109

78. Colaianna, M. Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress / M. Colaianna, S. Schiavone, M. Zotti, P. Tucci, M.G. Morgese, L. Bäckdahl, R. Holmdahl, K.-H. Krause, V. Cuomo, L. Trabace // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2013. – Vol. 18. – № 12. – P. 1385–1399. DOI: 10.1089/ars.2012.4569

79. Cortez, V. Regulation of catecholamine release in human adrenal chromaffin cells by β -adrenoceptors / V. Cortez, M. Santana, A.P. Marques,

A. Mota, J. Rosmaninho-Salgado, C. Cavadas // *Neurochemistry International*. – 2012. – Vol. 60. – № 4. – P. 387–393. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.12.018

80. Curtin, N.M. Psychological stress increases expression of IL-10 and its homolog IL-19 via β -adrenoceptor activation: reversal by the anxiolytic chlordiazepoxide / N.M. Curtin, K.H.G. Mills, T.J. Connor // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2009. – Vol. 23. – № 3. – P. 371–379. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.12.010

81. Dalla, C. Sex differences in animal models of depression and antidepressant response / C. Dalla, P.M. Pitychoutis, N. Kokras, Z. Papadopoulou-Daifoti // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2010. – Vol. 106. – № 3. – P. 226–233. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00516.x

82. Dallman, M.F. Stress-induced obesity and the emotional nervous system / M.F. Dallman // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 21. – № 3. – P. 159–165. DOI: 10.1016/j.tem.2009.10.004

83. De Kloet, E.R. Coping with the forced swim stressor: towards understanding an adaptive mechanism / E.R. De Kloet, M.L. Molendijk // *Neural Plasticity*. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 6503162. DOI: 10.1155/2016/6503162

84. De Miguel, Z. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice / Z. De Miguel, O. Vegas, L. Garmendia, A. Arregi, G. Beitia, A. Azpiroz // *Behavioural Brain Research*. – 2011. – Vol. 225. – № 2. – P. 554–561. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.08.011

85. Dedovic, K. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress / K. Dedovic, A. Duchesne, J. Andrews, V. Engert, J.C. Pruessner // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47. – № 3. – P. 864–871. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.074

86. Dhabhar, F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful / F.S. Dhabhar // *Immunologic Research*. – 2014. – Vol. 58. – № 2–3. – P. 193–210. DOI: 10.1007/s12026-014-8517-0

87. Didion, S.P. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction / S.P. Didion, D.A. Kinzenbaw, L.I. Schrader, Y. Chu, F.M. Faraci // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – № 3. – P. 619–624.

88. Dinarello, C.A. Anti-inflammatory agents: present and future / C.A. Dinarello // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – № 6. – P. 935–950. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.043

89. Donath, M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 98–107. DOI: 10.1038/nri2925

90. Doruk, D. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease / D. Doruk, Z. Gray, G.L. Bravo, A. Pascual-Leone, F. Fregni // *Neuroscience Letters*. – 2014. – Vol. 582. – P. 27–31. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.043

91. Dunn, A.J. The role of corticotropin-releasing factor and noradrenaline in stress-related responses, and the inter-relationships between the two systems / A.J. Dunn, A.H. Swiergiel // *European Journal of Pharmacology*. – 2008. – Vol. 583. – № 2–3. – P. 186–193. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.069

92. Ebner, K. Individual differences in stress susceptibility and stress inhibitory mechanisms / K. Ebner, N. Singewald // *Current Opinion in Behavioral Sciences*. – 2017. – Vol. 14. – P. 54–64. DOI: 10.1016/j.cobeha.2016.11.016

93. Eder, K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity / K. Eder, N. Baffy, A. Falus, A.K. Fulop // *Inflammation Research*. – 2009. – Vol. 58. – № 11. – P. 727–736. DOI: 10.1007/s00011-009-0060-4

94. Engel, G.L. Conservation withdrawal: a primary regulatory process for organic homeostasis / G.L. Engel, A.H. Schmale // *Physiology, Emotions and Psychosomatic Illness*. – 1972. – P. 57–95.

95. Erta, M. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system / M. Erta, A. Quintana, J. Hidalgo // *International Journal of Biological Sciences*. – 2012. – Vol. 8. – № 9. – P. 1254–1266. DOI: 10.7150/ijbs.4679

96. Esch, T. Endogenous reward mechanisms and their importance in stress reduction, exercise and the brain / T. Esch, G.B. Stefano // *Archives of Medical Science*. – 2010. – Vol. 6. – № 3. – P. 447–455. DOI: 10.5114/aoms.2010.14269

97. Everly Jr., G. S. A clinical guide to the treatment of the human stress response / ed. by G.S. Everly Jr., J.M. Lating. – NY : Springer Science & Business Media, 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-5538-7

98. Fagundes, C.P. Depressive symptoms enhance stress-induced inflammatory responses / C.P. Fagundes, R. Glaser, B.S. Hwang, W.B. Malarkey, J.K. Kiecolt-Glaser // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2013. – Vol. 31. – P. 172–176. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.05.006

99. Feder, A. Psychobiology and molecular genetics of resilience / A. Feder, E.J. Nestler, D.S. Charney // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – Vol. 10. – № 6 – P. 446–457. DOI: 10.1038/nrn2649

100. Finnell, J.E. Neuroinflammation at the interface of depression and cardiovascular disease: evidence from rodent models of social stress / J.E. Finnell, S.K. Wood // *Neurobiology of Stress*. – 2016. – Vol. 4. – P. 1–14. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.04.001

101. Fleming, M.K. Non-invasive brain stimulation for the lower limb after stroke: what do we know so far and what should we be doing next? / M.K. Fleming, M. Pavlou, D.J. Newham, L. Sztriha, J.T. Teo // *Disability and Rehabilitation*. – 2017. – Vol. 39. – № 7. – P. 714–720. DOI: 10.3109/09638288.2016.1161835

102. Folkman, S. Stress: appraisal and coping / S. Folkman // *Encyclopedia of Behavioral Medicine* / ed. by M.D. Gellman, J.R. Turner. – NY : Springer, 2013. – P. 1913–1915.

103. Fonseca, J.E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction / J.E. Fonseca, M.J. Santos, H. Canhão, E. Choy // *Autoimmunity Reviews*. – 2009. – Vol. 8. – № 7. – P. 538–542. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.012

104. Fornaro, M. Might different cytokine trends in depressed patients receiving duloxetine indicate differential biological backgrounds / M. Fornaro, G. Rocchi, A. Escelsior, P. Contini, M. Martino // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 145. – № 3. – P. 300–307.

105. Fridman, A. Coping in old age with extreme childhood trauma: aging Holocaust survivors and their offspring facing new challenges / A. Fridman, M.J. Bakermans-Kranenburg, A. Sagi-Schwartz, M.H. Van Ijzendoorn // *Aging & Mental Health*. – 2011. – Vol. 15. – № 2. – P. 232–242. DOI: 10.1080/13607863.2010.505232

106. Frodl, T. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans / T. Frodl, V. O’Keane // *Neurobiology of Disease*. – 2013. – Vol. 52. – P. 24–37. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.03.012

107. Gądek-Michalska, A. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems / A. Gądek-Michalska, J. Tadeusz, P. Rachwalska, J. Bugajski // *Pharmacological Reports*. – 2013. – Vol. 65. – № 6. – P. 1655–1662. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71527-5

108. Gądek-Michalska, A. Interleukin-1 (IL-1) in stress-induced activation of limbic-hypothalamic-pituitary adrenal axis / A. Gądek-Michalska, J. Bugajski // *Pharmacological Reports*. – 2010. – Vol. 62. – № 6. – P. 969–982. DOI: 10.1016/S1734-1140(10)70359-5

109. García-Bueno, B. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms / B. García-Bueno, J.R. Caso, J.C. Leza // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2008. – Vol. 32. – № 6. – P. 1136–1151. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.04.001

110. Garlanda, C. The interleukin-1 family: back to the future / C. Garlanda, C.A. Dinarello, A. Mantovani // *Immunity*. – 2013. – Vol. 39. – № 6. – P. 1003–1018. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.010

111. Gold, P.W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness / P.W. Gold // *Molecular Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – № 1. – P. 32–47. DOI: 10.1038/mp.2014.163

112. Goldstein, D.S. Adrenal responses to stress / D.S. Goldstein // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2010. – Vol. 30. – № 8. – P. 1433–1440. DOI: 10.1007/s10571-010-9606-9

113. Goldstein, D.S. Concepts of scientific integrative medicine applied to the physiology and pathophysiology of catecholamine systems / D.S. Goldstein // *Comprehensive Physiology*. – 2013. – Vol. 3. – № 4. – P. 1569–1610. DOI: 10.1002/cphy.c130006

114. Goncharova, N.D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation / N.D. Goncharova // *Frontiers in Endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – Art. 26. DOI: 10.3389/fendo.2013.00026

115. Gong, S. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice / S. Gong, Y.-L. Miao, G.-Z. Jiao, M.-J. Sun, H. Li, J. Lin, M.-J. Tan // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 2. – Art. e0117503. DOI: 10.1371/journal.pone.0117503

116. Gordan, R. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function / R. Gordan, J.K. Gwathmey, L.-H. Xie // *World Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 7. – № 4. – P. 204–214.

117. Goshen, I. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses / I. Goshen, R. Yirmiya // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 30. – № 1. – P. 30–45. DOI: 10.1016/j.yfrne.2008.10.001

118. Gouin, J.P. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers / J.P. Gouin, R. Glaser, W.B. Malarkey, D. Beversdorf, J. Kiecolt-Glaser // *Health Psychology*. – 2012. – Vol. 31. – № 2. – P. 264–268. DOI: 10.1037/a0025536

119. Grace, A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression / A.A. Grace // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17. – № 8. – P. 524–532.

120. Greenwood, B.N. Exercise, stress resistance, and central serotonergic systems / B.N. Greenwood, M. Fleshner // *Exercise and Sport Sciences Reviews*. – 2011. – Vol. 39. – № 3. – P. 140–149. DOI: 10.1097/JES.0b013e31821f7e45

121. Gu, H. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis / H. Gu, C. Tang, Y. Yang // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223. – № 1. – P. 69–77. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.021

122. Guleyupoglu, B. Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations / B. Guleyupoglu, P. Schestatsky, D. Edwards, F. Fregni, M. Bikson // *Journal of neuroscience methods*. – 2013. – Vol. 219. – № 2. – P. 297–311. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.07.016

123. Guo, M. Study on serum cytokine levels in posttraumatic stress disorder patients / M. Guo, T. Liu, J.-C. Guo, X.-L. Jiang, F. Chen, Y.-S. Gao // *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. – 2012. – Vol. 5. – № 4. – P. 323–325. DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60048-0

124. Hänsel, A. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress / A. Hänsel, S. Hong, R.J.A. Cámara, R. Von Känel // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 35. – № 1. – P. 115–121. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.012

125. Harris, A.P. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour / A.P. Harris, M.C. Holmes, E.R. De Kloet, K.E. Chapman, J.R. Seckl // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 38. – № 5. – P. 648–658. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.007

126. Hedrich, C.M. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease / C.M. Hedrich, J.H. Bream // *Immunologic Research*. – 2010. – Vol. 47. – № 1–3. – P. 185–206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5

127. Hegadoren K.M. The role of β -endorphin in the pathophysiology of major depression / K.M. Hegadoren, T. O'Donnell, R. Lanius, N.J. Coupland, N. Lacaze-Masmonteil // *Neuropeptides*. – 2009. – Vol. 43. – № 5. – P. 341–353. DOI: 10.1016/j.npep.2009.06.004

128. Herman, J.P. Neural control of chronic stress adaptation / J.P. Herman // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 61. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00061

129. Herman, J.P. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response / J.P. Herman, J.M. McKlveen, S. Ghosal, B. Kopp, A. Wulsin, R. Makinson, J. Scheimann, B. Myers // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 603–621. DOI: 10.1002/cphy.c150015

130. Higgins, E.S. Neuroscience of clinical psychiatry: the pathophysiology of behavior and mental illness / E.S. Higgins, M.S. George. – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

131. Himmerich, H. Stress-induced cytokine changes in rats / H. Himmerich, J. Fischer, K. Bauer, K.C. Kirkby, U. Sack, U. Krügel // *European Cytokine Network*. – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 97–103. DOI: 10.1684/ecn.2013.0338

132. Hodes, G.E. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress / G.E. Hodes, M.L. Pfau, M. Leboeuf, S.A. Golden, D.J. Christoffel, D. Bregman, N. Rebusi, M. Heshmati, H. Aleyasin, B.L. Warren, B. Labonté, S. Horn, K.A. Lapidus, V. Stelzhammer, E.H.F. Wong, S. Bahn, V. Krishnan, C.A. Bolaños-Guzman, J.W. Murrough, M. Merad, S.J. Russo // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111. – № 45. – P. 16136–16141. DOI: 10.1073/pnas.1415191111

133. Hodes, G.E. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment / G.E. Hodes, C. Ménard, S.J. Russo // *Neurobiology of Stress*. – 2016. – Vol. 4. – P. 15–22. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003

134. Hoge, E.A. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder / E.A. Hoge, K. Brandstetter, S. Moshier,

M.H. Pollack, K.K. Wong, N.M. Simon // *Depression and anxiety*. – 2009. – Vol. 26. – № 5. – P. 447–455. DOI: 10.1002/da.20564

135. Hou, R.A neuroimmunological perspective on anxiety disorders / R. Hou, D.S. Baldwin // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2012. – Vol. 27. – № 1. – P. 6–14. DOI: 10.1002/hup.1259

136. Howell, B.R. Understanding behavioral effects of early life stress using the reactive scope and allostatic load models / B.R. Howell, M.M. Sanchez // *Development and Psychopathology*. – 2011. – Vol. 23. – № 4. – P. 1001–1016. DOI: 10.1017/S0954579411000460

137. Hu, D. Essential role of IL-10/STAT3 in chronic stress-induced immune suppression / D. Hu, L. Wan, M. Chen, Y. Caudle, G. LeSage, Q. Li, D. Yin // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2014. – Vol. 36. – P. 118–127. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.10.016

138. Huang, H.-W. Regulation of differentiation and function of helper T-cells by lymphocyte-derived catecholamines via α 1- and β 2-adrenoceptors / H.-W. Huang, X.-X. Fang, X.-Q. Wang, Y.-P. Peng, Y.-H. Qiu // *Neuroimmunomodulation*. – 2014. – Vol. 22. – № 3. – P. 138–151. DOI: 10.1159/000360579

139. Hueston, C.M. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / C.M. Hueston, T. Deak // *Physiology & Behavior*. – 2014. – Vol. 124. – P. 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035

140. Hunter, C.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C.A. Hunter, S.A. Jones // *Nature immunology*. – 2015. – Vol. 16. – № 5. – P. 448–457. DOI: 10.1038/ni.3153

141. Huo, Y. Cortisol is associated with low frequency of interleukin 10 – producing B-cells in patients with atherosclerosis / Y. Huo, Y. Chu, L. Guo, L. Liu, X. Xia, T. Wang // *Cell Biochemistry and Function*. – 2017. – Vol. 35. – № 3. – P. 178–183. DOI: 10.1002/cbf.3262

142. Ide, S. Reduced emotional and corticosterone responses to stress in μ -opioid receptor knockout mice / S. Ide, I. Sora, K. Ikeda, M. Minami, G.R. Uhl, K. Ishihara // *Neuropharmacology*. – 2010. – Vol. 58. – № 1. – P. 241–247. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.07.005

143. Ironside, M. Frontal cortex stimulation reduces vigilance to threat: implications for the treatment of depression and anxiety / M. Ironside, J. O’Shea, P.J. Cowen, C.J. Harmer // *Biological psychiatry*. – 2016. – Vol. 79. – № 10. – P. 823–830. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.06.012

144. Iyer, S.S. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease / S.S. Iyer, G. Cheng // *Critical Review in Immunology*. – 2012. – Vol. 32. – № 1. – P. 23–63. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i1.30

145. Izquierdo, M. Cytokine and hormone responses to resistance training / M. Izquierdo, J. Ibañez, J.A.L. Calbet, I. Navarro-Amezqueta, M. González-Izal, F. Idoate, K. Häkkinen, W.J. Kraemer, M. Palacios-Sarrasqueta, M. Almar, E.M. Gorostiaga // *European Journal of Applied Physiology*. – 2009. – Vol. 107. – № 4. – P. 397–409. DOI: 10.1007/s00421-009-1139-x

146. Jankord, R. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus / R. Jankord, R. Zhang, J.N. Flak, M.B. Solomon, J. Albrecht, J.P. Herman // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2010. – Vol. 299. – № 1. – P. R343–R351. DOI: 10.1152/ajpregu.00131.2010

147. Jansen, J.M. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis / J.M. Jansen, J.G. Daams, M.W.J. Koeter, D.J. Veltman, W. Van Den Brink, A.E. Goudriaan // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Vol. 37. – № 10. – P. 2472–2480. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.009

148. Jürimäe, J. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review / J. Jürimäe, J. Mäestu, T. Jürimäe, B. Mangus, S.P. Von Duvillard // *Metabolism*. – Vol. 60. – № 3. – P. 335–350. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.02.009

149. Juruena, M.F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression / M.F. Juruena // *Epilepsy & Behavior*. – 2014. – Vol. 38. – P. 148–159. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.10.020

150. Juster, R.P. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition / R.P. Juster, B.S. McEwen, S.J. Lupien // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 35. – № 1. – P. 2–16. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002

151. Kalantaridou, S.N. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update / S.N. Kalantaridou, E. Zoumakis, A. Makrigiannakis, L.G. Lavasidis, T. Vrekoussis, G.P. Chrousos // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2010. – Vol. 85. – № 1. – P. 33–39. DOI: 10.1016/j.jri.2010.02.005

152. Kar, S.K. Neuro-stimulation techniques for the management of anxiety disorders: an update / S.K. Kar, S. Sarkar // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2016. – Vol. 14. – № 4. – P. 330–337. DOI: 10.9758/cpn.2016.14.4.330

153. Kiecolt-Glaser, J.K. Close relationships, inflammation, and health / J.K. Kiecolt-Glaser, J.P. Gouin, L. Hantsoo // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 35. – № 1. – P. 33–38. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.09.003

154. Kolassa, I.T. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism / I.T. Kolassa, S. Kolassa, V. Ertl, A. Papassotiropoulos, D.J.F. De Quervain // *Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67. – № 4. – P. 304–308. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.009

155. Koneru A. Endogenous opioids : their physiological role and receptors / A. Koneru, S. Satyanarayana, S. Rizwan // *Global Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 3. – № 3. – P. 149–153.

156. Koo, J.W. Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression / J.W. Koo, R.S. Duman // *Current opinion in investigational drugs*. – 2009. – Vol. 10. – № 7. – P. 664–671.

157. Koolhaas, J.M. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept / J.M. Koolhaas, A. Bartolomucci, B. Buwalda, S.F. De Boer, G. Flügge, S.M. Korte, P. Meerlo, R. Murison, B. Olivier, P. Palanza, G. Richter-Levin, A. Sgoifo, T. Steimer, O. Stiedl, G. Van Dijk, M. Wöhr, E. Fuchs // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2011. – Vol. 35. – № 5. – P. 1291–1301. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.003

158. Krause, K. The role of interleukin-1 in allergy-related disorders / K. Krause, M. Metz, M. Makris, T. Zuberbier, M. Maurer // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2012. – Vol. 12. – № 5. – P. 477–484. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283574d0c

159. Kubera, M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression / M. Kubera, E. Obuchowicz, L. Goehler, J. Brzeszcz, M. Maes // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35. – № 3. – P. 744–759. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.026

160. Kvetnansky, R. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches / R. Kvetnansky, E.L. Sabban, M. Palkovits // *Physiological Reviews*. – 2009. – Vol. 89. – № 2. – P. 535–606. DOI: 10.1152/physrev.00042.2006

161. Kvetnansky, R. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems / R. Kvetnansky, X. Lu, M.G. Ziegler // *Advances in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 68. – P. 359–397. DOI: 10.1016/B978-0-12-411512-5.00017-8

162. Kyrou, I. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism / I. Kyrou, C. Tsigos // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2009. – Vol. 9. – № 6. – P. 787–793. DOI: 10.1016/j.coph.2009.08.007

163. Le Merrer, J. Reward processing by the opioid system in the brain / J. Le Merrer, J.A.J. Becker, K. Befort, B.L. Kieffer // *Physiological Reviews.* – 2009. – Vol. 89. – № 4. – P. 1379–1412. DOI: 10.1152/physrev.00005.2009

164. Lefaucheur, J.P. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005–2016) / J.P. Lefaucheur // *Clinical Neurophysiology.* – 2016. – Vol. 46. – № 6. – P. 319–398. DOI: 10.1016/j.neucli.2016.10.002

165. Leonard, B. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression / B. Leonard, M. Maes // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2012. – Vol. 36. – № 2. – P. 764–785. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005

166. Levenstein, S. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S. Levenstein, S. Rosenstock, R.K. Jacobsen, T. Jorgensen // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2015. – Vol. 13. – № 3. – P. 498–506. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.052

167. Levy, B.H. Synaptic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress / B.H. Levy, J.G. Tasker // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* – 2012. – Vol. 6. – Art. 24. DOI: 10.3389/fncel.2012.00024

168. Liang, X. Opioid system modulates the immune function: a review / X. Liang, R. Liu, C. Chen, F. Ji, T. Li // *Translational perioperative and pain medicine.* – 2016. – Vol. 1. – № 1. – P. 5–13.

169. Licht, C.M.M. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities / C.M.M. Licht, S.A. Vreeburg, A.K.B. Van Reedt Dortland, E.J. Giltay, W.J.G. Hoogendijk, R.H. De Rijk, N. Vogelzangs, F.G. Zitman, E.J.C. De Geus, B.W.J. H. Penninx // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2010. – Vol. 95. – № 5. – P. 2458–2466. DOI: 10.1210/jc.2009-2801

170. Lin, H.-P. Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: sympathetic-parasympathetic hypothesis of stress and depression / H.-P. Lin, H.-Y. Lin, W.-L. Lin, A.C.-W. Huang // *Journal of Clinical Psychology*. – 2011. – Vol. 67. – № 10. – P. 1080–1091. DOI: 10.1002/jclp.20833

171. Lucas, M. Long-term effects of controllability or the lack of it on coping abilities and stress resilience in the rat / M. Lucas, Y. Ilin, R. Anunu, O. Kehat, L. Xu, A. Desmedt, G. Richter-Levin // *Stress*. – 2014. – Vol. 17. – № 5. – P. 423–430. DOI: 10.3109/10253890.2014.930430

172. Lucassen, E.A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, obesity, and chronic stress exposure: sleep and the HPA axis in obesity / E.A. Lucassen, G. Cizza // *Current Obesity Reports*. – 2012. – Vol. 1. – № 4. – P. 208–215. DOI: 10.1007/s13679-012-0028-5

173. Lucassen, P.J. Neuropathology of stress / P.J. Lucassen, J. Pruessner, N. Sousa, O.F.X. Almeida, A.M. Van Dam, G. Rajkowska, D.F. Swaab, B. Czéh // *Acta Neuropathologica*. – 2014. – Vol. 127. – № 1. – P. 109–135. DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5

174. Lucassen, P.J. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action / P.J. Lucassen, P. Meerlo, A.S. Naylor, A.M. Van Dam, A.G. Dayer, E. Fuchs, C.A. Oomen, B. Czéh // *European Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–17. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.08.003

175. Luzina, I.G. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of «alternatives» / I.G. Luzina, A.D. Keegan, N.M. Heller, G.A.W. Rook, T. Shea-Donohue, S.P. Atamas // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2012. – Vol. 92. – № 4. – P. 753–764. DOI: 10.1189/jlb.0412214

176. Ma, Y. Cyclooxygenase-2-related signaling in the hypothalamus plays differential roles in response to various acute stresses / Y. Ma, T. Matsuwaki,

K. Yamanouchi, M. Nishihara // *Brain Research*. – 2013. – Vol. 1508. – P. 23–33.
DOI: 10.1016/j.brainres.2013.02.042

177. Maes, M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? / M. Maes, G. Anderson, M. Kubera, M. Berk // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2014. – Vol. 18. – № 5. – P. 495–512.
DOI: 10.1517/14728222.2014.888417

178. Maes, M. Targeting IL-1 in depression / M. Maes, C. Song, R. Yirmiya // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2012. – Vol. 16. – № 11. – P. 1097–1112. DOI: 10.1517/14728222.2012.718331

179. Manenschijn, L. Evaluation of a method to measure long term cortisol levels / L. Manenschijn, J.W. Koper, S.W.J. Lamberts, E.F.C. Van Rossum // *Steroids*. – 2011. – Vol. 76. – № 10–11. – P. 1032–1036.
DOI: 10.1016/j.steroids.2011.04.005

180. Marik, P.E. Stress hyperglycemia: an essential survival response! / P.E. Marik, R. Bellomo // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. – № 2. – Art. 305.
DOI: 10.1186/cc12514

181. Marques, A.H. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuroimmune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol / A.H. Marques, M.N. Silverman, E.M. Sternberg // *Neuroimmunomodulation*. – 2010. – Vol. 17. – № 3. – P. 205–208.
DOI: 10.1159/000258725

182. Matzner, P. Resilience of the immune system in healthy young students to 30-hour sleep deprivation with psychological stress / P. Matzner, O. Hazut, R. Naim, L. Shaashua, L. Sorski, B. Levi, A. Sadeh, I. Wald, Y. Bar-Haim, S. Ben-Eliyahu // *Neuroimmunomodulation*. – 2013. – Vol. 20. – № 4. – P. 194–204. DOI: 10.1159/000348698

183. McEwen, B. Allostatic load: a review of the literature / B. McEwen [et al.]. – Canberra : Department of Veterans' Affairs, 2012.

184. McEwen, B.S. The concept of allostasis in biology and biomedicine / B.S. McEwen, J.C. Wingfield // *Hormones and Behavior*. – 2003. – Vol. 43. – № 1. – P. 2–15. DOI: 10.1016/S0018-506X(02)00024-7

185. McEwen, B.S. What's in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress / B.S. McEwen, J.C. Wingfield // *Hormones and Behavior*. – 2010. – Vol. 57. – № 2. – P. 105–111. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2009.09.011

186. Merenlender-Wagner, A. The β -Endorphin role in stress-related psychiatric disorders / A. Merenlender-Wagner, Y. Dikshtein, G. Yadid // *Current Drug Targets*. – 2009. – Vol. 10. – № 11. – P. 1096–1108. DOI: 10.2174/138945009789735147

187. Mesquita, A.R. IL-10 modulates depressive-like behavior / A.R. Mesquita, M. Correia-Neves, S. Roque, A.G. Castro, P. Vieira, J. Pedrosa, J.A. Palha, N. Sousa // *Journal of Psychiatric Research*. – 2008. – Vol. 43. – № 2. – P. 89–97. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.004

188. Michalakis, K. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara, B.C. Tarlatzis, D.G. Goulis // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2013. – Vol. 62. – № 4. – P. 457–478. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.012

189. Mihara, M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida, M. Suzuki, M. Shiina // *Clinical Science*. – 2012. – Vol. 122. – № 4. – P. 143–159. DOI: 10.1042/CS20110340

190. Milman, S. Opioid receptor blockade prevents exercise-associated autonomic failure in humans / S. Milman, J. Leu, H. Shamon, S. Vele, I. Gabriely // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61. – № 6. – P. 1609–1615. DOI:10.2337/db11-1622

191. Molendijk, M.L. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression / M.L. Molendijk, E.R. De Kloet //

Psychoneuroendocrinology. – 2015. – Vol. 62. – P. 389–391.
DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.028

192. Moore-Ede, M.C. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 1986. – Vol. 250. – № 5. – P. R737–R752. DOI: 10.1152/ajpregu.1986.250.5.R737

193. Mravec, B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response / B. Mravec // Endocrine Regulations. – 2011. – Vol. 45. – № 1. – P. 37–41.

194. Nandhu, M.S. Opioid system functional regulation in neurological disease management / M.S. Nandhu, G. Naijil, S. Smijin, S. Jayanarayanan, C.S. Paulose // Journal of neuroscience research. – 2010. – Vol. 88. – № 15. – P. 3215–3221. DOI: 10.1002/jnr.22463

195. Nicolaides, N.C. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids / N.C. Nicolaides, E. Kyrtzi, A. Lamprokostopoulou, G.P. Chrousos, E. Charmandari // Neuroimmunomodulation. – 2015. – Vol. 22. – P. 6–19. DOI: 10.1159/000362736

196. Nishi, M. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents / M. Nishi, N. Horii-Hayashi, T. Sasagawa, W. Matsunaga // General and Comparative Endocrinology. – 2013. – Vol. 181. – P. 306–309. DOI: 10.1016/j.ygcen.2012.09.024

197. O'Donovan, A. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: evidence for specificity in emotion–biology relationships / A. O'Donovan, B.M. Hughes, G.M. Slavich, L. Lynch, M.-T. Cronin, C. O'Farrelly, K.M. Malone // Brain, Behavior, and Immunity. – 2010. – Vol. 24. – № 7. – P. 1074–1077. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.03.003

198. Oitzl, M.S. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited / M.S. Oitzl, D.L. Champagne, R. Van Der Veen,

E.R. De Kloet // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 34. – № 6. – P. 853–866. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.006

199. Oka, T. Mechanisms of psychogenic fever / T. Oka, K. Oka // *Advances in Neuroimmune Biology*. – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 3–17. DOI: 10.3233/NIB-2012-011030

200. Oken, B.S. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans / B.S. Oken, I. Chamine, W. Wakeland // *Behavioural Brain Research*. – 2015. – Vol. 282. – P. 144–154. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.12.047

201. Oomen, C.A. Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood / C.A. Oomen, H. Soeters, N. Audureau, L. Vermunt, F.N. Van Hasselt, E.M.M. Manders, M. Joëls, P.J. Lucassen, H. Krugers // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Vol. 30. – № 19. – P. 6635–6645. DOI: 10.1523/jneurosci.0247-10.2010

202. Ouyang, W. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease / W. Ouyang, S. Rutz, N.K. Crellin, P.A. Valdez, S.G. Hymowitz // *Annual Review of Immunology*. – 2011. – Vol. 29. – № 1. – P. 71–109. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312

203. Palkovits, M. Catecholamines and stress / M. Palkovits // *Ideggyógyászati szemle*. – 2014. – Vol. 67. – № 3–4. – P. 89–93.

204. Papadimitriou, A. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / A. Papadimitriou, K.N. Priftis // *Neuroimmunomodulation*. – 2009. – Vol. 16. – № 5. – P. 265–271. DOI: 10.1159/000216184

205. Papadopoulos, A.S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome / A.S. Papadopoulos, A.J. Cleare // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2012. – Vol. 8. – № 1. – P. 22–32. DOI: 10.1038/nrendo.2011.153

206. Parikh, D. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration / D. Parikh, A. Hamid, T.C. Friedman,

K. Nguyen, A. Tseng, P. Marquez, K. Lutfy // *European Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 650. – № 2–3. – P. 563–567. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.10.050

207. Park, H.J. Glucocorticoid-and long-term stress-induced aberrant synaptic plasticity are mediated by activation of the glucocorticoid receptor / H.J. Park, S. Lee, J.W. Jung, B.C. Kim, J.H. Ryu, D.H. Kim // *Archives of Pharmacal Research*. – 2015. – Vol. 38. – № 6. – P. 1204–1212. DOI: 10.1007/s1227

208. Pelletier, S.J. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models / S.J. Pelletier, F. Cicchetti // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 18. – № 2. – P. 1–13. DOI: 10.1093/ijnp/pyu047

209. Pérez-Tejada, J. Coping with chronic social stress in mice: hypothalamic-pituitary-adrenal/sympathetic-adrenal-medullary axis activity, behavioral changes and effects of antalarmin treatment: Implications for the study of stress-related psychopathologies / J. Pérez-Tejada, A. Arregi, E. Gómez-Lázaro, O. Vegas, A. Azpiroz, L. Garmendia // *Neuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 98. – № 1. – P. 73–88. DOI: 10.1159/000353620

210. Proietti, R. Mental stress and ischemic heart disease: evolving awareness of a complex association / R. Proietti, D. Mapelli, B. Volpe, S. Bartoletti, A. Sagone, L.D. Bianco, L. Daliento // *Future cardiology*. – 2011. – Vol. 7. – № 3. – P. 425–437. DOI: 10.2217/fca.11.13

211. Rabasa, C. Repeated exposure to immobilization or two different footshock intensities reveals differential adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / C. Rabasa, C. Muñoz-Abellán, N. Daviu, R. Nadal, A. Armario // *Physiology & Behavior*. – 2011. – Vol. 103. – № 2. – P. 125–133. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.02.022

212. Reardon, S. Performance boost paves way for «brain doping»: electrical stimulation seems to boost endurance in preliminary studies / S. Reardon // *Nature*. – 2016. – Vol. 531. – № 7594. – P. 283–285.

213. Refojo, D. CRH signaling / D. Refojo, F. Holsboer // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 1179. – № 1. – P. 106–119. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04983.x

214. Rizzo, S.J.S. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes / S.J.S. Rizzo, S.J. Neal, Z.A. Hughes, M. Beyna, S. Rosenzweig-Lipson, S.J. Moss, N.J. Brandon // *Translational Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – № 12. – Art. e199. DOI: 10.1038/tp.2012.120

215. Rohleder, N. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue / N. Rohleder, M. Aringer, M. Boentert // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 1261. – № 1. – P. 88–96. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x

216. Romero, L.M. The reactive scope model – a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress / L.M. Romero, M.J. Dickens, N.E. Cyr // *Hormones and Behavior*. – 2009. – Vol. 55. – № 3. – P. 375–389. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2008.12.009

217. Roque, S. Interleukin-10: a key cytokine in depression? / S. Roque, M. Correia-Neves, A.R. Mesquita, J.A. Palha, N. Sousa // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2009. – Vol. 2009. – Art. 187894 DOI: 10.1155/2009/187894

218. Roulin, A. Association between melanism, physiology and behaviour: a role for the melanocortin system / Roulin A., Ducrest A.-L. // *European Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 660. – № 1. – P. 226–233. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.01.036

219. Russo, S.J. Neurobiology of resilience / S.J. Russo, J.W. Murrough, M.-H. Han, D. S. Charney, E. J. Nestler // *Nature Neuroscience*. – 2012. – Vol. 15. – № 11. – P. 1475–1484. DOI: 10.1038/nn.3234

220. Sabat, R. Biology of interleukin-10 / R. Sabat, G. Grütz, K. Warszawska, S. Kirsch, E. Witte, K. Wolk, J. Geginat // *Cytokine & Growth*

Factor Reviews. – 2010. – Vol. 21. – № 5. – P. 331–344.
DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002

221. Sandvik, A.M. Psychological hardiness predicts neuroimmunological responses to stress / A.M. Sandvik, P.T. Bartone, S.W. Hystad, T.M. Phillips, J.F. Thayer, B.H. Johnsen // *Psychology, Health & Medicine*. – 2013. – Vol. 18. – № 6. – P. 705–713. DOI: 10.1080/13548506.2013.772304

222. Saper, C.B. Central autonomic system / C.B. Saper, R.L. Stornetta // *The rat nervous system* / ed. by G. Paxinos. – 4th ed. – Amsterdam : Academic Press, 2015. – P. 629–673. DOI: 10.1016/B978-0-12-374245-2.00023-1

223. Saraiva, M. The regulation of IL-10 production by immune cells / M. Saraiva, A. O'Garra // *Nature Reviews Immunology*. – 2010. – Vol. 10. – № 3. – P. 170–181. DOI: 10.1038/nri2711

224. Sauro, K.M. The stress and migraine interaction / K.M. Sauro, W.J. Becker // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2009. – Vol. 49. – № 9. – P. 1378–1386. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x

225. Scheller, J. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*. – 2011. – Vol. 1813. – № 5. – P. 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

226. Schetter, C.D. Resilience in the context of chronic stress and health in adults / C.D. Schetter, C. Dolbier // *Social and Personality Psychology Compass*. – 2011. – Vol. 5. – № 9. – P. 634–652. DOI: 10.1111/j.1751-9004.2011.00379.x

227. Selye H. *In vivo*. The case for supramolecular biology / H. Selye. – NY : Liveright Pub. Corp., 1967. – 168 p.

228. Selye, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents / H. Selye // *Nature*. – 1936. – Vol. 138. – №. 3479. – P. 32.

229. Shin, L.M. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders / L.M. Shin, I. Liberzon // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35. – № 1. – P. 169–191. DOI: 10.1038/npp.2009.83

230. Shiozawa, P. Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: a case study / P. Shiozawa, A.P.G. Leiva, C.D.C. Castro, M.E. da Silva, Q. Cordeiro, F. Fregni, A.R. Brunoni // *Biological Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – № 11. – P. e17-e18. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.07.014

231. Sims, J.E. The IL-1 family: regulators of immunity / J.E. Sims, D.E. Smith // *Nature Reviews Immunology*. – 2010. – Vol. 10. – № 2. – P. 89–102. DOI: 10.1038/nri2691

232. Sinha, R. Stress as a common risk factor for obesity and addiction / R. Sinha, A.M. Jastreboff // *Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 73. – № 9. – P. 827–835. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.032

233. Slavich G. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression / G.M. Slavich, M.R. Irwin // *Psychological Bulletin*. – 2014. – Vol. 140. – № 3. – P. 774–815. DOI: 10.1037/a0035302

234. Song, E.M. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress / E.M. Song, H.-K. Jung, J.M. Jung // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2013. – Vol. 58. – № 2. – P. 471–477. DOI: 10.1007/s10620-012-2377-z

235. Sorrells, S.F. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation / S.F. Sorrells, J.R. Caso, C.D. Munhoz, R.M. Sapolsky // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64. – № 1. – P. 33–39. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.09.032

236. Staufenbiel, S.M. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review / S.M. Staufenbiel, B.W.J.H. Penninx, A.T. Spijker, B.M. Elzinga, E.F.C. Van Rossum // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 38. – № 8. – P. 1220–1235. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.015

237. Steimer, T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues / T. Steimer // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 495–506.

238. Steptoe, A. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge / A. Steptoe, M. Kivimäki // *Annual Review of Public Health*. – 2013. – Vol. 34. – P. 337–354. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114452

239. Sterling, P. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology / P. Sterling, J. Eyer // *Handbook of life stress, cognition and health* / ed. by S. Fisher, J. Reason. – Oxford : John Wiley & Sons, 1988. – P. 629–639.

240. Stojanovich, L. Stress and autoimmunity / L. Stojanovich // *Autoimmunity Reviews*. – 2010. – Vol. 9. – № 5. – P. A271–276. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.11.014

241. Stroth, N. Stress hormone synthesis in mouse hypothalamus and adrenal gland triggered by restraint is dependent on pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide signaling / N. Stroth, L.E. Eiden // *Neuroscience*. – 2010. – Vol. 165. – № 4. – P. 1025–1030. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.11.023

242. Taelman, J. Instantaneous changes in heart rate regulation due to mental load in simulated office work / J. Taelman, S. Vandepuut, E. Vlemincx, A. Spaepen, S. Van Huffel // *European Journal of Applied Physiology*. – 2011. – Vol. 111. – № 7. – P. 1497–1505. DOI: 10.1007/s00421-010-1776-0

243. Tank, A.W. Peripheral and central effects of circulating catecholamines / A.W. Tank, W.D. Lee // *Comprehensive Physiology*. – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 1–15. DOI: 10.1002/cphy.c140007

244. Tian, R. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health / R. Tian, G. Hou, D. Li, T.-F. Yuan // *The Scientific World Journal*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 780616. DOI: 10.1155/2014/780616

245. Tillinger, A. Stress-induced changes in gene expression of urocortin 2 and other CRH peptides in rat adrenal medulla: involvement of glucocorticoids / A. Tillinger, R. Nostramo, R. Kvetnansky, L. Serova, E.L. Sabban // *Journal of Neurochemistry*. – 2013. – Vol. 125. – № 2. – P. 185–192. DOI: 10.1111/jnc.12152

246. Uchida, M.C. Effect of bench press exercise intensity on muscle soreness and inflammatory mediators / M.C. Uchida, K. Nosaka, C. Ugrinowitsch, A. Yamashita, E. Martins, A.S. Moriscot, M.S. Aoki // *Journal of Sports Sciences*. – 2009. – Vol. 27. – № 5. – P. 499–507. DOI: 10.1080/02640410802632144

247. Uchida, S. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents / S. Uchida, K. Hara, A. Kobayashi, H. Funato, T. Hobara, K. Otsuki, H. Yamagata, B.S. McEwen, Y. Watanabe // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Vol. 30. – № 45. – P. 15007–15018. DOI: 10.1523/jneurosci.1436-10.2010

248. Ulrich-Lai, Y.M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / Y.M. Ulrich-Lai, J.P. Herman // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – Vol. 10. – № 6. – P. 397–409. DOI: 10.1038/nrn26473

249. Valentino, R.J. Endogenous opioids: the downside of opposing stress / R.J. Valentino, E. Van Bockstaele // *Neurobiology of stress*. – 2015. – Vol. 1. – P. 23–32. DOI: 10.1016/j.ynstr.2014.09.006

250. Veening, J.G. The effects of beta-endorphin: state change modification / J.G. Veening, H.P. Barendregt // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2015. – Vol. 12. – № 1. – Art. 3. DOI: 10.1186/2045-8118-12-3

251. Von Känel, R. Inflammatory biomarkers in patients with posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction and the role of depressive symptoms / R. Von Känel, S. Bégre, C.C. Abbas, H. Saner, M.-L. Gander, J.-P. Schmid // *Neuroimmunomodulation*. – 2010. – Vol. 17. – № 1. – P. 39–46. DOI: 10.1159/000243084

252. Voorhees, J.L. Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10 / J.L. Voorhees, A.J. Tarr, E.S. Wohleb, J.P. Godbout, X. Mo, J.F. Sheridan, T.D. Eubank, C.B. Marsh // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 3. – Art. e58488. DOI: 10.1371/journal.pone.0058488

253. Wardenaar, K.J. Dimensions of depression and anxiety and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / K.J. Wardenaar, S.A. Vreeburg, T. Van Veen, E.J. Giltay, G. Veen, B.W.J. H. Penninx, F.G. Zitman // *Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 69. – № 4. – P. 366–373. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.09.005

254. Weber, A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht // *Science Signaling*. – 2010. – Vol. 3. – № 105. – P. cm1. DOI: 10.1126/scisignal.3105cm1

255. Whirledge, S. Glucocorticoids, stress, and fertility / S. Whirledge, J.A. Cidlowski // *Minerva Endocrinologica*. – 2010. – Vol. 35. – № 2. – P. 109–125.

256. Wolkowitz, O.M. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? / O.M. Wolkowitz, E.S. Epel, V.I. Reus, S.H. Mellon // *Depression and Anxiety*. – 2010. – Vol. 27. – № 4. – P. 327–338. DOI: 10.1002/da.20686

257. Wong, D.L. Epinephrine: a short- and long-term regulator of stress and development of illness / D.L. Wong, T.C. Tai, D.C. Wong-Faull, R. Claycomb, E.G. Meloni, K.M. Myers, W.A. Carlezon, R. Kvetnansky // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2012. – Vol. 32. – № 5. – P. 737–748. DOI: 10.1007/s10571-011-9768-0

258. Wood, S.K. Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype: role of corticotropin-releasing factor / S.K. Wood, H.E. Walker, R.J. Valentino, S. Bhatnagar // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – № 4. – P. 1795–1805. DOI: 10.1210/en.2009-1026

259. Wörsching, J. Imaging transcranial direct current stimulation (tDCS) of the prefrontal cortex – correlation or causality in stimulation-mediated effects? / J. Wörsching, F. Padberg, B. Ertl-Wagner, U. Kumpf, B. Kirsch, D. Keiser // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2016. – Vol. 69. – P. 333–356. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.001

260. Yau, Y.H. C. Stress and eating behaviors / Y.H.C. Yau, M.N. Potenza // *Minerva Endocrinologica*. – 2013. – Vol. 38. – № 3. – P. 255–267.

261. Young, J.J. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder / J.J. Young, D. Bruno, N. Pomara // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 169. – P. 15–20. DOI: 10.1016/j.jad.2014.07.032

262. Zavala, J.K. Female responses to acute and repeated restraint stress differ from those in males / J.K. Zavala, A.A. Fernandez, K.L. Gosselink // *Physiology & behavior*. – 2011. – Vol. 104. – № 2. – P. 215–221. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.03.022

263. Zhao, H. Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns / H. Zhao, L. Qiao, D. Fan, S. Zhang, O. Turel, Y. Li, J. Li, G. Xue, A. Chen, Q. He // *Frontiers in Psychology*. – 2017. – Vol. 8. – Art. 685. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00685

264. Zhao, R.A critical role for interleukin-1 β in the progression of autoimmune diseases / R. Zhao, H. Zhou, S.B. Su // *International Immunopharmacology*. – 2013. – Vol. 17. – № 3. – P. 658–669. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.08.012

265. Zlatković, J. Stress-induced alternations in CuZnSOD and MnSOD activity in cellular compartments of rat liver / J. Zlatković, D. Filipović // *Molecular and Cellular biochemistry*. – 2011. – Vol. 357. – № 1–2. – P. 143–150. DOI: 10.1007/s11010-011-0884-4

266. Zmijewski, M.A. Emerging role of alternative splicing of CRF1 receptor in CRF signaling / M.A. Zmijewski, A.T. Slominski, // *Acta Biochimica Polonica*. – 2010. – Vol. 57. – № 1. – P.1–13.

267. Zunszain, P.A. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression / P.A. Zunszain, C. Anacker, A. Cattaneo, L.A. Carvalho, C.M. Pariante // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35. – № 3. – P. 722–729. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011

ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеенко

« 09 » сентября 2019 г.

АКТ

о внедрении предложения в научно-исследовательский процесс

Наименование внедренного предложения: «Модифицированная методика ТЭС-терапии у мелких лабораторных грызунов».

Наименование научно-исследовательской работы: кандидатская диссертация «Коррекция стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у крыс с различной стрессоустойчивостью ТЭС-терапией (экспериментальное исследование)»

Автор предложения: аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии Липатова Аксинья Сергеевна.

Научный руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович.

Дата внедрения: сентябрь 2015.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Настоящая модификация методики ТЭС-терапии у мелких грызунов используется в научно-исследовательской работе на кафедре общей и клинической патологической физиологии. Основным преимуществом методики является ограниченное применение наркоза и средств фиксации, что является явным преимуществом в исследовании патофизиологических механизмов и минимизирует влияние данных факторов на результаты исследования. Дополнительными преимуществами служат возможность выполнения процедуры одним человеком без помощников, предотвращение травматизации тканей головы частым введением игольчатых электродов, а также сокращением расходов на наркотизирующие препараты.

Заведующий кафедрой
общей и клинической патологической физиологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

А.Х. Каде

Доцент кафедры
общей и клинической патологической физиологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент

С.А. Занин



УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеев

« 20 » _____ 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Современные концепции стресса, адаптации и стрессоустойчивости. Нейроиммуноэндокринные механизмы стресса».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Коррекция стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у крыс с различной стрессоустойчивостью ТЭС-терапией (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии Липатова Аксинья Сергеевна.

Научный руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович.

Дата использования предложения: с января 2019.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре общей и клинической патологической физиологии со студентами и ординаторами в рамках дисциплин «Патология», «Патофизиология. Клиническая патофизиология», «Иммунология. Клиническая иммунология».

Заведующий кафедрой
общей и клинической патологической физиологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

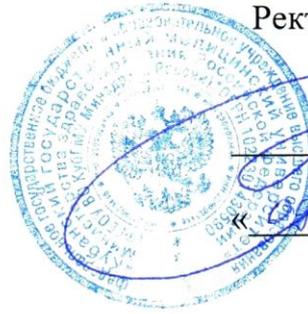
Автор предложения



А.Х. Каде

А.С. Липатова

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России



С.Н. Алексеенко

«15» января 2019 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Современные методы повышения стрессоустойчивости и адаптации к окружающей среде».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Коррекция стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у крыс с различной стрессоустойчивостью ТЭС-терапией (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии Липатова Аксинья Сергеевна.

Научный руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович.

Дата использования предложения: с января 2019.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре биологии с курсом медицинской генетики со студентами и ординаторами в рамках дисциплин «Биология», «Клиническая генетика».

Заведующий кафедрой
биологии с курсом медицинской генетики
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

И.И. Павлюченко

Автор предложения

А.С. Липатова



УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеенко

« 09 » сентября 2019 г.

АКТ

об использовании предложения в тренировочном процессе

Наименование предложения: «Применение ТЭС-терапии для повышения эффективности тренировочного процесса».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Коррекция стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у крыс с различной стрессоустойчивостью ТЭС-терапией (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии Липатова Аксинья Сергеевна.

Научный руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович.

Дата использования предложения: с января 2019.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Повышение стрессоустойчивости и выносливости у спортсменов, занятых в различных видах спорта в предсоревновательном и восстановительном периоде с помощью ТЭС-терапии.

Заведующая кафедрой
физической культуры, лечебной физкультуры
и врачебного контроля
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент



Л.Н. Порубайко

Автор предложения

А.С. Липатова

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Специалист по кадрам
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
« 09 » 20 г.



УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеенко

« 09 » января 2019 г.



АКТ об использовании предложения

Наименование предложения: «Применение ТЭС-терапии при подготовке медицинских работников и спасателей к профессиональной деятельности в экстремальных ситуациях».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Коррекция стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у крыс с различной стрессоустойчивостью ТЭС-терапией (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии Липатова Аксинья Сергеевна.

Научный руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович.

Дата использования предложения: с января 2019.

Основные результаты использования и их практическая значимость: Повышение эффективности выполнения профессиональных обязанностей медицинскими работниками и спасателями в условиях чрезвычайных ситуаций за счет повышения стрессоустойчивости и выносливости.

Зав. кафедрой
мобилизационной подготовки здравоохранения
и медицины катастроф
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Автор предложения



(Handwritten signature)

С.Н. Линченко

А.С. Липатова

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
Специалист по кадрам
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
(Handwritten signature)
« » 20 г.

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеенко

« 09 » сентября 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в научно-исследовательском процессе

Наименование предложения: «Алгоритм оценки гормонального и цитокинового статуса для изучения эффективности стресс-лимитирующих лечебных стратегий».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Коррекция стресс-индуцированных нарушений эндокринного и цитокинового статуса у крыс с различной стрессоустойчивостью ТЭС-терапией (экспериментальное исследование)».

Исполнитель: аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии Липатова Аксинья Сергеевна.

Научный руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Каде Азамат Халидович.

Дата использования предложения: с января 2019.

Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложенный алгоритм позволяет оценить стресс-лимитирующий эффект лечебного метода с помощью определения уровней адреналина, АКТГ, кортикостерона (кортизола), интерлейкина-1, интерлейкина-6 в плазме крови.

Заведующая Центральной
научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.б.н., профессор

Н.В. Колесникова

Автор предложения

А.С. Липатова

