

*На правах рукописи*



АЛЕКСЕЕВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС В ДИНАМИКЕ  
ПОСТСТРЕССОРНОГО ПЕРИОДА В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ  
ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ДЕЙСТВИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

03.03.01 – Физиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».

**Научный руководитель:** член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Перцов Сергей Сергеевич**

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

**Карпова Маргарита Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»  
Министерства здравоохранения РФ

**Козлов Иван Генрихович**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится « 27 » августа 2020 года в 13<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 001.008.01 при ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина» по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» и на сайте <http://nphys.ru/>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью учреждения, просьба направлять по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Автореферат разослан «\_\_\_» июня 2020 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук



Абрамова А.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В настоящее время невозможно найти человека, который никогда в жизни не подвергался воздействию стрессовых факторов. Последствиями стрессорных нагрузок являются разнообразные патологические состояния: сердечно-сосудистые заболевания (Юматов Е.А., 1980; Болдуева С.В. и др., 2017; Redina O.E., Markel A.L., 2018), нарушения работы печени (Amin S.N. *et al.*, 2017; Joung J.Y. *et al.*, 2019) и почек (Marchon R.G. *et al.*, 2018; Mathur S. *et al.*, 2018), эндокринные расстройства (Sharif K. *et al.*, 2018; Stefanaki C. *et al.*, 2018), иммунная дисфункция (Корнева Е.А. и др., 2017; Engert V. *et al.*, 2019). Описаны стресс-индуцированные изменения показателей напряженности обменных процессов у млекопитающих – нарушение циркадного ритма и уровня тепловыделения (Перцов С.С. и др., 2014, 2018), повышение температуры тела (Nakamura K., 2015; Ока Т., 2015). Таким образом, стресс является разветвленной, системной реакцией организма (Судаков К.В., 2012).

Согласно результатам многих наблюдений, стресс оказывает модулирующее влияние на болевую чувствительность (Jennings E.M. *et al.*, 2014; Burke N.N. *et al.*, 2015; Corcoran L. *et al.*, 2015; Fitzgibbon M. *et al.*, 2015). Продолжительность и сила стрессорной нагрузки – основные детерминанты, определяющие характер изменений ноцицепции в данных условиях. В работах большинства авторов показано, что воздействие острого стресса приводит к снижению болевой чувствительности млекопитающих – стресс-аналгезии (Meagher M.W. *et al.*, 2001; Rhudy J.L., Meagher M.W., 2003; Butler R.K., Finn D.P., 2009). Развитие этого состояния опосредовано, в частности, активацией антиноцицептивных механизмов с вовлечением эндогенной каннабиноидной (Jennings E.M. *et al.*, 2014; Corcoran L. *et al.*, 2015) и опиоидной систем (Stein C., 2016; Ferdousi M., Finn D.P., 2018). С другой стороны, при повторных или хронических стрессорных нагрузках возникает такое явление, как стресс-индуцированная гипералгезия (Gibbons C.H. *et al.*, 2012; Crettaz V. *et al.*, 2013).

Формирование ответа организма на отрицательные эмоциогенные нагрузки определяется, в частности, функциональной активностью иммунной системы (Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Прохоренко И.О. и др., 2017; Walker D.J., Spencer K.A., 2018; Johnson J.D. *et al.*, 2019). Направленность изменений иммунных функций во многом зависит от интенсивности стресса: слабые и умеренные по силе стрессоры стимулируют, а сильные воздействия подавляют иммунологические процессы (Корнева Е.А. и др., 2017). Одними из главных факторов, участвующих в адаптивных реакциях на стрессорные стимулы, являются цитокины (Dutheil F. *et al.*, 2013; Woda A., 2016). Цитокины – полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, вовлекаемые в формирование защитного ответа при действии патогенов и нарушении

целостности тканей, а также в регуляцию нормальных физиологических функций (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008). Установлено, что стрессорные нагрузки сопровождаются сложными, зачастую противоположными колебаниями содержания этих иммуноактивных веществ в тканях (Перцов С.С. и др., 2015; Токарев А.Р., 2019; Deak T. *et al.*, 2015; Johnson J.D. *et al.*, 2019). Степень изменений уровня про- и противовоспалительных цитокинов может существенно различаться в разные периоды после эмоциогенного воздействия (Marsland A.L. *et al.*, 2017). При этом цитокины оказывают модулирующее влияние на активность центрального звена стресс-реализующей системы (Takahashi A. *et al.*, 2018; Jung Y.H. *et al.*, 2019).

Недавние наблюдения доказывают роль иммунных факторов в формировании болевых синдромов. Нейроиммунные взаимодействия участвуют в реализации как периферических, так и центральных механизмов ноцицепции (Cook A.D. *et al.*, 2018; Baral P. *et al.*, 2019). Цитокины, выделяемые иммунными клетками, могут прямо влиять на ноцицептивные нейроны и оказывать модулирующее действие на развитие сенсibilизации соответствующих рецепторов. Провоспалительные цитокины – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 – непосредственно активируют ноцицепторы, что способствует развитию гипералгезии (Pinho-Ribeiro F.A. *et al.*, 2017; Cook A.D. *et al.*, 2018). Противовоспалительные факторы, наоборот, выполняют функцию анальгетических медиаторов (Rittner H.L. *et al.*, 2005). Например, облегчение боли, вызванное ИЛ-10, связано с подавлением экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также прямым влиянием этого цитокина на нейроны задних корешков спинного мозга (Baral P. *et al.*, 2019).

Стресс-индуцированные изменения у млекопитающих, связанные, в частности, с нарушением нейроиммунных взаимодействий, могут наблюдаться не только во время, но и в отдаленный период после окончания действия экстремальных факторов. В связи с этим перспективным является поиск иммуноактивных веществ, применение которых может предотвратить или снизить степень вызванных стрессом расстройств.

Одни из таких соединений природного происхождения – липополисахариды (ЛПС), являющиеся компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий и обладающие широким спектром биологической активности. Имеются доказательства того, что ЛПС оказывает модулирующее влияние как на иммунные процессы (Tang Y., Le W., 2016; Kwiatkowska K., Ciesielska A., 2018), так и на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Tilders F.G. *et al.*, 1994; Wan W. *et al.*, 1994). В ряде работ показано участие ЛПС в регуляции болевой чувствительности (Zouikr I., Karshikoff B., 2017; Cheng-Ta Hsieh *et al.*, 2018). Выявлены особенности разных компонентов ноцицептивного ответа при центральном или периферическом введении ЛПС (Козлов А.Ю. и др., 2012; Абрамова А.Ю., Перцов С.С., 2014; Никенина Е.В., Абрамова А.Ю., 2018; Перцов С.С. и др., 2018).

Несмотря на значительный интерес к исследованию нейрогуморальных механизмов стресса, многие вопросы в этой области остаются нерешенными. Мало изучены особенности и направленность физиологических процессов на разных стадиях после стрессовых воздействий. Не установлена возможность применения иммуноактивного вещества природного происхождения – ЛПС – с целью предупреждения/коррекции постстрессорных нарушений функций организма. Отсутствуют сведения о характере влияния антигенного воздействия на поведенческие, иммунные и метаболические параметры у млекопитающих в динамике постстрессорного периода. Не определены взаимосвязи между изменениями болевой чувствительности, состояния органов-маркеров стресса, цитокинового профиля тканей и показателей интенсивности обменных процессов после иммунной модуляции на фоне однократной длительной стрессорной нагрузки.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования явилось изучение динамики иммунных, поведенческих и метаболических показателей у крыс при введении ЛПС после однократной длительной стрессорной нагрузки.

В соответствии с поставленной целью, конкретными задачами работы были:

1. оценить состояние органов-маркеров стресса у крыс – тимуса и надпочечников – в разные временные периоды после введения ЛПС по окончании 24-ч иммобилизационного стресса;
2. изучить изменения эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции у крыс в разные временные периоды после введения ЛПС по окончании 24-ч иммобилизационного стресса;
3. проанализировать изменения некоторых показателей цитокинового профиля крови у крыс в разные временные периоды после введения ЛПС по окончании 24-ч иммобилизационного стресса;
4. исследовать характер изменений метаболических параметров у крыс в разные временные периоды после введения ЛПС по окончании 24-ч иммобилизационного стресса;
5. выявить возможные взаимосвязи между изменениями изученных физиологических показателей у крыс в разные временные периоды после введения ЛПС по окончании 24-ч иммобилизационного стресса.

### **Научная новизна работы**

В работе впервые выявлены особенности действия ЛПС на состояние органов-маркеров стресса у животных в динамике постстрессорного периода. Показано, что внутрибрюшинное введение крысам ЛПС сразу после 24-ч иммобилизации не оказывает влияния на обнаруженное при стрессорной нагрузке снижение массы

тимуса через 3 ч и на 1-е сутки наблюдений. Установлено, что инволюция тимуса и гипертрофия надпочечников в отдаленный постстрессорный период – 8-е сутки – не наблюдаются в условиях иммунной модуляции ЛПС.

Обнаружено, что иммунная модуляция посредством введения ЛПС не влияет на особенности перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у животных, выявленные на разных временных стадиях после однократного длительного стрессорного воздействия.

Получены новые данные о характере влияния ЛПС на некоторые показатели цитокинового профиля крови крыс в динамике наблюдений после 24-ч иммобилизационного стресса. Показано, что иммунная модуляция ЛПС сопровождается изменением соотношения цитокинов в крови на поздней стадии постстрессорного периода (8-е сутки): снижением уровня провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , но увеличением содержания противовоспалительного ИЛ-10.

Показано, что внутрибрюшинное введение ЛПС не оказывает влияния на вызванную стрессом активацию обменных процессов – увеличение объемов потребляемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровня тепловыделения у крыс – на ранних стадиях после 24-ч иммобилизации (1-е сутки), но предупреждает стойкое повышение интенсивности метаболизма в отдаленный постстрессорный период (8-е сутки).

Иммунная модуляция ЛПС приводит к появлению корреляций между физиологическими и иммунологическими показателями у животных на самых ранних стадиях после 24-ч иммобилизации (через 3 ч), что может отражать быстрое сопряжение процессов, лежащих в основе слаженного взаимодействия иммунной и нервной систем при стрессе. Отсутствие таких взаимосвязей в отдаленный постстрессорный период – на 8-е сутки – указывает на то, что антигенное воздействие предупреждает стойкое, чрезмерное напряжение физиологических функций на поздних стадиях после стрессовых нагрузок.

#### **Научно-практическая значимость работы**

Теоретическое значение работы определяется расширением знаний об иммунных механизмах реализации стрессорного ответа у млекопитающих в динамике после отрицательного эмоциогенного воздействия. Представлены новые доказательства, указывающие на роль иммуноактивных соединений, в частности, ЛПС в системной организации физиологических функций и формировании адаптивных реакций при стрессорных нагрузках. Выявлены особенности взаимосвязей между иммунологическими показателями, метаболическими параметрами, болевой чувствительностью и состоянием органов-маркеров стресса при иммунной модуляции путем введения ЛПС после острой стрессорной нагрузки.

Результаты выполненной экспериментальной работы, включающей в себя комплексный анализ ноцицептивных, биохимических и метаболических показателей в динамике формирования отрицательных эмоциональных состояний могут быть использованы в клинической практике при разработке новых подходов к фармакологической коррекции стресс-индуцированных нарушений физиологических функций с применением веществ, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания нормальной физиологии, патологической физиологии, иммунологии и неврологии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Изменения физиологических функций у животных при острой стрессорной нагрузке зависят от стадии постстрессорного периода при иммунной модуляции посредством системного введения ЛПС.

2. Антигенное воздействие путем введения ЛПС предупреждает развитие ряда стресс-индуцированных нарушений у крыс в отдаленные сроки после однократной длительной стрессорной нагрузки.

3. Иммуномодуляция посредством введения ЛПС сопровождается специфическими изменениями концентрации цитокинов в крови крыс на поздних стадиях после острой стрессорной нагрузки.

### **Апробация работы**

Основные научные положения и выводы диссертации представлены на следующих научных мероприятиях: XII Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова (2013); Итоговые научные сессии НИИНФ им. П.К. Анохина «Системная организация физиологических функций» – XL (Москва, 2015), XLIV (Москва, 2019), XLV (Москва, 2020); XXV Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Казань, 2019); Пятая международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Халкидики, Греция, 2019); Пятнадцатый международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым, 2019); конференции лаборатории системных механизмов эмоционального стресса НИИНФ им. П.К. Анохина (Москва, 2018-2020).

**Личный вклад автора** заключался в проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сборе первичного материала и его статистической обработке. Автором проведены эксперименты на 56 крысах-самцах Вистар. Моделирование острой стрессорной нагрузки у животных, системное введение веществ, определение состояния органов-маркеров стресса, изучение показателей различных компонентов ноцицептивной чувствительности, измерение уровня цитокинов в крови методом твердофазного иммуноферментного

анализа, а также исследование параметров обменных процессов в метаболических клетках автор проводил лично.

### **Публикации**

По результатам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, из них – 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 164 страницах печатного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 13 рисунками. Работа включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 329 источников, из них 87 отечественных и 242 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Опыты проведены на 56 крысах-самцах Вистар с массой тела  $330,4 \pm 5,1$  г. Животных содержали в клетках (по 8 особей) в виварии на стандартном пищевом рационе. При выполнении опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина (протокол №1 от 3.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Выделено 7 экспериментальных групп по 8 особей в каждой. Интактные крысы 1-й группы служили в качестве «пассивного контроля»: они проходили хэндлинг без последующего острого стрессорного воздействия. Других животных (группы 2-7) подвергали однократной длительной стрессорной нагрузке – 24-ч иммобилизации в индивидуальных пластиковых пеналах. Данное воздействие приводит к классическим проявлениям стрессорного ответа организма: формированию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка (Yigiter M. *et al.*, 2010); инволюции тимуса и селезенки, росту содержания кортизола в плазме крови (Прокудина Е.С. и др., 2019; Naryzhnaya N.V. *et al.*, 2015); появлению признаков дистрофии и некробиоза клеток, истощению липидов во всех зонах надпочечников (Иванова И.К. и др., 2011).

Сразу по окончании стресса крысы получали однократную внутривентральную инъекцию следующих веществ: 2-я, 3-я, 4-я группы – физиологический раствор (ФР, 1 мл); 5-я, 6-я, 7-я группы – пирогенал (*Медгамал*, Россия; 100 мкг/кг ЛПС в 1 мл ФР). Эта доза ЛПС выбрана, исходя из имеющихся данных о характере его действия при используемом способе введения (Абрамова А.Ю., Абрамов Ю.Б., 2011; Тюренков



И.Н. и др., 2015; Recknagel P. *et al.*, 2013). Животные с введением ФР после стрессорной нагрузки (группы 2, 3, 4), являлись «активным контролем» для особей, получавших ЛПС (группы 5, 6, 7).

Физиологические показатели анализировали у интактных животных, а также у крыс, подвергнутых экспериментальному стрессу с последующим введением веществ – через 3 ч, 1 сутки и 8 суток. Выбор этих сроков основан на том, что наиболее значимые нарушения физиологических функций у млекопитающих формируются в конце стадии тревоги (39 ч после стрессорного воздействия), а в начале стадии резистентности (4-е сутки) и через 7 суток в организме проявляются компенсаторные процессы (Выборова И.С. и др., 2005; Сериков В.С., Ляшев Ю.Д., 2014; Перцов С.С. и др., 2017; Pertsov S.S. *et al.*, 2015). Весомым аргументом явились также результаты оценки динамики действия ЛПС: острая фаза развивается в течение 1-х суток, а хроническая – через 7-21 суток после системного введения (Абрамова А.Ю., 2013).

Показатели интенсивности метаболизма у крыс – объемы потребляемого кислорода ( $VO_2$ , мл/ч/кг), выдыхаемого углекислого газа ( $VCO_2$ , мл/ч/кг) и уровень тепловыделения ( $H$ , ккал/ч/кг) – изучали с помощью автоматизированной модульной установки Phenomaster (*TSE Systems GmbH, Germany*). Животных помещали в индивидуальные метаболические клетки на 3 ч: первые 2 ч – адаптация, 3-й час – регистрация показателей. Непрямую калориметрию проводили с использованием модуля CaloSys, позволяющего измерять расход энергии с помощью датчиков газов для метаболического фенотипирования. Анализируемые параметры рассчитывали в единицу времени с учетом массы тела крысы.

Сразу после извлечения крыс из метаболических клеток определяли показатели болевой чувствительности. Перцептуальный компонент ноцицепции оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛП РОХ) при свето-термальном раздражении – «tail-flick test» (D'Amour F.E., Smith D.L., 1941; Le Bars D. *et al.*, 2001). Измерения выполняли на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301M (*Columbus Instruments, USA*). После пяти предъявлений раздражителя рассчитывали среднее значение ЛП РОХ для каждой крысы (сек). Эмоциональный компонент ноцицепции у животных определяли по порогу вокализации (ПВ, мА) в условиях электрокожного раздражения хвоста (Абрамов Ю.Б., Козлов А.Ю., 2005). Измерения проводили с использованием электростимулятора SEN-3201 (*Nihon Kohden, Япония*). Параметры стимуляции: длительность импульса – 0,5 мс, частота – 10 Гц. Появление писка (вокализации) у крыс отмечали при плавном увеличении силы тока от 0,25 до 1 мА.

По окончании изучения ноцицептивных порогов животных декапитировали и вскрывали. Тимус и надпочечники извлекали, освобождали от окружающих тканей и взвешивали на электронных весах Adventurer TM (*OHAUSCorp*). Относительную

массу органов рассчитывали на 100 г массы тела крысы (мг/100 г массы тела).

Пробы сыворотки крови, полученной при декапитации животных, немедленно замораживали в жидком азоте и затем хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ . После соответствующей обработки их использовали для определения уровня провоспалительных (ИЛ- $1\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Измерения проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе STAT FAX 2100 (*Awareness Technology Inc.*, USA) с применением соответствующих наборов реагентов для исследования цитокинов (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты опытов обрабатывали с помощью пакетов программ STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2010. Так как распределение значений отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии статистической обработки данных. Межгрупповые различия между зависимыми переменными оценивали с применением дисперсионного анализа повторных измерений (Friedman ANOVA). В случае наличия статистически значимых различий между вариационными рядами выполняли апостериорный анализ с помощью теста согласованных пар Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) с последующим FDR-контролем групповой вероятности ошибки I рода. Для выявления межгрупповых различий между независимыми переменными использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ внутригрупповых связей между показателями проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Минимальный принятый уровень значимости отличий был 5%. Числовые данные приведены как медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МАРКЕРОВ СТРЕССА У КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВВЕДЕНИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

Однократная длительная стрессорная нагрузка у животных, получавших ФР, приводила к уменьшению относительной массы тимуса (по сравнению с «пассивным контролем»; табл. 1): через 3 ч – на 47,0% ( $p<0,05$ ), через 1 сутки – на 11,4% ( $p<0,05$ ), через 8 суток – на 38,9% ( $p<0,05$ ). В этих условиях масса надпочечников практически не изменялась через 3 ч и 1 сутки после воздействия, но увеличивалась на 8-е сутки исследования (на 18,5% по сравнению с интактными особями,  $p<0,05$ ).

Следовательно, 24-ч иммобилизация крыс вызывает инволюцию тимуса на всех изученных стадиях постстрессорного периода, а также гипертрофию надпочечников в отдаленные сроки наблюдений. Указанные изменения соответствуют проявлениям адаптационного синдрома, описанного Н. Selye в 1946 г., что подтверждает развитие состояния стресса у крыс на используемой нами модели острой стрессорной нагрузки.

Одним из механизмов, лежащих в основе изменения состояния надпочечников и тимуса в экстремальных условиях, является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Морозов Б.Б., 2001). Полученные нами результаты дополняют экспериментальные данные о специфике изменений органов-маркеров стресса в разные периоды после эмоциогенных воздействий (Перцов С.С. и др., 2015).

**Таблица 1.** Относительная масса органов-маркеров стресса у крыс разных экспериментальных групп (мг/100 г массы тела; Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>))

Группа	Экспериментальные условия	Тимус	Надпочечники
1	Интактные крысы	151,54 (143,03; 167,81)	9,29 (8,96; 10,13)
2	Иммобилизационный стресс → ФР → 3 ч	<b>80,27</b> <b>(62,36; 98,20) *</b>	9,32 (8,98; 11,83)
3	Иммобилизационный стресс → ФР → 1 сутки	<b>134,24</b> <b>(107,50; 149,06) *<sup>+</sup></b>	9,94 (8,20; 12,00)
4	Иммобилизационный стресс → ФР → 8 суток	<b>92,52</b> <b>(63,65; 101,47) *</b>	<b>11,01</b> <b>(9,08; 11,69) *</b>
5	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 3 ч	<b>96,23</b> <b>(88,74; 104,65) *</b>	10,37 (9,56; 11,49)
6	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 1 сутки	<b>79,83</b> <b>(38,76; 97,60) *<sup>o</sup></b>	11,09 (7,66; 12,06)
7	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 8 суток	<b>134,12</b> <b>(122,96; 163,10) *<sup>+x</sup>o</b>	<b>8,13</b> <b>(6,97; 9,70) *<sup>+o</sup></b>
<b>Friedman ANOVA</b>		$\chi_r^2=27,96,$ $p=0,0001$	$\chi_r^2=8,73,$ $p=0,18922$

**Примечание.** \* $p<0,05$  по сравнению с интактными крысами («пассивный контроль»); <sup>+</sup> $p<0,05$  по сравнению с показателями через 3 ч; <sup>x</sup> $p<0,05$  по сравнению с показателями через 1 сутки; <sup>o</sup> $p<0,05$  по сравнению с крысами, получавшими ФР («активный контроль»). Жирный шрифт – статистически значимые межгрупповые различия.

Показано, что инъекция ЛПС не оказывает влияния на выявленную при острой стрессорной нагрузке инволюцию тимуса через 3 ч и 1 сутки после воздействия (табл. 1). Однако снижение массы этого органа на 8-е сутки после 24-ч иммобилизации не наблюдалось в условиях иммунной модуляции ЛПС. В данный период масса тимуса у крыс, получавших ЛПС, не только не отличалась от соответствующего показателя у интактных особей («пассивный контроль»), но даже превышала таковой у животных с введением ФР («активный контроль») – на 45,0% ( $p<0,05$ ). Кроме того, на 8-е сутки наблюдений после инъекции ЛПС относительная масса надпочечников крыс была на 26,2% меньше, чем у стрессированных особей, получавших ФР ( $p<0,05$ ).

Следовательно, типичные для состояния стресса у млекопитающих изменения массы органов-маркеров – инволюция тимуса и гипертрофия надпочечников – не

выявлены в поздний постстрессорный период (8-е сутки) при иммунной модуляции посредством введения ЛПС после 24-ч иммобилизации. Полученные данные находят объяснение в результатах исследований, выполненных другими авторами. Например, установлено, что при стрессорной нагрузке у крыс на фоне иммунизации тимус-зависимым корпускулярным антигеном активность гуморальной регуляции на уровне гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников оставалась высокой, без признаков истощения (Тюренков И.Н. и др., 2014). Роль структур головного мозга в реализации эффектов иммуноактивных веществ как в норме, так и при стрессорных воздействиях, показана и в экспериментах, выполненных С.С. Перцовым (2011). Следует отметить, что ЛПС, как бактериальный антиген, может являться инициатором целого комплекса иммунных реакций в тканях млекопитающих. В частности, системное введение ЛПС приводит к смещению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (Абрамова А.Ю. и др., 2013). С другой стороны, цитокины оказывают модулирующее влияние на функциональное состояние тимуса, надпочечников и селезенки (Перцов С.С. и др., 2010). Выявленный нами протективный эффект антигенного воздействия ЛПС на органы-маркеры стресса, возможно, опосредован механизмами, лежащими в основе реализации нейроиммуноэндокринной регуляции при стрессорных нагрузках.

#### **НОЦИЦЕПТИВНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВВЕДЕНИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

В данном разделе представлены результаты изучения характера влияния ЛПС при введении после 24-ч иммобилизационного стресса у крыс на перцептуальный и эмоциональный компоненты ноцицепции в динамике постстрессорного периода.

Обнаружено, что острая стрессорная нагрузка с последующим введением ФР у крыс приводит к увеличению ЛП РОХ при свето-термальном раздражении хвоста на всех стадиях наблюдений, статистически значимо – к 8-м суткам (на 8,2%,  $p < 0,05$  по сравнению с интактными животными из группы «пассивный контроль»; табл. 2). Достоверных изменений ПВ в ответ на электрокожное раздражение хвоста у этих особей в разные сроки исследований после экспериментального стресса не выявлено.

Следовательно, 24-ч иммобилизационный стресс у животных приводит в целом к подавлению перцепции боли, наиболее выраженному в поздний постстрессорный период (8-е сутки), но не изменяет эмоциональный компонент ноцицепции.

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения о характере изменений болевой чувствительности в условиях стресса (Jennings E.M. *et al.*, 2014; Burke N.N. *et al.*, 2015; Corcoran L. *et al.*, 2015). Например, в работе Butler R.K. с соавт. (2009) показано, что действие острого, сильного стрессора приводит к уменьшению реакции на ноцицептивный стимул – стресс-аналгезии. В отличие от этого, повторяющиеся

или хронические эмоциогенные нагрузки могут вызывать гипералгезию (Козлов А.Ю. и др., 2015; Bardin L. *et al.*, 2009; Quintero L. *et al.*, 2011).

**Таблица 2.** Значения показателей ноцицептивной чувствительности у крыс разных экспериментальных групп (Me (Q1; Q3))

Группа	Экспериментальные условия	ЛП РОХ, сек	ПВ, мА
1	Интактные крысы	5,12 (4,65; 5,46)	0,50 (0,40; 0,60)
2	Иммобилизационный стресс → ФР → 3 ч	5,92 (4,91; 6,32)	0,50 (0,40; 0,60)
3	Иммобилизационный стресс → ФР → 1 сутки	5,67 (5,29; 6,20)	0,50 (0,30; 0,60)
4	Иммобилизационный стресс → ФР → 8 суток	<b>5,54 (5,36; 6,11) *</b>	0,60 (0,50; 0,70)
5	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 3 ч	5,24 (4,85; 5,60)	0,40 (0,20; 0,60)
6	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 1 сутки	5,48 (5,04; 5,88)	0,40 (0,35; 0,53)
7	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 8 суток	5,26 (4,96; 5,54)	<b>0,60 (0,60; 0,70) * + x</b>
<b>Friedman ANOVA</b>		$\chi^2=8,2$ , $p=0,22407$	$\chi^2=13,71$ , $p=0,03308$

**Примечание.** \* $p<0,05$  по сравнению с интактными крысами («пассивный контроль»); + $p<0,05$  по сравнению с показателями через 3 ч; x $p<0,05$  по сравнению с показателями через 1 сутки. Жирный шрифт – статистически значимые межгрупповые различия.

Развитие стресс-аналгезии во многом объясняется стимуляцией эндогенных антиноцицептивных систем в условиях острого, умеренного по силе стресса (Imbe H. *et al.*, 2006; Jaggi A.S. *et al.*, 2011). Формирование постстрессорной аналгезии, как и гипералгезии, протекает с вовлечением нисходящих проводящих путей болевой чувствительности. По мнению ряда авторов, широко представленные в этих путях системы – опиоидная (Ferdousi M., Finn D.P., 2018) и каннабиноидная (Corcoran L. *et al.*, 2015; Woodhams S.G. *et al.*, 2017) – имеют ведущее значение в стресс-индуцированной модуляции боли у млекопитающих. Кроме того, широкий спектр гуморальных реакций при эмоциогенных нагрузках, в частности, колебания функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Belda X. *et al.*, 2015; de Kloet E.R. *et al.*, 2016; Herman J.P., 2018), может вносить вклад в изменения болевой чувствительности. В настоящее время особо выделяют иммунный компонент ноцицепции, что связано с наличием взаимосвязи между нарушениями нейроиммунного взаимодействия и развитием болевых синдромов (Zouikr I., Karshikoff B., 2017; Debros G. *et al.*, 2018; Hore Z., Denk F., 2019).

В наших исследованиях установлено, что у крыс, получавших ЛПС, ЛП РОХ и ПВ в ответ на ноцицептивную стимуляцию через 3 ч, 1 сутки и 8 суток после 24-ч иммобилизации практически не отличаются от показателей у особей с инъекцией ФР («активный контроль»; табл. 2). Только на 8-е сутки постстрессорного периода ПВ у этих животных был на 20,0%, больше, чем у интактных крыс из группы «пассивного контроля» ( $p < 0,05$ ). Следовательно, иммунная модуляция путем введения ЛПС не оказывает влияния на особенности перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции, выявленные в динамике после стрессорного воздействия.

Полученные данные дополняют результаты предыдущих экспериментов. Ранее установлено, что системное введение интактным крысам ЛПС приводит к усилению перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции в поздний период наблюдений – на 7-е сутки (Абрамова А.Ю. и др., 2014). С другой стороны, показано, что центральное введение ЛПС приводит к специфическим, зависящим от структуры мозга, изменениям разных компонентов ноцицепции (Перцов С.С. и др., 2018).

Многие эффекты ЛПС на болевую чувствительность могут быть связаны с модулирующим влиянием на реализацию взаимодействия между нервными и иммунными процессами в организме. Центральные и периферические механизмы действия ЛПС у млекопитающих рассмотрены в недавно опубликованных обзорных статьях (Корнева А.Е. и др., 2017; Абрамова А.Ю., Перцов С.С., 2014; Renner U. *et al.*, 2017). Они включают, в частности, модулирующее влияние ЛПС на нейрохимические процессы в ЦНС, серотонинергические и адренергические механизмы регуляции синаптической передачи, функциональную активность нервных и глиальных клеток мозга, а также состояние иммунокомпетентных структур (Перцов С.С. и др., 2019).

На основании представленных данных и результатов нашего исследования можно предположить, что характер влияния иммунной модуляции ЛПС на болевую чувствительность млекопитающих во многом зависит от особенностей системной организации функций в условиях «физиологической нормы» или в состоянии стресса.

### **ЦИТОКИНЫ КРОВИ У КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВВЕДЕНИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

В данном разделе представлены результаты изучения характера влияния ЛПС при введении после 24-ч иммобилизационного стресса у животных на некоторые показатели цитокинового профиля крови в динамике постстрессорного периода.

Изначально проанализированы изменения уровня цитокинов в крови крыс через 3 ч, 1 сутки и 8 суток после введения ФР на фоне острой стрессорной нагрузки по сравнению с соответствующими показателями у интактных особей («пассивный контроль», табл. 3).

**Таблица 3.** Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в крови крыс разных экспериментальных групп (пг/мл; Me, (Q1;Q3))

Группа	Экспериментальные условия	Провоспалительные цитокины				Противовоспалительные цитокины	
		ИЛ-1-β	ИЛ-6	ИФН-γ	ФНО-α	ИЛ-4	ИЛ-10
1	Интактные крысы	53,37 (37,56;65,81)	0,06 (0,06;0,07)	55,35 (54,52;56,52)	0,29 (0,23;0,38)	3,30 (2,51;9,77)	3,31 (3,28;3,67)
2	Иммобилизационный стресс → ФР → 3 ч	<b>36,44</b> <b>(18,46;42,21) *</b>	0,04 (0,02;0,09)	40,35 (35,35;49,52)	<b>0,17</b> <b>(0,15;0,28) *</b>	1,12 (0,50;5,95)	6,41 (1,73;6,80)
3	Иммобилизационный стресс → ФР → 1 сутки	41,09 (18,62;54,57)	0,06 (0,04;0,08)	<b>50,35</b> <b>(47,02;56,18) +</b>	0,26 (0,17;0,36)	3,99 (0,88;8,29)	<b>17,62</b> <b>(9,12;28,47) * +</b>
4	Иммобилизационный стресс → ФР → 8 суток	<b>80,42</b> <b>(18,46;96,15) +x</b>	0,07 (0,06;0,09)	<b>60,35</b> <b>(47,85;77,02) +</b>	0,25 (0,24;0,37)	<b>7,67</b> <b>(3,32;13,02) +</b>	5,22 (1,76;30,02)
5	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 3 ч	40,93 (9,63;52,33)	0,07 (0,03;0,08)	<b>35,35</b> <b>(30,35;44,52) *</b>	<b>0,18</b> <b>(0,13;0,23) *</b>	2,41 (0,36;4,75)	6,41 (4,46;8,72)
6	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 1 сутки	54,42 (53,45;57,94)	0,07 (0,06;0,12)	<b>45,35</b> <b>(40,35;57,85) +</b>	0,22 (0,17;0,30)	3,51 (0,50;8,38)	<b>21,88</b> <b>(5,22;26,92) *</b>
7	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 8 суток	<b>36,52</b> <b>(32,58;45,02) * °</b>	0,11 (0,05;0,13)	57,85 (50,35;65,77)	0,39 (0,27;0,46)	11,42 (5,16;15,26)	<b>11,82</b> <b>(6,00;20,14) * °</b>
<b>Friedman ANOVA</b>		$\chi^2=9,00$ $p=0,17358$	$\chi^2=3,78$ $p=0,70617$	$\chi^2=13,47$ $p=0,03602$	$\chi^2=6,69$ $p=0,34953$	$\chi^2=7,28$ $p=0,29523$	$\chi^2=12,02$ $p=0,06137$

**Примечание.** \* $p < 0,05$  по сравнению с интактными крысами («пассивный контроль»); + $p < 0,05$  по сравнению с показателями через 3 ч;  $^x p < 0,05$  по сравнению с показателями через 1 сутки; ° $p < 0,05$  по сравнению с крысами, получавшими ФР («активный контроль»). Жирный шрифт – статистически значимые межгрупповые различия.

Через 3 ч после стрессорного воздействия выявлено статистически значимое снижение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  по сравнению с аналогичными показателями у интактных особей – на 31,7 и 40,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). На 1-е и 8-е сутки постстрессорного периода уровень ФНО- $\alpha$  возрастал и практически не отличался от такового в группе «пассивного контроля». Концентрация ИЛ-1 $\beta$  к 8-м суткам наблюдений была значимо больше, чем через 3 ч и 1 сутки после стресса (в 2,2 и 1,9 раза соответственно,  $p < 0,05$ ).

Статистически значимых изменений содержания ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в крови крыс, получавших ФР после стрессорной нагрузки, не выявлено. Их уровень несколько снижался через 3 ч после воздействия, но затем возрастал (1-е сутки) и превышал соответствующие значения у интактных особей к 8-м суткам наблюдений. При этом концентрация ИФН- $\gamma$  на 1-е и 8-е сутки исследования была достоверно выше таковой через 3 ч постстрессорного периода (на 24,8 и 49,6% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Оценка характера изменений содержания противовоспалительных цитокинов в крови животных после 24-ч иммобилизации и введения ФР показала следующее. Уровень ИЛ-4 уменьшался через 3 ч после стрессорной нагрузки, но затем возрастал и был больше такового у интактных особей к окончанию наблюдений – 8-е сутки (статистически незначимо). Концентрация ИЛ-10 несколько увеличивалась через 3 ч, но выражено возрастала в 1-е сутки постстрессорного периода, превышая таковую на предыдущей стадии наблюдений (в 2,7 раза,  $p < 0,05$ ), а также значение в группе «пассивного контроля» (в 5,3 раза,  $p < 0,05$ ). Содержание ИЛ-10 снижалось к 8-м суткам после стресса и достоверно не отличалось от значения у интактных особей.

В дальнейшем было изучено влияние иммунной модуляции путем введения ЛПС на концентрацию цитокинов в сыворотке крови крыс на разных стадиях после острой стрессорной нагрузки (табл. 3).

При сравнении с группой «пассивного контроля» установлено, что в самые ранние сроки после введения ЛПС на фоне эмоциогенного воздействия – через 3 ч – наблюдается значимое уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  (на 36,1 и 37,9% соответственно,  $p < 0,05$ ), а также тенденция к снижению уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови (на 23,3%). К 8-м суткам постстрессорного периода содержание ИФН- $\gamma$  не отличалось, а ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 – незначительно превышало таковое у интактных крыс. На данной стадии исследования уровень ИЛ-1 $\beta$  в крови животных с введением ЛПС был достоверно меньше соответствующего показателя не только у интактных особей (на 31,6%,  $p < 0,05$ ), но и у крыс из группы ФР («активный контроль»; на 54,6%,  $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий содержания других провоспалительных цитокинов в крови животных, получавших ЛПС и ФР, на разных стадиях после 24-ч иммобилизации не обнаружено.



У крыс, получавших инъекцию ЛПС после 24-ч иммобилизации, достоверных изменений содержания противовоспалительного ИЛ-4 не выявлено. Уровень этого цитокина несколько снижался через 3 ч после воздействия, но затем возрастал и к окончанию наблюдений – 8-е сутки – превышал таковой у интактных особей.

Концентрация ИЛ-10 возрастала начиная с 3-го часа после стрессорной нагрузки с последующим введением ЛПС, достигая максимума к 1-м суткам наблюдений (в 6,6 раза больше по сравнению с интактными особями,  $p < 0,05$ ). На поздней стадии постстрессорного периода – 8-е сутки – содержание этого цитокина несколько снижалась, но оставалось в 3,6 раза больше такового в группе «пассивного контроля» ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-10 у особей, получавших ЛПС, через 3 ч и 1 сутки после стресса практически не отличался, но к 8-м суткам – значительно превышал данное значение у животных с введением ФР («активный контроль»; на 126,6%,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, уровень провоспалительных цитокинов в крови крыс, особенно ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , уменьшается в самые ранние сроки после острой стрессорной нагрузки с последующей инъекцией ФР (через 3 ч) – по сравнению с таковым у интактных особей из группы «пассивного контроля». Затем, однако, концентрация этих цитокинов возрастает и к окончанию наблюдений – на 8-е сутки – практически не отличается от контроля. В динамике наблюдений после 24-ч иммобилизации наблюдается увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, статистически значимо – ИЛ-10 на 1-е сутки исследований.

Представленный факт изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в крови крыс при 24-ч иммобилизационном стрессе дополняет имеющиеся сведения о смещении цитокинового баланса тканей млекопитающих под влиянием экстремальных факторов. Имеются доказательства того, что стрессорные нагрузки могут вызывать сложные и даже разнонаправленные колебания концентрации этих иммуноактивных веществ в тканях (Перцов С.С. и др., 2015; Токарев А.Р., 2019; Tian R. *et al.*, 2014; Deak T. *et al.*, 2015; Johnson J.D. *et al.*, 2019). Степень и направленность этих изменений могут различаться и зависят от временной стадии постстрессорного периода (Marsland A.L. *et al.*, 2017). Обнаружена специфика стресс-индуцированных изменений уровня цитокинов у особей с разными типами поведенческой активности (Калиниченко Л.С. и др., 2013; Перцов С.С. и др., 2015, 2018; Pawlak C.R. *et al.*, 2005). Важно, что в нашей работе смещение цитокинового баланса в крови крыс выявлено как при изолированном влиянии эмоциогенного фактора – 24-ч иммобилизации, так и в условиях комбинированного действия стресса и антигена (ЛПС).

В наших исследованиях впервые установлено, что иммунная модуляция путем введения ЛПС после острой стрессорной нагрузки практически не влияет на стресс-индуцированные изменения указанных выше показателей цитокинового профиля

крови. Исключением являются эффекты данного иммуномодулятора, обнаруженные на поздней стадии исследования – к 8-м суткам постстрессорного периода. В этих условиях после инъекции ЛПС содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  было меньше, а противовоспалительного ИЛ-10 – больше соответствующих значений у животных из групп сравнения.

Результаты нашего исследования не только согласуются, но и дополняют опубликованные ранее данные по изучаемой проблеме. В частности, установлено, что антигенное воздействие посредством системного введения ЛПС приводит преимущественно к повышению концентрации ИЛ-10 в тканях ЦНС (Абрамова А.Ю., Перцов С.С., 2014). Известно, что одна из основных функций этого цитокина у млекопитающих – супрессивное действие на клетки как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, развивающегося при повреждении тканей факторами различного генеза (Ouyang W., O'Garra A., 2019). Сказанное указывает на наличие взаимосвязи между выявленным нами ростом содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижением уровня провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , находящихся в реципрокных антагонистических взаимоотношениях. Возможно, наблюдающееся при воздействии ЛПС изменение соотношения цитокинов крови на 8-е сутки после 24-ч иммобилизации вносит вклад в обнаруженное нами предупреждение типичной для стресса реакции – гипертрофии надпочечников и инволюции тимуса – в поздний постстрессорный период на фоне иммунной модуляции.

#### **ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА У КРЫС ПОСЛЕ ОСТРОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВВЕДЕНИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

В данном разделе представлены результаты изучения характера влияния ЛПС при введении после 24-ч иммобилизационного стресса у животных на показатели интенсивности обменных процессов в динамике постстрессорного периода (табл. 4).

У крыс, получавших инъекцию ФР по окончании стрессорной нагрузки, через 3 ч постстрессорного периода достоверных отличий метаболических параметров от таковых у интактных особей («пассивный контроль») не обнаружено. Однако на 1-е сутки исследования у этих животных выявлено статистически значимое увеличение объемов потребления кислорода (на 14,4%,  $p < 0,05$ ) и выделения углекислого газа (на 10,6%,  $p < 0,05$ ), а также уровня теплообмена (на 14,2%,  $p < 0,05$ ). На 8-е сутки после экспериментального стресса объем потребления кислорода и интенсивность тепловыделения несколько снижались по сравнению с показателями на предыдущей стадии наблюдений, но оставались достоверно больше значений у интактных особей (на 9,8 и 11,8% соответственно,  $p < 0,05$ ). Выделение углекислого газа в этот период также превышало уровень в группе «пассивного контроля» (на 13,3%,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 4.** Расчётные показатели объема потребляемого кислорода ( $VO_2$ , мл/ч/кг), выдыхаемого углекислого газа ( $VCO_2$ , мл/ч/кг) и выделения тепла в единицу времени ( $H$ , ккал/ч/кг) с учётом массы тела крысы ( $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ))

Группа	Экспериментальные условия	$VO_2$	$VCO_2$	$H$
1	Интактные крысы	1613,00 (1320,50; 1836,50)	1683,50 (1346,00; 1916,50)	8,20 (6,64; 9,40)
2	Иммобилизационный стресс → ФР → 3 ч	1820,00 (1330,00; 2008,50)	1653,00 (1276,00; 2017,50)	9,06 (6,69; 9,91)
3	Иммобилизационный стресс → ФР → 1 сутки	<b>1845,50 (1516,50; 2113,50) *</b>	<b>1862,50 (1555,50; 2188,50) *</b>	<b>9,37 (7,69; 10,70) *</b>
4	Иммобилизационный стресс → ФР → 8 суток	<b>1772,00 (1440,50; 1995,50) *</b>	<b>1907,00 (1624,00; 2186,00) * ++</b>	<b>9,17 (7,50; 10,29) *</b>
5	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 3 ч	1689,00 (1361,00; 1989,00)	1622,00 (1273,00; 1908,50)	8,43 (6,81; 9,90)
6	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 1 сутки	<b>2054,00 (1787,50; 2460,00) *** + °</b>	<b>1979,50 (1762,50; 2486,50) *** +</b>	<b>10,39 (9,00; 12,41) ***</b>
7	Иммобилизационный стресс → ЛПС → 8 суток	<b>1563,00 (1289,50; 1897,00) ° x</b>	<b>1654,00 (1412,50; 2101,50) ° xx</b>	<b>7,95 (6,69; 9,79) °</b>
<b>Friedman ANOVA</b>		$\chi^2=116,88$ $p=0,00$	$\chi^2=140,02$ $p=0,00$	$\chi^2=119,54$ $p=0,00$

**Примечание.** \* $p<0,05$  и \*\*\* $p<0,001$  по сравнению с интактными крысами («пассивный контроль»); + $p<0,05$  и ++ $p<0,01$  по сравнению с показателями через 3 ч; <sup>x</sup> $p<0,05$  и <sup>xx</sup> $p<0,01$  по сравнению с показателями через 1 сутки; ° $p<0,05$  по сравнению с крысами, получавшими ФР («активный контроль»). Жирный шрифт – статистически значимые межгрупповые различия.

Таким образом, у крыс с введением ФР изученные параметры метаболизма выражено возрастают через 1 сутки после 24-ч иммобилизационного стресса. Выявленные колебания иллюстрируют интенсификацию обменных процессов у крыс в относительные ранние сроки после отрицательного эмоциогенного воздействия. Данные изменения сохранялись даже в отдаленный период после острой стрессорной нагрузки – на 8-е сутки наблюдений.

Обнаруженное нами усиление метаболических процессов не только на ранних, но и на поздних стадиях после продолжительного стрессорного воздействия может быть связано с формированием «застойных» эмоциональных возбуждений мозга. При этом происходит активация структур гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Frodl T., O'Keane V., 2013), повышенное выделение глюкокортикоидных

гормонов из коры надпочечников в кровь (Herman J.P. *et al.*, 2012), увеличение секреции адреналина с сопутствующей стимуляцией симпатoadреналовых механизмов (Lederbogen F., Ströhle A., 2012), а также множество других гуморально-гормональных реакций (Судаков К.В., 2012; Перцов С.С. и др., 2014).

Полученные данные дополняют результаты исследований на других моделях стресса. В частности, С.С. Перцовым с соавт. (2018) установлено, что наиболее значимые колебания метаболических показателей у крыс – увеличение объема потребляемого кислорода и уровня тепловыделения – наблюдаются ко 2-му и особенно к 3-му сеансу ежедневного 2-ч электромагнитного излучения сверхвысоких частот (900 МГц). В другой работе показано, что выраженные изменения поведения и теплопродукции у животных, сопровождающиеся нарушением циркадных ритмов указанных параметров, обнаруживаются в течение первых 2-х суток после 12-ч иммобилизации (Перцов С.С. и др., 2014). Это иллюстрирует высокую «устойчивость» стресс-индуцированных метаболических расстройств. Кроме того, в экспериментальных и клинических наблюдениях выявлено повышение температуры тела при отрицательных эмоциогенных воздействиях (Nakamura K., 2015; Ока Т., 2015), что может быть связано с усилением метаболизма в этих условиях.

В наших исследованиях обнаружено, что изученные параметры метаболизма у крыс через 3 ч после введения ЛПС по окончании 24-ч иммобилизационного стресса практически не отличаются от таковых у интактных особей (табл. 4). Статистически значимые изменения по сравнению с «пассивным контролем» обнаружены только в 1-е сутки постстрессорного периода: увеличение объемов потребляемого животными кислорода (на 27,3%,  $p < 0,001$ ), выдыхаемого углекислого газа (на 17,6%,  $p < 0,001$ ) и интенсивности тепловыделения (на 26,7%,  $p < 0,001$ ). Однако на 8-е сутки наблюдений показатели напряженности обменных процессов у крыс уменьшались и не отличались от значений у интактных особей. В этот период животные, получавшие ЛПС, имели меньшие показатели потребления кислорода и выделения углекислого газа (на 11,8 и 13,3% соответственно,  $p < 0,05$ ), более низкий уровень тепловыделения (на 13,3%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с крысами с введением ФР («активный контроль»).

Таким образом, иммунная модуляция ЛПС не оказывает влияния на вызванную стрессом активацию обменных процессов на ранних стадиях наблюдений (1-е сутки), но предупреждает стойкое повышение интенсивности метаболизма в отдаленный постстрессорный период (8-е сутки). Можно предположить, что этот эффект ЛПС, обладающего иммуноактивными свойствами, связан с его модулирующим действием на нейроэндокринные механизмы регуляции гомеостаза у млекопитающих, в частности, при стрессорных нагрузках.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ ОСТРОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ У КРЫС РАЗНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП

В данном разделе рассмотрены результаты анализа корреляционных связей между массой органов-маркеров стресса, ноцицептивными порогами, уровнем цитокинов в крови и показателями метаболизма у крыс в разные периоды после введения ЛПС или ФР («активный контроль») на фоне 24-ч иммобилизационного стресса. Интактные животные, не подвергнутые стрессорному воздействию, служили «пассивным контролем». Схематическое изображение корреляционных взаимосвязей между физиологическими параметрами у особей разных экспериментальных групп представлено на рисунке 1. Проанализированы положительные и отрицательные корреляции при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

У интактных крыс выявлены 2 значимые корреляции: положительные – между показателями разных компонентов ноцицепции (ЛП РОХ ↔ ПВ), отрицательные – между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 ↔ ФНО- $\alpha$ ). Следовательно, состояние «физиологической нормы» у животных характеризуется наличием лишь единичных корреляционных зависимостей между изученными параметрами.

Крысы с введением ФР после острой стрессорной нагрузки демонстрировали наличие статистически значимых корреляционных связей между физиологическими параметрами во все периоды исследования. На самых ранних стадиях после эмоциогенного воздействия (через 3 ч) выявлены отрицательные корреляции между уровнем в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-6 ↔ ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$  ↔ ИЛ-10. Данный факт заслуживает внимания в связи с известным свойством противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10) подавлять выработку провоспалительных факторов (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; de Oliveira С.М. *et al.*, 2011). Представляется закономерным, что чем выше была концентрация противовоспалительных агентов, тем меньше – провоспалительных, и наоборот.

На более поздней стадии постстрессорного периода – 1-е сутки – у крыс, получавших ФР, выявлено не только повышение числа, но и изменение качества корреляционных зависимостей. Это проявлялось в появлении множественных связей между физиологическими и иммунными параметрами. Обнаружены корреляции массы тимуса и ПВ с содержанием цитокинов в крови, а также взаимозависимости между уровнем провоспалительного ФНО- $\alpha$  и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10.

Обсуждая полученные данные, нужно отметить, что наличие отрицательной корреляции между массой тимуса и уровнем ИЛ-6 косвенно подтверждает сведения о способности указанного цитокина повышать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (de Oliveira С.М. *et al.*, 2011). Это может способствовать инволюции тимуса, ткани которого имеют плотную симпатическую иннервацию и

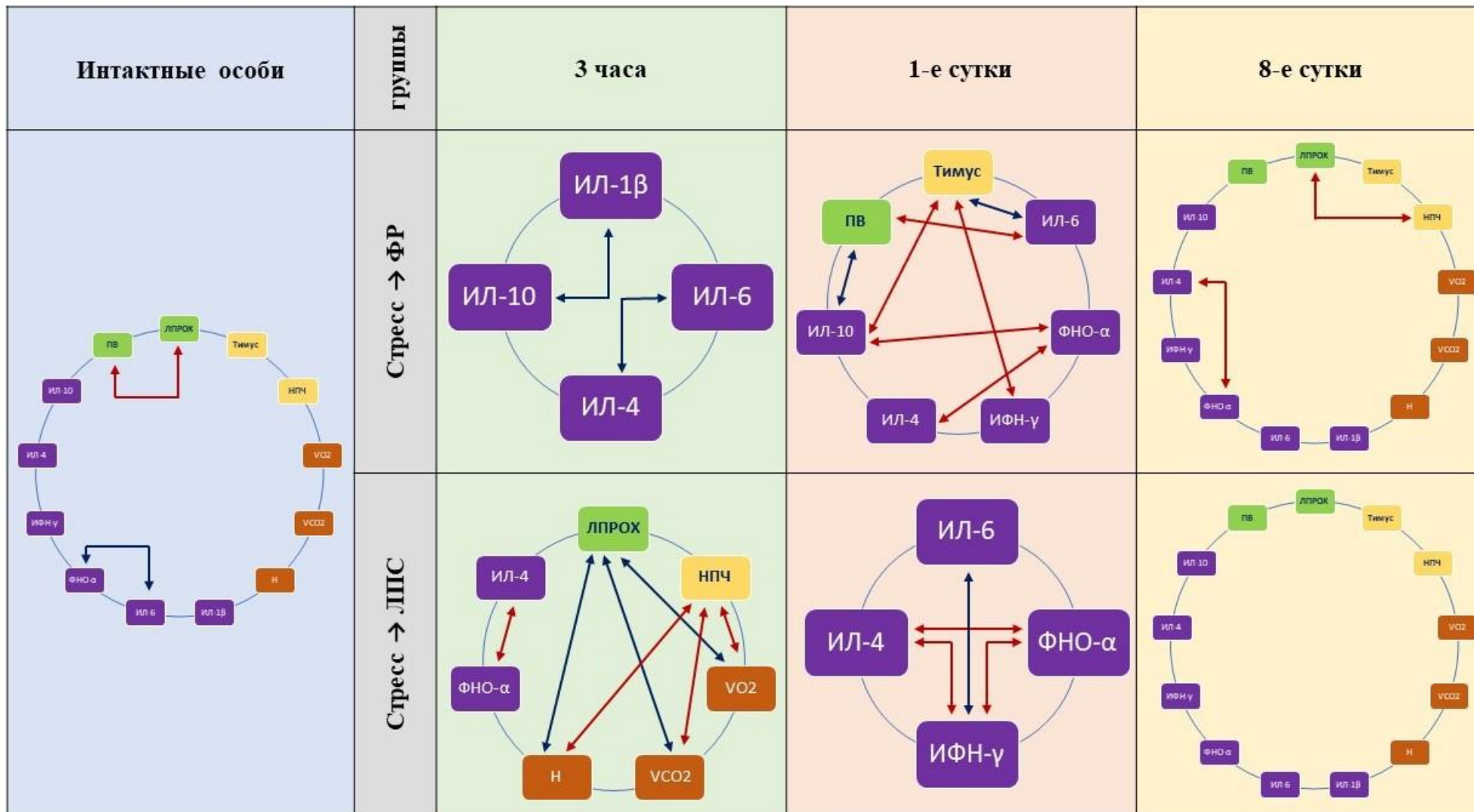
высокочувствительны к глюкокортикоидам (Морозов Б.Б., 2001).

Оказалось неожиданным, что через 1 сутки после воздействия и введения ФР показатель эмоционального компонента ноцицепции крыс (ПВ) связан обратной зависимостью с содержанием противовоспалительного ИЛ-10, но положительной – с концентрацией провоспалительного ИЛ-6. Ранее показано, что ИЛ-10 ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, оказывает непосредственное влияние на ноцицептивные нейроны (Baral P. *et al.*, 2019). Кроме того, ИЛ-6 способен напрямую активировать ноцицепторы (Cook A.D. *et al.*, 2018), что может вносить вклад в усиление перцепции боли. Можно было ожидать, что чем больше содержание ИЛ-10, и чем ниже уровень ИЛ-6, тем меньше должна быть болевая чувствительность.

Обнаружено, что на самой поздней стадии постстрессорного периода (8-е сутки) у крыс, получавших ФР, число статистически значимых взаимосвязей между изученными параметрами уменьшается. Отмечены положительные корреляции между следующими показателями: относительной массой надпочечников и ЛП РОХ в ответ на светотермальное раздражение; содержанием провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и противовоспалительного ИЛ-4.

Следовательно, стадия появления значимой прямой взаимозависимости между массой надпочечников и показателем перцептуального компонента ноцицепции крыс совпадает с периодом развития выраженных, сочетанных изменений этих параметров после 24-ч иммобилизационного стресса. Можно предположить, что животные с более выраженной гипертрофией надпочечников (одним из типичных проявлений стресс-реакции) характеризуются ослаблением перцептуального компонента болевой чувствительности. Возможно, это связано с тем, что усиление секреции стрессорных гормонов при отрицательной эмоциогенной нагрузке сопровождается интенсивным выбросом опиоидных пептидов, находящихся, в частности, в мозговом и корковом слое надпочечников (Морозов Б.Б., 2001).

Существенно, что отрицательные корреляции между уровнем цитокинов в крови крыс, обнаруженные нами через 3 ч после стрессорной нагрузки, сменяются на положительные в более поздний постстрессорный период (1-е и 8-е сутки). Это иллюстрирует изменения регуляции функциональной активности иммунной системы и характера реципрокных взаимоотношений между про- и противовоспалительными цитокинами на различных стадиях после отрицательного эмоциогенного воздействия. Кроме того, следует подчеркнуть, что корреляционные взаимосвязи массы тимуса (одного из органов, играющих ключевую роль в формировании иммунных реакций), а также ПВ (показателя эмоционального компонента ноцицепции) с концентрацией цитокинов в крови проявляются только на 1-е сутки после 24-ч иммобилизации.



**Рисунок 1.** Корреляционные связи относительной массы органов-маркеров стресса (тимуса и надпочечников [НПЧ]), ноцицептивных порогов (ПВ, ЛПРОХ), концентрации цитокинов в крови (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-10) и параметров метаболизма (VO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>, H) у интактных особей («пассивный контроль»), а также через 3 ч, 1 сутки и 8 суток после введения ФР («активный контроль») или ЛПС на фоне 24-ч иммобилизационного стресса. Красные стрелки – положительные корреляции при  $p < 0,05$ ; синие стрелки – отрицательные корреляции при  $p < 0,05$ .

В ходе анализа корреляционных связей между физиологическими показателями у животных, получавших инъекцию ЛПС после однократной длительной стрессорной нагрузки, получены следующие результаты. Корреляции параметров метаболизма с изученными физиологическими показателями выявлены только на самых ранних стадиях исследования (через 3 ч). Объемы потребляемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровень тепловыделения коррелировали положительно с относительной массой надпочечников животных, но отрицательно – с показателем перцептуального компонента ноцицепции (ЛП РОХ). В этот период обнаружена прямая корреляция между уровнем провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови.

Наличие прямых взаимосвязей между массой надпочечников и показателями интенсивности метаболизма у крыс косвенно подтверждает тот факт, что одними из адаптивных эффектов стресс-ответа являются мобилизация энергетических ресурсов организма, а также усиление кровообращения и дыхания (Морозов Б.Б., 2001). Гормоны мозгового слоя надпочечников – катехоламины – вызывают экстренную мобилизацию внутренних резервов организма. При этом наблюдается увеличение концентрации глюкозы в крови, повышение работоспособности скелетных мышц, рост частоты сердечных сокращений и другие реакции. В дополнение к улучшению энергетического обеспечения, катехоламины расширяют просвет воздухоносных путей, увеличивают частоту и глубину дыхания (Дегтярев В.П., Перцов С.С., 2018).

Важным фактом представляется наличие отрицательных корреляций между показателями метаболизма и ЛП РОХ животных через 3 ч после введения ЛПС на фоне острой стрессорной нагрузки. По-видимому, усиление интенсивности обменных процессов на ранних стадиях после эмоциогенного воздействия вносит вклад в повышение болевой чувствительности, что, как известно, позволяет организму избежать негативных эффектов воздействия потенциально вредоносных факторов.

В 1-е сутки постстрессорного периода на фоне антигенного воздействия ЛПС корреляционные связи, преимущественно положительные, выявлены только между концентрацией цитокинов в крови крыс. Важно, что уровень провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  положительно коррелировал с содержанием ИФН- $\gamma$ . Данный факт, возможно, связан с тем, что ФНО- $\alpha$  способен повышать цитотоксическую активность НК-клеток и, тем самым, значительно усиливать продукцию ими ИФН- $\gamma$  (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Следовательно, в отличие от особей с введением ФР, животные, получавшие ЛПС, характеризуются появлением большого числа корреляций между изученными параметрами уже на наиболее ранней стадии после острой стрессорной нагрузки – через 3 ч. В указанный период, а также через 1 сутки после 24-ч иммобилизации эти



крысы демонстрируют наличие ряда новых взаимосвязей между физиологическими и иммунными показателями, которые отсутствуют у животных из групп сравнения.

Представленные данные указывают на то, что антигенное воздействие посредством введения ЛПС приводит к возникновению и упрочению взаимосвязей между иммунными и физиологическими показателями на самых ранних стадиях постстрессорного периода. Возможно, используемый подход к иммуномодуляции способствует наиболее быстрому сопряжению процессов, лежащих в основе слаженного взаимодействия иммунной и нервной систем у млекопитающих при стрессорных нагрузках. Это, по-видимому, вносит вклад в реализацию адаптивных реакций организма при экстремальных внешних воздействиях.

Действительно, целостность организма, нормальное функционирование его органов и систем определяется взаимоотношениями нервных, эндокринных и иммунных механизмов. Многие вопросы об особенностях нейроиммуноэндокринных взаимодействий у млекопитающих в разных условиях жизнедеятельности обобщены в работах С.В. Магаевой и С.Г. Морозова (2005), Г.Н. Крыжановского с соавт. (2010), Е.А. Корневой с соавт. (2017), других российских и зарубежных исследователей. Нарушения таких взаимодействий под влиянием экстремальных факторов внешней среды, в том числе, при стрессорных нагрузках, неизбежно приводят к развитию дизрегуляторной патологии (Крыжановский Г.Н., 2002).

В наших экспериментах обнаружено, что на фоне иммунной модуляции ЛПС корреляции между анализируемыми физиологическими и иммунными показателями в отдаленный постстрессорный период – 8-е сутки – отсутствуют. Наличие таких связей могло бы указывать на высокую интенсивность в организме адапционных процессов, протекающих даже через значительный промежуток времени после окончания действия стрессогенного фактора. Возможно, антигенное воздействие ЛПС предупреждает стойкое, чрезмерное напряжение физиологических функций на поздних стадиях после стрессовых нагрузок.

Данное предположение находит подтверждение в результатах проведенного нами исследования. Установлено, что иммунная модуляция путем внутрибрюшинной инъекции ЛПС предупреждает формирование ряда отрицательных последствий острой стрессорной нагрузки у крыс на поздних стадиях постстрессорного периода. Стресс-индуцированные изменения состояния органов-маркеров стресса, а также интенсификация метаболических процессов на 8-е сутки после 24-ч иммобилизации не выявлены в условиях введения ЛПС. Обнаруженный эффект ЛПС может быть связан со специфическими изменениями иммунных показателей, в частности, соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в крови.

## ВЫВОДЫ

1. Острая стрессорная нагрузка у крыс на модели 24-ч иммобилизации сопровождается инволюцией тимуса через 3 ч, 1 сутки и 8 суток постстрессорного периода, а также гипертрофией надпочечников на самой поздней стадии наблюдений. Указанные стресс-индуцированные изменения массы органов-маркеров стресса на 8-е сутки исследований не выявлены у животных, получавших внутрибрюшинную инъекцию ЛПС.

2. Острая стрессорная нагрузка у крыс на модели 24-ч иммобилизации приводит в целом к подавлению перцепции боли, наиболее значимому в поздний постстрессорный период (8-е сутки), но не изменяет эмоциональный компонент ноцицептивной чувствительности. Введение ЛПС не оказывает влияния на особенности изученных компонентов ноцицепции, выявленные в динамике после стрессорного воздействия.

3. Острая стрессорная нагрузка у крыс на модели 24-ч иммобилизации приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в крови через 3 ч после воздействия, а также к росту содержания противовоспалительного ИЛ-10 в 1-е сутки наблюдений. В поздний постстрессорный период на фоне иммунной модуляции ЛПС (8-е сутки) выявлено, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  меньше, а противовоспалительного ИЛ-10 – больше, чем у особой групп сравнения.

4. Объемы потребления кислорода, выделения углекислого газа и интенсивность теплопродукции у крыс выражено возрастают через 1 сутки после острой стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации и остаются повышенными до 8-х суток исследования. Иммунная модуляция ЛПС не влияет на стресс-индуцированную активацию обменных процессов на ранних стадиях после воздействия, но предупреждает стойкое повышение интенсивности метаболизма в поздний постстрессорный период.

5. В самые ранние сроки после 24-ч иммобилизации – через 3 ч – у крыс имеются единичные отрицательные корреляции между уровнем цитокинов крови. На 1-е сутки выявлено наибольшее число корреляционных зависимостей, характер которых отличается: наблюдаются множественные взаимосвязи физиологических и иммунных параметров; знак корреляций между иммунологическими показателями изменяется на противоположный. В отдаленный постстрессорный период – 8-е сутки – подобные корреляции сохраняются, но их число значительно уменьшается.

6. Иммунная модуляция ЛПС приводит к появлению наибольшего числа взаимосвязей между физиологическими и иммунологическими показателями у крыс на самых ранних стадиях после 24-ч иммобилизации – через 3 ч. Корреляции между

уровнем ряда про- и противовоспалительных цитокинов в крови обнаружены и на 1-е сутки постстрессорного периода. К окончанию наблюдений – 8-е сутки – корреляционные зависимости между изученными параметрами не выявлены.

7. Иммунная модуляция путем внутрибрюшинной инъекции ЛПС предупреждает формирование ряда отрицательных последствий острой стрессорной нагрузки у крыс на поздних стадиях постстрессорного периода. Изменения состояния органов-маркеров стресса, а также интенсификация метаболических процессов на 8-е сутки после 24-ч иммобилизации не выявлены в условиях введения ЛПС. Данный эффект ЛПС сопровождается специфическими изменениями показателей иммунной системы, в частности, соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в крови.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### ***Статьи в журналах, рецензируемых ВАК***

1. **Алексеева И.В.** Содержание цитокинов в крови и структурах головного мозга у крыс при введении липополисахарида / Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю., Никенина Е.В., Калиниченко Л.С., Дудник Е.Н., Алексеева И.В. // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2013. – Том 155, № 4 – С. 405-409.
2. **Алексеева И.В.** Динамика концентрации цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками после острой стрессорной нагрузки / Перцов С.С., Калиниченко Л.С., Коплик Е.В., Алексеева И.В., Кирбаева Н.В., Шаранова Н.Э., Васильев А.В. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2015. – Том 101, № 9 – С. 1032-1041.
3. **Алексеева И.В.** Влияние липополисахарида на ноцицептивную чувствительность крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки / Перцов С.С., Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Никенина Е.В., Чехлов В.В. // Российский журнал боли. – 2019. – Том 17, № 3 – С. 11-17.
4. **Алексеева И.В.** Содержание цитокинов в крови у крыс при антигенном воздействии после однократной длительной стрессорной нагрузки / Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Алексеева И.В., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Чехлов В.В., Чухнина М.Е. // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2019. – Том 168, №12 – С. 668-673.

#### ***Статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science***

5. **Alekseeva I.V.** Dynamics of locomotor activity and heat production in rats after acute stress / Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Koplík E.V., Sharanova N.E., Kirbaeva N.V., Gapparov M.M.G. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 157, № 1 – P. 10-14.
6. **Alekseeva I.V.** State of stress-marker organs in rats after a single exposure to long-

term stress and treatment with lipopolysaccharide / Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Kozlov A.Yu., Koplík E.V., Pertsov A.S., Lyadov D.A., Nikenina E.V., Pertsov S.S. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2019. – Vol. 167, № 5 – P. 624-627.

*Материалы в журналах и сборниках конференций*

7. **Алексеева И.В.** Динамика изменений метаболических показателей у крыс после острой стрессорной нагрузки / Алексеева И.В., Калининченко Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. // Сборник трудов XXII Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Волгоград, Россия; 16-20 сентября 2013 г. – Волгоград. – 2013. – С. 16-20.

8. **Алексеева И.В.** Показатели метаболизма у крыс в динамике после иммунной стимуляции на фоне однократного длительного стрессорного воздействия / Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Перцов А.С., Никенина Е.В., Перцов С.С. // Материалы Пятой международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций». Халкидики, Греция; 25-31 мая 2019 г. – Халкидики. – 2019. – С. 19-22.

9. **Алексеева И.В.** Ноцицептивная чувствительность и состояние органов-маркеров стресса у крыс после длительной иммобилизационной нагрузки в условиях введения липополисахарида / Никенина Е.В., Абрамова А.Ю., Алексеева И.В., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Перцов С.С. // Материалы Пятой международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций». Халкидики, Греция; 25-31 мая 2019 г. – Халкидики. – 2019. – С. 153-155.

10. **Алексеева И.В.** Показатели метаболизма у крыс в динамике после острого стрессорного воздействия в условиях введения липополисахарида / Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Перцов А.С., Никенина Е.В., Перцов С.С. // Материалы XV Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Россия; 30 мая – 10 июня 2019 г. – Судак. – 2019. – С. 58.

11. **Алексеева И.В.** Ноцицептивная чувствительность у крыс в динамике после острого стрессорного воздействия в условиях введения липополисахарида / Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Никенина Е.В., Перцов С.С. // Материалы XXV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию». Казань, Россия; 23-25 мая 2019 г. – Казань. – 2019. – С. 4-5.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИЛ-\*(*цифровой или буквенный символ*) – интерлейкин-\*(*цифровой или буквенный символ*)
- ИФН- $\gamma$  – интерферон-гамма
- ЛП РОХ – латентный период реакции отведения хвоста
- ЛПС – липополисахарид
- мА – миллиампер
- ПВ – порог вокализации
- сек – секунды
- ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа
- ЦНС – центральная нервная система
- $V_{CO_2}$  – объем выдыхаемого углекислого газа
- $V_{O_2}$  – объем потребляемого кислорода
- Н – интенсивность тепловыделения