

На правах рукописи



ЧЕХЛОВ ВИКТОР ВИКТОРОВИЧ

**ДИНАМИКА НОЦИЦЕПТИВНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ
ОДНОКРАТНЫХ И ПОВТОРНЫХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ**

03.03.01 – Физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских 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 медицинских наук, главный научный
сотрудник лаборатории общей и перинатальной
нейроиммунопатологии ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт общей патологии и
патофизиологии»

Давыдова Татьяна Викторовна

доктор биологических наук, профессор, заведующий
отделом биологических испытаний ФГБУН «Институт
биоорганической химии им. академиков М.М.
Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН

Мурашев Аркадий Николаевич

Ведущая организация: ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова»
РАН

Защита диссертации состоится « 07 » апреля 2020 года в 11⁰⁰ 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 « » февраля 2020 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук



Абрамова А.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Социальные и психологические нагрузки, характерные для нашего общества, сопровождаются формированием отрицательных эмоций у людей. Эмоциогенные воздействия часто приводят к самым разнообразным патологическим последствиям (Юматов Е.А., 1980; Seo J.S. *et al.*, 2017; Mathur S. *et al.*, 2018; Stefanaki C. *et al.*, 2018; Joung J.Y. *et al.*, 2019). Таким образом, стресс является разветвленной системной реакцией организма (К.В. Судаков, 2012).

Стрессогенные факторы могут вызывать различные, даже противоположные изменения болевой чувствительности у млекопитающих (Nijis J. *et al.*, 2017). Большинство ученых указывают на анальгетические эффекты кратковременного острого стресса, но гипералгетическое действие повторного или хронического стресса (Козлов А.Ю. и др., 2015; Чехлов В.В. и др., 2015). Непродолжительные, умеренные по силе эмоциогенные воздействия приводят к выраженной активации эндогенных антиноцицептивных систем разной нейрохимической природы (Maier S.F. *et al.*, 1984; Roggo S.A., Carli G., 1988), что может вносить вклад в уменьшение болевой чувствительности при стрессе. Кроме феномена стресс-аналгезии, существует также явление постстрессорной гипералгезии (Imbe H. *et al.*, 2006), которое наиболее часто является следствием хронических стрессорных нагрузок. Периферическая и центральная сенситизация, модуляция активности эндогенных антиноцицептивных систем, изменение функциональных параметров клеток ЦНС при интенсивных и длительных эмоциогенных нагрузках определяют развитие гипералгезии и аллодинии (da Silva Torres I.L. *et al.*, 2003; Kim S.H. *et al.*, 2013). Постстрессорные изменения болевой чувствительности во многом обусловлены колебаниями функциональной активности эндогенной опиоидной системы (Ferdousi M., Finn D.P., 2018).

Еще в ранних работах, направленных на изучение механизмов и последствий эмоционального стресса, была обнаружена специфика физиологических реакций млекопитающих на стрессорные нагрузки (Судаков К.В., Юматов Е.А., 1978; Судаков С.К., 1980). Для прогнозирования чувствительности животных к стрессу широко применяется тест «открытое поле» (Hall C.S., 1934). Доказано, что крысы с активным типом поведения в открытом поле более устойчивы к стрессогенным факторам, чем пассивные особи (Коплик Е.В. и др., 1995, 1997; Судаков К.В., 1998; Коплик Е.В., 2002; Судаков К.В. и др., 2004). Исследования на разных моделях стресса показали, что пассивные и активные животные отличаются, в частности, по выраженности изменений состояния органов-маркеров (Калиниченко Л.С., 2012; Перцов С.С. и др., 2015), степени нарушений транспортной функции крови (Перцов С.С. и др., 2017) и мозгового кровотока (Ганнушкина И.В. и др., 2004; Конова И.Л. и др., 2007).

Развитие стресс-индуцированной патологии во многом связано с нарушением нейроиммунных взаимодействий. Одной из наиболее серьезных дисфункций, возникающих при стрессорных нагрузках, является изменение иммунного статуса организма (Магаева С.В., Морозов С.Г., 2005; Корнева Е.А. и др., 2017; Elwenspoek M.M.C. *et al.*, 2017; Sharif K. *et al.*, 2018; Nessaibia I. *et al.*, 2019). Острые и хронические стрессовые воздействия могут оказывать разный, даже противоположный эффект – стимулирующий или тормозящий – на иммунные реакции. Следовательно, изучение иммунных механизмов, опосредующих формирование негативных последствий экстремальных внешних нагрузок, нужно проводить с учетом специфики и временной стадии стресс-ответа организма.

В плане исследования нейроиммунных механизмов стресса особое внимание привлекают цитокины, участвующие в регуляции нормальных физиологических функций и формировании защитных реакций организма при нарушении целостности тканей или воздействии чужеродных факторов (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008). Выявлено, что направленность стресс-индуцированных колебаний уровня этих иммуноактивных веществ у млекопитающих во многом зависит от вида стрессорного воздействия (Hodes G.E. *et al.*, 2014; Deak T. *et al.*, 2015). Экспериментальные исследования показали, что отклонения концентрации цитокинов от нормы выявляются не только в первые часы постстрессорного периода при остром стрессе, но сохраняются на протяжении длительного времени после хронической стрессорной нагрузки (Johnson J.D. *et al.*, 2019). Существенно, что выраженность изменений содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови отличается на разных временных стадиях после окончания стрессорного воздействия (Marsland A.L. *et al.*, 2017). Работы, проведенные в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, выявили специфику вовлечения цитокинов в системную регуляцию физиологических функций у животных с разными показателями поведения в тесте «открытое поле» (Калиниченко Л.С. и др., 2013; Перцов С.С. и др., 2015; Кирбаева Н.В. и др., 2018).

В недавних исследованиях получены новые данные о связи между изменением характера нейроиммунных взаимодействий с вовлечением иммуноактивных веществ и развитием патологической боли. Роль цитокинов в патогенезе болевых синдромов показана при многих состояниях, в том числе, при воспалениях разного генеза (Cook A.D. *et al.*, 2018), миалгическом энцефаломиелите (VanElzaker M.B. *et al.*, 2019), заболеваниях межпозвоночных дисков (De Geer C.M. *et al.*, 2018). Применение оригинального подхода, разработанного Ю.Б. Абрамовым и А.Ю. Козловым (2005), позволило установить значение цитокинов в формировании перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у животных при антигенном воздействии (Абрамова А.Ю., Перцов С.С., 2013, 2014; Абрамова А.Ю. и др., 2013, 2014, 2017).

Несмотря на значительный интерес к исследованию физиологических механизмов, лежащих в основе изменений болевой чувствительности при отрицательных эмоциогенных нагрузках, многие вопросы в этой области не решены. Остаются мало изученными иммунные процессы, протекающие на разных стадиях после острых стрессорных воздействий, а также в динамике хронического стресса у особей с различной поведенческой активностью. Отсутствуют сведения о специфике изменений компонентов ноцицептивного ответа и колебаниях болевой чувствительности в постстрессорном периоде у животных с разной прогностической чувствительностью к стрессу. Данные о возможной взаимосвязи изменений перцепции и эмоциональной оценки боли с колебаниями цитокинового профиля биологических тканей организма при однократных или многократных стрессорных нагрузках у поведенчески пассивных и активных животных не представлены.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось изучение изменений различных компонентов ноцицептивных реакций и содержания цитокинов в крови у крыс с разными характеристиками поведения в динамике после однократной и при многократной стрессорной нагрузке.

В соответствии с поставленной целью, конкретными задачами работы были:

1. проанализировать изменения эмоционального и перцептуального компонентов ноцицептивных реакций у крыс с разной поведенческой активностью в различные временные периоды после 24-ч иммобилизационного стресса;
2. измерить концентрацию цитокинов в периферической крови крыс с разной поведенческой активностью в различные временные периоды после 24-ч иммобилизационного стресса;
3. изучить изменения эмоционального и перцептуального компонентов ноцицептивных реакций у крыс с разной поведенческой активностью в динамике многократных стрессорных нагрузок на модели 4-ч иммобилизационного стресса;
4. определить содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови крыс с разной поведенческой активностью в динамике многократных стрессорных нагрузок на модели 4-ч иммобилизационного стресса;
5. выявить взаимосвязь между динамикой ноцицептивных показателей и уровня цитокинов в периферической крови крыс с разной поведенческой активностью после иммобилизационного стресса различной длительности;
6. установить возможные особенности изменений ноцицептивных показателей и цитокинового профиля периферической крови после экспериментальных стрессорных воздействий у поведенчески пассивных и активных крыс.

Научная новизна работы

Впервые показано, что стрессорные нагрузки различной силы приводят к специфическим изменениям ноцицептивной чувствительности животных в разные временные периоды исследования. В экспериментах на модели однократной 24-ч иммобилизации выявлено, что если поведенчески активные особи характеризуются усилением перцепции болевых стимулов на протяжении всего изученного постстрессорного периода, то пассивные крысы демонстрируют ослабление этого компонента ноцицепции в ранние и поздние сроки после отрицательного эмоциогенного воздействия. В отличие от активных особей, у пассивных крыс выявлено подавление эмоционального восприятия боли на 7-е – 8-е сутки после 24-ч иммобилизационного стресса. Установлено, что многократные стрессорные нагрузки у крыс на модели ежедневной 4-ч иммобилизации в течение 8 суток сопровождаются, в целом, усилением перцептуального компонента ноцицептивной чувствительности. Изменения эмоционального компонента ноцицепции, проявляющиеся в его первоначальном усилении с последующим ослаблением, наиболее выражены у поведенчески пассивных животных по сравнению с активными особями.

Установлено, что направленность стресс-индуцированных изменений уровня цитокинов в крови крыс зависит от их исходных показателей поведения, а также от частоты предъявления и силы стрессогенного фактора. Показано, что в отличие от поведенчески активных животных, пассивные особи характеризуются выраженными изменениями цитокинового профиля крови после однократной длительной стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации. Это проявляется в уменьшении содержания большинства цитокинов, наиболее значимом на ранних стадиях постстрессорного периода. Специфика колебаний данных показателей выявлена и при ежедневной 4-ч иммобилизации на протяжении 8 суток. У пассивных крыс уже после 1-го сеанса иммобилизации наблюдается снижение уровня про- (ИЛ-1 α и ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Изменения цитокинового профиля крови у активных и особенно у пассивных особей более выражены к 8-м суткам стрессорных воздействий, чем на 1-е и 3-и сутки исследования.

Получены новые данные о специфических изменениях характера и числа корреляционных взаимосвязей между показателями ноцицепции и цитокинового профиля крови на определенных стадиях постстрессорного периода после острого эмоциогенного воздействия, а также в динамике хронического стресса у крыс с разными характеристиками поведения.

Научно-практическая значимость работы

Теоретическое значение работы определяется расширением знаний о нейроиммунных механизмах регуляции болевой чувствительности у млекопитающих

с различными поведенческими показателями при острых и хронических стрессорных нагрузках. Представлены доказательства того, что изменения цитокинового профиля крови при отрицательных эмоциогенных воздействиях сопровождаются колебаниями эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции. Выявлены особенности взаимосвязей между одним из параметров иммунного статуса организма – содержанием цитокинов в крови – и чувствительностью к болевым раздражителям при стрессорных нагрузках разной интенсивности у особей с различными индивидуально-типологическими характеристиками.

Результаты проведенной экспериментальной работы, включающей в себя комплексный анализ ноцицептивных и биохимических показателей в динамике формирования отрицательных эмоциональных состояний с учетом индивидуальных особенностей млекопитающих, могут быть использованы в клинической практике с целью разработки новых дифференцированных схем терапии болевого синдрома у больных с постстрессорными нарушениями иммунного статуса. Полученные данные перспективны для создания новых лекарственных препаратов на основе иммуномодуляторов, направленных на устранение или снижение степени стресс-индуцированных болей. Материалы исследования могут быть включены в курс преподавания нормальной и патологической физиологии, иммунологии и неврологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Перцептуальный и эмоциональный компоненты ноцицепции у крыс специфически изменяются в разные временные периоды после острого стресса, а также в динамике повторных стрессорных нагрузок.
2. Направленность изменений концентрации цитокинов в сыворотке крови крыс, как показатель иммунного статуса организма, различается в динамике наблюдений при стрессорных воздействиях разной интенсивности.
3. Стресс-индуцированные отклонения цитокинового профиля крови, сопровождающиеся изменением разных компонентов ноцицептивной чувствительности, отличаются у поведенчески пассивных и активных крыс.

Апробация работы

Основные научные положения и выводы диссертации представлены на следующих научных мероприятиях: Итоговые научные сессии НИИНФ им. П.К. Анохина «Системная организация физиологических функций» – XL (Москва, 2015), XLII (Москва, 2017), XLIII (Москва, 2018); Четвертая международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Москва, 2015); Итоговые научные конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова – XXXVIII (Москва, 2016), XXXIX (Москва, 2017); 64-я научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино

с международным участием, посвященная 25-летию гос. независимости Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан, 2016); Конференция с международным участием «Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики», посвященная 80-летию кафедр нормальной физиологии и медицинской физики МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2017); VI международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 2017); XXIV Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2017» (Москва, 2017); XIII научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, Таджикистан, 2018); III Международная научная конференция, посвященная памяти заслуженного деятеля науки РФ, проф. Валентина Викторовича Шилкина (Ярославль, 2018); Конференция с международным участием «Физиология и биохимия сигнальных систем», посвященная 100-летию со дня рождения академика Т.М. Турпаева (Москва, 2018); Конференция «Биохимия в медицинской практике», посвящённая 75-летию кафедры биохимии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2019); заседания кафедры нормальной физиологии и медицинской физики МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2017-2019); конференции лаборатории системных механизмов эмоционального стресса НИИНФ им. П.К. Анохина (Москва, 2015-2019).

Личный вклад автора заключался в проведении аналитического обзора зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, сборе первичного материала и его статистической обработке. Автором проведены эксперименты на 200 крысах-самцах Вистар. Изучение поведения животных в тесте «открытое поле», моделирование стрессорных воздействий, определение различных компонентов ноцицептивной чувствительности, оценку цитокинового профиля крови методом мультиплексного иммунного анализа автор проводил лично.

Публикации

По результатам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из них – 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах печатного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 21 рисунком. 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 268 источников, из них 98 отечественных и 170 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 200 крысах-самцах Вистар с массой тела $245,5 \pm 6,4$ г (2,5-3 месяца). Животных содержали в клетках (по 8-10 особей) в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде/пище. В ходе исследования руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИНФ им. П.К. Анохина (протокол №1 от 03.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Исходные показатели поведения крыс определяли в тесте «открытое поле» в течение 3 мин (Hall C.S., 1934, 1936). Характер ориентировочно-исследовательского поведения животных оценивали по уровню индекса активности (Коплик Е.В., 2002): сумму числа пересеченных периферических и центральных секторов, вертикальных стоек и исследованных объектов делили на сумму латентных периодов первого движения и выхода в центр открытого поля. Крысы были разделены на пассивных ($n=76$), амбивалентных ($n=56$) и активных особей ($n=68$), различающихся по среднему показателю индекса активности: $0,43 \pm 0,06$, $1,50 \pm 0,21$ и $2,94 \pm 0,38$ соответственно. В дальнейшей работе исследовали только поведенчески пассивных и активных особей.

Целью 1-й серии опытов явилась оценка динамики показателей ноцицепции и цитокинового профиля крови в различные временные периоды после однократного длительного стрессорного воздействия у крыс с разными параметрами поведения.

Выделено 4 группы пассивных (I, III, V и VII) и 4 группы активных крыс (II, IV, VI и VIII), каждая из которых состояла соответственно из 9 и 8 особей. Через 3 суток после теста «открытое поле» у животных изучали исходные параметры ноцицепции.

Перцептуальный компонент ноцицепции у крыс исследовали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛП РОХ) при свето-термальной стимуляции – «tail-flick test» (D'Amour F.E., Smith D.L., 1941; Daniel le Bars *et al.*, 2001). Измерения проводили на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301M (Columbus Instruments, USA). Осуществляли 5 предъявлений раздражителя; среднее значение ЛП РОХ (сек) рассчитывали для каждого животного. Эмоциональный компонент ноцицептивной чувствительности крыс оценивали по порогу вокализации (ПВ, мА) в ответ на электрокожное раздражение хвоста по методике, разработанной Ю.Б. Абрамовым и А.Ю. Козловым (2005). Применяли электростимулятор SEN-3201 (Nihon Kohden, Япония); параметры – частота 10 Гц, длительность импульса 0,5 мс. Силу тока плавно увеличивали от 0,25 до 1 мА до появления реакции писка (вокализации) у животных.

Поведенчески пассивные и активные особи групп I и II, служившие в качестве контроля (интактные), находились в «домашних» клетках до декапитации. Других крыс подвергали однократной длительной стрессорной нагрузке – иммобилизации в

индивидуальных пластиковых пеналах в течение 24 ч. Данная модель острого стресса оказывает выраженный стрессогенный эффект на животных, который проявляется в формировании эрозивно-язвенных поражений желудка (Yigiter M. *et al.*, 2010). Кроме того, 24-ч иммобилизация крыс приводит к классическим проявлениям стрессорного ответа организма: инволюции тимуса и селезенки, повышению уровня кортизола в крови (Naryzhnaya N.V. *et al.*, 2015). Эта стрессорная нагрузка сопровождается также изменениями, отражающими дистрофию и некробиоз клеток, истощение липидного состава во всех зонах надпочечников (Иванова И.К. и др., 2011).

Показатели перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у стрессированных животных повторно оценивали сразу после воздействия, а затем ежедневно с 1-х по 8-е сутки постстрессорного периода. По окончании опытов всех крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Животных, подвергнутых 24-ч иммобилизации, выводили из эксперимента через 1 (группы III и IV), 3 (группы V и VI) или 8 суток (группы VII и VIII) после стресса. Выбор этих сроков исследования основан на том, что наиболее выраженные нарушения физиологических функций у млекопитающих наблюдаются в конце стадии тревоги (39 часов после эмоциогенной нагрузки), а в начале стадии резистентности (4-е сутки) и через 7 суток в организме уже наглядно 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).

Пробы сыворотки крови, полученной при декапитации крыс, замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C . В дальнейшем после соответствующей обработки их использовали для измерения уровня про- (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Цитокиновый профиль крови определяли методом мультиплексного иммунного анализа (Hulse R.E. *et al.*, 2004) на установке Bio-Plex (*Bio-Rad Laboratories, USA, CA*) с соответствующими наборами реагентов Bio-Plex ProTM Rat Cytokine Th1/Th2 Assay.

Целью 2-й серии опытов явилась оценка характера изменений показателей ноцицепции и уровня цитокинов крови в динамике многократно повторяющихся стрессорных воздействий у крыс с разными параметрами поведения.

Как и в серии I, у всех животных оценивали исходные показатели ноцицепции. Затем было выделено 4 группы пассивных (I, III, V, VII) и 4 группы активных крыс (II, IV, VI, VIII), каждая из которых состояла соответственно из 10 и 9 особей.

Поведенчески пассивные и активные особи групп I и II, служившие в качестве контроля, ежедневно проходили процедуру хэндлинга с последующим нахождением в «домашних» клетках до декапитации. Других крыс ежедневно подвергали 4-ч иммобилизационному стрессу в индивидуальных пластиковых пеналах в течение 1 (группы III и IV), 3 (группы V и VI) или 8 суток (группы VII и VIII). Выбор данного

вида стрессорного воздействия обусловлен следующими сведениями. Показано, что хроническая гипокинезия у крыс с разным профилем моторной асимметрии приводит к специфическим колебаниям ноцицептивных показателей (Чуян Е.Н., Горная О.И., 2010). Кроме того, выявлено, что ежедневная иммобилизация животных в течение 4-х ч подавляет нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа и ухудшает выживаемость нейронов (Torner L. *et al.*, 2009). Существенным фактом, определяющим выбор этой модели стресса и данных временных периодов для последующих иммунологических исследований, явились результаты наших предыдущих опытов (Перцов С.С. и др., 2015). На указанных стадиях многократных эмоциогенных воздействий поведенчески пассивные и активные крысы демонстрируют специфику постстрессорных изменений функционального состояния иммунокомпетентных органов – тимуса и селезенки.

Показатели перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у стрессированных крыс оценивали ежедневно сразу после окончания иммобилизации. По окончании опытов всех животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Пробы сыворотки крови подвергали соответствующей обработке и использовали для мультиплексного иммунного анализа цитокинового профиля (описано выше).

Результаты экспериментов обрабатывали с использованием пакетов программ STATISTICA 10.0, Microsoft Office Excel 2007 и программного обеспечения Bio-Plex Manager (версия 4.1). Так как групповые выборки данных не подчинялись закону нормального распределения, для проведения сравнительного статистического анализа применяли непараметрические критерии. Статистическую значимость различий между исследуемыми показателями оценивали с помощью *T*-критерия Вилкоксона и *U*-критерия Манна-Уитни. При необходимости множественного межгруппового сравнения использовали дисперсионный анализ повторных измерений – непараметрический критерий Фридмана. В случае наличия статистически значимых различий применяли апостериорный попарный анализ наличия межгрупповых различий. Корреляционный анализ внутригрупповых связей между показателями проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Минимальный принятый уровень значимости отличий составлял 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КРЫС НА РАЗНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ СТРЕССОРНЫХ НАГРУЗОК

В данном разделе представлены результаты изучения характера изменений перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции крыс в разные периоды после однократной стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации, а также в динамике ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса на протяжении 8 суток.

Показатели ноцицепции у крыс с разными поведенческими характеристиками на различных стадиях после 24-ч иммобилизационного стресса

При изучении внутригрупповой динамики ЛП РОХ в течение 8 суток после 24-ч иммобилизации с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (критерий Фридмана) показано, что уровень статистической значимости изменений данного показателя различается у поведенчески пассивных ($F_{\Gamma}=28,56373$, $p=0,00077$) и активных животных ($F_{\Gamma}=41,55584$, $p=0,00000$; табл. 1). Статистически значимые изменения ПВ по результатам данного теста выявлены у активных ($F_{\Gamma}=26,12133$, $p=0,00195$), но не у пассивных особей ($F_{\Gamma}=12,73253$, $p=0,17509$; табл. 2). Таким образом, в динамике постстрессорного периода активные крысы характеризовались существенно большей вариабельностью исследуемых параметров, чем пассивные.

Установлено, что у поведенчески активных крыс показатель перцепции боли – ЛП РОХ в ответ на ноцицептивное раздражение – снижается и остается меньше исходного значения во все изученные временные периоды после 24-ч иммобилизации ($p<0,05-0,01$, табл. 1). Однократная стрессорная нагрузка приводило к волнообразным колебаниям эмоционального компонента ноцицепции у этих животных (табл. 2). Статистически значимые изменения ПВ при электрокожной стимуляции хвоста обнаружены на 3-и сутки (уменьшение на 15,1%, $p<0,05$) и 5-е сутки (увеличение на 11,7%, $p<0,05$) после острой стрессорной нагрузки. К окончанию наблюдений – на 8-е сутки после стресса – ПВ крыс этой группы практически не отличался от исходного.

В отличие от активных, у пассивных крыс ЛП РОХ при ноцицептивном воздействии возрастает в 1-е, 2-е и 3-и сутки после 24-ч иммобилизации (на 4,1% [$p<0,01$], 5,4% [$p<0,01$] и 0,8% [$p<0,05$] соответственно) и остается выше исходного показателя на 8-е сутки постстрессорного периода (на 5,1%, $p<0,01$; табл. 1). У пассивных особей ПВ при электрокожном раздражении хвоста практически не отличался от исходного значения в течение первых 6 суток, но резко увеличивался на 7-е (на 30,7%) и особенно на 8-е сутки после стресса (на 19,5%, $p<0,05$; табл. 2).

Следовательно, однократная длительная стрессорная нагрузка у крыс на модели 24-ч иммобилизации приводит к специфическим, зависящим от исходных индексов поведения в открытом поле изменениям ноцицептивной чувствительности. Если поведенчески активные особи характеризуются усилением перцепции болевых раздражителей на протяжении 8 суток постстрессорного периода, то пассивные крысы демонстрируют ослабление этого компонента ноцицепции в ранние (1-е – 3-и сутки) и поздние сроки (8-е сутки) после отрицательного эмоциогенного воздействия. Несмотря на волнообразные колебания интенсивности эмоционального восприятия ноцицептивных стимулов у активных животных, к окончанию наблюдений указанный показатель не отличается от исходного уровня. Наоборот, у пассивных

крыс выявлено значимое ослабление эмоционального компонента ноцицепции на поздних стадиях (7-е – 8- сутки) после острой стрессорной нагрузки.

Полученные результаты дополняют опубликованные ранее сведения о различиях показателей ноцицепции у животных с разными показателями поведения в открытом поле. В частности, продемонстрировано, что поведенчески активные крысы характеризуются более высокими ноцицептивными порогами и большей иммунной реактивностью при введении липополисахарида, чем пассивные особи (Абрамова А.Ю., Абрамов Ю.Б., 2011). Кроме того, показано, что направленное воздействие на иммунный статус путем инъекции имунофана приводит к угнетению поведения крыс в тесте «открытое поле» и снижению порогов ноцицептивных реакций (Абрамов Ю.Б. и др., 2002). Существенно, что наблюдающаяся в этих условиях гипералгезия была более выражена у неустойчивых к стрессу животных, чем у резистентных особей.

Таблица 1. Изменения показателя перцептуального компонента ноцицепции (ЛП РОХ, сек) у поведенчески пассивных и активных крыс в динамике 8 суток после 24-ч иммобилизационного стресса ($M \pm SEM$)

Крысы (Критерий Фридмана)	Исходные значения	Сразу после стресса	Постстрессорный период (сутки)							
			1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Пассивные ($Fr=28,56$, $p=0,00077$)	4,47± 0,16	4,63± 0,12	4,66± 0,13 **	4,72± 0,12 **	4,51± 0,10 *	4,26± 0,14	4,53± 0,14	3,90± 0,14	4,18± 0,16	4,70± 0,13 **
Активные ($Fr=41,56$, $p=0,00000$)	4,91± 0,14	5,17± 0,03	4,41± 0,15 **	4,54± 0,16 **	4,24± 0,15 **	4,18± 0,18 *	4,08± 0,14 **	3,88± 0,11 **	4,01± 0,13 **	3,85± 0,11 **

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным.

Таблица 2. Изменения показателя эмоционального компонента ноцицепции (ПВ, мА) у поведенчески пассивных и активных крыс в динамике 8 суток после 24-ч иммобилизационного стресса ($M \pm SEM$)

Крысы (Критерий Фридмана)	Исходные значения	Сразу после стресса	Постстрессорный период (сутки)							
			1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Пассивные ($Fr=12,73$, $p=0,17509$)	0,74± 0,03	0,71± 0,04	0,77± 0,05	0,79± 0,04	0,74± 0,04	0,76± 0,04	0,78± 0,03	0,73± 0,03	0,97± 0,14	0,88± 0,05*
Активные ($Fr=26,12$, $p=0,00195$)	0,82± 0,03	0,79± 0,03	0,77± 0,04	0,87± 0,05	0,69± 0,03*	0,86± 0,04	0,91± 0,03*	0,86± 0,06	0,70± 0,05	0,89± 0,09

Показатели ноцицепции у крыс с разными поведенческими характеристиками в динамике повторяющегося ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса

При изучении внутригрупповой динамики ЛП РОХ в течение 8 суток ежедневной 4-ч иммобилизации с помощью критерия Фридмана показано, что уровень статистической значимости изменений этого показателя различается у поведенчески пассивных ($F_{\Gamma}=22,63197$, $p=0,00387$) и активных особей ($F_{\Gamma}=31,91111$, $p=0,00010$; табл. 3). Статистически значимые изменения ПВ по результатам данного теста выявлены у активных ($F_{\Gamma}=34,22006$, $p=0,00004$), но не у пассивных особей ($F_{\Gamma}=13,49460$, $p=0,09593$; табл. 4). Таким образом, в динамике многократных стрессорных нагрузок активные крысы характеризовались существенно большей вариабельностью исследуемых параметров, чем пассивные.

Установлено, что перцепция, или собственно восприятие ноцицептивных раздражителей у крыс выражено возрастает в разные временные стадии хронического стресса на модели ежедневной 4-ч иммобилизации в течение 8 суток (табл. 3). Обнаружены особенности постстрессорных изменений перцептуального компонента ноцицепции у пассивных и активных особей. Максимально выраженное снижение ЛП РОХ в ответ на свето-термальное раздражение хвоста у этих крыс наблюдалось соответственно на 2-е (на 26,5% по сравнению с исходным уровнем, $p<0,01$) и 7-е сутки (на 29,0%, $p<0,01$) ежедневной 4-ч иммобилизации. К окончанию наблюдений – к 8-м суткам многократных стрессорных нагрузок – у животных этих групп выявлено восстановление изучаемого показателя ноцицепции до исходных величин.

В ходе оценки эмоционального восприятия боли установлено, что ПВ в ответ на электрокожное раздражение хвоста у поведенчески активных крыс не изменяется в течение первых 7 суток повторных 4-ч иммобилизаций, но возрастает на 8-е сутки стрессорных нагрузок (на 29,4%, $p<0,01$ по сравнению с исходным; табл. 4). В отличие от этих животных, у пассивных особей ПВ уменьшался на 3-и сутки (на 25,4%, $p<0,05$), увеличивался на 4-е и 6-е сутки (на 25,4 и 21,1% соответственно), но восстанавливался и не отличался от исходного к 8-м суткам многократного стресса.

Таким образом, многократные стрессорные воздействия у крыс сопровождаются, в целом, усилением перцептуального компонента ноцицепции. Изменения эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности после повторных стрессорных нагрузок, проявляющиеся в первоначальном усилении с последующим ослаблением этого компонента, наиболее выражены у поведенчески пассивных животных по сравнению с активными особями.

Следовательно, направленность изменений перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у крыс при отрицательных эмоциогенных воздействиях зависит от числа предъявлений стрессогенного фактора. Это согласуется с данными о

формировании различных и даже противоположных изменений болевой чувствительности млекопитающих при стрессорных воздействиях (Nijs J. *et al.*, 2017).

Таблица 3. Изменения показателя перцептуального компонента ноцицепции (ЛП РОХ, сек) у поведенчески пассивных и активных крыс в динамике 8 суток ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса ($M \pm SEM$)

Крысы (Критерий Фридмана)	Исходные значения	Иммобилизация (сутки)							
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Пассивные ($Fr=22,63$, $p=0,00387$)	9,8± 0,7	10,1± 0,6	7,2± 0,2**	7,9± 0,3**	7,8± 0,4*	8,1± 0,4*	7,9± 0,4*	8,7± 0,4	9,3± 0,5
Активные ($Fr=31,91$, $p=0,00010$)	10,0± 0,5	8,8± 0,5*	8,3± 0,5*	7,7± 0,2**	7,7± 0,4**	8,0± 0,3**	8,3± 0,4**	7,1± 0,4**	9,9± 0,9

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным.

Таблица 4. Изменения показателя эмоционального ноцицепции (ПВ, мА) у поведенчески пассивных и активных крыс в динамике 8 суток ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса ($M \pm SEM$)

Крысы (Критерий Фридмана)	Исходные значения	Иммобилизация (сутки)							
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Пассивные ($Fr=13,49$, $p=0,09593$)	0,71± 0,05	0,67± 0,06	0,69± 0,05	0,53± 0,07*	0,89± 0,04*	0,72± 0,04	0,86± 0,04*	0,66± 0,07	0,79± 0,05
Активные ($Fr=34,22$, $p=0,00004$)	0,68± 0,04	0,64± 0,04	0,62± 0,03	0,72± 0,03	0,62± 0,05	0,61± 0,03	0,71± 0,04	0,66± 0,06	0,88± 0,03**

Нами впервые продемонстрировано, что у поведенчески активных животных как однократная длительная эмоциогенная нагрузка на модели 24-ч иммобилизации, так и многократные стрессорные воздействия в течение 8 суток сопровождаются усилением перцепции, или восприятия боли. Это иллюстрирует развитие феномена стресс-индуцированной гипералгезии у крыс указанной группы. У пассивных особей выявлены разнонаправленные изменения перцептуального компонента ноцицепции при разных видах экспериментального стресса: ослабление – в ранние и поздние сроки после острой стрессорной нагрузки (аналгезия), но усиление – в динамике всего периода наблюдений при ежедневной 4-ч иммобилизации (гипералгезия).

Непродолжительные, умеренные по интенсивности эмоциогенные воздействия

приводят к выраженной активации эндогенных антиноцицептивных систем разной нейрохимической природы (Maier S.F. *et al.*, 1984; Porro C.A., Carli G., 1988). Возможно, выявленное нами подавление перцептуального компонента ноцицепции на ряде стадий после острой стрессорной нагрузки у поведенчески пассивных крыс, в отличие от активных, обусловлено большей напряженностью этих нейрохимических процессов на разных уровнях организации противоболевой системы.

Это предположение находит подтверждение в результатах исследований, указывающих на ряд особенностей нейромедиаторных процессов в мозге животных с разными типами поведения в открытом поле. В частности, обнаружена специфика вовлечения биогенных аминов мозга у крыс с разной поведенческой активностью в реализацию адаптационно-компенсаторных процессов на различных стадиях после стрессогенных воздействий (Перцов С.С. и др., 2012; Иванникова Н.О. и др., 2012).

Обнаруженное нами усиление перцептуального компонента ноцицепции крыс при повторных стрессорных нагрузках не противоречит научным данным. Кроме феномена стресс-аналгезии, существует явление постстрессорной гипералгезии (Imbe N. *et al.*, 2006). Состояние повышенной болевой чувствительности часто является следствием хронического стресса. Периферическая и центральная сенситизация, модуляция активности антиноцицептивных систем, изменение функциональных параметров клеток ЦНС при продолжительных эмоциогенных нагрузках вносят вклад в развитие гипералгезии и аллодонии у животных (da Silva Torres I.L. *et al.*, 2003; Kim S.H. *et al.*, 2013). Стресс-индуцированная модуляция боли во многом обусловлена и колебаниями функциональной активности опиоидной системы (Ferdousi M., Finn D.P., 2018), широко представленной в проводящих путях болевой чувствительности.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ КРЫС НА РАЗНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ СТРЕССОРНЫХ НАГРУЗОК

В данном разделе представлены результаты изучения содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови крыс в разные периоды после однократной стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации, а также в динамике ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса на протяжении 8 суток.

В целях наглядного представления полученных данных значения концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови у контрольных (интактных) крыс были приняты за 100%. Изменения изученных показателей у стрессированных животных, выражены в процентах от контрольного уровня.

Обобщенные схемы, иллюстрирующие направленность изменений уровня цитокинов крови у поведенчески пассивных и активных крыс, подвергнутых острому или хроническому экспериментальному стрессу, представлены в таблицах 5 и 6.

Концентрация цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками на различных стадиях после 24-ч иммобилизационного стресса

Показано, что однократное длительное стрессорное воздействие на модели 24-ч иммобилизации оказывает специфическое влияние на цитокиновый профиль крови у крыс с разными параметрами поведения в открытом поле (табл. 5). В динамике наблюдений после экспериментального стресса у поведенчески активных животных выявлены лишь статистически незначимые изменения содержания цитокинов. Эти особи характеризовались неизменной концентрацией провоспалительных цитокинов крови ИЛ-1 β и ИЛ-5, тенденцией к повышению содержания ИЛ-1 α , ИЛ-2 и ИЛ-6 на ранних стадиях постстрессорного периода (1-е сутки), а также волнообразными колебаниями уровня ИФН- γ (1-е сутки – возрастание, 3-и сутки – снижение, 8-е сутки – повторное увеличение). Кроме этого, активные крысы демонстрировали разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4, зависящие от времени постстрессорного периода, а также снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови на поздних стадиях после эмоциогной нагрузки (3-и – 8-е сутки).

Обнаружено, что у поведенчески пассивных животных однократная длительная стрессорная нагрузка не приводит к статистически достоверным изменениям уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-2 на изученных стадиях постстрессорного периода. Однако, в отличие от активных особей, у этих крыс содержание ИЛ-1 α , ИЛ-5, ИЛ-6 и ИФН- γ в крови значимо снижалось на 1-е сутки после 24-ч иммобилизации (на 44,3, 17,3, 44,1 и 57,5% соответственно по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$)) и оставалось меньше контрольных значений до окончания наблюдений (8-е сутки). Следует отметить, что пассивные животные демонстрировали также снижение уровня противовоспалительных цитокинов во все периоды после 24-ч стрессорного воздействия. Статистически значимое уменьшение концентрации этих факторов в крови выявлено на 1-е сутки (ИЛ-4 и ИЛ-10 – на 58,9 и 37,4% соответственно, $p < 0,05$) и 3-и сутки после экспериментального стресса (ИЛ-4 – на 75,3%, $p < 0,05$).

Следовательно, поведенчески пассивные животные характеризуются выраженными изменениями цитокинового профиля крови в динамике после однократного длительного эмоциогенного воздействия. Это проявляется в снижении концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, наиболее значимом на ранних стадиях постстрессорного периода (1-е сутки) и сохраняющемся до окончания наблюдений (8-е сутки). Существенно, что после 24-ч иммобилизации уровень цитокинов в крови пассивных крыс был меньше, чем у активных особей.

Таблица 5. Направленность изменений концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови поведенчески пассивных и активных крыс в динамике после 24-ч иммобилизационного стресса (относительно контрольного уровня)

Цитокины	Провоспалительные						Противовоспалительные	
	ИЛ-1 α	ИФН- γ	ИЛ-2	ИЛ-5	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-4	ИЛ-10
<i>ПАССИВНЫЕ КРЫСЫ</i>								
1-е сутки после стресса	↓	↓	–	↓	–	↓	↓	↓
3-е сутки после стресса	↓	↓	–	↓	–	↓	↓	↓
8-е сутки после стресса	↓	↓	–	↓	–	↓	↓	↓
<i>АКТИВНЫЕ КРЫСЫ</i>								
1-е сутки после стресса	↑	↑	↑	–	–	↑	↑	–
3-е сутки после стресса	↓	↓	–	–	–	–	↓	↓
8-е сутки после стресса	–	↑	–	–	–	–	–	↓

Примечание. «–», нет отличий от контроля; пунктирные стрелки – тенденция к изменениям относительно контроля ($p>0,05$); толстые стрелки – статистически значимые изменения относительно контроля ($p<0,05$).

Концентрация цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками в динамике повторяющегося ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса

Установлено, что концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ИФН- γ у крыс изменяется незначительно в динамике многократных стрессорных нагрузок на модели ежедневной 4-ч иммобилизации в течение 8 суток (табл. 6). Только у поведенчески пассивных особей уровень ИЛ-1 α в крови достоверно снижался после 1-го сеанса иммобилизации (на 47,0%, $p < 0,01$ по сравнению с контролем), оставаясь меньше исходного значения при стрессорных воздействиях в течение 3 и 8 суток. Выявлено, что повторные стрессорные нагрузки приводят к постепенному снижению содержания ИЛ-2 и ИЛ-5 у пассивных крыс, наиболее выраженному к 8-м суткам исследования (на 51,8 и 61,8% соответственно, $p < 0,01$). Обнаружено, что активные особи характеризуются лишь тенденцией к уменьшению концентрации ИЛ-2, но значимым снижением уровня ИЛ-5 в крови на 3-и и 8-е сутки иммобилизационного стресса (на 68,7% [$p < 0,05$] и 68,8% [$p < 0,01$] соответственно). Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 практически не изменялось после однократной иммобилизации, но, возрастая в динамике последующих стрессорных воздействий, достигало максимума на 8-е сутки стресса: у пассивных крыс – на 349,5 и 1313,7% соответственно ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), у активных – на 454,4 ($p < 0,05$) и 1445,0% ($p < 0,01$) соответственно.

Показано, что животные с разными показателями поведения характеризуются тенденцией к увеличению содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в периферической крови на 3-и и 8-е сутки повторных стрессорных нагрузок. Однако в условиях хронического стресса у активных крыс выявлено значимое повышение уровня другого цитокина из этой группы – ИЛ-10 – на 3-и и 8-е сутки исследования (на 325,0 и 306,2% соответственно, $p < 0,05$ по сравнению с контролем). У пассивных особей увеличение концентрации ИЛ-10 в крови к 8-м суткам многократных стрессорных воздействий (на 182,2%, $p < 0,01$) наблюдалось после первоначального снижения его уровня в условиях однократной иммобилизации (на 52,0%, $p < 0,05$).

Таким образом, направленность постстрессорных изменений концентрации цитокинов в крови крыс зависит от их исходных показателей поведения в открытом поле и частоты предъявления стрессогенного фактора. В отличие от поведенчески активных, у пассивных особей выявлено снижение содержания про- (ИЛ-1 α и ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) после однократной стрессорной нагрузки. К 8-м суткам повторных иммобилизаций изменения цитокинового профиля крови у активных и особенно у пассивных животных более выражены, чем на 1-е и 3-и сутки исследования. Колебания содержания цитокинов в крови при многократных стрессорных воздействиях более значимы у пассивных крыс, чем у активных особей.
































В научной литературе имеются сведения о механизмах нарушений иммунного статуса при эмоциогенных воздействиях (Takahashi A. *et al.*, 2018). В первую очередь данные изменения связаны с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и симпато-адреналовой системы. Физиологически активные вещества, вырабатываемые при этом, оказывают модулирующее влияние на иммунные клетки (Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K., 2005). Обнаруженное нами снижение уровня цитокинов у крыс на определенных стадиях повторяющихся эмоциогенных нагрузок, а также после однократного 24-ч стресса, иллюстрирует развитие иммуносупрессии и, возможно, связано с подавлением глюкокортикоидами функциональной активности иммунных клеток (Angeli A. *et al.*, 1999; Dhabhar F.S., McEwen B.S., 1999).

В отличие от однократного эмоциогенного воздействия, на 3-и и 8-е сутки хронического стресса нами выявлено повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови крыс. Это демонстрируют активирующий эффект повторных иммобилизаций на секрецию ряда цитокинов иммунными клетками. Данные особенности могут быть обусловлены тем, что воздействия, приводящие к активации ГГН оси и автономной нервной системы, оказывают двухфазный эффект на иммунные процессы (Takahashi A. *et al.*, 2018). С другой стороны, глюкокортикоидные гормоны при связывании с соответствующими рецепторами регулируют иммунный ответ по механизму отрицательной обратной связи. При этом усиление транскрипции ИЛ-4 и ИЛ-10 способствует подавлению дальнейшего выделения кортикотропин-релизинг гормона и адренкортикотропного гормона (Walker D.J., Spencer K.A., 2018). Противовоспалительные медиаторы блокируют секрецию провоспалительных цитокинов иммунными клетками и микроглией, что предупреждает «избыточный» иммунный ответ в условиях стресса.

Результаты наших исследований дополняют сведения о специфике изменений иммунных функций млекопитающих при различных стрессорных нагрузках (Корнева Е.А. и др., 2017; Deak T. *et al.*, 2015; Hodes G.E. *et al.*, 2014). Выявленные особенности стресс-индуцированных изменений цитокинового профиля крови в зависимости от периода наблюдений расширяют представления о динамике иммунных показателей при влиянии отрицательных эмоциогенных факторов (Marsland A.L. *et al.*, 2017).

Одним из наиболее важных результатов нашей работы является обнаруженная зависимость изменений цитокинового профиля крови при эмоциогенных нагрузках от исходных показателей поведения крыс. Это согласуется с результатами предыдущих исследований иммунных механизмов стресса (Калиниченко Л.С. и др., 2013; Перцов С.С. и др., 2015; Кирбаева Н.В. и др., 2018) и существенно расширяет имеющиеся данные об индивидуальности стрессорных реакций у млекопитающих (Юматов Е.А., 1986; Перцов С.С., 2011; Судаков К.В., 2012).

Таблица 6. Направленность изменений концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови поведенчески пассивных и активных крыс в динамике ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса (относительно контрольного уровня)

Цитокины	Провоспалительные						Противовоспалительные	
	ИЛ-1 α	ИФН- γ	ИЛ-2	ИЛ-5	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-4	ИЛ-10
<i>ПАССИВНЫЕ КРЫСЫ</i>								
1-е сутки стресса		–		–	–	–	–	
3-е сутки стресса				–				–
8-е сутки стресса								
<i>АКТИВНЫЕ КРЫСЫ</i>								
1-е сутки стресса	–	–	–	–	–	–	–	–
3-е сутки стресса	–							
8-е сутки стресса	–							

Примечание. «–», нет отличий от контроля; пунктирные стрелки – тенденция к изменениям относительно контроля ($p>0,05$); тонкие и толстые стрелки – статистически значимые изменения относительно контроля, $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ НОЦИЦЕПТИВНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ КРЫС НА РАЗНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ СТРЕССОРНЫХ НАГРУЗОК

В данном разделе представлены результаты анализа корреляционных связей между ноцицептивными порогами и уровнем цитокинов в крови у крыс с разными параметрами поведения при однократном и многократном стрессорных воздействиях. При анализе данных, полученных на моделях как острого, так и хронического стресса, был обнаружен ряд корреляционных зависимостей между содержанием про- и противовоспалительных цитокинов в крови животных разных групп. Но, исходя из цели работы, особое внимание уделено выявлению взаимосвязей между показателями ноцицепции и цитокинового профиля крови. Ниже рассмотрены положительные и отрицательные корреляции при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Корреляционный анализ показателей ноцицепции и концентрации цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками на различных стадиях после 24-ч иммобилизационного стресса

Установлено, что корреляционные связи между ноцицептивными порогами и показателями цитокинового профиля крови крыс на 1-е сутки после однократного стресса на модели 24-ч иммобилизации отсутствуют (рис. 1А). В последующий период параметры болевой чувствительности коррелировали только с содержанием про-, но не противовоспалительных цитокинов. Поведенчески пассивные животные демонстрировали прямые корреляции на относительно поздних стадиях после иммобилизационного стресса: через 3 суток – между ЛП РОХ и уровнем ИЛ-6; через 8 суток – между ПВ и концентрацией ИЛ-5 и ИФН- γ , а также между фоновым ЛП РОХ и содержанием ИФН- γ . Следовательно, стадия появления множественных взаимосвязей между иммунными и ноцицептивными показателями у этих крыс – 8-е сутки после стресса – совпадала с временной фазой выраженного, сочетанного ослабления перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции. Возможно, формирование в этот период тесных связей между болевой чувствительностью и иммунными процессами вносит вклад в реализацию системных реакций организма в отдаленный период после острой стрессорной нагрузки (Chekhlov V.V. *et al.*, 2017).

У поведенчески активных особей число корреляций между указанными выше параметрами было меньше, чем у пассивных крыс. При этом у животных данной группы прямая корреляционная связь между концентрацией ИЛ-2 в сыворотке крови и исходным показателем ЛП РОХ, выявленная на 3-и сутки после эмоциогенного воздействия, сменялась на отрицательную к 8-м суткам постстрессорного периода.

Однократное длительное стрессорное воздействие у крыс сопровождалось изменениями выявленных в норме прямых корреляционных связей между содержанием

про- и противовоспалительных цитокинов в крови. У поведенчески пассивных особей число корреляций между уровнем цитокинов существенно уменьшалось на всех стадиях постстрессорного периода, наиболее выражено – через 3 суток после 24-ч иммобилизации. Активные животные характеризовались не только меньшим числом корреляционных зависимостей между содержанием цитокинов в сыворотке крови на 3-и сутки наблюдений, но и отсутствием подобных связей через 1 и 8 суток после стрессорной нагрузки.

Корреляционный анализ показателей ноцицепции и концентрации цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками в динамике повторяющегося ежедневного 4-ч иммобилизационного стресса

Исследования на модели повторных стрессорных воздействий – ежедневной 4-ч иммобилизации в течение 8 суток – выявили наличие прямых корреляционных связей между параметрами ноцицептивной чувствительности и цитокинового профиля крови крыс (рис. 1Б). В отличие от острой эмоциогенной нагрузки, в данных условиях обнаружены взаимосвязи болевых порогов с концентрацией как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Существенно, что у поведенчески пассивных животных такие связи отмечены во все анализируемые временные периоды, а у активных – только на 3-и 8-е сутки хронического стресса. У пассивных крыс корреляции с показателями ноцицепции показаны для содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИФН- γ , а также противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10. Активные особи демонстрировали значимые положительные связи уровня провоспалительных ИЛ-1 β / ИЛ-6 и противовоспалительных ИЛ-4 / ИЛ-10 с параметрами ноцицептивной чувствительности (Чехлов В.В. и др., 2019; Chekhlov V.V. *et al.*, 2018).

Количество прямых корреляций между концентрацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови у пассивных крыс уменьшалось после однократной и особенно трехкратной стрессорной нагрузки, но возрастало и практически не отличалось от контрольного уровня после 8 суток ежедневных 4-ч иммобилизаций. Поведенчески активные особи демонстрировали снижение числа статистически значимых зависимостей между показателями цитокинового профиля периферической крови после однократного 4-ч иммобилизационного стресса с последующим восстановлением указанных связей к 3-м и 8-м суткам отрицательных эмоциогенных воздействий.

Полученные данные о взаимосвязи между изменением цитокинового профиля крови и динамикой ноцицептивной чувствительности при стрессорных воздействиях не только согласуются, но и дополняют имеющиеся сведения по изучаемой проблеме. В ряде работ показана роль цитокинов, как факторов нейроиммунного взаимодействия, в регуляции ноцицепции (Абрамов Ю.Б., 2009) и формировании патологической боли (Grace P.M. *et al.*, 2014). В основе этого лежит широкая вариабельность реципрокной сигнализации между иммунокомпетентными клетками ЦНС и нейронами мозга с участием цитокинов.

ГРУППЫ	Контроль (интактные)	24-ч иммобилизация → постстрессорный период (сутки)						
		1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки				
Пассивные	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх)	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 1-е сутки ЛПРОХ, 1-е сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 3-и сутки ЛПРОХ, 3-и сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 8-е сутки ЛПРОХ, 8-е сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10
			ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-1	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 1-е сутки ЛПРОХ, 1-е сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 3-и сутки ЛПРОХ, 3-и сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 8-е сутки ЛПРОХ, 8-е сутки

А

ГРУППЫ	Контроль (интактные)	многократный 4-ч иммобилизационный стресс (сутки)						
		1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки				
Пассивные	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх)	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 1-е сутки ЛПРОХ, 1-е сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 3-и сутки ЛПРОХ, 3-и сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 8-е сутки ЛПРОХ, 8-е сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10
			ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-1	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 1-е сутки ЛПРОХ, 1-е сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 3-и сутки ЛПРОХ, 3-и сутки	ИФН-γ ИЛ-1α ИЛ-1β ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-5 ИЛ-6 ИЛ-10	ПВ (исх) ЛПРОХ (исх) ПВ, 8-е сутки ЛПРОХ, 8-е сутки

Б

Рисунок 1. Корреляционные связи показателей ноцицепции крыс – ЛПРОХ и ПВ – в исходном состоянии (исх) и на соответствующих стадиях исследования (1-е сутки, 3-и сутки, 8-е сутки) с концентрацией про- (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН-γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в крови. (А) Однократная стрессорная нагрузка – 24-ч иммобилизация; (Б) многократная стрессорная нагрузка – ежедневная 4-ч иммобилизация в течение 8 суток. Красные стрелки – положительные корреляции при $p < 0,05$; синие стрелки – отрицательные корреляции при $p < 0,05$.

Кроме того, провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-17) могут прямо воздействовать на ноцицептивную систему (Schaible H.G., 2014). Развивающаяся под влиянием указанных иммуномодулирующих соединений долговременная

сенситизация ноцицептивных нейронов к разным стимулам во многом определяет формирование гипералгезии, характерной для разных патологических состояний.

В наблюдениях I. Vendrell с соавт. (2015) выявлено, что направленная модуляция синтеза ряда цитокинов, в первую очередь – провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α – может снижать выраженность болей у пациентов со злокачественными опухолями. При этом считается, что ИЛ-1 β , который стимулирует экспрессию циклооксигеназы-2 и последующее выделение простагландинов, играет ведущую роль в формировании гипералгезии (Zhang J.M., An J., 2007). Прямая ассоциация с гипералгезией показана и для ИЛ-6, регулирующего экспрессию нейрональных нейропептидаз, а также вовлеченного в активацию микроглии и астроцитов (Vendrell I. *et al.*, 2015). В экспериментах на мышах установлено, что введение типичного провоспалительного цитокина ФНО- α приводит к аллодинии и температурной гипералгезии, снижению порога активации С-ноцицепторов при механическом воздействии (Verri W.A. Jr. *et al.*, 2006). Предполагается, что указанные эффекты ФНО- α связаны с запуском соответствующего цитокинового каскада, в частности, усилением синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8. Эти процессы, в свою очередь, приводят к активации циклооксигеназа-2-зависимого выделения простаноидов, а также катехоламинов из симпатических волокон (Sommer C., Kress M., 2004). Представленные данные указывают на очевидное вовлечение цитокинов в патогенез нарушений болевой чувствительности в условиях патологии.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что изменения цитокинового профиля крови у крыс на разных экспериментальных моделях отрицательных эмоциогенных воздействий сопровождаются выраженными колебаниями эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции. Выявлены особенности взаимосвязей между одним из параметров иммунного статуса организма – содержанием цитокинов в крови – и чувствительностью к болевым раздражителям при стрессовых нагрузках разной интенсивности. Обнаружена специфика корреляций между изученными показателями у животных с различной поведенческой активностью в тесте «открытое поле», имеющих разную прогностическую устойчивость к развитию негативных последствий стресса. Показаны специфические изменения характера и числа корреляционных зависимостей между параметрами ноцицепции и уровнем цитокинов в крови на определенных временных стадиях постстрессорного периода при остром эмоциогенном воздействии, а также в динамике хронического стресса. Полученные данные существенно расширяют представления о нейроиммунных механизмах регуляции ноцицептивной чувствительности млекопитающих с разными характеристиками поведения при острых и хронических стрессорных нагрузках.

ВЫВОДЫ

1. Однократная длительная стрессорная нагрузка на модели 24-ч иммобилизации приводит к усилению перцепции боли на протяжении 8 суток постстрессорного периода у поведенчески активных животных, но к ослаблению указанного компонента ноцицепции в ранние и поздние сроки наблюдений у пассивных особей. В отличие от активных крыс, у пассивных животных выявлено подавление эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности на 7-е – 8-е сутки после 24-ч иммобилизационного стресса.

2. После однократной длительной стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации пассивные особи, в отличие от поведенчески активных крыс, характеризуются выраженными изменениями цитокинового профиля крови. Это проявляется в снижении уровня большинства провоспалительных (ИЛ-1 α , ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке, наиболее значимом на ранних стадиях постстрессорного периода (1-е сутки) и сохраняющемся до окончания наблюдений (8-е сутки).

3. Положительные корреляции показателей болевой чувствительности с уровнем провоспалительных цитокинов в крови у пассивных крыс выявлены через 3 суток и особенно на 8-е сутки после 24-ч иммобилизации. Число связей между данными параметрами у активных особей меньше, чем у пассивных животных. У этих крыс прямая корреляция между содержанием ИЛ-2 и исходным значением латентного периода реакции отведения хвоста при ноцицептивном воздействии, обнаруженная на 3-и сутки, сменяется на отрицательную к 8-м суткам после стрессорной нагрузки.

4. Повторные стрессорные нагрузки у животных на модели ежедневной 4-ч иммобилизации сопровождаются, в целом, усилением перцептуального компонента ноцицепции, который, однако, не отличается от исходного к 8-м суткам наблюдений. Стресс-индуцированные волнообразные изменения эмоционального компонента болевой чувствительности наиболее выражены у пассивных особей. У активных крыс степень эмоциональной оценки боли практически не изменяется в течение первых 7 суток многократных иммобилизаций, но снижается на 8-е сутки исследования.

5. Повторные стрессорные нагрузки у крыс на модели ежедневной 4-ч иммобилизации в течение 8 суток приводят к изменениям цитокинового профиля крови, наиболее выраженным к окончанию наблюдений. На 8-е сутки исследования обнаружены разнонаправленные изменения уровня провоспалительных цитокинов (снижение – ИЛ-2 и ИЛ-5, увеличение – ИЛ-1 β и ИЛ-6), а также рост содержания противовоспалительного ИЛ-10. Колебания концентрации цитокинов крови в данных условиях более значимы у поведенчески пассивных крыс, чем у активных особей.

6. В динамике ежедневной 4-ч иммобилизации крыс на протяжении 8 суток обнаружены прямые корреляции между показателями ноцицепции и цитокинового профиля крови. У пассивных особей такие взаимосвязи выявлены на всех изученных стадиях, а у активных – только к 3-м 8-м суткам хронического стресса. В указанные временные периоды многократных стрессорных воздействий число корреляционных связей ноцицептивных порогов с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов в крови у активных крыс больше, чем у пассивных особей.

7. Стрессорные нагрузки разной интенсивности приводят к специфическим изменениям перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у крыс, направленность которых зависит от исходных характеристик поведения животных и периода исследований. Колебания уровня цитокинов в крови на разных стадиях после однократной длительной иммобилизации и в динамике повторных стрессорных воздействий более выражены у пассивных животных по сравнению с активными особями. Число корреляционных взаимосвязей между показателями ноцицептивной чувствительности и цитокинового профиля крови после острой стрессорной нагрузки больше у поведенчески активных, а при хронической – у пассивных крыс.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК

1. **Чехлов В.В.** Ноцицептивная чувствительность у крыс при многократных стрессорных воздействиях / Чехлов В.В., Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Григорчук О.С., Перцов С.С. // Российский журнал боли. – 2015. – Том 44, № 1 – С. 38-39.
2. **Чехлов В.В.** Ноцицептивные реакции у крыс при многократных стрессорных воздействиях / Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Чехлов В.В., Григорчук О.С., Перцов С.С. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2015. – Том 159, № 6 – С. 676-680.
3. **Чехлов В.В.** Состояние органов-маркеров стресса у крыс с разной поведенческой активностью при многократных стрессорных воздействиях / Перцов С.С., Григорчук О.С., Коплик Е.В., Абрамова А.Ю., Чекмарева Н.Ю., Чехлов В.В. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2015. – Том 160, № 7 – С. 25-29.
4. **Чехлов В.В.** Цитокиновый профиль крови у крыс с разными характеристиками поведения после однократной длительной стрессорной нагрузки / Перцов С.С., Абрамова А.Ю., Чехлов В.В., Никенина Е.В. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2018. – Том 165, № 2 – С. 160-165.
5. **Чехлов В.В.** Корреляция показателей ноцицепции и иммунных параметров у крыс с разной поведенческой активностью в условиях хронического стресса / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Российский журнал боли. – 2019. – Том 17, Спец. вып. – С. 26-27.

Статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science

6. **Chekhlov V.V.** Nociceptive reactions in rats during repeated stress exposure / Kozlov A.Y., Abramova A.Y., Chekhlov V.V., Grigorchuk O.S., Pertsov S.S. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2015. – Vol. 159, № 6 – P. 708-711.
7. **Chekhlov V.V.** State of stress-marker organs in rats with various behavioral characteristics during repeated stress exposures / Pertsov S.S., Grigorchuk O.S., Koplík E.V., Abramova A.Y., Chekmareva N.Y., Chekhlov V.V. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2015. – Vol. 160, № 1 – P. 20-23.
8. **Chekhlov V.V.** Blood cytokine profile in rats with various behavioral characteristics after a single exposure to long-term stress / Pertsov S.S., Abramova A.Yu., Chekhlov V.V., Nikenina E.V. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2018. – Vol. 165, № 2 – P. 200-204.

Материалы в журналах и сборниках конференций

9. **Chekhlov V.V.** Relationship between changes in the cytokine profile of the blood and nociceptive sensitivity of rats with various behavioral parameters after chronic stress / Chekhlov V.V., Abramova A.Yu., Pertsov S.S. // Neurochemical Journal. – 2018. – Vol. 12, № 4 (Suppl. file S21) – P. 22.
10. **Чехлов В.В. (Chekhlov V.V.)** Ноцицептивная чувствительность при стресс-индуцированном экспериментальном геморрагическом инсульте у крыс с различной поведенческой активностью (Nociceptive sensitivity of rats with various behavioral characteristics during stress-induced experimental hemorrhagic stroke) / Абрамова А.Ю., Коплик Е.В., Щукин И.А., Перцов С.С., Никенина Е.В., Чехлов В.В. (Abramova A.Yu., Koplík E.V., Shchyukin I.A., Pertsov S.S., Nikenina E.V., Chekhlov V.V.) // Материалы Четвертой международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Abstracts of Papers of the Fourth International Interdisciplinary Conference on Modern Problems in Systemic Regulation of Physiological Functions). Москва, Россия; 17-18 сентября 2015 г. – Москва. – 2015. – С. 26-29.
11. **Чехлов В.В.** Специфика изменений уровня цитокинов в крови при повторных стрессорных воздействиях у поведенчески активных и пассивных животных / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Материалы XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, Россия; 4-6 апреля 2016 г. / Под ред. Е.А. Вольской, А.Г. Малявина. – М.: МГМСУ. – 2016. – С. 265-267.
12. **Чехлов В.В.** Изменение уровня цитокинов крови у поведенчески активных и пассивных животных на модели ежедневных стрессорных нагрузок / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию

государственной независимости Республики Таджикистан. «Проблемы теории и практики современной медицины». Душанбе, Таджикистан; 18 ноября 2016 г. – Душанбе. – 2016. – С. 584-585.

13. **Чехлов В.В.** Ноцицептивная чувствительность у крыс с различным типологическим поведением при однократном 24-часовом стрессорном воздействии / Чехлов В.В., Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Материалы конференции с международным участием «Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики», посвященной 80-летию кафедр нормальной физиологии и медицинской физики МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, Россия; 2-3 февраля 2017 г. – М.: МГМСУ. – 2017. – С. 147-148.

14. **Чехлов В.В. (Chekhlov V.V.)** Корреляционный анализ иммунологических и ноцицептивных показателей в постстрессорном периоде у крыс с различной предрасположенностью к стрессу (Correlation analysis of immune and nociceptive parameters during the post-stress period in rats with different sensitivity to stress) / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю., Григорчук О.С. (Chekhlov V.V., Abramova A.Yu, Pertsov S.S., Kozlov A.Yu., Grigorchuk O.S.) // Материалы VI международного симпозиума «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Abstracts of the VI International Symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease»). Санкт-Петербург, Россия; 20-23 июня 2017 г. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 11-12, 181-182.

15. **Чехлов В.В.** Изменения ноцицептивных компонентов в постстрессорном периоде у крыс с различной предрасположенностью к эмоциональному стрессу / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю. // Материалы XXIV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2017». Секция: Биология, физиология человека и животных. Москва, Россия; 10-14 апреля 2017 г.– М.: МАКС Пресс. – 2017 [Электронный ресурс].

16. **Чехлов В.В.** Специфика иммунного ответа на модели 4-ч восьмидневного иммобилизационного стресса у поведенчески активных и пассивных животных / Чехлов В.В. // Материалы XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им А.И. Евдокимова. Москва, Россия; 3-5 апреля 2017 г.

17. **Чехлов В.В.** Изменения цитокинового профиля крови у крыс на модели 4-ч восьмидневной иммобилизации / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю. // «Илми тиб: имкониятҳои нав». Медицинская наука: новые возможности («Medical science: new opportunities»). Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». Душанбе, Таджикистан; 27 апреля 2018 г. – Душанбе: Типогр. ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – 2018. – Том 2. – С. 322.

18. **Чехлов В.В.** Цитокиновый профиль крови на разных стадиях хронической стрессорной нагрузки: экспериментальное исследование / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Перцов С.С. // «Современные проблемы нейробиологии». Материалы III Международной научной конференции, посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, профессора Валентина Викторовича Шилкина. Ярославль, Россия; 4-6 октября 2018 г. – Ярославль: ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. – 2018. – С. 82-83.
19. **Чехлов В.В.** Взаимосвязь изменений цитокинового профиля крови и ноцицептивной чувствительности при хроническом стрессе у крыс с разной поведенческой активностью / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Материалы конференции с международным участием «Физиология и биохимия сигнальных систем, посвященной 100-летию со дня рождения академика Т.М. Турпаева» (Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН). Москва, Россия; 23-25 октября 2018 г. – Москва: Изд-во «Перо». – 2018. – С. 90.
20. **Чехлов В.В.** Корреляция изменений цитокинового профиля крови и ноцицептивной чувствительности у крыс с разной поведенческой активностью в условиях 4-х часовой восьмидневной иммобилизации / Чехлов В.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // «Биохимия в медицинской практике». Сборник научных трудов, посвященный 75-летию кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, Россия; 10 апреля 2019 г. / Под общ. ред. Т.П. Вавиловой. – Москва. – 2019. – С. 84-85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИЛ-*(*цифровой или буквенный символ*) – интерлейкин-*(*цифровой или буквенный символ*)
- ИФН- γ – интерферон-гамма
- ЛП РОХ – латентный период реакции отведения хвоста
- мА – миллиампер
- ПВ – порог вокализации
- сек – секунды
- ФНО- α – фактор некроза опухолей- α
- ЦНС – центральная нервная система