

Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь*

СОМАТИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТРЕССА «ДЕФИЦИТА ВРЕМЕНИ»

Аннотация. Необходимость обработки информации в жестком временном режиме неблагоприятно воздействует на функции всех систем организма. Поэтому изучение механизмов стресса «дефицита времени» является актуальной задачей современной медицины и физиологии.

Исследовано влияние стресса «дефицита времени» на соматические (относительная масса надпочечников, тимуса и селезенки, состояние слизистой оболочки желудка, уровни кортикостероидов и инсулина в крови) и поведенческие (вертикальная и горизонтальная двигательная активность) показатели стресс-реакции, физическую выносливость животных, тиреоидную функцию (сывороточная концентрация общих и свободных фракций трийодтиронина и тироксина, тиреотропного гормона).

Эксперимент выполнен на 60 белых беспородных крысах-самцах. Стресс моделировали по методике «дефицита времени». Интенсивность стресс-реакции изучали по изменениям относительной массы надпочечников, тимуса и селезенки, поражению слизистой оболочки желудка. Концентрацию гормонов определяли иммуноферментным методом. Поведение крыс исследовали в тесте «открытое поле» с использованием видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0. Физическую выносливость изучали по времени нахождения животных на вращающемся валике роторада.

Установлено, что стресс «дефицита времени» вызывает повышение относительной массы надпочечников на 31 %, снижение таковой тимуса и селезенки – на 26 и 14 % соответственно, повреждение слизистой оболочки желудка, изменение сывороточного содержания кортикостероидов и инсулина, а также приводит к активации функции щитовидной железы. Горизонтальная двигательная активность и физическая выносливость животных при стрессе увеличиваются, тогда как их вертикальная локомоторная и исследовательская активность падает.

Предложенная нами модель позволяет изучать механизмы развития стрессорного повреждения с целью разработки новых способов ограничения негативных последствий эмоционального стресса на здоровье человека.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, модель, стресс-реакция, физическая выносливость

Для цитирования: Гусакова, Е. А. Соматические и поведенческие реакции у крыс в условиях моделирования стресса «дефицита времени» / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 298–306. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-298-306>

E. A. Gusakova, I. V. Gorodetskaya

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

SOMATIC AND BEHAVIORAL REACTIONS IN RATS UNDER THE MODELING OF THE STRESS OF “DEFICIENCY OF TIME”

Abstract. In experiments on 60 white outbred male rats, the effect of the stress of “deficiency of time” on somatic (relative masses of the adrenal glands, thymus and spleen, gastric mucosa, concentrations of corticosteroids and insulin in the blood) and behavioral (vertical and horizontal motor activity) indicators of stress-reactions, physical endurance of animals, thyroid function (serum concentration of total and free fractions of triiodothyronine and thyroxine, thyrotropic hormone) is considered.

As a result of the study, it was found that the stress of “deficiency of time” causes an increase in the relative mass of the adrenal glands (by 31 %), a decrease in relative masses of the thymus and spleen (by 26 and 14 %), damage to the gastric mucosa (in 80 % rats with a severity 1 point in 20 % rats, 2 or 3 points in the remaining 60 % in the 1:1 ratio; a multiplicity of 2 hemorrhages per animal in 30 %, 3 in 40 % and 4 in 10 % rats, damage index is 4.7), changes in the serum concentration of corticosteroids (increase by 43 %) and insulin (decrease by 19 %) and leads to the activation of thyroid function (age concentration of total and free triiodothyronine and thyroxin increased by 18–32 %). Under the stress of “deficiency of time”, the horizontal locomotor activity and the physical endurance of animals increase, while their vertical locomotor and

exploratory activity decreases. The proposed model allows studying the mechanisms of development of stress damage in order to develop new ways to limit the negative effects of emotional stress on human health.

Keywords: emotional stress, model, stress reaction, physical endurance

For citation: Gusakova E. A., Gorodetskaya I. V. Somatic and behavioral reactions in rats under the modeling of the stress of “deficiency of time”. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 298–306 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-298-306>

Введение. Обработка больших объемов полученной информации в жестком временном режиме оказывает неблагоприятное воздействие на функции всех систем организма [1]. Поэтому изучение механизмов стресса «дефицита времени» (СДВ) является актуальной задачей современной медицины и физиологии.

Цель работы – изучить влияние стресса «дефицита времени» на соматические (относительная масса надпочечников, тимуса и селезенки, состояние слизистой оболочки желудка, уровни кортикостероидов и инсулина в крови) и поведенческие (вертикальная и горизонтальная двигательная активность) показатели стресс-реакции, физическую выносливость животных, тиреоидную функцию (сывороточная концентрация общих и свободных фракций трийодтиронина и тироксина, тиреотропного гормона).

Методы исследования. Опыты поставлены на 60 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 220–240 г в осенне-зимний период. При проведении экспериментов с животными соблюдали международные правила “Guide for the care and use of laboratory animals”. Крысы содержались на стандартной диете вивария, получая воду *ad libitum*. Все исследования проводили утром в одно и то же время.

Для моделирования СДВ нами было разработано устройство, состоявшее из пластиковой емкости и расположенного вокруг нее по спирали широкого гофрированного полиуретанового шланга, нижнее отверстие которого закрывалось пробкой и внутри которого свободно располагалась узкая полиуретановая трубка для подачи холодной (4 °C) воды [2]. Для воспроизведения СДВ крыс, по одной особи, помещали в нижнюю часть устройства. Включали воду, скорость подачи которой контролировали положением вентиля крана. Поскольку вода быстро заполняла устройство снизу, животное было вынуждено перемещаться по ходу спирали, стараясь избежать контакта с ней. Состояние стресса формировалось за счет того, что животное должно было быстро двигаться вверх, не имея возможности влиять на ситуацию.

После того как крыса достигала верхнего отверстия шланга, ее помещали в индивидуальную клетку. Пробку внизу широкого шланга открывали, воду спускали. По окончании тестирования каждого животного установку промывали большим количеством воды, что обеспечивало полное удаление продуктов его жизнедеятельности. Индивидуальное исследование физиологических реакций животного исключало возможность влияния присутствия другой особи.

Через час после стресса животных декапитировали под уретановым наркозом (1 г/кг внутривенно).

Интенсивность стресс-реакции изучали по классической триаде стресса [3] – изменению относительной массы надпочечников (1), тимуса и селезенки (2), поражению слизистой оболочки желудка (СОЖ) (3), сдвигу концентрации кортикостероидов и инсулина в крови, состоянию тиреоидной функции (по сывороточному уровню йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) – общих трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), их свободных фракций (T_{3CB} и T_{4CB}), тиреотропного гормона (ТТГ)), поведенческой и исследовательской активности, а также физической выносливости животных.

Сразу после забоя крыс органы – маркеры стресса извлекали, освобождали от окружающих тканей и измеряли их массу путем взвешивания влажной ткани на торсионных весах ВТ-500. Относительную массу рассчитывали как отношение абсолютной массы органа к массе тела и выражали в мг/г. Температуру тела животных измеряли термометром медицинским электрическим «ТПЭМ-1», вводя в прямую кишку датчик на глубину 25 мм.

Для изучения состояния СОЖ крыс за сутки до эксперимента лишали пищи. Желудок удаляли, вскрывали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. Состояние СОЖ изучали визуально в отраженном свете под малым увеличением ($\times 5$). Поражения СОЖ оценивали по их частоте (у 30 особей), тяжести и множественности (у 10 особей). Частоту повреждения изучали по отношению числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе и выражали в процентах. Тяжесть поражения исследовали по количеству повреждений на 1 крысу и представляли в баллах: 1 балл – площадь кровоизлияний 0–1,9 мм²; 2 балла – 2–3,9; 3 балла – 4–5,9; 4 балла – 6–8 мм². Множественность определяли по отношению числа повреждений СОЖ у всех крыс к числу животных в группе и выражали количеством кровоизлияний на 1 крысу [4]. Индекс поражения СОЖ рассчитывали по сумме частоты (в долях единицы), тяжести (сумме баллов, деленной на число животных в группе) и множественности (количеству повреждений, деленному на число крыс в группе) [5].

Сывороточную концентрацию гормонов (T_3 , T_4 , T_{3cb} , T_{4cb} , ТТГ, инсулина и кортикостероидов) определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов. Рассчитывали соотношение уровней кортикостероидов и инсулина – К/И коэффициент, отражающий напряженность компенсаторных механизмов [6]. Его величину в контроле принимали за 1.

Поведение крыс исследовали в тесте «открытое поле» в течение 3 мин в затененной комнате с использованием видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0. Горизонтальную двигательную активность животных оценивали по общей дистанции перемещения, по дистанции в периферической и центральной зонах, максимальной скорости движения, вертикальную – по количеству стоек, сделанных крысами за время теста. Исследовательскую активность животных определяли по соотношению продолжительности их пребывания и замирания в центре и на периферии «открытого поля», общей длительности замирания, числу входов в центр, латентному периоду входа в него, параллельному индексу, отражающему тенденцию к повороту. Последний показатель напрямую не зависит от расстояния и отражает изменения локомоторной активности, характерные для исследования незнакомой среды. Для его вычисления учитывали угол между текущим и предыдущим направлением движения животного. Чем ближе данный показатель к 1, тем больше перемещений по прямой; чем ближе к –1, тем больше изменений в направлении смещений, т. е. интенсивнее исследовательские реакции. Физическую выносливость изучали по времени нахождения животных на валике ротарода, вращающемся со скоростью 30–35 об/мин.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft inc., STA999K347156-W). Различия по количественным параметрам анализировали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни для попарного сравнения групп. Данные по частоте поражения СОЖ обрабатывали с использованием модулей «Непараметрические статистики», таблицы «2×2» (использовали точный критерий Фишера), данные по тяжести – с помощью модулей «Основные статистики и таблицы», «Таблицы и заголовки», «Подробные двухвходовые таблицы» (модификации критерия χ^2 – метод Пирсона и метод максимального правдоподобия). Количественные параметры представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана (LQ; UQ) – интерквартильный интервал, LQ – верхняя граница нижнего квартиля, UQ – нижняя граница верхнего квартиля. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Результаты исследования. У контрольных животных масса тела была равна 231 (226; 239) г, температура тела – 37,7 (37,6; 38,1) °С, относительная масса надпочечников, тимуса и селезенки – 0,18 (0,17; 0,20); 2,17 (2,01; 2,28) и 4,03 (3,92; 4,24) мг/г соответственно.

Концентрация кортикостероидов в крови составила 21,37 (19,18; 24,26) нмоль/л, инсулина – 1,30 (1,19; 1,44) мкМЕ/мл (табл. 1), T_3 – 1,60 (1,44; 1,71) нмоль/л, T_4 – 49,08 (43,08; 51,68) нмоль/л, T_{3cb} – 3,24 (3,04; 3,45) пмоль/л, T_{4cb} – 12,46 (11,75; 13,21) пмоль/л, ТТГ – 0,17 (0,13; 0,18) мкМЕ/мл (табл. 2).

Время удерживания крыс на вращающемся валике ротарода, характеризующее их физическую выносливость, составило 8,5 (5,0; 9,0) с.

Таблица 1. Влияние стресса «дефицита времени» на температуру тела крыс, относительную массу надпочечников, тимуса и селезенки, концентрацию кортикостероидов и инсулина в крови, величину К/И

Table 1. Influence of the stress of “deficiency of time” on the body temperature of rats, a relative mass of adrenal glands, thymus and spleen, the concentration of corticosteroids and insulin in the blood, the value of corticosteroid/insulin coefficient

Показатель	Контроль	Стресс
Температура тела, °С	37,7 (37,6; 38,1)	37,9 (37,5; 38,0)
Относительная масса надпочечников, мг/г	0,18 (0,17; 0,20)	0,23 (0,22; 0,25) $p > 0,01$
Относительная масса тимуса, мг/г	2,17 (2,01; 2,28)	1,60 (1,34; 1,81) $p < 0,01$
Относительная масса селезенки, мг/г	4,03 (3,92; 4,24)	3,49 (3,32; 3,74) $p < 0,01$
Концентрация кортикостероидов в крови, нмоль/л	21,37 (19,18; 24,26)	30,49 (29,15; 31,3) $p < 0,01$
Концентрация инсулина в крови, мкМЕ/мл	1,30 (1,19; 1,44)	1,06 (1,02; 1,06) $p < 0,01$
К/И	1	1,82 $p < 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – достоверность различий.

Таблица 2. Влияние стресса «дефицита времени» на сывороточный уровень йодсодержащих тиреоидных и тиреотропного гормонов

Table 2. Influence of the stress of “deficiency of time” on serum levels of iodine-containing thyroid and thyroid-stimulating hormones

Показатель	Контроль	Стресс
T_3 , нмоль/л	1,60 (1,44; 1,71)	1,88 (1,84; 2,23) $p < 0,01$
T_4 , нмоль/л	49,08 (43,08; 51,68)	60,06 (59,14; 63,31) $p < 0,01$
$T_{3св}$, пмоль/л	3,24 (3,04; 3,45)	4,21 (4,12; 4,31) $p < 0,01$
$T_{4св}$, пмоль/л	12,46 (11,75; 13,21)	16,40 (15,79; 18,94) $p < 0,01$
ТТГ, мкМЕ/мл	0,17 (0,13; 0,18)	0,11 (0,09; 0,12) $p < 0,05$

Параметры, отражающие горизонтальную двигательную активность животных в тесте «открытое поле»: общая дистанция перемещения – 14,18 (12,66; 16,12) м, из них в периферической зоне – 81,30 (73,19; 86,07) %, в центральной – 18,71 (13,93; 26,81) %, максимальная скорость перемещения – 57,62 (45,44; 90,27) см/с. Количество стоек, сделанных крысами за время теста, – 11,5 (9,0; 14,0).

Параметры, характеризующие исследовательскую активность животных: соотношение продолжительности пребывания в периферической и центральной зонах – 85,89 (78,97; 93,25) и 14,11 (6,75; 21,03) % соответственно, общая длительность замирания – 43,63 (35,70; 49,29) %, из них в периферической зоне – 38,60 (34,67; 49,19) %, в центральной – 1,86 (1,03; 8,28) %. Число входов в центр составило 12,5 (9,0; 18,0), латентный период входа в него – 9,81 (4,85; 11,48) с. Параллельный индекс составил –0,16 (–0,34; –0,11) (табл. 3).

У животных, подвергнутых СДВ, относительная масса надпочечников была увеличена на 31 % ($p < 0,01$), а тимуса и селезенки – снижена на 26 и 14 % соответственно ($p < 0,01$).

Т а б л и ц а 3. Влияние стресса «дефицита времени» на физическую выносливость, двигательную и исследовательскую активность животных

T a b l e 3. The effect of the stress of “deficiency of time” on the physical endurance, motor and research activity of animals

Показатель	Контроль	Стресс
Время удержания на вращающемся валике ротарода, с	8,5 (5,0; 9,0)	11,5 (10,0; 14,0) $p < 0,01$
Дистанция:		
общая, м	14,18 (12,66; 16,12)	18,27 (17,57; 19,53) $p < 0,01$
в периферической зоне, %	81,30 (73,19; 86,07)	82,11 (72,66; 83,52)
в центральной зоне, %	18,71 (13,93; 26,81)	17,90 (16,48; 27,34)
Максимальная скорость перемещения, см/с	57,62 (45,44; 90,27)	95,22 (85,71; 111,10) $0,05 < p < 0,1$
Количество вертикальных стоек	11,5 (9,0; 14,0)	6,5 (5,0; 8,0) $p < 0,05$
Продолжительность пребывания, %:		
в периферической зоне	85,89 (78,97; 93,25)	88,43 (79,79; 92,21)
в центральной зоне	14,11 (6,75; 21,03)	11,57 (7,79; 20,21)
Длительность замирания, %:		
общая	43,63 (35,70; 49,29)	64,93 (61,75; 70,84) $p < 0,05$
в периферической зоне	38,60 (34,67; 49,19)	63,81 (61,09; 67,49) $p < 0,01$
в центральной зоне	1,86 (1,03; 8,28)	1,22 (1,00; 3,35)
Число входов в центральную зону	12,5 (9,0; 18,0)	7,5 (5,0; 12,0) $0,05 < p < 0,1$
Латентный период входа в центральную зону, с	9,81 (4,85; 11,48)	14,55 (11,55; 19,35) $p < 0,05$
Параллельный индекс	-0,16 (-0,34; -0,11)	0,03 (-0,03; 0,06) $p < 0,05$

С повышением относительной массы надпочечников отмечалось, соответственно, и возрастание уровня кортикостероидов в крови – на 43 % ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация инсулина, напротив, падала на 19 % ($p < 0,01$). Вследствие указанных изменений уровней кортикостероидов и инсулина в крови их соотношение (К/И коэффициент) значительно возросло – в 1,82 раза.

У 80 % животных, перенесших СДВ, наблюдались поражение СОЖ: с тяжестью 1 балл – у 20 % крыс, 2 или 3 балла – у оставшихся 60 % (соотношение 1:1); множественность поражения: 2 кровоизлияния на животное – у 30 %, 3 – у 40, 4 – у 10 % крыс. Индекс поражения, являющийся интегральным показателем поражения СОЖ, возрос в 16 раз – от 0,3 до 4,7.

Физическая выносливость животных увеличивалась: время их удержания на барабане ротарода повышалось на 35 % ($p < 0,01$). Горизонтальная двигательная активность крыс в тесте «открытое поле» также возрастала: общая дистанция перемещения животных увеличивалась на 29 % ($p < 0,01$). Однако их вертикальная двигательная активность уменьшалась: количество стоек снижалось на 43 % ($p < 0,05$). При этом показатели как соотношения дистанции перемещения крыс на периферии и в центре, так и продолжительности их пребывания в этих зонах не изменялись ($p > 0,05$). Максимальная скорость перемещения животных имела тенденцию к увеличению ($0,05 < p < 0,1$).

Исследовательская активность крыс падала: число входов в центр имело тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$), а латентный период входа в эту зону, напротив, увеличивался на 48 % ($p < 0,05$). Общая длительность замирания также повышалась – на 49 % ($p < 0,05$) за счет возрастания времени неподвижности в периферической зоне на 65 % ($p < 0,01$). Параллельный индекс

стал положительным и составил 0,03, вследствие чего был больше, чем в контроле, на 0,19 ($p < 0,05$). Обнаруженные изменения свидетельствуют, с одной стороны, об увеличении физической выносливости и горизонтальной локомоторной активности крыс, с другой, о снижении их вертикальной двигательной активности и исследовательского поведения.

СДВ вызвал повышение концентрации ЙТГ в крови крыс, особенно их свободных фракций: T_3 – на 18 % ($p < 0,01$), T_4 – на 22 % ($p < 0,01$), $T_{3\text{св}}$ – на 30 % ($p < 0,01$), $T_{4\text{св}}$ – на 32 % ($p < 0,01$). В ответ на это сывороточный уровень ТТГ снижался на 36 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных отношений в системе гипофиз–щитовидная железа.

Учитывая, что на содержание ЙТГ в крови может оказывать влияние и температура тела животных, нами контролировался и уровень последней. Оказалось, что через 1 ч после СДВ температура тела крыс не отличалась от ее значения в контрольной группе животных (см. табл. 1). Следовательно, обнаруженные нами изменения сывороточного уровня ЙТГ и ТТГ были вызваны самим стрессорным воздействием.

Обсуждение. Ситуация, когда животное стремится избежать контакта с водой, быстро заполняющей устройство, и никак не может повлиять своими действиями на обстановку, в которой оказалось, вызывает появление классической триады стресса – увеличение относительной массы надпочечников, тимико-лимфатическую инволюцию и повреждение СОЖ, а также сдвиги уровней кортикостероидов и инсулина в крови, что свидетельствует о развитии стресс-реакции и позволяет отнести примененное нами воздействие к стрессирующему фактору. Горизонтальная двигательная активность и физическая выносливость животных в этих условиях повышались, а их вертикальная локомоторная активность и исследовательское поведение, напротив, снижались. Выбранная нами модель стресса приводила к активации тиреоидной функции и падению содержания ТТГ в крови (за счет срабатывания короткой петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе).

Стимуляция тиреоидной функции при кратковременных стрессах установлена и другими авторами. Так, при болевом воздействии (однократное ноцицептивное воздействие, не повреждающее кожные покровы и нижележащие ткани, на бедренно-поясничную область тела крыс) содержание T_4 и T_3 в крови повышалось в 2,5 и 2 раза [7], что было связано со стимуляцией секреции ТТГ. Нами обнаружено также снижение сывороточной концентрации ТТГ. Данный сдвиг может быть обусловлен как мобилизацией короткой петли обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе, так и повышением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в условиях стресса [8], приводящим к реципрокному угнетению синтеза ТТГ передней долей гипофиза [9].

Обнаруженные сдвиги относительной массы стресс-сенситивных органов могут быть связаны: 1) гипертрофия надпочечников – с повышенной секрецией АКТГ, вызывающей увеличение запасов холестерина, аскорбиновой и пантотеновой кислот в коре надпочечников и стимуляцию синтеза кортикостероидов [10]; 2) снижение относительной массы надпочечников и селезенки – со стресс-индуцированной тимико-лимфатической атрофией (гибелью незрелых клеток за счет апоптоза или их миграцией и выходом в циркуляцию, при этом часть таких клеток, возможно, обретает новые функции, например стволовых клеток [11]).

Снижение сывороточной концентрации инсулина, вероятно, обусловлено ингибированием его секреции β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы под влиянием катехоламинов [12], вырабатываемых в повышенных количествах при стрессе [13].

Выявленное нами повреждение СОЖ может быть обусловлено: 1) увеличением синтеза кортикостероидов при стрессе, которые повышают желудочную секрецию, преобразуют состав слизи, увеличивают образование соляной кислоты, нарушают процессы восстановления тканей и микроциркуляцию [14]; 2) активацией протеолиза [15]; 3) стимуляцией перекисного окисления липидов [16] в этих условиях.

Повышение физической выносливости и горизонтальной двигательной активности при СДВ, вероятно, определяется стимуляцией выброса катехоламинов и глюкокортикоидов в кровь, определяющих повышение энергетического обеспечения сократительного акта в результате активации распада гликогена в печени с образованием глюкозы [17], усиления аэробного и анаэробного

окисления гликогена мышц, обеспечивающего выработку большого количества аденозинтрифосфата [18], повышения скорости тканевого дыхания в митохондриях [19], мобилизации жира из жировых депо [20], увеличения скорости β -окисления жирных кислот и образования кетоновых тел [21], включения аминокислот в глюконеогенез [22].

Снижение вертикальной двигательной активности, вероятно, отражает ингибирование дофаминергических систем головного мозга, от уровня активности которых она напрямую зависит [23].

Заключение. Использование предложенной нами модели эмоционального стресса, обеспечивающей индивидуальное тестирование животных, эффективное очищение экспериментальной установки от продуктов их жизнедеятельности, исключающей травмирование животных, позволит объективизировать исследование механизмов развития стрессорной альцерации для разработки новых способов ограничения негативных последствий стресса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019–2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».

Acknowledgements. The study was performed as part of the assignment of the topic of the State Research Program of Belarus for 2019–2020 “Examine the possibility of increasing the body’s resistance to stress by stimulating the central section of the antistress system and reducing the activity of the stress-implementing system through targeted correction of thyroid status (experimental study)”.

Список использованных источников

1. Состояние здоровья и образ жизни студентов-медиков / Л. Н. Коданева [и др.] // *Международ. науч.-исслед. журн.* – 2016. – Т. 54, № 12, ч. 4. – С. 45–47.
2. Устройство для моделирования эмоционального стресса у экспериментального животного : пат. 11571 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/16, G 09В 23/28 / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова ; заявитель Вит. гос. мед. ун-т. – № 020171230 ; заявл. 08.06.2017 ; опубл. 30.12.17 // *Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці.* – 2017. – № 6. – С. 118–119.
3. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье ; пер. с англ. В. И. Кандрора, А. А. Рогова. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.
4. Экспериментальная модель пептической язвы желудка / А. И. Воложин [и др.] // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* – 2001. – № 4. – С. 27–28.
5. Виноградов, В. А. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* – 1983. – № 1. – С. 3–7.
6. Панин, Л. Е. Биохимические механизмы стресса / Л. Е. Панин. – Новосибирск : Наука, Сиб. отд.-ние, 1983. – 233 с.
7. Белякова, Е. И. Реакция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на острое и пролонгированное стрессовое воздействие / Е. И. Белякова // *Успехи соврем. естествознания.* – 2004. – № 8. – С. 33–34.
8. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model / A. J. Franco [et al.] // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 157, N 6. – P. 2346–2355. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1641>
9. Isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency and thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroid hormone derangement: report of three cases / Y. Shigemitsu [et al.] // *J. Saitama Med. School.* – 2004. – Vol. 31. – P. 115–120.
10. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats / L. Wang [et al.] // *Biomed Rep.* – 2015. – Vol. 3, N 3. – P. 425–429. <https://doi.org/10.3892/br.2015.445>
11. Старская, И. С. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И. С. Старская, А. В. Полевщиков // *Иммунология.* – 2013. – № 5. – С. 271–277.
12. Glucose metabolism and catecholamines / E. Barth [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, Suppl. 9. – P. S508–S518. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000278047.06965.20>
13. Прохоренко, И. О. Гормоны стресса. Психофизиологические корреляции у пациентов старших возрастных групп // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2013. – № 2. – С. 1–8.
14. Никольский, В. И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением / В. И. Никольский, К. И. Сергацкий // *Вестн. хирург. гастроэнтерологии.* – 2009. – № 4. – С. 53–63.
15. Mechanisms of disease: protease functions in intestinal mucosal pathobiology / T. M. Antalis [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 4, N 7. – P. 393–402. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0846>
16. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress – induced gastric injury / S. Kwiecien [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 65, N 5. – P. 613–622.
17. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids / T. Kuo [et al.] // *Glucocorticoid Signaling. Advances in Experimental Medicine and Biology* / ed. : J. C. Wang, C. Harris. – New York, 2015. – Vol. 872. – P. 99–126.
18. The influence of glucocorticoids and catecholamines on the neuromuscular transmission / S. N. Grishin [et al.] // *Biochemistry (Moscow), Suppl. Ser. A: Membrane Cell Biol.* – 2017. – Vol. 11, N 4. – P. 253–260. <https://doi.org/10.1134/s1990747817040043>

19. Effects of corticosterone on muscle mitochondria identifying different sensitivity to glucocorticoids in Lewis and Fischer rats / M. Duclos [et al.] // *AJP Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 286, N 2. – P. E159–E167. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00281.2003>
20. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes / C. Xu [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – Vol. 23, N 8. – P. 1161–1170. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0464>
21. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPAR α / M. Grabacka [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, N 12. – P. 2093. <https://doi.org/10.3390/ijms17122093>
22. Михайлов, С. С. Биохимия двигательной деятельности / С. С. Михайлов. – М. : Спорт, 2018. – 298 с.
23. D1 Dopamine receptor coupling to PLC β regulates forward locomotion in mice / I. O. Medvedev [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33, N 46. – P. 18125–18133. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2382-13.2013>

References

1. Kodaneva L. N., Shulyat'ev V. M., Razmakhova S. Yu., Pushkina V. N. Health status and lifestyle of medical students. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*, 2016, vol. 54, no. 12, pt. 4, pp. 45–47 (in Russian).
2. Gorodetskaya I. V., Gusakova E. A., *Device for modeling emotional stress in an experimental animal*. Patent BY, no. 11571, 2017 (in Russian).
3. Selye H. The Story of the adaption syndrome. Montreal, Medical Publishers, 1952. 225 p. (Russ. ed.: Sel'e G. *Essays on adaptation syndrome*. Moscow, Medgiz Publ., 1960. 254 p.).
4. Volozhin A. I., Tarasenko L. M., Neporada K. S., Skrypnik I. N. Experimental model of peptic ulcers of the stomach. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*, 2001, no. 4, pp. 27–28 (in Russian).
5. Vinogradov V. A., Polonskii V. M. The effect of neuropeptides on experimental duodenal ulcer in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*, 1983, no. 1, pp. 3–7 (in Russian).
6. Panin L. E. *Biochemical mechanisms of stress*. Novosibirsk, Nauka (Sibirskoe otdelenie) Publ., 1983. 233 p. (in Russian).
7. Belyakova E. I. Reaction of the hypothalamic-pituitary-thyroid system to an acute and prolonged stress effect. *Uspekhi sovremenno go estestvoznaniya = Advances in current natural sciences*, 2004, no. 8, pp. 33–34 (in Russian).
8. Franco A. J., Chen C., Scullen T., Zsombok A., Salahudeen A. A., Di S., Herman J. P., Tasker J. G. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model. *Endocrinology*, 2016, vol. 157, no. 6, pp. 2346–2355. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1641>
9. Shigemitsu Y., Wada S., Suzuki M., Minagawa A., Kitahama S., Iitaka M., Katayama S. Isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency and thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroid hormone derangement: report of three cases. *Journal of Saitama Medical School*, 2004, vol. 31, pp. 115–120.
10. Wang L., Liu F., Luo Y., Zhu L., Li G. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats. *Biomedical Reports*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 425–429. <https://doi.org/10.3892/br.2015.445>
11. Starskaya I. S., Polevshchikov A. V. Morphological aspects of thymus atrophy under stress. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 5, pp. 271–277 (in Russian).
12. Barth E., Albuszies G., Baumgart K., Matejovic M., Wachter U., Vogt J., Radermacher P., Calzia E. Glucose metabolism and catecholamines. *Critical Care Medicine*, 2007, vol. 35, suppl. 9, pp. S508–S518. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000278047.06965.20>
13. Prokhorenko I. O. Stress hormones. Psychophysiological correlations at patients of senior age groups. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*, 2013, no. 2, pp. 1–8 (in Russian).
14. Nikol'skii V. I., Sergatskii K. I. Etiology and pathogenesis of acute gastroduodenal ulcerations complicated by bleeding. *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii = Herald of surgical gastroenterology*, 2009, no. 4, pp. 53–63 (in Russian).
15. Antalis T. M., Shea-Donohue T., Vogel S. N., Sears C., Fasano A. Mechanisms of disease: protease functions in intestinal mucosal pathobiology. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 2007, vol. 4, no. 7, pp. 393–402. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0846>
16. Kwiecien S., Jasnos K., Magierowski M., Sliwowski Z., Pajdo R., Brzozowski B., Mach T., Wojcik D., Brzozowski T. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress – induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2014, vol. 65, no. 5, pp. 613–622.
17. Kuo T., McQueen A., Chen T.-C., Wang J.-C. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Glucocorticoid Signaling. Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, 2015, vol. 872, pp. 99–126.
18. Grishin S. N., Gabdrakhmanov A. I., Khairullin A. E., Ziganshin A. U. The influence of glucocorticoids and catecholamines on the neuromuscular transmission. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 253–260. <https://doi.org/10.1134/s1990747817040043>
19. Duclos M., Gouarne C., Martin C., Rocher C., Mormède P., Letellier T. Effects of corticosterone on muscle mitochondria identifying different sensitivity to glucocorticoids in Lewis and Fischer rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2004, vol. 286, no. 2, pp. E159–E167. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00281.2003>

20. Xu C., He J., Jiang H., Zu L., Zhai W., Pu S., Xu G. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Molecular Endocrinology*, 2009, vol. 23, no. 8, pp. 1161–1170. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0464>
21. Grabacka M., Pierzchalska M., Dean M., Reiss K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPAR α . *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, vol. 17, no. 12, p. 2093. <https://doi.org/10.3390/ijms17122093>
22. Mikhailov S. S. *Biochemistry of motor activity*. Moscow, Sport Publ., 2018. 298 p. (in Russian).
23. Medvedev I. O., Ramsey A. J., Masoud S. T., Bermejo M. K., Urs N., Sotnikova T. D., Beaulieu J.-M., Gainetdinov R. R., Salahpour A. D1 dopamine receptor coupling to PLC β regulates forward locomotion in mice. *Journal of Neuroscience*, 2013, vol. 33, no. 46, pp. 18125–18133. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2382-13.2013>

Информация об авторах

Гусакова Елена Анатольевна – канд. биол. наук, доцент. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: elena-gusakova83@mail.ru

Городецкая Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, декан факультета. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: gorodecka-iv@mail.ru

Information about the authors

Elena A. Gusakova – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27, Frunze Ave., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: elena-gusakova83@mail.ru

Irina V. Gorodetskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Dean of the Faculty. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27, Frunze Ave., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: gorodecka-iv@mail.ru