

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛАНКА

© *Фоменко Е.В.¹, Бобынцев И.И.^{2,3}, Иванов А.В.^{1,3}, Белых А.Е.^{2,3}, Андреева Л.А.⁴, Мясоедов Н.Ф.⁴*

¹Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, ²кафедра патофизиологии, ³НИИ общей патологии Курского государственного медицинского университета, Курск; ⁴Отдел химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики Российской академии наук, Москва
E-mail: bobig@mail.ru

Исследовано морфологическое состояние паренхимы печени и морфометрические показатели гепатоцитов крыс-самцов Вистар в условиях острого эмоционально-болевого стресса на фоне интраперитонеального введения селанка в дозах 100, 300, 1000 мкг/кг за 15 мин до начала опыта. Стрессорное воздействие вело к развитию зернистой дистрофии, более выраженной в центролобулярных отделах, и воспалительной инфильтрации, более выраженной в периферических отделах; увеличению средней площади гепатоцита, ядра и цитоплазмы, без изменения ядерно-цитоплазматического отношения. Введение селанка корригировало стресс-индуцированные изменения. При этом пептид в дозе 300 мкг/кг в большей степени оказывал влияние на дистрофические изменения, а в дозе 100 мкг/кг – на воспалительную инфильтрацию, применение же селанка в дозе 1000 мкг/кг имело средний по интенсивности эффект. Влияния со стороны пептида на среднюю площадь гепатоцита выявлено не было, однако он вызывал дополнительное увеличение средней площади ядра в дозах 100 и 1000 мкг/кг.

Ключевые слова: селанк, эмоционально-болевой стресс, печень, гепатоциты, дистрофия печени, средняя площадь гепатоцита, средняя площадь ядра.

MORPHOLOGICAL STATE OF RAT HEPATOCYTES UNDER ACUTE EMOTIONAL AND PAINFUL STRESS AND SELANK APPLICATION

Fomenko E.V.¹, Bobyntsev I.I.^{2,3}, Ivanov A.V.^{1,3}, Belykh A.E.^{2,3}, Andreeva L.A.⁴, Myasoedov N.F.⁴

¹Department of Histology, Cytology, Embryology, ²Department of Pathophysiology, ³Scientific Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Kursk; ⁴Department of Chemistry of Physiologically Active Substances of Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Science, Moscow

We studied the morphological state of liver tissue and morphometrical parameters of hepatocytes in Wistar male rats subjected to acute foot-shock stress and Selank influence on liver condition. The peptide was administered by intraperitoneal injections in doses 100, 300 and 1,000 µg/kg 15 min before stress exposure. We revealed that acute foot-shock stress resulted in developing mild hepatocytic degeneration which was more pronounced in centrilobular regions, inflammatory infiltration which was more developed in peripheral parts of liver lobules, growth of the mean areas of hepatocyte, nucleus, and cytoplasm without changes of NCR. Selank showed an ameliorative effect on stress-induced alterations. The 100 µg/kg peptide administration influenced the dystrophic changes greater, 300 µg/kg peptide administration had a greater impact on the inflammatory infiltration, 1,000 µg/kg Selank application showed an average effect on the parameters above-mentioned. The peptide administration didn't influence the mean area of hepatocyte; however it led to further growth of the mean area of nucleus in doses 100 and 1,000 µg/kg.

Keywords: Selank, foot-shock stress, liver, hepatocytes, liver degeneration, hepatocyte mean area, nucleus mean area.

Стресс является неизбежным следствием современного образа жизни, а также одним из факторов развития различного рода патологий, в том числе печени. Многочисленные исследования посвящены механизмам стресс-индуцированных повреждений, включающим усиление свободно-радикального окисления, развитие дистрофических изменений гепатоцитов [11, 22], активацию апоптоза [22], что в конечном счете ведет к снижению функциональных возможностей паренхимы печени. Описана стрессогенная активация макрофагов, нейтрофилов [21] и клеток Купфера, создающая воспалительное микроокружение в тканях печени [20] и являющаяся важным индуцирующим фактором ее повреждения.

Эмоционально-болевым стрессом, моделируемый электрокожным раздражением, обеспечивает комплексную стрессорную стимуляцию, включающую физическое болевое воздействие и его негативное психологическое восприятие [13]. Применение нейротропных препаратов на основе регуляторных пептидов оказывало гепатопротекторное действие в экспериментах с использованием данной модели стресса [2]. Одним из представителей данной группы является селанк, обладающий анксиолитическим, антидепрессантным и стресс-протекторным действием, а также способностью регулировать воспалительный ответ [1, 5, 8, 9, 10]. Широкий фармакологический спектр эффектов пептида позволяет предполагать потенциальную возможность селанка корригировать стресс-индуцированные сдвиги в печени, что обу-

словило его выбор для изучения в настоящем исследовании.

Таким образом, целью данной работы являлось исследование влияния селанка на морфологические показатели паренхимы печени крыс на фоне моделирования острого эмоционально-болевого стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте были использованы 50 крыс-самцов Вистар массой 260-290 г, разделенных на группы по 10 животных в каждой. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 12-часовом световом режиме и получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе.

В работе использовали гептапептид селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), синтезированный в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук. Пептид, растворенный в физиологическом растворе, вводился внутривентриально за 15 мин до начала стрессорного воздействия в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы тела.

Острый эмоционально-болевой стресс создавали электрокожным раздражением лап попарно сгруппированных животных в камере с электрифицированным решетчатым полом. С помощью программируемого электростимулятора на пол камеры в течение 30 минут подавались импульсы тока силой 0,2-0,3 мА продолжительностью 5 секунд с межимпульсным интервалом 15 секунд [13]. По окончании стрессорного воздействия животных выводили из эксперимента обескровливанием под эфирным наркозом путем забора крови из правого желудочка сердца.

Оценка морфологического состояния паренхимы печени и распределения изменений в отделах печеночной дольки проводилась с использованием микрофотографий парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Электронная галерея микрофотографий была создана с помощью полуавтоматического сканера Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). В программе для просмотра сканированных изображений PannoramicViewer 1.15.4 (3DHISTECH Ltd, Венгрия) проводилась оценка площадей гепатоцитов и их ядер в перипортальных и центрлобулярных отделах долек для каждого препарата в выборке из 100 клеток. Используя данные о площадях цитоплазмы и ядра, определяли значение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО). Подсчет одно- и двухъядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в центральном и периферическом отде-

лах дольки проводили с помощью пакета программ ImageJ.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе MS Excel и программной среде вычислений R. Характер распределения признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность полученных результатов оценивали с использованием непарного параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Контроль групповой вероятности ошибки осуществляли с помощью метода Холма-Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения ткани печени стрессированных крыс характеризовались расширением синусоидных капилляров, развитием признаков зернистой дистрофии, более выраженных в центрлобулярных отделах, фокальных некрозов с воспалительной инфильтрацией уменьшающейся к центру печеночной дольки (рис. 1). Значимых изменений соотношений одно- и многоядерных, а также одно- и многоядрышковых гепатоцитов под воздействием острого эмоционально-болевого стресса выявлено не было (таблица 1), однако наблюдалось достоверное увеличение значений площадей гепатоцитов как перипортальных (на 8%, $p < 0,001$), так и центрлобулярных (на 6,9%, $p < 0,001$) отделов (таблица 2). При этом отмечался рост как площади ядра (на 9,9% в перипортальных и на 12,2% в центрлобулярных отделах, $p < 0,001$), так и площади цитоплазмы (на 8% в перипортальных и на 5,4% в центрлобулярных отделах, $p < 0,001$). Значимых изменений ЯЦО не наблюдалось.

Введение селанка оказывало корректирующее влияние на стресс-индуцированные морфологические изменения в печени. Использование селанка во всех дозах сопровождалось уменьшением признаков дистрофии гепатоцитов, более выраженным на периферии дольки, и снижением инфильтрации, более выраженным в центре, при этом выраженность эффектов варьировала от дозы. Селанк в дозе 300 мкг/кг имел максимальный эффект в отношении интенсивности дистрофических изменений – признаки зернистой дистрофии практически отсутствовали в перипортальных отделах печеночных долек (рис. 2 в, г). При применении селанка в дозе 100 мкг/кг отмечалось наиболее выраженное снижение инфильтрации, однако дистрофические изменения и расширение синусоидных капилляров оставались практически на уровне стрессированных животных (рис. 2 а, б). Использование селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождалось средними по интенсивности эффектами (рис. 2 д, е).

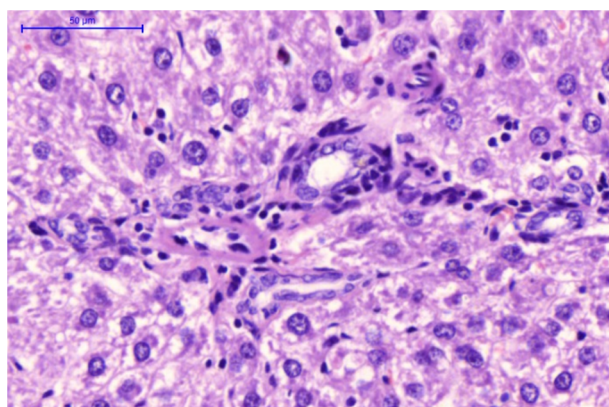
Следует отметить, что применение селанка в

общем не оказывало влияния ни на количество ядер и ядрышек в гепатоцитах, ни на кариоплазматические показатели гепатоцитов. Исключением является введение животным селанка в дозе 100 мкг/кг, которое вело к достоверному увеличению площадей ядер гепатоцитов на 7,1% ($p < 0,001$) в перипортальных отделах и на 6,3% ($p < 0,01$) в центролобулярных отделах долек, а также применение селанка в дозе 1000 мкг/кг, при котором наблюдался рост числа одноядрышковых гепатоцитов на 4,4% ($p < 0,01$) в центральных отделах долек.

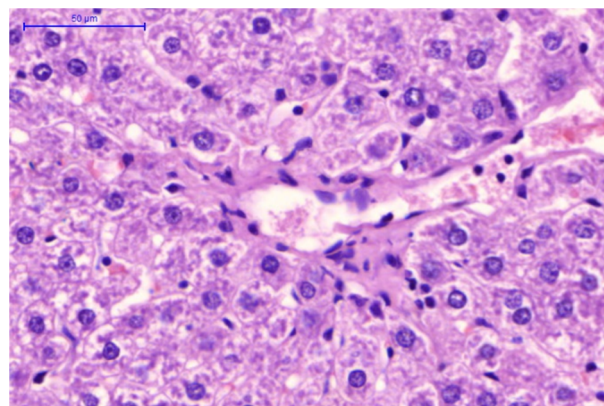
Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о том, что применение острого эмоционально-болевого стресса индуцировало развитие зернистой дистрофии гепатоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации различной степени выраженности, зависящей от зоны печеночного аци-

нуса, а также вело к увеличению площади гепатоцитов и их ядер.

Данные изменения могут быть следствием каскада стресс-индуцированных реакций организма. Известно, что стрессорные стимулы ведут к активации центральных отделов симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, запускающей адаптационные процессы посредством повышения уровня катехоламинов (КА) и глюкокортикостероидов (ГКС) в крови. При этом следует отметить, что повышение концентрации катехоламинов опережает рост концентрации ГКС, в связи с более высокой скоростью нервной регуляции по сравнению с гуморальной, а также из-за необходимости *de novo* синтеза ГКС в коре надпочечников перед секрецией [14, 18].



а



б

Рис. 1. Гепатоциты перипортального (а) и центролобулярного (б) отделов печеночной дольки печени крыс после моделирования острого эмоционально-болевого стресса. Окраска гемтоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

Таблица 1

Соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов периферического и центрального отдела печеночной дольки после моделирования острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения селанка ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	контрольная без стресса	Действие стресса			
		контрольная	введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг	300 мкг/кг	1000 мкг/кг
Процентное соотношение гепатоцитов в периферическом отделе					
Одноядерные	89,13±0,65	89,30±0,67	89,29±0,90	89,56±0,52	87,58±0,81
Многоядерные	10,87±0,65	10,70±0,67	10,71±0,90	10,44±0,52	12,42±0,81
Одноядрышковые	37,26±1,02	36,21±1,17	34,32±1,30	37,97±1,21	35,9±1,10
Многоядрышковые	62,74±1,02	63,79±1,17	65,68±1,30	62,03±1,21	64,1±1,10
Процентное соотношение гепатоцитов в центральном отделе					
Одноядерные	87,91±0,91	88,66±0,80	89,03±0,85	87,90±0,98	88,45±0,77
Многоядерные	12,09±0,91	11,34±0,80	10,97±0,85	12,10±0,98	11,55±0,77
Одноядрышковые	28,99±0,86	26,95±1,11	25,15±1,02	29,17±1,26	31,38±1,33*
Многоядрышковые	71,01±0,86	73,05±1,11	74,85±1,02	70,83±1,26	68,62±1,33*

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; ¹ – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу.

Учитывая ранние сроки выведения животных из эксперимента (через 30 минут после начала стрессорного воздействия), можно предположить, что описанные изменения индуцируются повышением уровня КА, что подтверждается данными литературы. Так, активация α_1 - и α_2 -адренорецепторов при остром стрессе вела к развитию умеренных дистрофических явлений в гепатоцитах [22], а также увеличению экспрессии и продукции ИЛ-6 этими клетками, ИЛ-1 β – непаренхиматозными клетками печени [12], ФНО α , ИЛ-6, ТФР-1 β – клетками Купфера [15], что создавало воспалительное микроокружение в тканях печени и вело к мобилизации и активации иммунных клеток. Активация нейтрофилов, клеток Купфера, а также миграция натуральных киллеров из селезенки наблюдалась в экспериментах моделирования острого стресса различной модальности [11, 20, 21].

Корригирующее действие селанка на дистрофические изменения гепатоцитов и выраженность воспалительной инфильтрации может объясняться его влиянием на восприятие болевой электрокожной стимуляции и развитие эмоционально-негативных реакций, вследствие неизбежности раздражителя. Селанк усиливает опиоидэргические влияния и повышает уровень лей-энкефалина в плазме крови за счет ингибирования

энкефалиндеградирующих ферментов, что может обуславливать потенциальный анальгетический эффект селанка [4]. Анксиолитическое, антидепрессантное и антиагрессивное действие селанка, обусловленное его влиянием на метаболизм нейромедиаторов в центрах мозга, вовлеченных в регуляцию стрессорной реакции [3, 7, 10], может потенциально снижать уровень активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нейрогуморальный ответ. Также селанк обладает способностью напрямую снижать экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и рецепторов к ним клетками крови, в особенности при тревожных состояниях [1, 9].

Стресс-индуцированное увеличение площади гепатоцитов, их ядер и цитоплазмы также может быть связано с повышением уровня гормонов. Стимуляция α_1 -адренорецепторов увеличивает ядерный объем гепатоцитов и плотность ядрышек за счет высвобождения внутриклеточного Ca^{2+} и последующей активации ДНК-полимеразы [17]. Помимо этого, эндотоксины и ФНО α увеличивали объем гепатоцитов за счет активации сигнальных путей и задержки натрия и воды [19]. Адренергические влияния запускают MAPK, NF κ B, JNK/AP1 сигнальные пути, которые стимулируют транскрипцию генов раннего ответа, являющихся протоонкогенами и, следовательно,

Таблица 2

Кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов периферического и центрального отдела печеночной доли после моделирования острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения селанка (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Группа Показатель	интактные животные	Действие стресса			
		контроль	введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг	300 мкг/кг	1000 мкг/кг
Показатели гепатоцитов периферического отдела					
Пл. клетки, мкм ²	248,5 (214,3; 284,0)	270,2 (236,3; 316,8) ¹	283,9 (247,8; 337,2)	287,6 (242,2; 338,9)	285,7 (242,9;342,4)
Пл. ядра, мкм ²	39,2 (32,1; 44,9)	43,5 (38,0; 47,9) ¹	46,6 (40,7; 56,5)*	43,1 (36,5; 54,3)	45,65 (36,2;54,8)
Пл. цитоплазмы, мкм ²	210,5 (180,0; 243,4)	225,2 (194,6; 273,5) ¹	236,1 (201,9; 288,3)	239,2 (190,2; 296,6)	243,3 (205,4; 290,4)
ЯЦО	0,184 (0,144; 0,232)	0,19 (0,148; 0,236)	0,201 (0,153; 0,248)	0,179 (0,128; 0,251)	0,179 (0,150; 0,233)
Показатели гепатоцитов центрального отдела					
Пл. клетки, мкм ²	292,8 (245,9; 339,1)	314,4 (270,6; 374,2) ¹	328,4 (290,2; 375,9)	329,7 (290,4; 375,6)	330,5 (278,9; 377,7)
Пл. ядра, мкм ²	42,3 (34,7; 50,5)	48,2 (40,4; 54,9) ¹	51,2 (38,9; 63,7)*	48,0 (36,9; 57,6)	52,0 (39,4; 59,3)*
Пл. цитоплазмы, мкм ²	251,3 (205,2; 289,6)	265,6 (227; 323,9) ¹	284 (240,6; 331,1)	278,3 (237,8; 329,5)	285,1 (231,7; 335,2)
ЯЦО	0,167 (0,138; 0,210)	0,174 (0,140; 0,215)	0,188 (0,134; 0,238)	0,170 (0,135; 0,218)	0,180 (0,145; 0,218)

Примечание: пл. – площадь; * – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; ¹ – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу.

стимулирующих увеличение размеров клетки и ядра, синтез ДНК и пролиферативную активность гепатоцитов [16]. Таким образом можно заключить, что стресс-индуцированное увеличение размеров гепатоцитов и их ядер может являться нормальной компенсаторной реакцией, повышающей функциональный резерв печени.

Важным является то, что размеры гепатоцитов не изменялись при применении селанка, что может объясняться его способностью корректировать только патологические изменения функции, не оказывая влияния на ее параметры при нормальных показателях [3, 5, 8, 9]. При этом ис-

пользование селанка в дозировках 100 и 1000 мкг/кг вело к увеличению площади ядра, вероятно за счет действия пептида на процессы транскрипции в гепатоцитах, учитывая способность селанка регулировать экспрессию широкого спектра генов в различных типах клеток и тканей [1, 6, 9].

Таким образом, применение селанка в условиях острого эмоционально-болевого стресса сопровождается гепатопротекторным действием за счет снижения выраженности дистрофических и воспалительных изменений, а также усиления компенсаторных реакций в печени.

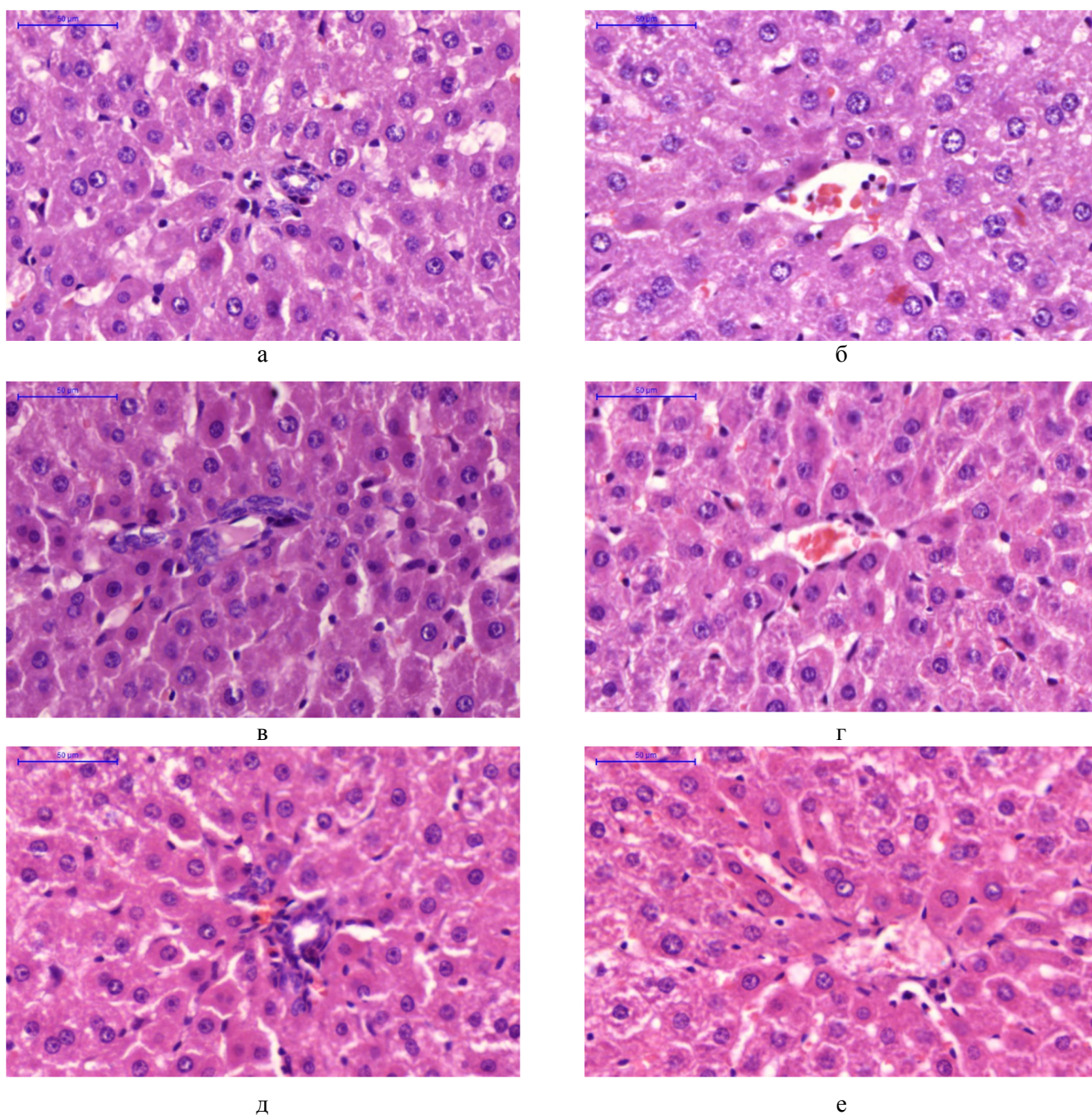


Рис. 2. Гепатоциты перипортальных (а, в, д) и центрлобулярных (б, г, е) отделов печеночной дольки печени крыс после моделирования острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения селанка в дозах 100 (а, б), 300 (г, д) и 1000 (е, ж) мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение. х400.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреева Л.А., Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Нагаев И.Ю., Шаповал И.М., Щербенко В.Э., Руссу Л.И., Мясоедов Н.Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 171-176. [Andreeva L.A., Mezentseva M.V., Narovlianskiy A.N., Nagaev I.Ju., Shapoval I.M., Tcherbenko V.E., Russu L.I., Miasoedov N.F. The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1(2): 171-176 (in Russ.)].
2. Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Иванов А.В., Бельх А.Е. Влияние пептида АКТГ₄₋₇ ПП на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 171-179. [Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Ivanov A.V., Belykh A.E. The effect of peptide ACTH₄₋₇-PGP on functional hepatocyte state in rats in acute and chronic foot-shock stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015; 101(2): 171-179. (in Russ.)].
3. Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И. Сравнение фармакологических эффектов гептапептида селанка при внутрибрюшинном и интраназальном введении мышам BALB/C и C57BL/6 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 9. – С. 3-11. [Vasil'eva E.V., Kondrakhin E.A., Salimov R.M., Kovalev G.I. Comparison of pharmacological effects of heptapeptide selank after intranasal and intraperitoneal administration to BALB/C and C57BL/6 mice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2016; 79(9): 3-11 (in Russ.)].
4. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Каст П.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А., Андрищенко А.В., Телешева Е.С., Сюняков С.А., Смудевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середенин С.Б. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 4. – С. 38-48. [Zozulya A.A., Neznamov G.G., Syunyakov T.S., Kast P.V., Gabaeva M.V., Sokolov O.Yu., Serebryakova E.V., Siranchieva O.A., Andryushchenko A.V., Telesheva E.S., Syunyakov S.A., Smulevich A.B., Miasoedov N.F., Seredenin S.B. Efficacy and possible mechanisms of action of a new peptide anxiolytic selank in the therapy of generalized anxiety disorders and neurasthenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108(4): 38-48 (in Russ.)].
5. Козловский И.И., Андреева Л.А., Козловская М.М., Надорова А.В., Коликов Л.Г. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 10-13. [Kozlovskii I.I., Andreeva L.A., Kozlovskaya M.M., Nadorova A.V., Kolik L.G. The role of opioid system in peculiarities of anti-anxiety effect of peptide anxiolytic selank. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75(2): 10-13 (in Russ.)].
6. Коломин Т.А., Шадрин М.И., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф. Изменение экспрессии генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов под действием селанка и его фрагментов // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 711-714. [Kolomin T.A., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A., Miasoedov N.F. Changes in expression of the genes for chemokines, cytokines, and their receptors in response to selank and its fragments. *Russian Journal of Genetics*. 2011; 47(5): 629-631. (in Russ.)].
7. Наркевич В.Б., Кудрин В.С., Клодт П.М., Покровский А.А., Козловская М.М., Майский А.И., Раевский К.С. Влияние гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей линий BALB/C и C57BL/6: сравнительное изучение // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 8-12. [Narkevich V.B., Kudrin V.S., Klotdt P.M., Pokrovskii A.A., Kozlovskaya M.M., Maiskii A.I., Raevskii K.S. Effects of heptapeptide selank on the content of monoamines and their metabolites in the brain of BALB/C and C57BL/6 mice: a comparative study. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008; 71(5): 8-12 (in Russ.)].
8. Павлов Т.С., Самонина Т.Е., Бакаева З.В., Золотарев Ю.А., Гусева А.А. Селанк и его метаболиты поддерживают гомеостаз слизистой оболочки желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 57-59. [Pavlov T.S., Samonina T.E., Bakaeva Z.V., Zolotar-ev Yu.A., Guseva A.A. Selank and its metabolites maintain homeostasis in the gastric mucosa. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2007; 143(1): 51-53 (in Russ.)].
9. Учакина О.Н., Учакин П.Н., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Щербенко В.Э., Мезенцева М.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Зозуля А.А., Ершов Ф.И. Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 5. – С. 71-75. [Uchakina O.N., Uchakin P.N., Miasoedov N.F., Andreeva L.A., Scherbenko V.E., Mezentseva M.V., Gabaeva M.V., Sokolov O. Yu., Zozulya A.A., Ershov F.I. Immunomodulatory effects of selank in patients with anxiety-asthenic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108(5): 71-75 (in Russ.)].
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А., Лавров Н.В., Любимов А.В., Яклашкин А.В. Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2009. – Т. 9, № 1-2. – С. 2517-2523. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A., Lavrov N.V., Lyubimov A.V., Yaklashkin A.V. Psychopharmacological Profile of Nootropic-like Peptides.

- Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2009; 9(1-2): 2517-2523 (in Russ.)].
11. *Amin S.N., El-Aidi A.A., Zickri M.B., Rashed L.A., Hassan S.S.* Hepatoprotective effect of blocking N-methyl-D-aspartate receptors in male albino rats exposed to acute and repeated restraint stress // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2017. – Vol. 95, N 6. – P. 721-731. – DOI: 10.1139/cjpp-2016-0556.
12. *Aninat C., Seguin P., Descheemaeker P.N., Morel F., Malledant Y., Guillouzo A.* Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N 3. – P. 848-854. – DOI: 10.1097/CCM.0B013E31816532BE.
13. *Bali A., Jaggi A.S.* Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 746. – P. 282-292. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
14. *Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // *Compr Physiol.* – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 603-621. – DOI: 10.1002/cphy.c150015.
15. *Huan H.B., Wen X.D., Chen X.J., Wu L., Wu L.L., Zhang L., Yang D.P., Zhang X., Bie P., Qian C., Xia F.* Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells // *Brain Behav Immun.* – 2017. – Vol. 59. – P. 118-134. – DOI: 10.1016/j.bbi.2016.08.016.
16. *Kim R.D., Stein G.S., Chari R.S.* Impact of cell swelling on proliferative signal transduction in the liver // *J Cell Biochem.* – 2001. – Vol. 83, N 1. – P. 56-69.
17. *Kobayashi T., Saito Y., Ohtake Y., Maruko A., Yamamoto Y., Yamamoto F., Kuwahara Y., Fukumoto M., Fukumoto M., Ohkubo Y.* Effect of aging on norepinephrine-related proliferative response in primary cultured periportal and perivenous hepatocytes // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 7. – P. 861-869. – DOI: 10.1152/ajpgi.00081.2012.
18. *Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M.* Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches // *Physiol Rev.* – 2009. – Vol. 89, N 2. – P. 535-606. – DOI: 10.1152/physrev.00042.2006
19. *Lang F.* Mechanisms and significance of cell volume regulation // *J Am Coll Nutr.* – 2007. – Vol. 26, Suppl. 5. – P. 613-623.
20. *Panuganti S.D., Khan F.D., Svensson C.K.* Enhanced xenobiotic-induced hepatotoxicity and Kupffer cell activation by restraint-induced stress // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2006. – Vol. 318, N 1. – P. 26-34. – DOI: 10.1124/jpet.106.100933.
21. *Sánchez O., Viladrich M, Ramirez I., Soley M.* Liver injury after an aggressive encounter in male mice // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2007. – Vol. 293, N 5. – P. 1908-1916. – DOI: 10.1152/ajpregu.00113.2007.
22. *Zhu Q., Gu L., Wang Y., Jia L., Zhao Z., Peng S., Lei L.* The role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in restraint stress-induced liver injury in mice // *PloS one.* – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. e92125. – DOI: 10.1371/journal.pone.0092125.