

## КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У САМЦОВ КРЫС С НИЗКОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К СТРЕССУ ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

© *Липатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И., Поляков П.П.*

**Кафедра общей и клинической патологической физиологии  
Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар**

E-mail: [a-lipatova@yandex.ru](mailto:a-lipatova@yandex.ru)

Цель работы – изучение эффективности транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) для коррекции стресс-индуцированных нарушений гормонального и цитокинового статуса у крыс с низкой стрессоустойчивостью. В исследовании задействовано 3 группы крыс: группа № 1 – интактные, группа № 2 (без ТЭС-терапии) и № 3 (с ТЭС-терапией) – с низкой стрессоустойчивостью. Проведено два теста принудительного плавания на 1 и 7 сутки, на 8 сутки – ортостатический стресс с последующим забором крови. Ортостатический стресс в группе № 2 сопровождался ростом: адреналина на 88,9%, АКТГ в 10,5 раз, кортикостерона на 70,1%, ИЛ-1 $\beta$  на 178,2%, ИЛ-6 в 6,7 раза, ИЛ-10 на 37,1%, в сравнении с контролем. В группе № 3 продолжительность плавания крыс выросла на 47,7%. После ортостатического стресса выявлено снижение содержания: адреналина в 1,4 раза, АКТГ в 8,2 раза, кортикостерона в 1,4 раза, ИЛ-1 $\beta$  в 1,5 раза, ИЛ-6 в 2,2 раза, ИЛ-10 в 1,2 раза по отношению к группе № 2.

**Ключевые слова:** ТЭС-терапия, выносливость, стресс, АКТГ, кортикостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, крысы.

### CORRECTION OF STRESS-INDUCED NEUROMIMUNE-ENDOCRINE DISTURBANCES IN MALE RATS WITH LOW STRESS SUSTAINABILITY BY TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

*Lipatova A.S., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Polyakov P.P.*

**Department of Common and Clinical Pathophysiology of Kuban State Medical University, Krasnodar**

The goal of the research is to study the effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) for correcting stress-induced hormonal and cytokine disturbances in rats with low stress sustainability. There were 3 groups of rats: group 1 – intact, group 2 (without tDCS) and group 3 (with tDCS) – with low stress sustainability. Two forced swimming tests were carried out on days 1 and 7, on the 8th day – orthostatic stress with subsequent collection of blood. Orthostatic stress in group 2 was accompanied by growth: adrenaline by 88.9%, ACTH 10.5 times, corticosterone by 70.1%, IL-1 $\beta$  by 178.2%, IL-6 by 6.7 times, IL-10 by 37.1%, in comparison with the group 1. In group 3, the duration of swimming of rats increased by 47.7%. After orthostatic stress, a decrease in content was revealed: adrenaline 1.4 times, ACTH 8.2 times, corticosterone 1.4 times, IL-1 $\beta$  1.5 times, IL-6 2.2 times, IL-10 in 1.2 times in relation to group number 2.

**Keywords:** tDCS, endurance, stress, ACTH, corticosterone, IL-1, IL-6, IL-10, rats.

Стресс – реакция организма на различные когнитивные, эмоциональные и соматические стрессоры, которая реализуется посредством активации единой нейроиммуноэндокринной системы и заключается в активации ряда физиологических и поведенческих программ, способствующих выживанию [14, 19, 26].

Обусловленные стрессом изменения в функционировании симпатoadреналовой (САС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и иммунной систем сопряжены не только с адаптацией организма к новым условиям жизнедеятельности, но и риском развития ряда стресс-ассоциированных заболеваний [21]. При этом особую роль в развитии неблагоприятных проявлений стресса отводят активации реакции неспецифического воспаления, что в частности проявляется повышением уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [53].

Известно, что организмы с разными копинг-стратегиями в ответ на действие стрессоров реа-

гируют по-разному, что определяет исход стресса [25]. Особенный интерес представляет изучение ответа на стрессор у животных с разной устойчивостью к стрессу, что открывает путь к поиску методов коррекции стрессоустойчивости у индивидов, обладающих активными и пассивными копинг-стратегиями.

Ключевую роль в контроле над развитием стресс-реакции играют опиоидные пептиды. Наибольшее количество опиоидных пептидов высвобождается в гипоталамусе, гипофизе и лимбических структурах головного мозга во время боли, стресса, а также при интенсивных физических нагрузках [12, 55]. Стресс-лимитирующий эффект опиоидных пептидов опосредован активацией  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов, в отношении которых  $\beta$ -эндорфин проявляет высокую селективность [42, 55].

Выделяемый при развитии стресса  $\beta$ -эндорфин опосредует эндокринные и поведенческие реакции, направленные на адаптацию ор-

ганизма к экстремальным условиям и способствует ограничению неблагоприятных проявлений стресса [16, 32].  $\beta$ -эндорфин стимулирует систему вознаграждения, ингибирует активность ГГНС, снижает уровень выделяемого кортикотропин-рилизинг гормона и адренкортикотропного гормона (АКТГ), подавляет выраженность болевых ощущений и тревогу [46, 55].

В связи с выраженным стресс-лимитирующим эффектом опиоидных пептидов, поиск и исследование методов стимуляции активности эндогенной опиоидергической системы является актуальной задачей современной медицинской науки.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) является физиотерапевтическим неинвазивным методом электрического воздействия через покровы черепа на мозг человека и животных, избирательно активирующим защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга. Основные ее эффекты обусловлены усилением продукции  $\beta$ -эндорфина и сопутствующими изменениями продукции других нейротрансмиттеров: дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК и других [2, 4, 8].

Цель исследования: изучение эффективности ТЭС-терапии для коррекции стресс-индуцированных нарушений гормонального и цитокинового статуса у крыс с низкой стрессоустойчивостью.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 182 трехмесячных самцах белых нелинейных крыс массой  $195 \pm 15$  г, не имевших видимых признаков заболеваний. Животные содержались на базе вивария при температуре  $22-24^\circ\text{C}$  в условиях 12-часового светового дня в пластиковых клетках с древесной стружкой по 5 особей в клетке, свободным доступом к пище (стандартный рацион) и воде, в условиях, исключающих воздействие стресс-факторов. Критериями исключения из эксперимента служили видимые анатомические дефекты и признаки болезней.

Все эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 01.04.2016 года № 199 и международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

В начале эксперимента проводили оценку выносливости и стрессоустойчивости животных с помощью теста принудительного плавания (ТПП) в модификации ФГБУН НЦБМТ ФМБА России [3, 5] и отбирали крыс с низкой стрессоустойчивостью, время плавания которых было меньше нижнего квартиля и не достигало 184 секунд ( $n=43$ ). В качестве контроля использовали

интактных крыс ( $n=10$ ), отобранных из общей популяции методом случайных чисел [7].

Далее среди животных с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью отобрали крыс в 2 группы: сравнения ( $n=8$ ) и основную ( $n=9$ ). Животные основной группы в течение 5 дней после проведения ТПП получали по одному сеансу ТЭС-терапии в день с использованием двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», г. Санкт-Петербург) по методике в собственной модификации [6].

На 7-е сутки эксперимента проводили 2-й ТПП и через 24 часа (на 8-е сутки) крыс обеих групп подвергали ортостатическому стрессу (ОС). Для моделирования ОС крыс помещали в антиортостатическое положение под углом  $90^\circ$  к горизонтальной поверхности в фиксаторах (рестрейнерах) из оргстекла размером  $210 \times 65 \times 65$  мм (ООО «НПК Открытая Наука») в течение 45 минут [1]. Забор крови осуществляли через 2 часа после ОС путем венесекции яремных вен под комбинированным инъекционным наркозом: золетил (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид)  $20$  мг/кг в/м («Virbac», Франция) и ксиланит (ксилазина гидрохлорид)  $6$  мг/кг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов). Наркоз верифицировали по угнетению роговичного рефлекса и исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) [6]. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) из расчета  $500$  ЕД на  $1$  мл крови, далее кровь центрифугировали в течение  $15$  минут при ускорении  $1000$  g. Образцы полученной плазмы хранили в криобирках при температуре  $80^\circ\text{C}$  (рис. 1).

Количественное определение уровня адреналина и адренкортикотропного гормона в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Cloud-Clone Corp. (Китай), кортикостерона – Immunodiagnostic Systems Limited (Великобритания), ИЛ- $1\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 – eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Австрия) на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Biochrom, Австрия) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0.

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

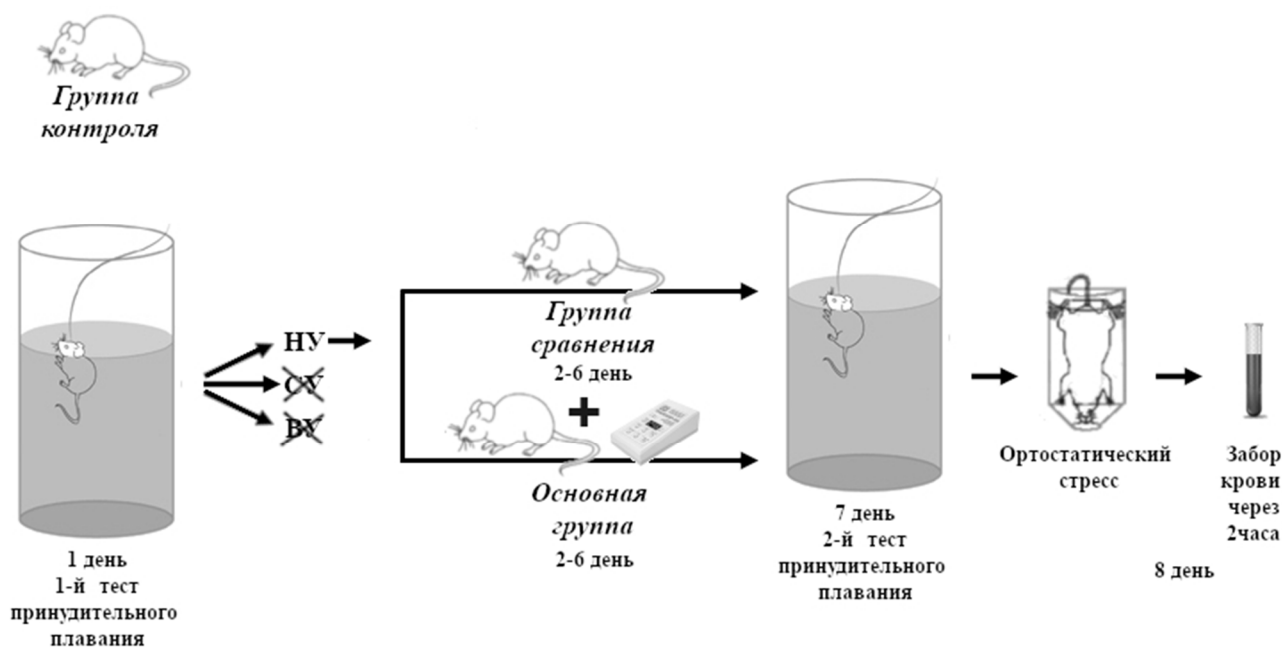


Рис. 1. Схема эксперимента.

Таблица 1

Время плавания у крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью в тесте принудительного плавания на 1-е и 7-е сутки

Группа	Время 1-го плавательного теста, Me (Q1-Q3), сек.	Время 2-го плавательного теста, Me (Q1-Q3), сек.	p-value (W-test)
Сравнения	161,5 (146,5-171,5)	166,5 (160-215,5)	0,05
Основная	151 (122-166)	223 (168-274)	0,001

Поскольку распределение значений отличалось от нормального, для дальнейших расчетов использовали методы непараметрической статистики. Полученные результаты выражали в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 и Q3). Для оценки статистически значимых различий при парных сравнениях зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (W-test), межгрупповых различий двух независимых групп – критерии Манна-Уитни (MW-test). Критический уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [9, 10].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение 5 сеансов ТЭС-терапии после первого ТПП у крыс с низкой стрессоустойчивостью статистически значимо (W-test,  $p=0,001$ ) приводило к увеличению времени плавания по результатам второго ТПП на 47,7%, тогда как в группе сравнения статистически значимые изменения (W-test,  $p=0,05$ ) отсутствовали (табл. 1).

Продолжительность плавания в ТПП во многом зависит от своевременного перехода от активного поведения (попытка выбраться и активное исследование аквариума) к пассивному (им-

мобилизация на поверхности воды, экономный стиль плавания) [48].

По данным обзора de Kloet и Molendijk некорректно, как это делалось ранее, связывать повышение продолжительности иммобилизации (пассивный копинг) в тесте принудительного плавания с депрессивно-подобным поведением. Напротив, пассивная копинг-стратегия ассоциируется с повышением продолжительности плавания, а, следовательно, данная поведенческая программа способствует выживанию животного [25].

Проведение теста принудительного плавания вызывает значительный ответ со стороны САС, ГГНС, а также ключевых нейромедиаторных систем головного мозга, в первую очередь дофаминергической [22]. Пристальное внимание к дофаминергической системе обусловлено ее ролью в патогенезе стресса и развитии стрессиндуцированных заболеваний, например депрессии [31]. Именно дофаминергическая нейротрансмиссия в лимбической системе мозга играет ключевую роль в переходе от активных к пассивным стилям поведения в тесте принудительного плавания [20, 25]. Известно, что взаимодействие  $\beta$ -эндорфина с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидными рецепторами стимулирует выработку дофамина [46].

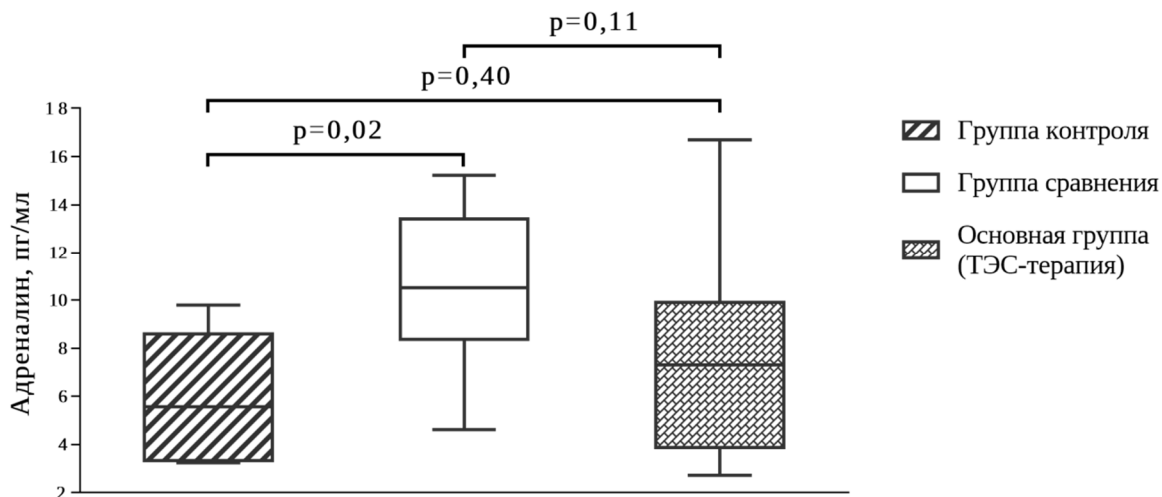


Рис. 2. Уровень адреналина в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

Таким образом, можно сделать предположение, что рост продолжительности плавания у крыс, получавших ТЭС-терапию, обусловлен  $\beta$ -эндорфин-зависимой стимуляцией дофаминергической системы ствола мозга.

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень адреналина в плазме крови крыс из группы сравнения составил 10,52 пг/мл (8,36-13,41), что статистически значимо на 88,9% больше (MW-test,  $p=0,02$ ) в сравнении с показателями группы контроля – 5,57 пг/мл (3,34-8,60). В основной группе уровень адреналина составил 7,30 пг/мл (3,87-9,91), что в 1,4 раза меньше (MW-test,  $p=0,11$ ) в отношении группы сравнения (рис. 2).

Адреналин является гормоном, который высвобождается в ответ на стресс из мозгового вещества надпочечников в кровотоки и опосредует краткосрочные ответы на стрессоры, инициируя ряд поведенческих и физиологических изменений, позволяющих организму реализовать программу «борьбы или бегства» [59]. Эффекты катехоламинов опосредованы взаимодействием с центральными и периферическими  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами [27]. Следовательно, результатом повышения уровня циркулирующих катехоламинов – адреналина и норадреналина являются активация обмена и мобилизация энергии из депо, тахикардия, расширение зрачков, расширение бронхов и усиление дыхания, периферическая вазоконстрикция и перераспределение циркулирующей крови [44]. По данным литературы, высокий уровень катехоламинов в плазме крови ассоциирован с агрессивным поведением у крыс (активная копинг-стратегия) [41]. В группе крыс с использованием ТЭС-терапии достоверных изменений в концентрации адреналина по

сравнению с группами контроля и сравнения не выявлено, что объясняется тем, что забор крови проводился через 2 часа после ортостатического стресса и высвободившийся адреналин был в значительной степени метаболизирован [54]. Имеющуюся тенденцию к снижению концентрации адреналина в 1,4 раза в отношении группы сравнения, возможно объяснить лимитирующим действием  $\beta$ -эндорфина на высвобождение катехоламинов, данный эффект достигается при его поступлении в кровяное русло [23].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса уровень АКТГ в плазме крови крыс из группы сравнения составил 13,43 пг/мл (4,41-25,34), что статистически значимо в 10,5 раз выше (MW-test,  $p=0,02$ ) в сравнении с показателями группы контроля – 1,28 пг/мл (0,96-2,58). В основной группе уровень АКТГ составил 1,63 пг/мл (0,96-8,20), что статистически значимо (MW-test,  $p=0,02$ ) в 8,2 раза меньше в отношении группы сравнения (рис. 3).

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень кортикостерона в плазме крови крыс из группы сравнения составил 20,31 нг/мл (18,62-36,82), что статистически значимо (MW-test,  $p=0,02$ ) на 70,1% выше в сравнении с показателями группы контроля – 11,94 нг/мл (10,60-15,94). В основной группе уровень кортикостерона составил 14,49 нг/мл (11,06-21,28), что статистически значимо (MW-test,  $p=0,05$ ) в 1,4 раза меньше в отношении группы сравнения (рис. 4).

Активация ГГНС является отличительной чертой стресса и наблюдается при воздействии практически всех стрессоров как у животных, так и у человека [33]. Так, у крыс из группы сравнения, по отношению к животным из группы

контроля, наблюдается статистически значимое повышение уровня АКТГ в 10,5 раз и кортикостерона на 70,1%, что хорошо согласуется с данными литературы [11]. При этом как высокую, так и низкую реактивность ГНС связывают с повышенным риском развития психических расстройств [29]. В отличие от катехоламинов, значительное повышение концентрации кортикостерона в крови наблюдается спустя десятки минут от воздействия стрессора, при этом его влияние является долговременным [13]. Кортикостерон реализует свои эффекты, связываясь с двумя типами рецепторов: высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами I типа (МР) и низкоаффинными глюкокортикоидными рецепторами II типа (ГР) [24, 28]. МР и ГР в центральной нервной системе экспрессируются на нейронах, синтезирующих кортикотропин-рилизинг гормон и аргинин-вазопрес-

син, локализованных в гипоталамусе, гипофизе, а также в структурах лимбической системы, которые, посредством дофаминергической системы, тесно связаны регуляцией поведения, в частности задействованы в переключении копинг-стратегии в условиях ТПП [15, 37, 45].

МР реагируют на низкие концентрации кортикостерона и способствуют процессу оценки угрозы и раннему ответу организма на стресс. ГР активируются высокими концентрациями кортикостерона и принимают участие в торможении стресс-реакции, возвращая секрецию кортикотропин-рилизинг гормона и АКТГ на исходный уровень по принципу отрицательной обратной связи, минимизируя их катаболические, липогенные, антирепродуктивные и иммуносупрессивные эффекты [17]. В целом относительно низкая плазменная концентрация кортикостерона связана с активной копинг-стратегией, тогда как,

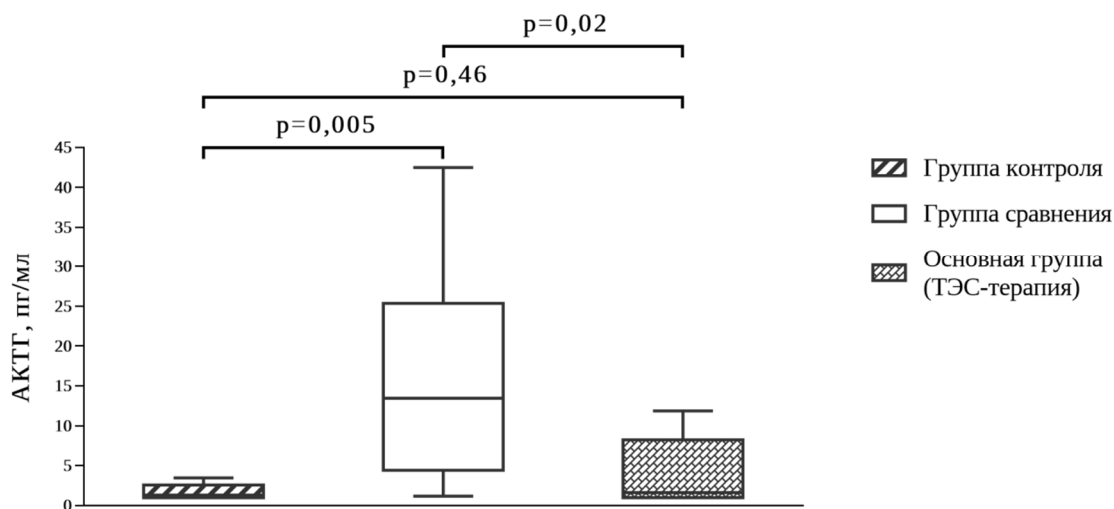


Рис. 3. Уровень АКТГ в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

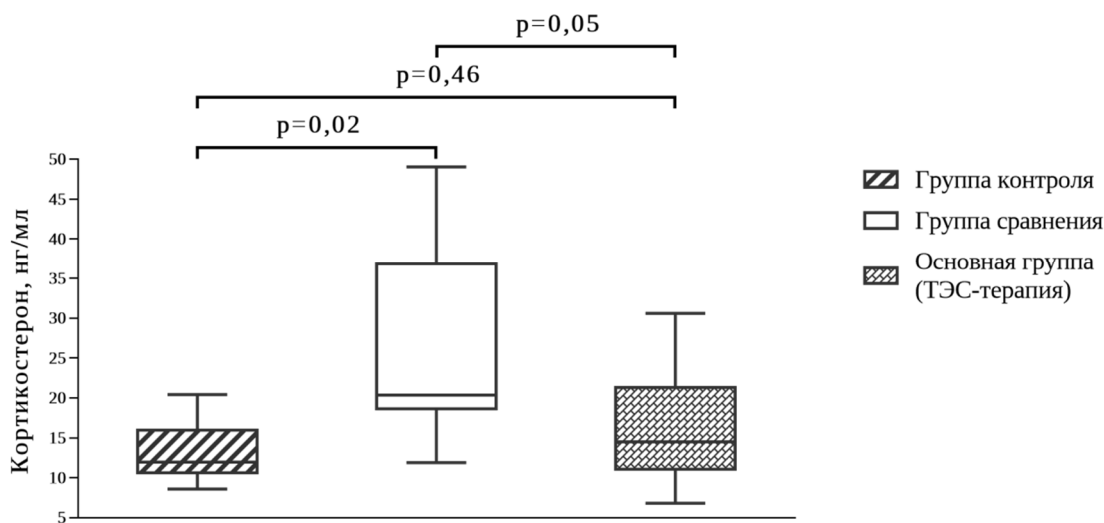


Рис. 4. Уровень кортикостерона в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

повышение продолжительности иммобилизации в ТПП сочетается с высоким уровнем плазменного кортикостерона [40]. По данным литературы, повышение продолжительности плавания в ТПП (стратегия реактивного преодоления) связано с более высокой базальной и стимулированной активностью ГГНС [57]. Однако, по данным van Reenen, гиперактивность ГГНС в большей степени связана с уровнем агрессии, а не копинг-стратегией [56]. Это привело к разработке гипотезы баланса рецепторов кортикостероидов, гласящей, что при дисбалансе между МР/ГР в лимбической системе развивается расстройство нейроэндокринной регуляции стресс-реакции, что проявляется поведенческой дезадаптацией [25].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень интерлейкина-1β (ИЛ-1β) в плазме крови крыс из группы сравнения составил 12,13 пг/мл (9,80-17,07), что статистически значимо (MW-test,  $p=0,02$ ) на 178,2% выше в сравнении с показателями группы контроля – 4,36 пг/мл (3,31-8,52). В основной группе уровень ИЛ-1β составил 7,87 пг/мл (5,96-9,03), что статистически значимо в 1,5 раза меньше (MW-test,  $p=0,008$ ) по сравнению с группой сравнения (рис. 5).

ИЛ-1 является центральным медиатором воспаления и играет важную роль в течении аутоиммунных, воспалительных, инфекционных и дегенеративных заболеваний. ИЛ-1 повышает продукцию других цитокинов участвующих в развитии воспаления, а также играет важную роль в патогенезе депрессии [18, 30]. В настоящее время собрано достаточно доказательств того, что ИЛ-1 играет важную роль в нейроэндокринных и поведенческих реакциях при стрессе. Рецепторы к ИЛ-1 обнаруживаются на всех уровнях ГГНС – гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках, что

способствует стимуляции синтеза глюкокортикоидов. В то же время высокие концентрации глюкокортикоидов способны подавлять чрезмерный синтез ИЛ-1. Однако несмотря на тесное взаимодействие системы цитокинов и ГГНС, строгой корреляции между уровнями глюкокортикоидов и цитокинов, в частности ИЛ-1, установить не удается [34]. Установлено, что ИЛ-1 повышается при остром и хроническом стрессе, при этом низкие (физиологические) уровни ИЛ-1 являются адаптивными. Таким образом, блокада передачи сигналов ИЛ-1 может рассматриваться в качестве профилактики и лечения стресс-ассоциированных психических расстройств [39, 43].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови крыс из группы сравнения составил 18,60 пг/мл (8,43-23,41), что статистически значимо (MW-test,  $p=0,005$ ) в 6,7 раза выше в сравнении с показателями группы контроля – 2,79 пг/мл (2,79-6,30). В основной группе уровень ИЛ-6 составил 8,43 пг/мл (2,79-16,16), что статистически значимо (MW-test,  $p=0,05$ ) в 2,2 раза меньше в отношении группы сравнения (рис. 6).

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, повышение уровня которого сопровождает течение как острого, так и хронического стресса [51]. Основными функциями ИЛ-6 являются активация пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировки В-лимфоцитов, стимуляция хемотаксиса лейкоцитов, повышение активности фибробластов и остеокластов, активация синтеза белков острой фазы, также он участвует в хронизации воспаления и контроле за массой тела [35].

ИЛ-6 участвует в модуляции поведения в ТПП, преимущественно способствует уменьшению продолжительности плавания, при этом его эффекты реализуются через миндалину или

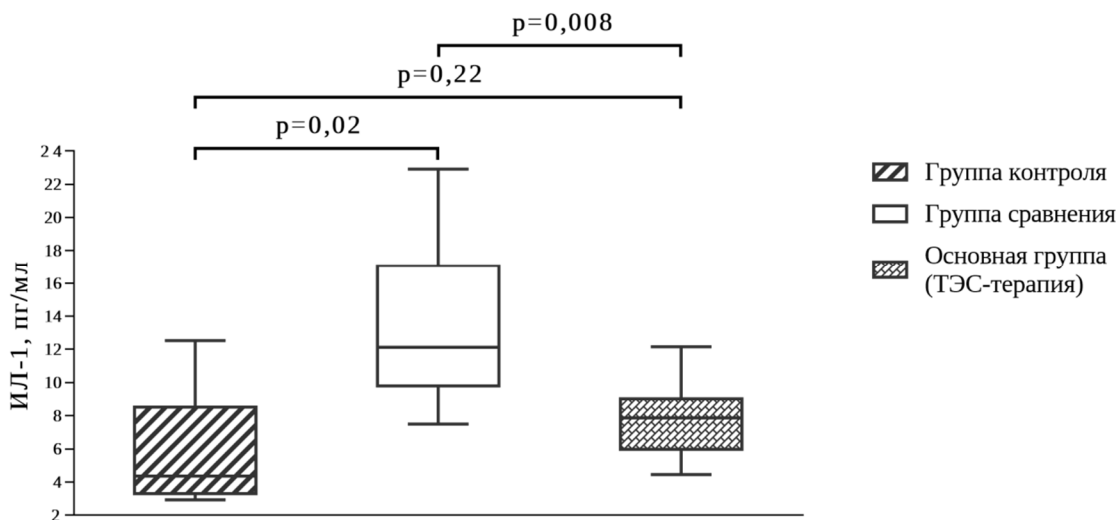


Рис. 5. Уровень ИЛ-1β в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

гиппокамп, за счет активации сигнального пути Erk1/2 [60].

Выраженное повышение концентрации ИЛ-6 в крови отмечается при тревожных состояниях и депрессии [49].

Ряд исследований показывает, хотя регулярные физические нагрузки уменьшают воспаление и продукцию цитокинов, однако интенсивные упражнения способствуют продукции и высвобождению ИЛ-6 скелетными мышцами. В то же время ИЛ-6, образующийся во время физической активности, ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$  и индуцирует продукцию ИЛ-10 [51, 38].

На 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ОС уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10) в плазме крови крыс как из группы сравнения, так и основной группы статистически начимо не отличался ( $p \geq 0,05$ ) от показателя группы контроля – 7,93 пг/мл (6,83-8,42) и составил

10,87 пг/мл (9,01-12,12) и 9,64 пг/мл (6,43-12,12) соответственно (рис. 7).

ИЛ-10 является важным противовоспалительным цитокином, центральной ролью которого являются защита тканей от повреждения, вызванного инфекционными агентами и воспалением, заживление ран и предотвращение развития аутоиммунных заболеваний [50].

Отсутствие достоверных межгрупповых различий в концентрации плазменного ИЛ-10 предположительно свидетельствует о его второстепенной роли в развитии раннего ответа организма крысы на ОС. По данным литературы, повышение плазменной концентрации ИЛ-10 следует отсроченно, вслед за повышением плазменной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) [36]. При этом острый стресс, как показывают исследования, не оказывает выраженного влияния на уровень циркулирующего ИЛ-10 [58].

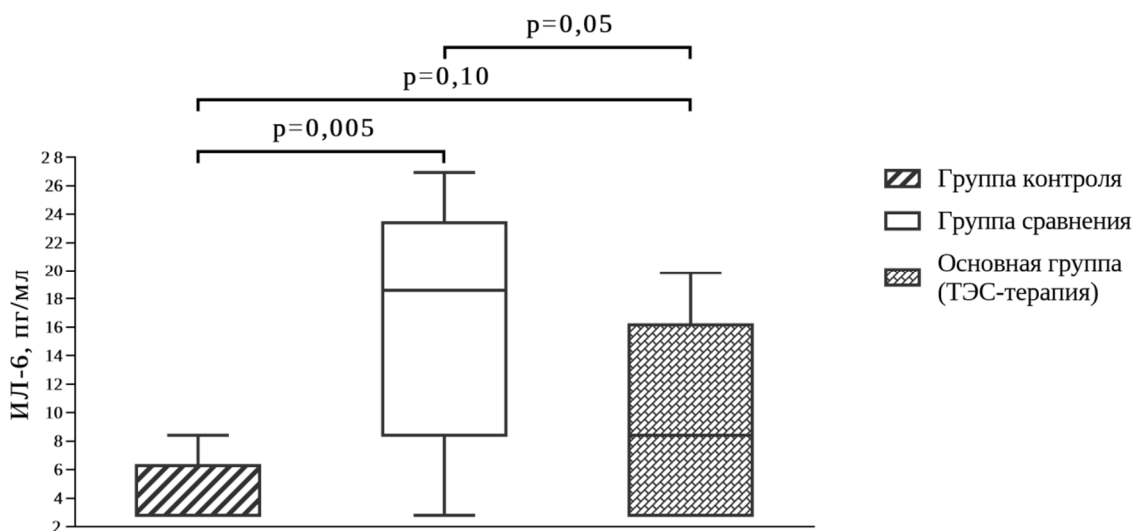


Рис. 6. Уровень ИЛ-6 в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

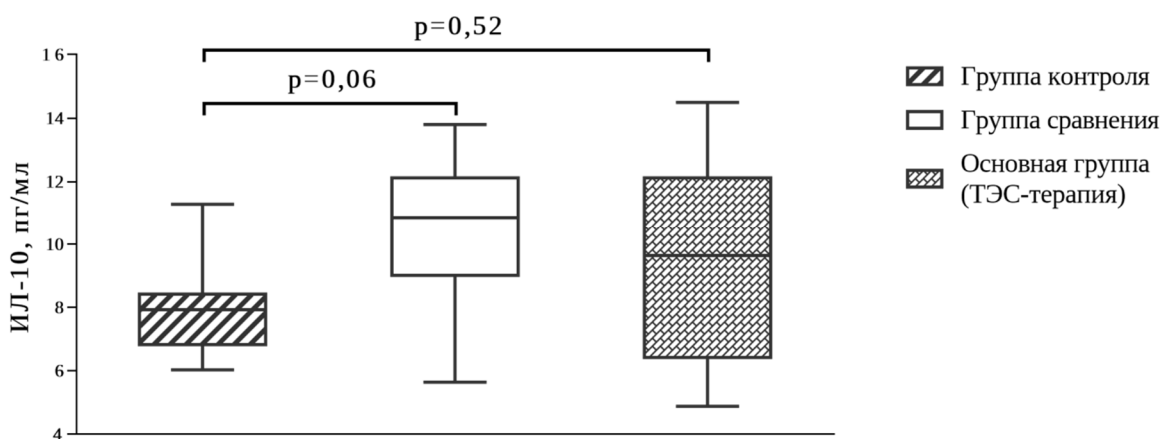


Рис. 7. Уровень ИЛ-10 в плазме крови крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью на 8-е сутки эксперимента, через 2 часа после проведения ортостатического стресса.

По данным A.R. Mesquita, в ТПП мышцы нокаутные по гену ИЛ-10 показывали повышение продолжительности иммобилизации, которое нивелировалось путем введения ИЛ-10. У мышей с повышенной экспрессией ИЛ-10, изменения были противоположные нокаутным. При этом в обоих случаях найденная закономерность относилась к самкам мышей, а у самцов достоверной разницы в результатах ТПП получено не было [47].

По результатам первого ТПП, продолжительность плавания у крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью составила менее 184 секунд. Развитие ОС у крыс с низкой стрессоустойчивостью и выносливостью сопровождается ростом плазменного содержания: адреналина на 88,9%, АКТГ в 10,5 раз, кортикостерона на 70,1%, ИЛ-1 $\beta$  на 178,2%, ИЛ-6 в 6,7 раза, ИЛ-10 на 37,1% в сравнении с группой контроля.

Проведение 5 сеансов ТЭС-терапии у крыс с низкой стрессоустойчивостью, по результатам второго ТПП, увеличивает продолжительность плавания на 47,7% и сопровождается снижением плазменного содержания: адреналина в 1,4 раза, АКТГ в 8,2 раза, кортикостерона в 1,4 раза, ИЛ-1 $\beta$  в 1,5 раза, ИЛ-6 в 2,2 раза, ИЛ-10 в 1,2 раза по отношению к группе сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о значительном потенциале дальнейших исследований ТЭС-терапии как метода повышения стрессоустойчивости и выносливости, профилактики стресс-ассоциированных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дигурова И.И., Гуцин А.Г. Влияние стрессоустойчивости на гемореологические показатели в норме и при ортостатическом стрессе // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 107-110. [Digurova I.I., Guschin A.G. Influence of stress-resistance on hemorheological indices in norm and under orthostatic stress. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. – 2013; 3(1): 107-110. (in Russ.)].
2. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 58. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26133>, свободный (19.04.2018). [Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharyan V.E. TEBS-therapy. Current state of the problem. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; (1): 58. (in Russ.)].
3. Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Деньгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 72-74. [Karkischenko V.N., Kapnadze G.D., Dengina S.E., Stankova N.V. Working out of a technique for physical endurance of small laboratory animals for studying of different medicine. Biomeditsina. – 2011; (1): 72-74. (in Russ.)].
4. Лебедев В.П., Савченко А.Б., Кацнельсон Я.С., Петряевская Н.В. Об опииатном механизме транскраниальной электроанальгезии у крыс и мышей // Физиол. журн. СССР. – 1988. – Т. 74. – № 9. – С. 1249-1256. [Lebedev V.P., Savchenko A.B., Katsnel'son Ya.S., Petryayevskaya N.V. On the opiate mechanism of transcranial electroanalgesia in rats and mice. Fiziol. zhurn. SSSR. – 1988; 74(9): 1249-1256. (in Russ.)].
5. Лунатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 84-91. [Lipatova A.S., Poljakov P.P., Kade A.H., Trofimenko A.I., Kravchenko S.V. The influence of transcranial direct current stimulation on the endurance of rats with different stress vulnerability. Biomeditsina. 2018; (1): 84-91. (in Russ.)].
6. Лунатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А., Трофименко А.И., Мальшиева Т.В. Модификация методики ТЭС-терапии для ее применения у мелких лабораторных грызунов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 347. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696>, свободный (19.04.2018) [Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zanin S.A., Trofimenko A.I., Malysheva T.V. Modification of the procedure TES-therapy for its use in small laboratory rodents. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; (5): 347 (in Russ.)].
7. Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В. Методы рандомизации животных в эксперименте // Международный вестник ветеринарии. – 2014. – № 2. – С. 84-89. [Selezneva A.I., Makarova M.N., Rybakova A.V. Randomization of experimental animals. Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii. 2014; (2): 84-89. (in Russ.)].
8. Трофименко А.И., Каде А.Х., Мясникова В.В., Пирогова Н.П., Занин С.А.  $\beta$ -эндорфин и цитокиновый профиль в динамике экспериментального ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1125. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16368>, свободный (19.04.2018). [Trofimenko A.I., Kade A.Kh., Myasnikova V.V., Pirogova N.P., Zanin S.A.  $\beta$ -endorphin and cytokine profile in the dynamics of experimental is ischemic stroke. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014; (6): 1125. (in Russ.)].
9. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медуко-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.: ил. [Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using Statistica package. M.: GEOTAR-Media; 2012: 384 (in Russ.)].

10. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55-60. [Unguryanu T.N., Grjibovski A.M. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. *Ekologiya cheloveka*. 2011; (5): 55-60 (in Russ.)].
11. Abel E.L. Physiological correlates of the forced swim test in rats // *Physiology & behavior*. – 1993. – Vol. 54, N 2. – P. 309-317. – DOI: 10.1016/0031-9384(93)90116-W.
12. Anderson E.H., Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety // *Frontiers in psychiatry*. – 2013. – Vol. 4. – P. 27. – DOI: 10.3389/FPSYT.2013.00027.
13. Angelier F., Wingfield J.C. Importance of the glucocorticoid stress response in a changing world: theory, hypotheses and perspectives // *General and Comparative Endocrinology*. – 2013. – Vol. 190. – P. 118-128. – DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.05.022.
14. Bains J.S., Cusulin J.I.W., Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2015. – Vol. 16, N 7. – P. 377-388. – DOI: 10.1038/nrn3881.
15. Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus // *Brain research reviews*. – 2008. – Vol. 57, N 2. – P. 531-553. – DOI: 10.1016/J.BRAINRESREV.2007.04.005.
16. Barfield E.T., Moser V.A., Hand A., Grisel J.  $\beta$ -endorphin modulates the effect of stress on novelty-suppressed feeding // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – P. 19. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00019.
17. Bonfiglio J.J., Inda C., Refojo D., Holsboer F., Arzt E., Silberstein S. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved // *Neuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 94, N 1. – P. 12-20. – DOI: 10.1159/000328226.
18. Bujak M., Frangogiannis N. G. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. – 2009. – Vol. 57, N 3. – P. 165-176. – DOI: 10.1007/s00005-009-0024-y.
19. Campbell J., Ehlert U. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 37, N 8. – P. 1111-1134. – DOI: 10.1016/J.PSYNEUEN.2011.12.010.
20. Campus P., Canterini S., Orsini C., Fiorenza M.T., Puglisi-Allegra S., Cabib S. Stress-induced reduction of dorsal striatal D2 dopamine receptors prevents retention of a newly acquired adaptive coping strategy // *Frontiers in pharmacology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 621. – DOI: 10.3389/fphar.2017.00621.
21. Carroll D., Ginty A.T., Whittaker A.C., Lovallo W.R., de Rooij S.R. The behavioural, cognitive, and neural corollaries of blunted cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 77. – P. 74-86. – DOI: 10.1016 / j.neubiorev.2017.02.025.
22. Connor T.J., Kelly J.P., Leonard B.E. Forced swim test-induced neurochemical, endocrine, and immune changes in the rat // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1997. – Vol. 58, N 4. – P. 961-967. – DOI: 10.1016/S0091-3057(97)00028-2.
23. Cozzolino D., Sasso F.C., Salvatore T., Torella M., Cittadini A., Gentile S., Giugliano D., Torella R., Giugliano D. Acute effects of  $\beta$ -endorphin on cardiovascular function in patients with mild to moderate chronic heart failure // *American heart journal*. – 2004. – Vol. 148, N 3. – P. 530. – DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.029.
24. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // *Nature reviews neuroscience*. – 2005. – Vol. 6 N 6. – P. 463-475.
25. De Kloet E.R., Molendijk M.L. Coping with the forced swim stressor: towards understanding an adaptive mechanism // *Neural Plasticity*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6503162 – DOI: 10.1155/2016/6503162.
26. Everly Jr G.S., Lating J.M. A clinical guide to the treatment of the human stress response. 3rd Edn. – New York: Springer Science & Business Media, 2013. – 488 p.
27. Freeman J.V., Dewey F.E., Hadley D.M., Myers J., Froelicher V.F. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2006. – Vol. 48, N 5. – P. 342-362. – DOI: 10.1016/j.pcad.2005.11.003.
28. Frodl T., O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans // *Neurobiology of disease*. – 2013. – Vol. 52. – P. 24-37. – DOI: 10.1016/J.NBD.2012.03.012.
29. Gold P.W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness // *Molecular psychiatry*. – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 32-47. – DOI: 10.1038/mp.2014.163.
30. Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression // *Molecular psychiatry*. – 2008. – Vol. 13, N 7. – P. 717-728. – DOI: 10.1038/sj.mp.4002055.
31. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17, N 8. – P. 524-532. – DOI: 10.1038/nrn.2016.57.
32. Hegadoren K.M., O'Donnell T., Lanius R., Coupland N.J., Lacaze-Masmonteil N. The role of  $\beta$ -endorphin in the pathophysiology of major depression // *Neuropeptides*. – 2009. – Vol. 43, N 5. – P. 341-353. – DOI: 10.1016/J.NPEP.2009.06.004.
33. 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 // *Comprehensive Physiology*. – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 603-621. – DOI: 10.3389/FNBEH.2013.00019.

34. *Hueston C.M., Deak T.* The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic–pituitary–adrenal axis // *Physiology & behavior*. – 2014. – Vol. 124. – P. 77-91. – DOI: 10.1016/J.PHYSBEH.2013.10.035.
35. *Hunter C.A., Jones S. A.* IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // *Nature immunology*. – 2015. – Vol. 16, N 5. – P. 448-457. – DOI: 10.1038/ni.3153.
36. *Iyer S.S., Cheng G.* Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease // *Critical Reviews in Immunology*. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 26-63. – DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i1.30.
37. *Juruena M.F.* Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression // *Epilepsy & Behavior*. – 2014. – Vol. 38. – P. 148-159. – DOI: 10.1016/J.YEBEH.2013.10.020.
38. *Kiecolt-Glaser J.K., Gouin J.P., Hantsoo L.* Close relationships, inflammation, and health // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 35, N 1. – P. 33-38. – DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2009.09.003.
39. *Koo J.W., Duman R.S.* Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression // *Current opinion in investigational drugs*. – 2009. – Vol. 10, N 7. – P. 664-671.
40. *Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B.D., De Boer S.F., Flügge G., Korte S.M., Meerlo P., Murison R., Oliver B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E.* Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 1291-1301. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.003.
41. *Koolhaas J.M., De Boer S.F., Buwalda B., Van Reenen K.* Individual variation in coping with stress: a multidimensional approach of ultimate and proximate mechanisms // *Brain, behavior and evolution*. – 2007. – Vol. 70, N 4. – P. 218-226. – DOI: 218-226.10.1159/000105485.
42. *Le Merrer J., Becker J.A., Befort K., Kieffer B.L.* Reward processing by the opioid system in the brain // *Physiological reviews*. – 2009. – Vol. 89, N 4. – P. 1379-1412. – DOI: 10.1152/PHYSREV.00005.2009.
43. *Leonard B., Maes M.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 764-785. – DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2011.12.005.
44. *Lucassen P.J., Pruessner J., Sousa N., Almeida O.F., Van Dam A.M., Rajkowska G., Swaab D.F., Czeh B.* Neuropathology of stress // *Acta neuropathologica*. – 2014. – Vol. 127, N 1. – P. 109-135. – DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5.
45. *McKlveen J.M., Myers B., Flak J.N., Bundzikova J., Solomon M.B., Seroogy K.B., Herman J.P.* Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion // *Biological psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, N 9. – P. 672-679. – DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2013.03.024.
46. *Merenlender-Wagner A., Dikshstein Y., Yadid G.* The  $\beta$ -Endorphin Role in Stress-Related Psychiatric Disorders // *Current drug targets*. – 2009. – Vol. 10, N 11. – P. 1096-1108. – DOI: 10.2174/138945009789735147.
47. *Mesquita A.R., Correia-Neves M., Roque S., Castro A.G., Vieira P., Pedrosa J., Palha J.A., Sousa N.* IL-10 modulates depressive-like behavior // *Journal of psychiatric research*. – 2008. – Vol. 43, N 2. – P. 89-97. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.004.
48. *Molendijk M.L., de Kloet E.R.* Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 62. – P. 389-391. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.028.
49. *O'Donovan A., Hughes B.M., Slavich G.M., Lynch L., Cronin M.T., O'Farrelly C., Malone K.M.* Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: Evidence for specificity in emotion–biology relationships // *Brain, behavior, and immunity*. – 2010. – Vol. 24, N 7. – P. 1074-1077. – DOI: 10.1016/J.BBI.2010.03.003.
50. *Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease // *Annual review of immunology*. – 2011. – Vol. 29. – P. 71-109. – DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
51. *Rohleder N., Aringer M., Boentert M.* Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 1261, N 1. – P. 88-96. – DOI: /10.1111/J.1749-6632.2012.06634.X.
52. *Saraiva M., O'garra A.* The regulation of IL-10 production by immune cells // *Nature reviews immunology*. – 2010. – Vol. 10, N 3. – P. 170. – DOI: 10.1038/nri2711.
53. *Slavich G.M., Irwin M.R.* From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression // *Psychological bulletin*. – 2014. – Vol. 140, N 3. – P. 774-815. – DOI: 10.1037/a0035302.
54. *Tank A.W., Lee Wong D.* Peripheral and central effects of circulating catecholamines // *Compr Physiol*. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 1-15. – DOI: 10.1002/cphy.c140007.
55. *Valentino R.J., Van Bockstaele E.* Endogenous opioids: the downside of opposing stress // *Neurobiology of stress*. – 2015. – Vol. 1. – P. 23-32. – DOI: 10.1016/J.YNSTR.2014.09.006.
56. *Van Reenen C.G., O'Connell N.E., Van der Werf J.T., Korte S.M., Hopster H., Jones R.B., Blokhuis H.J.* Responses of calves to acute stress: individual consistency and relations between behavioral and physiological measures // *Physiology & Behavior*. – 2005. – Vol. 85, N 5. – P. 557-570. – DOI: 10.1016/J.PHYSBEH.2005.06.015.
57. *Veenema A.H., Meijer O.C., de Kloet E.R., Koolhaas J.M., Bohus B.G.* Differences in basal and stress-induced HPA regulation of wild house mice selected for high and low aggression // *Hormones and Behavior*. – 2003. – Vol. 43, N 1. – P. 197-204. – DOI: 10.1016/S0018-506x(02)00013-2.

58. Voorhees J.L., Tarr A.J., Wohleb E.S., Godbout J.P., Mo X., Sheridan J.F., Eubank T.D., Marsh C.B. Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10 // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e58488. – DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0058488.
59. Wong D.L., Tai T.C., Wong-Faull D.C., Claycomb R., Meloni E.G., Myers K.M., Carlezon W.A. Jr., Kvetnansky R. Epinephrine: A short-and long-term regulator of stress and development of illness // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2012. – Vol. 32, N 5. – P. 737-748. – DOI: 10.1007/s10571-011-9768-0.
60. Wu T.H., Lin C.H. IL-6 mediated alterations on immobile behavior of rats in the forced swim test via ERK1/2 activation in specific brain regions // *Behavioural brain research*. – 2008. – Vol. 193, N 2. – P. 183-191. – DOI: 10.1016/J.BBR.2008.05.009.