

УДК 591.1:615.849.11

ЭФФЕКТЫ ПЕРЕКРЕСТНОЙ АДАПТАЦИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ СТРЕСС-ФАКТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ И ИНТЕНСИВНОСТИ

Чуян Е. Н., Джелдубаева Э. Р., Раваева М. Ю., Заячникова Т. В.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: delviza@mail.ru*

В данной работе выявлены эффекты перекрестной адаптации при действии стресс-факторов различной природы и интенсивности (гипокинетическом, болевом и инфицировании). Показано, что последовательное действие гипокинезии и инфицирования приводит к существенному угнетению бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов и лимфоцитов, что свидетельствует о снижении неспецифической резистентности и иммунологической реактивности у животных. Гипокинетический стресс изменяет болевую чувствительность на пороговом уровне у крыс в тестах «горячей пластинки» и электростимуляции, что свидетельствует о модифицирующем действии гипокинезии на болевую чувствительность животных вне зависимости от природы болевого раздражителя. При этом изменение болевой чувствительности (уменьшение и увеличение) у животных при гипокинетическом стрессе может служить критерием перехода эустресса в дистресс.

Ключевые слова: перекрестная адаптация, гипокинетический стресс, инфицирование, острый термический стресс, острый электроболевого стресс.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование закономерностей процессов адаптации организмов к факторам внешней среды является одной из актуальных проблем физиологии и медицины. Известно, что благодаря формированию целого спектра защитных перекрестных эффектов, адаптация к чрезмерным воздействиям используется как весьма эффективный способ профилактики и лечения различных заболеваний [1–3]. Показано, что такая адаптация защищает органы от стрессорных повреждений, повышает устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, активирует локальные механизмы защиты внутриклеточных структур и т.д. [4–6]. Предварительная адаптация к гипоксии, согласно широко известной концепции о перекрестной адаптации, значительно повышает устойчивость организма человека к ряду экстремальных воздействий и патологических состояний, вызывая комплексную перестройку организма [4, 7–10].

Изучение особенностей воздействия на организм ограничения подвижности (гипокинезия, ГК) различной «жесткости» и продолжительности привлекает внимание многих исследователей [11–13]. При этом показано как оптимизирующее действие периодических кратковременных иммобилизаций и физических нагрузок умеренной интенсивности на функциональные способности органов и систем и их устойчивость к воздействию повреждающих факторов [14, 15], так и повреждающее

действие на организм длительного ограничения подвижности и чрезмерных физических нагрузок [16].

Особое место среди различных форм долговременной адаптации занимает адаптация к непродолжительному кратковременному стрессу, а именно к эмоциональному, болевому, гипокинетическому. Такая адаптация повышает устойчивость организма не только к тяжелому стрессору, но также обладает перекрестным защитным эффектом, т.е. защищает организм от прямых ишемических, химических, холодовых и даже радиационных повреждений [4]. Кроме того, большинство иммунологических процессов разворачивается на фоне стресса [17]. Умеренная стресс-реакция может вызвать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противомикробной защиты [18].

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилось оценка эффектов перекрестной адаптации при действии стресс-факторов различной природы и интенсивности (гипокинетическом, болевом и инфицировании).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было проведено две серии экспериментов на 200 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–250 г. Для исследования отбирали животных одинакового возраста, характеризующихся одинаковой двигательной активностью в тесте «открытого поля» [19]. Подобный отбор позволил сформировать однородные группы животных с одинаковыми конституциональными особенностями, однотипно реагирующих на действие различных факторов.

Задачей первой серии экспериментов явилось выявление изменения адаптационных реакций у животных с экспериментально вызванной стресс-реакцией на ограничение подвижности и развитие воспалительного процесса. Предварительно отобранные животные были разделены на 5 групп. К первой и второй группам относились животные, которые в течение 9 суток содержались в обычных условиях вивария (К). Третью группу составляли крысы, содержащиеся в условиях ГК. После 9-тисуточных экспериментальных воздействий животным была введена культура *Mycoplasma Hominis*, полученная из промывных вод бронхов больных в лаборатории микробиологии, вирусологии и микологии Института нефрологии и урологии АМН Украины (г. Киев). *Mycoplasma Hominis* вводилась по 0,2 мл (концентрация 10^6 микробных тел в 1 мл) в хвостовую вену крысам 2-ой (инфицированные, И) и 3-ей (ГК+И) групп. Первая группа служила биологическим контролем (К).

Периферическую кровь получали из хвостовой вены до экспериментального воздействия (1 сутки) и на 3, 5, 7, 9, 23 и 28-ые сутки эксперимента.

В условиях хронического эксперимента в периферической крови цитохимическими методами определяли содержание бактерицидных (пероксидазы (ПО), катионных белков (КБ)) гидролитических (кислой фосфатазы (КФ) и протеазы (ПР)), энергетических (липидов (ЛП)), среднюю активность сукцинат- (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназ (α -ГФДГ)) в лимфоцитах и нейтрофилах; содержание

катехоламинов (КА) в эритроцитах (Э). Для объективной оценки полученных результатов выводили цитохимический показатель содержания (ЦПС) [20].

На 28-ые сутки животных забивали методом моментальной декапитации. В плазме крови определяли концентрации фактора некроза опухолей- α (ФНО) и интерферона- γ (ИФН). Активность ФНО определяли в виде индекса цитотоксичности (ИЦ) [20].

Во второй серии экспериментов с целью установления модифицирующего действия ГК стресса на изменение болевой чувствительности, крыс разделили на 4 группы. Животных первой (ТГП) и второй (ГК+ТГП), подвергали воздействию острого болевого стресса, который моделировали в тесте «горячая пластинка» (ТГП) [21] в течение девяти суток. Показателями болевой чувствительности у животных этих групп служили болевой порог (БП), за который принимали минимальную температуру пластины установки, сопровождающуюся появлением первых болевых реакций (отдергивание и лизание конечности) и уровень выносимости боли (УВБ) – температуру, при которой наблюдалось развитие другого уровня ноцицептивного возбуждения, сопровождавшегося максимальным усилением эмоционально-поведенческих проявлений: генерализованная двигательная реакция побега, прыжка и вокализации.

Крыс третьей (ТЭС) и четверной (ГК+ТЭС) групп подвергали острому термическому болевому воздействию путем электрического болевого раздражения в тесте электростимуляции (отдергивания лапы) (ТЭС). Измеряли БП по величине силы тока (в миллиамперах, мА).

Для создания условий экспериментального ограничения подвижности (ГК) использовались специальные пеналы из оргстекла, размеры каждой ячейки составляли 140 x 60 x 60 мм для каждой крысы. Такие клетки обеспечивают существенное ограничение подвижности животных по всем направлениям. В описанных пеналах крысы экспериментальных групп (ГК; ГК+И, ГК+ТЭС, ГК+ТГП) находились по 20 часов в сутки. В течение 4-х остальных часов осуществляли экспериментальные исследования, кормление и уход за животными. Описанный метод ограничения подвижности широко используется в экспериментальной физиологии [22]. Однако следует отметить, что в литературе отсутствуют данные относительно стандартизации степени «жесткости» ГК. Сопоставляя нашу модель с описанными в литературе, можно считать, что в данной работе создавалась ГК умеренной (средней) «жесткости».

При проведении экспериментов придерживались «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Обработку и анализ экспериментальных данных проводили с помощью параметрических методов. В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента. Обработка результатов производилась по стандартным статистическим программам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Модифицирующее действие ГК стресса на развитие воспалительного инфекционного процесса. Развитие инфекционного процесса у интактных крыс после введения *Mycoplasma Hominis* вызывает заметное повышение продукции ФНО и ИФН. Индекс цитотоксичности ФНО в этой группе крыс повысился в 1,97 ($p < 0,001$) раз, а титр ИФН увеличился в 4,17 раз ($p < 0,001$) относительно уровня значений в контроле. Полученные данные подтверждают сведения о том, что иммунные лейкоциты вырабатывают в 2–8 раз больше ИФН, чем лейкоциты контрольных животных [23]. Это можно расценить как адаптивный ответ организма, направленный на борьбу с антигеном.

При этом у крыс, которые до инфицирования находились в условиях, ограничивающих их подвижность, наблюдалось снижение ИЦ ФНО на 11,58 % ($p < 0,001$) и титра ИФН на 53,51 % ($p < 0,001$) по сравнению с инфицированными животными, которые до введения *Mycoplasma Hominis* оставались интактными ($p < 0,001$). Известно, что стимуляция секреции ФНО может быть вызвана действием различных факторов. Причем, значительное увеличение концентрации ФНО может оказывать повреждающее действие на клетку, а умеренное возрастание концентрации свидетельствует о развитии активных защитных реакций организма.

Развитие инфекционного процесса у животных, которые до введения антигена оставались интактными, привело к активации бактерицидных систем в нейтрофилах. Так, после введения *Mycoplasma* на 23–28 сутки эксперимента ЦПС ПО повысился на 16,49 %–20,32 % ($p < 0,001$), ЦПС КБ – на 8,26–10,23 % ($p < 0,001$) относительно значений контрольной (К) группы животных. Для гидролитических ферментов нейтрофилов – ПР и КФ, а также ЛП характерны аналогичные изменения. Еще более выраженные изменения при развитии инфекционного процесса произошли в динамике окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах и нейтрофилах крови крыс (рис. 1). Так, средняя активность СДГ в лимфоцитах увеличилась в 1,48 ($p < 0,001$), в нейтрофилах – в 2,48 раз ($p < 0,001$), α -ГФДГ в лимфоцитах – в 2,14 ($p < 0,001$), а α -ГФДГ в нейтрофилах – в 1,50 ($p < 0,001$) раза по сравнению со значениями соответствующих показателей у интактных животных. Девятидневное ограничение подвижности крыс привело к снижению ЦПС ПО, КБ, липидов, повышению ЦПС КФ и ПР в нейтрофилах, уменьшению средней активности СДГ и α -ГФДГ в нейтрофилах и лимфоцитах крови крыс относительно исходного уровня и значений соответствующих показателей в контрольной группе животных (см. рис. 1). Эти данные указывают на разнонаправленную перестройку бактерицидных и гидролитических систем нейтрофилов, что является неблагоприятным признаком, который расценивается как угнетение естественных защитных сил клетки и организма в целом.

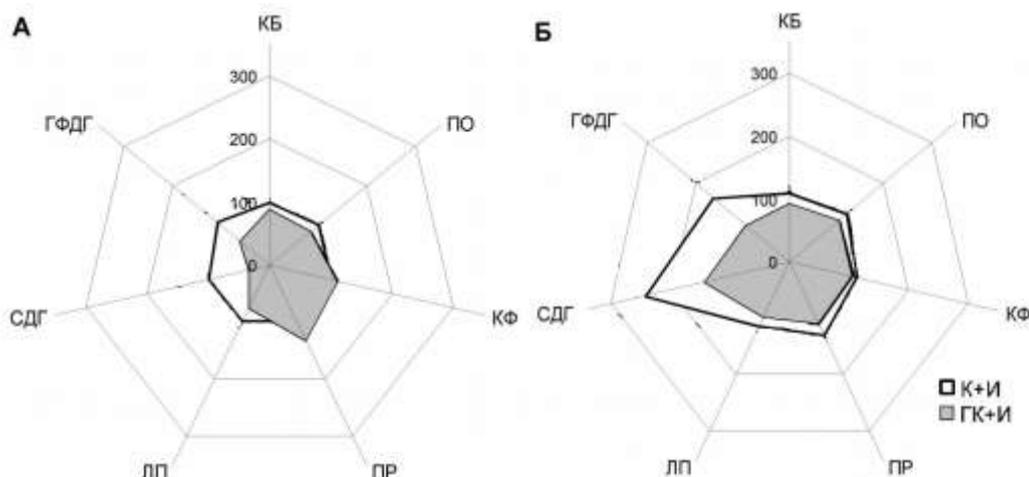


Рис. 1. Динамика цитохимических показателей содержания пероксидазы (ПО), катионных белков (КБ), кислой фосфатазы (КФ), протеазы (ПР), липидов (ЛП), средних активностей сукцинат – (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназ (ГФДГ) в нейтрофилах крови крыс после воздействия гипокинезии (ГК) на 9 сутки (А) и последующего инфицирования (И) на 28 сутки (Б) эксперимента.

Через 14 дней после введения *Mycoplasma* животным с ограниченной подвижностью (ГК+И) обнаружено увеличение исследуемых показателей относительно уровня, достигнутого после ГК, за исключением ЦПС КФ, который после повышения во все сроки ограничения подвижности, снизился на 17,5 усл. ед. ($p < 0,05$). Однако уровень всех изученных показателей у животных этой группы в эти сроки наблюдения был значительно ниже значений соответствующих показателей у животных, которые до заражения оставались интактными (К+И) (см. рис. 1). Так, на 23–28 сутки эксперимента ЦПС КБ составлял всего 85,21–85,71 % ($p < 0,001$), ПО – 86,56–90,25 % ($p < 0,001$), ПР – 83,87–84,87 % ($p < 0,001$), КФ – 92,24–92,94 % ($p < 0,01$), ЛП – 86,57–86,66 % ($p < 0,001$) относительно значений соответствующих показателей 2-ой группы животных, которые до инфицирования были интактными. Средняя активность СДГ в лимфоцитах после инфицирования увеличилась в 1,57 раз, в нейтрофилах – в 6,19 раз относительно уровня значений данных показателей на 9-ый день ограничения подвижности, однако активность этого фермента на 18,87 % ($p < 0,01$) в лимфоцитах и на 23,55 % ($p < 0,001$) в нейтрофилах оказалась ниже соответствующих данных у животных, которые до введения антигена не подвергались экспериментальным воздействиям. Аналогичные изменения выявлены и в динамике средней активности α -ГФДГ в лимфоцитах и нейтрофилах крови крыс. Увеличение энергетического потенциала клеток при развитии стресс-реакции обеспечивает срочную адаптацию организма к стрессорной ситуации. Однако в условиях длительной и/или интенсивной стресс-реакции не происходит увеличения мощности системы энергообеспечения, а интенсивная мобилизация ресурсов перестает быть адаптивным фактором и

приводит к прогрессивному истощению организма [18], что и выявлено в настоящем исследовании.

Таким образом, последовательное действие гипокинезии и инфицирования приводит к существенному угнетению бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов и лимфоцитов.

Девятисуточное ограничение подвижности крыс, соответствующее стадии тревоги ГК стресса [24, 25], приводит к снижению адаптивного ответа на введение антигена. Наблюдения у людей и эксперименты на животных убедительно свидетельствуют о влиянии тяжелой и (или) длительной стресс-реакции (дистресса) на иммунологическую реактивность. Иммунодепрессивное действие стресса является причиной того, что вакцинация часто оказывается неэффективной, если иммунизация проводится на фоне стресса. У животных, как и у людей, тяжелый и достаточно длительный стресс подавляет различные звенья иммунитета [26]. Следует подчеркнуть, что существует сходство ответа организма на антиген с ответами на различные стрессоры. Это понятно, так как антигены, по существу, являются стрессорами.

Таким образом, последовательное действие хронического ГК стресса и инфицирования приводит к угнетению показателей неспецифической противомикробной защиты, угнетению синтеза интерферона и других цитокинов, что мы и наблюдали в настоящем исследовании.

2. Модифицирующее действие ГК стресса на изменение болевой чувствительности крыс в тестах «горячей пластинки» (ТГП) и электростимуляции (ТЭС). Как показали результаты исследования второй серии экспериментов, измерения БП, отражающего двигательный компонент ноцицептивного ощущения и УВБ, имеющего характер эмоционально-аверсивных проявлений у животных первой группы (ТГП), подвергнутых действию острой термической боли в ТГП в течение девяти суток эксперимента изменялись незначительно и в среднем составили $50,68 \pm 0,29$ °С и $56,55 \pm 0,37$ °С соответственно (рис. 2).

При воздействии термического фактора у животных, предварительно подвергавшихся 9-тиосуточному ГК стрессу, происходило изменение БП и УВБ по сравнению со значениями соответствующих показателей у животных, подвергнутых изолированному термическому воздействию (ТГП). Однако направленность изменений этих показателей зависела от продолжительности ГК стресса. Так, после суточного ограничения подвижности животных зарегистрированы повышения БП и УВБ на 4,66 % ($p < 0,001$) и 2,28 % ($p < 0,05$) соответственно относительно значений у крыс, подвергнутых изолированному воздействию болевого фактора.

С третьих по пятые сутки ГК у животных второй группы (ГК+ТГП) отмечалось снижение БП и УВБ по сравнению с уровнем этих показателей, зарегистрированным в первые сутки наблюдения. Однако их значения превышали данные у крыс первой группы (ТГП) в среднем на 2,03 % ($p < 0,05$) и 2,71 % ($p < 0,05$) соответственно. С седьмых по девятые сутки ограничения подвижности отмечалось более выраженное уменьшение БП и УВБ. При этом значения данных показателей снизились в среднем на 0,96 % ($p < 0,05$) и 0,97 % ($p < 0,05$)

соответственно относительно значений у животных, подвергнутых изолированному термическому воздействию.

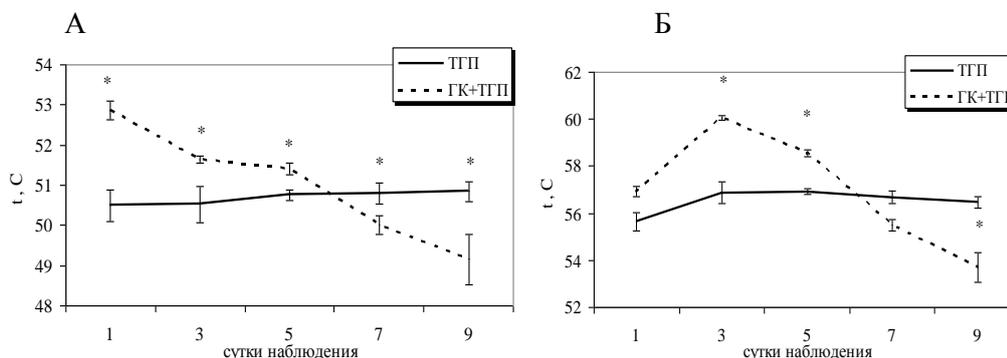


Рис. 2. Изменение болевого порога (А) и уровня выносливости боли (Б) ($t^{\circ}\text{C}$) у крыс, подвергнутых изолированному (ТП) и комбинированному с гипокинетическим стрессом (ТП+ГК) действию болевого фактора в тесте «горячей пластинки» в течение девяти суток наблюдения.

Примечание: * – достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых действию изолированного болевого фактора.

При воздействии острого электроболевого стресса у животных третьей группы (ТЭС) БП в течение девяти суток эксперимента изменялся незначительно и находился в пределах от 180 ± 10 мА до 400 ± 50 мА.

У животных четвертой группы, предварительно подвергавшихся ГК стрессу (ГК+ТЭС), происходило достоверное изменение БП по сравнению со значениями данного показателя у животных третьей группы (ТЭС) (рис. 3). Однако направленность этих изменений также, как и у животных первой (ТП) и второй (ГК+ТП) групп зависела от продолжительности ГК стресса.

Так, у животных, подвергнутых комбинированному действию ГК и болевого стрессов с первых по шестые сутки наблюдения, регистрировалось увеличение БП относительно данных у животных второй (ТЭС+ГК), наиболее выраженное после первых суток ГК (на $180,77\%$; $p < 0,01$) (рис. 3). Однако с седьмых по девятые сутки ограничения подвижности у животных данной группы отмечалось уменьшение БП в среднем на $53,17\%$ ($p < 0,05$) относительно значений у животных, подвергнутых изолированному электроболевому воздействию.

Следовательно, результаты данной серии исследований позволили выявить способность ГК стресса модифицировать уровень болевой чувствительности у крыс при экспериментально вызванной острой термической и электрической болевых реакциях, однако, направленность изменений болевой чувствительности крыс в данных тестах зависела от продолжительности ГК стресса.

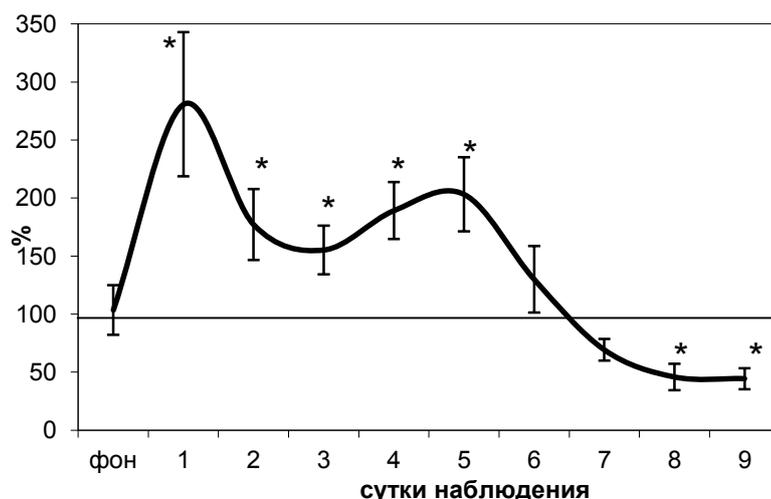


Рис. 3. Динамика болевого порога (%) у крыс, подвергнутых изолированному (ТЭС) и комбинированному с гипокинетическим стрессом (ГК + ТЭС) действию болевого фактора в тесте электростимуляции в течение девяти суток наблюдения (за 100 % приняты значения у животных в группах с изолированной экспериментальной болью).

Примечание: * – достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых действию изолированного болевого фактора.

Известно, что адаптация к стрессорным воздействиям различной интенсивности и природы вызывает изменение активностей стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма.

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям закономерно приводит к увеличению физиологической мощности основного звена стресс-реализующей системы – симпато-адреналового (САС). Поскольку мобилизация этой регуляторной системы составляет первое и необходимое звено адаптации к основным факторам среды, можно предположить, что адаптация к стрессорным ситуациям повышает резистентность ко всем перечисленным факторам, т. е. обладает положительным перекрестным действием, что и наблюдалось в наших исследованиях при комбинированном действии кратковременного ГК стресса и болевого воздействия.

Наряду с увеличением активности САС при развитии стресс-реакции происходит активация стресс-лимитирующих систем организма, в частности, опиоидных пептидов (ОП), серотонина (СТ), мелатонина (МТ) которые способны ограничивать активность стресс-реализующих систем и тем самым чрезмерное развитие в организме стресс-реакции на центральном и периферическом уровнях [4, 18] и одновременно являются основными антиноцицептивными системами организма [28].

Таким образом, защитные эффекты перекрестной адаптации, связанные с активацией стресс-реализующей и стресс-лимитирующих систем организма, дают возможность для использования адаптации к коротким стрессорным воздействиям с целью предупреждения и устранения наиболее опасных функциональных нарушений и активации неспецифических механизмов защиты организма.

Вместе с тем, при длительном (9-тисуточном) ГК стрессе, о данным Е. Н. Чуян с соавт. (2003), происходит генерализованное усиление активности САС, о чем свидетельствует ускорение синтеза адреналина в мозговом веществе надпочечников, усиление его выхода в кровь, а также увеличение депонирования катехоламинов эритроцитами, твердой мозговой оболочкой и тканью ушек миокарда [20].

На фоне увеличения активности стресс-реализующих систем при длительном ГК стрессе происходит снижение активности стресс-лимитирующих систем организма [4]. В частности, показано, что после длительных стрессорных воздействий не наблюдается увеличения уровня СТ в мозге [28], происходит снижение его содержания и в лейкоцитах периферической крови [29]. Аналогично этому продолжительный «патологический» стресс, в отличие от кратковременного «физиологического», приводит не к повышению, а к значительному снижению концентрации энкефалинов в крови, нарушению процессов секреции и депонирования их в надпочечниках [30]. Так, показана дезинтеграция эндогенной опиоидной системы, а именно изменение регионального и тканевого распределения ОП при возникновении дистресса, физических нагрузках, а также некоторых формах патологии [4, 31]. По мнению Ю. Б. Лишманова с соавт. [30], такое изменение активности эндогенной опиоидной системы отражает интенсивность развития стресс-реакции и может служить предикатором перехода «физиологического» стресса (эустресс) в «патологический» (дистресс).

О связи ОП с МТ свидетельствуют и исследования Е. Н. Чуян и М. М. Махониной [29], в которых показано, что действие 9-тисуточного ГК стресса на крыс приводит к значительному снижению концентрации МТ в сыворотке крови, которое проявляется в ещё большей степени на фоне блокады опиоидных рецепторов. Показано, что антистрессорный эффект МТ может осуществляться несколькими путями, среди которых наиболее значимы нейрофизиологический, эндокринологический, иммунологический, хронобиологический и анальгетический механизмы [32]. В настоящее время МТ относят к стресс-лимитирующим системам организма. Это связано с тем, что гормон сдерживает и контролирует работу центральных и периферических звеньев САС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [33, 34].

Следовательно, изменения болевой чувствительности животных при ГК стрессе, зарегистрированные в данном исследовании могут служить критерием перехода эустресса в дистресс. Это может быть связано с тем, что ключевым звеном, определяющим предрасположенность и устойчивость организма к стресс-факторам, является уровень активности различных звеньев стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, а также степень их активации под влиянием стресса [4].

Таким образом, можно предположить, что значительное увеличение активности стресс-реализующих систем (САС и ГГНС) на фоне угнетения активности стресс-

лимитирующих систем (ОП, СТ, МТ) при длительной ГК приводят к повреждающим эффектам стресс-реакции и увеличению болевой чувствительности, снижению неспецифической резистентности и иммунологической реактивности у животных. Поэтому при длительном стрессе, связанном с ограничением подвижности, основные адаптивные эффекты трансформируются в повреждающие и могут стать основой стрессорных болезней. Чрезмерная по своей напряженности и/или длительная по времени адаптация к определенному фактору, какое-то время протекая успешно, имеет, тем не менее, высокую «структурную цену» и в конечном счете приводит к функциональному истощению или гиперактивации систем, участвующих в адаптационном процессе, то есть к нарушению их взаимоотношений, а, следовательно, к патологической дезадаптации, что снижает функциональные возможности организма к действию других факторов внешней среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены эффекты перекрестной адаптации при действии стресс-факторов различной природы и интенсивности (гипокинетическом, болевом и инфицировании).
2. Последовательное действие гипокинезии и инфицирования приводит к существенному угнетению бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов и лимфоцитов, а также уменьшению концентрации ИФН и ФНО в плазме крови, что свидетельствует о снижении неспецифической резистентности и иммунологической реактивности у животных.
3. Гипокинетический стресс изменяет поведенческие реакции и болевую чувствительность на пороговом уровне у крыс в тестах «горячей пластинки» и электростимуляции, что свидетельствует о модифицирующем действии гипокинезии на болевую чувствительность животных вне зависимости от природы болевого раздражителя. Воздействие гипокинетического стресса на болевую чувствительность у крыс зависит от продолжительности ограничения подвижности. При этом изменение болевой чувствительности (уменьшение и увеличение) у животных при гипокинетическом стрессе может служить критерием перехода эустресса в дистресс.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Совета Министров Республики Крым в рамках научного проекта № 18-44-910008 p_a.

Использовано оборудование ЦКП ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» «Экспериментальная физиология и биофизика».

Список литературы

1. Слоним А. Д. Об изучении и классификации сложных форм физиологических адаптаций / А. Д. Слоним // Физиологические адаптации в природе и эксперименте. – Фрунзе: Илим, 1978. – С. 9–26.

2. Пшенникова М. Г. Сродство и различия адаптации к гипоксии и адаптации к физическим нагрузкам и их защитных эффектов / М. Г. Пшенникова // *Hypoxia Medical J.* – 1994. – №3. – Р. 3–11.
3. Мещеряков А. В. Перекрестные эффекты адаптации к стрессорным ситуациям / А. В. Мещеряков, С. П. Левушкин // *Историческая и социально-образовательная мысль.* – 2015 – Т. 7, № 3. – С. 122–125.
4. Меерсон Ф. З. Концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон – М.: «Дело», 1993. – 136 с.
5. Павлов С. Е. Адаптация / С. Е. Павлов. – М.: Паруса. – 2000. – 282 с.
6. Сонькин В. Д. Физическая работоспособность и энергообеспечение мышечной функции в постнатальном онтогенезе человека / В. Д. Сонькин // *Физиология человека.* – 2007. – Т. 33, №3. – С. 93–94.
7. Березовский В. А. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата / В. А. Березовский, В. Г. Дейнега – Киев, 1988. – 224 с.
8. Закощиков К. Ф. Гипокситерапия – «горный воздух» / К. Ф. Закощиков, С. О. Катин – Москва: Бумажная галерея, 2001. – 64с.
9. Леутин В. П. Прерывистая нормобарическая гипоксия как экспериментальная модель незавершенной адаптации / В. П. Леутин, Я. Г. Платонов, Г. М. Диверт [и др.] // *Физиология человека.* – 2004. – Том 35, №5. – С. 85–91.
10. Ushakov I. V. Methodic approaches using normobaric interval c and anti-radio resistance in workers of eld to increase nonspecific hypoxia and impulse magnetic ecologically unfavorable industries / I. V. Ushakov, N. F. Izmerov, I. V. Bukhtiarov // *Med. Tr. Prom. Ekol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 11–15.
11. Павлович Е. Р. Ультраструктура миокарда сердца кролика в поздние сроки иммобилизационного стресса / Е. Р. Павлович // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 2001. – Т. 132, № 7. – С. 99–102.
12. Жвания М. Г. Структура двигательной коры мозга крысы при гипоккинезии / М. Г. Жвания, Н. А. Костенко // *Морфология.* – 1995. – Т. 108. – С. 13–16.
13. Frank S. M. The catecholamine, Cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. / S. M. Frank, M. S. Higgins, M. J. Breslow [et al.] // *Anesthesiology.* – 1995. – Vol. 82. – P. 83–93.
14. Евсеева М. Е. Сравнительная оценка разных видов адаптационной защиты миокарда при стрессе / М. Е. Евсеева, М. Г. Пшенникова // *Кардиология* – 2002. – №4. – С. 51–54.
15. Белкина Л. М. Генетически обусловленные различия в устойчивости к инфаркту миокарда у крыс Вистар и линии Август / Л. М. Белкина, В. А. Салтыкова, М. Г. Пшенникова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2001. – Т. 131, № 6. – С. 624–628.
16. Архипенко Ю. В. Защитные эффекты адаптации к гипоксии и гипероксии. // XX съезд Физиологического общества им. И. П. Павлова. Тезисы докладов./ Ю. В. Архипенко – М.: Изд. дом «Русский врач», 2007. – С. 12–13.
17. Корнева Е. А. О взаимодействии нервной и иммунной систем / Е. А. Корнева // *Имунофизиология.* – СПб, Наука, 1993. – С. 7–9.
18. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // *Пат. физиол.* – 2001. – № 2. – С. 26–30.
19. Чуян Е. Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипоккинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: Автореф. дис... канд. биол. наук./ Е. Н. Чуян – СГУ. – Симферополь, 1992. – 25 с.
20. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ / Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Московчук [и др.] – Симферополь: ЧП «Эльиньо», 2003. – 448 с.
21. O'Callaghan J. Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by a modified hot-plate procedure / J. O'Callaghan, S. G. Holtzman // *Pharmacol. Exp. Ther.* – 1979. – Vol. 194. – P. 497–505.
22. Коваленко Е. А. Гипоккинезия / Е. А. Коваленко, Н. Н. Гуровский – М.: Медицина, 1980. – 307 с.
23. Соловьев В. Д. Интерфероны в теории и практике медицины / В. Д. Соловьев, Т. А. Бектемиров. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.
24. Португалов В. В. Структурные и цитохимические изменения скелетных мышц при ограничении подвижности / В. В. Португалов, Е. И. Ильина-Какуева, В. И. Старостин [и др.] // *Арх. анат., гистол., эмбриол.* – 1976. – Т. 61, № 11. – С. 82–90.
25. Михайлов А. В. Функциональная морфология нейтрофилов крови крыс в процессе адаптации к гипоккинезии: Автореф. дис... канд. биол. наук: СГУ / А. В. Михайлов. – Симферополь, 1985. – 25 с.

26. Панчишин М. В. Стан периферичної крові та органів імунної системи при різних адаптаційних реакціях в експерименті / М. В. Панчишин, О. М. Радченко // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 60–64.
27. Женило В. М. Современные представления о функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма / В. М. Женило, И. А. Азнаурьян, Ю. Б. Абрамов // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 2. – С. 30–35.
28. Joseph M. H. Brain tryptophan and 5-HT function in stress / M. H. Joseph, G. A. Kennett // Br. J. Pharmacol. – 1981. – Vol. 3. – P. 267.
29. Чуян Е. Н. Влияние блокады системы опиоидных пептидов на изменения эмоционально-поведенческих реакций крыс, вызываемые действием электромагнитного излучения крайне высокой частоты в условиях нормы и гипокINETического стресса / Е. Н. Чуян, М. М. Махонина, Т. В. Заячникова // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2006. – Т. 38, № 1. – С. 52–60.
30. Лишманов Ю. Б. Опиоидные пептиды в динамике «физиологического» и патологического стресса / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Л. В. Маслова, Н. Г. Кривоногов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1990. – № 4. – С. 7–9.
31. Naggert J. K. Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity / J. K. Naggert, L. D. Fricker, O. Varlamov Li [et al.] // Nat Genet. – 1995. – Vol. 10(2). – P. 135–142.
32. Simonneaux V. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters / V. Simonneaux, C. Ribelayga // Pharmacol. Rev. – 2003. – V. 55, No 2. – P. 325–395.
33. Арашунян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонина и его лечебные возможности / Э. Б. Арашунян // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1755–1760.
34. Vasin S. Effects of melatonin administrated at various times of the day on the release of neurohypophyseal hormones from the rat hypothalamus in vitro/ S. Vasin, A. Grossman, M. L. Forsling // J. Physiol. – 1993. – Vol. 473. – P. 111.

EFFECTS OF CROSS-ADAPTATION UNDER STRESS-FACTORS OF VARIOUS NATURE AND INTENSITY

Chuyan E. N., Dzheldubaeva E. R., Ravaeva M. Yu., Zayachnikova T. V.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: delviza@mail.ru*

In this paper, the effects of cross-adaptation under the action of stress factors of different nature and intensity are presented. It has been shown that the successive effect of chronic hypokinetic stress and infection leads to inhibition of bactericidal, hydrolytic and energy systems of neutrophils and lymphocytes, as well as to a decrease in the concentration of IFN and TNF in the blood plasma, which indicates a decrease in nonspecific resistance and immunological reactivity in animals. Hypokinetic stress also alters pain sensitivity at the threshold level in rats under experimentally induced acute thermal and electrical pain reactions, however, the direction of changes in the pain sensitivity of rats in these tests depends on the duration of hypokinetic stress, which indicates the modifying effect of hypokinesia on the pain sensitivity of animals, regardless of the nature of the pain stimulus. The protective effects of cross adaptation, associated with the activation of stress-realizing and stress-limiting systems of the organism, enable the use of adaptation to short stress effects in order to prevent and eliminate the most dangerous functional disorders and the activation of nonspecific mechanisms of body

defense. Excessive in its intensity and / or long-term adaptation to a certain factor, for some time flowing successfully, and eventually leads to a functional depletion or hyperactivation of the systems involved in the adaptation process, that is, to the violation of their relationships, and, consequently, to pathological disadaptation, which reduces the functional capacity of the organism to the action of other environmental factors. In this case, the change in pain sensitivity (decrease and increase) in animals with hypokinetic stress can serve as a criterion for the transition of eustress to distress.

Keywords: cross-adaptation, hypokinetic stress, infection, acute thermal stress, acute electroobatic stress.

References

1. Slonim A. D., Ob izuchenii i klassifikatsii slozhnykh form fiziologicheskikh adaptatsiy, *Fiziologicheskiye adaptatsii v prirode i eksperimente* (Ilim. Frunze, 1978), p. 9.
2. Pshennikova M. G., Srodstvo i razlichiya adaptatsii k gipoksii i adaptatsii k fizicheskim nagruzkam i ikh zashchitnykh effektov, *Hypoxia Medical J.*, **3**, 3-11 (1994).
3. Meshcheryakov A. V., Levushkin S. P., Meshcheryakov A. V., Perekrestnyve effektiv adaptatsii k stressornym situatsiyam, *Istoricheskaya i sotsial'no-obrazovatel'naya mysl'*, **7** (3), 122-125 (2015).
4. Meverson F. Z., *Kontseptsiya dolgo vremennov adaptatsii*. 136 p. (Delo, Moscow, 1993).
5. Pavlov S. Ye., *Adaptatsiya*, 282 p. (Parusa, Moscow, 2000).
6. Son'kin V. D., Fizicheskaya rabotosposobnost' i energoobespecheniye myshechnoy funktsii v postnatal'nom ontogeneze cheloveka, *Fiziologiya cheloveka*, **33** (3), 93 (2007).
7. Berezovskiy V. A., Deynega V. G., *Fiziologicheskiye mekhanizmy sanogennykh effektov gornogo klimata*, 224 p. (Kiyev, 1988).
8. Zakoshchikov K. F., Katin S. O., *Gipoksiterapiya – «gornyy vozdukh»*, 64 p. (Bumazhnaya galereya, Moskva 2001).
9. Leutin V. P., Platonov YA. G., Divert G. M., Preryvistaya normobaricheskaya gipoksiya kak eksperimental'naya model' nezavershennoy adaptatsii, *Fiziologiya cheloveka*, **35** (5), 85 (2004).
10. Ushakov I. B., Izmerov N. F., Bukhtiiarov I. V., Methodic approaches using normobaric interval c and anti-radio resistance in workers of eld to increase nonspeci hypoxia and impulse magnetic ecologically unfavorable industries, *Med Tr Prom Ekol.*, **2**, 11 (2005).
11. Pavlovich Ye. R., Ul'trastruyuura miokarda serdtsa krolika v pozdnyie sroki immobilizatsionnogo stressa, *Bvul. eksper. biol. i med.* **132** (7), 99 (2001).
12. Zhvaniya M. G., Kostenko N. A., Struktura dvigatel'noy kory mozga krysy pri gipokinezii, *Morfologiya*, **108**, 13 (1995).
13. Frank S. M., Higgins M. S., Breslow M. J. et al., The catecholamine, Cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial, *Anesthesiology*, **82**, 83 (1995).
14. Yevsev'eva M. Ye., Pshennikova M. G., Sravnitel'naya otsenka raznykh vidov adaptatsionnoy zashchity miokarda pri stresse, *Kardiologiya*, **4**, 51 (2002).
15. Belkina L. M., Saltykova V. A., Pshennikova M. G., Geneticheski obuslovlennyye razlichiya v ustoychivosti k infarktu miokarda u krysv Vistar i linii Avgust, *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, **131**, (6), 624 (2001).
16. Arkhipenko Yu. V., Zashchitnyve effektiv adaptatsii k gipoksii i giperoksii. *XX s"vezd Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova. Tezisy dokladov.* (Izd. dom «Russkiy vrach», Moscow, 2007), p. 16
17. Korneva Ye. A., O vzaimodeystvii nervnoy i immunnoy system, *Immunofiziologiya*, (SPb, Nauka, 1993), p. 7
18. Pshennikova M. G., Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i yego rol' v patologii, *Pat. fiziol.*, **2**, 26 (2001).
19. Chuyan E. N., *Vliyaniye millimetrovykh voln neteplovyoy intensivnosti na razvitiye gipokineticheskogo stressa u krysv s razlichnymi individual'nymi osobennostyami: Avtoref. dis... kand. biol. Nauk* (SGU, Simferopol', 1992), p. 25.

20. Chuyan E. N., Temur'yants N. A., Moskovchuk O. B., Chirskiy N. V., Verko N. P., Tumanyants Ye. N., Ponomareva V. P., *Fiziologicheskiye mekhanizmy biologicheskikh effektov nizkointensivnogo EMI KVCH* (CHP «El'in'o», Simferopol', 2003), p. 448.
21. O'Callaghan J., Holtzman S. G., Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by a modified hot-plate procedure, *Pharmacol. Exp. Ther.*, **194**, 497 (1979).
22. Kovalenko Ye. A., Gurovskiy N. N. *Gipokineziya* (Meditsina, Moscow, 1980), p. 307.
23. Solov'yev V. D., Bektemirov T. A., *Interferony v teorii i praktike meditsiny* (Meditsina, Moscow, 1981), p. 400.
24. Portugalov V. V., Il'ina-Kakuyeva Ye. I., Starostin V. I., Rokhlenko K. D., Savik Z. F., Strukturnyye i tsitokhimicheskiye izmeneniya skeletnykh myshs pri ogranichenii podvizhnosti, *Arkh. anat., gistol., embriol.*, **61**, (11), 82 (1976).
25. Mikhaylov A. V. *Funktional'naya morfologiya neytrofilov krovi krysa v protsesse adaptatsii k gipokinezii: Avtoref. dis... kand. biol. Nauk.* (SGU, Simferopol', 1985). p. 25.
26. Panchishin M. V., Radchenko O. M. Stan periferichnoi krovi ta organiv imunnoi sistemi pri ruznikh adaptatsiy nikh reaktivnykh v yeksperimenti, *Fiziologichnyy zhurnal*, **48** (6), 60 (2002).
27. Zhenilo V. M., Aznauryan I. A., Abramov YU. B., Sovremennyye predstavleniya o funktsionirovanii notsitseptivnoy i antinotsitseptivnoy sistem organizma, *Vestnik intensivnoy terapii*, **2**, 30 (2000).
28. Joseph M. H., Kennett G. A., Brain tryptophan and 5-HT function in stress, *Br J Pharmacol*, **3**, 267 (1981).
29. Chuyan E. N., Makhonina M. M., Zavachnikova T. V., Vliyaniye blokady sistema opioidnykh peptidov na izmeneniya emotsional'no-povedencheskikh reaktivnykh krysa, vyzvayemyye deystviyem elektromagnitnogo izlucheniya kravne vysokoy chastoty v usloviyakh normy i gipokineticheskogo stressa, *Neurofiziologev*, **38** (1), 52 (2006).
30. Lishmanov YU. B., Maslov L. N., Maslova L. V., Krivonogov N. G., Opioidnyye peptidy v dinamike «fiziologicheskogo» i patologicheskogo stressa, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, **4**, 7 (1990).
31. Naggert J. K., Fricker L. D., Varlamov O., Nishina P. M., Rouille Y., Steiner D. F., Carroll R. J., Paigen B. J., Leiter E. H., Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity, *Nat Genet.*, **10**(2), 135 (1995).
32. Simonneaux V., Ribelayga C., Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters, *Pharmacol. Rev.*, **55** (2), 325 (2003).
33. Arashunyan E. B. Gormon epifiza melatonina i yego lechebnyye vozmozhnosti, *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, **13** (26), 1755 (2005).
34. Vasin S., Grossman A., Foslign M. L., Effects of melatonin administrated at various times of the day on the release of neurohypophyseal hormones from the rat hypothalamus in vitro, *J. Physiol.*, **473**, 111 (1993).