

**УДК 57.042; 612.15**

## **АДАПТАЦИЯ ТКАНЕВОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ К УСЛОВИЯМ КОМБИНАЦИИ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ**

*Раваева М. Ю., Чуюн Е. Н.*

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

Исследование посвящено выявлению особенностей адаптации тканевой микрогемодинамики животных к условиям комбинации стресс-факторов: хронического и острого стресса. Методом лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что в процесс адаптации тканевой микроциркуляции к комбинированному действию стресс-факторов включаются все регуляторные механизмы, как сосудистого, так и внесосудистого генеза. Установлено, что предварительное воздействие хронического стресса модифицирует реакцию микроциркуляторного русла на действие острого стрессорирующего фактора, нивелируя развитие гиперемии, сопровождающей изолированное действие острого стресса.

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

**Ключевые слова:** микроциркуляция, хронический и острый стресс, лазерная доплеровская флоуметрия, адаптация.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Одной из актуальных проблем современной физиологии и медицины является исследование адаптационных процессов организма к действию факторов разной природы и интенсивности [1]. Причем, некоторые из этих факторов вызывают развитие в организме стресс-реакции. Известно, что стресс является одной из адаптационных реакций организма на воздействие факторов внешней среды, которая способствует, с одной стороны, приспособлению и выживанию организма в экстремальных условиях, а, с другой – развитию патологических изменений в организме [2].

Необходимо отметить, что в экспериментальных исследованиях, посвященных влиянию стресс-факторов на организм человека и животных, в виде стрессора используют, как правило, однофакторное воздействие. Однако в реальной жизни человек встречается с комбинированным стрессорным воздействием (эмоциональное, болевое, социальное давление, дефицит времени, информационная нагрузка и др.), которые протекают на фоне неблагоприятных сопутствующих факторов (снижение двигательной активности, экологических, температурных, техногенных и пр.). При этом комбинация стрессовых факторов часто меняется непрогнозируемым образом, что снижает или повышает адаптационные возможности организма, а в определенных условиях может привести к развитию

дистресса [3, 4]. В связи с этим очевидно, что для исследования адаптационных механизмов необходимо моделирование комбинированного стресса.

Одним из широко распространенных стресс-факторов является гипокинезия (ГК, ограничение подвижности), которая вызывает развитие хронического стресса и целый ряд специфических и неспецифических изменений в функционировании практически всех органов и систем организма [5, 6, 7].

Поскольку стресс является основой патогенеза депрессивного состояния, то в медико-биологических исследованиях часто используют различные модели депрессии, в частности, метод «выученной беспомощности», основанный на стрессирующем воздействии [8]. В обзоре М. N. Hill и соавторов [3] убедительно доказано, что нейробиологические изменения, вызванные умеренным стрессом у животных, соответствуют нарушениям, выявленным у пациентов с депрессивными расстройствами, что делает такой стресс адекватной экспериментальной моделью депрессивного состояния.

Необходимо отметить, что все стресс-ассоциированные заболевания человека связаны с нарушением деятельности и регуляции сердечно-сосудистой системы, в том числе ее важнейшего звена – системы микроциркуляции. Это обусловлено, с одной стороны, тем, что система микроциркуляции осуществляет транспорт крови и лимфы по микрососудам, перенос газов, воды, микро- и макромолекул через биологические барьеры (стенки капилляров) и движение веществ во внесосудистом пространстве, а, с другой – высокой степенью корреляций ее дисфункции с патогенезом многих заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертония и ожирение [9-12].

В наших предыдущих исследованиях были выявлены перестройки в регуляторных механизмах микроциркуляции под влиянием изолированных хронического [6] и острого [13] стресса.

В тоже время изменение показателей тканевой микрогемодинамики при комбинации стрессорных факторов остается не изученным, что и явилось целью настоящего исследования.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Экспериментальная часть работы выполнялась на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики КФУ имени В.И. Вернадского.

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целях, правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований [14].

Эксперимент проводился на 36 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 190-210 грамм, которые содержались в условиях вивария с естественным 12-ти часовым свето-темновым режимом, содержащихся в стандартных условиях

вивария при температуре 18 – 22°C со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму [15].

Для эксперимента были отобраны животные одинакового возраста, характеризующиеся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте открытого поля, которые составляют большинство в популяции [16]. Такой отбор позволил сформировать однородные группы животных с одинаковыми конституционными особенностями, одинаково реагирующих на действие различных факторов.

После предварительного отбора животных разделили на 3 группы по 12 особей в каждой. Животные, находящиеся в первой группе, являлись биологическим контролем и находились в обычных условиях вивария; животные второй группы подвергались изолированному действию острого стресса (10-12 сутки эксперимента). Животные третьей группы подвергались последовательному воздействию хронического гипокинетического (1-10 сутки эксперимента), а затем действию острого стресса (10-12 сутки).

Хронический стресс моделировался ограничением подвижности (гипокинезией, ГК), что достигалось помещением крыс в специальные кассеты из оргстекла (140 × 60 × 60 мм для каждой крысы), в которых они находились в течение 10-ти суток по 20 часов. В течение 4-х остальных часов проводили экспериментальные исследования, кормление и уход за животными. Известно, что ограничение подвижности крыс в клетках-пеналах вызывает стрессовую реакцию, интенсивность которой зависит от степени «жесткости» ГК [5]. Полученная экспериментальная модель позволила создать одинаковую степень «жесткости» ГК для всех животных, что является необходимым условием для получения сопоставимых результатов.

Классической экспериментальной моделью депрессивного состояния острого стресса, используемой как при изучении действия стресс-факторов с заранее известными свойствами, так и для выявления новых классов стресс-факторов [17], является тест «вынужденного плавания» Порсолта. Согласно теории Г. Селье (1960) [18], появление кровоизлияний и язв в слизистой желудочно-кишечного тракта, наряду с уменьшением тимуса и увеличением коры надпочечников являются основными неспецифическими признаками развития стресс-реакции – «триада изменений». В наших предыдущих исследованиях показано [19], что в данной модели стресса у 100 % животных спустя 1 час после действия стресс-фактора наблюдались ulcerогенные поражения, средняя площадь которых составила  $26,2 \pm 4,32 \text{ мм}^2$ .

Стресс-реакция была индуцирована в модели теста вынужденного плавания [20] в бассейне в течение 60 мин. За 24 часа до стрессорного воздействия животные всех групп были лишены пищи при свободном доступе к воде. Для увеличения стрессорного воздействия в бассейн (уровень воды – 30 см, температура воды +20°C) одновременно помещались 3-4 крысы. ЛДФ-метрию производили перед моделированием ОС и непосредственно после него.

ЛДФ-метрию проводили при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» во втором исполнении (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием

программы LDF 2.20.0.507WL. Методика ЛДФ-метрии подробно описана в наших предыдущих исследованиях [13].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA-8.0. Так как распределение значений переменных отличалось от нормального, то оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни и непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Для оценки модифицирующего действия ГК стресса на изменение изученных показателей тканевой микрогемодинамики при ОС, использовался коэффициент модификации ( $KM_{ГК}$ ), который вычислялся по формуле:

$$KM_{ГК} = (X_{ГК-ОС} - X_{ОС})/X_{ОС}, \quad (1)$$

где  $X_{ГК-ОС}$  – значение изученного показателя в группе животных, которые до экспериментального воздействия ОС подвергались предварительному действию ГК;

$X_{ОС}$  – значение изученного показателя в группе животных, подвергнутых изолированному действию ОС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, у животных контрольной группы в течение 13 суток исследования достоверных изменений неосцилляторных и осцилляторных показателей микроциркуляции (Мц) не происходило. В тоже время, у животных, находящихся в условиях экспериментальной хронической ГК, наблюдались изменения микроциркуляторных показателей, причем степень изменений зависела от продолжительности ГК (рис. 1, Б). Так, после суточного ограничения подвижности параметры микроциркуляции достоверно не изменялись, однако при увеличении продолжительности ГК происходило достоверное снижение практически всех показателей Мц. После 5 суток ограничения двигательной активности животных амплитуда эндотелиальных ритмов (Аэ) снизилась на 15,2 % ( $p \leq 0,05$ ), нейрогенных ритмов (Ан) на 17 % ( $p \leq 0,05$ ), миогенных ритмов (Ам) на 14,6 % ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к таковым в контрольной группе животных. Увеличение времени ГК до 10 суток привело к дальнейшему снижению амплитуд указанных ритмов: Аэ был ниже значений в контрольной группе на 19 % ( $p \leq 0,05$ ), Ан – на 20 %, Ам – на 19 % ( $p \leq 0,05$ ).

Поскольку известно, что амплитуды эндотелиального генеза (Аэ) синхронизированы с периодическим релизингом NO эндотелием сосудов [21], то снижение данного показателя свидетельствует об уменьшении метаболической активности эндотелия и уменьшение базального уровня секреции оксида азота (NO).

Нейрогенные колебания (Ан) связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков артерио-веноулярных анастомозов [22, 23]. Снижение Ан свидетельствует о выраженной активации симпатических вазомоторных волокон, при этом симпатическая импульсация усиливается, приводя к увеличению нейрогенного компонента артериолярного тонуса и возрастанию жесткости сосудистой стенки.

Миогенные осцилляции (Ам) обусловлены пейсмекерной активностью прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [24] и отражают колебания концентрации ионов  $Ca^{2+}$  через мембраны мышечных клеток [24, 25]. Следовательно, снижение Ам свидетельствует о повышении тонуса прекапилляров, обусловленного нарушением кальциевого трансмембранного обмена.

Кроме сосудистых компонентов регуляции Мц, после 5-ти и 10-ти сутокипокинетического стрессаснижались и внесосудистые. Так, амплитуды дыхательных ритмов (Ад), которые связаны с дыхательной модуляцией веноулярного кровотока и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [24] снизились на 12 % ( $p \leq 0,05$ ) – 9 % ( $p \leq 0,05$ ), а сердечных ритмов (Ас), которые отражают перфузионное давление в микрососудах и обусловлены как сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [24], – на 16 % ( $p \leq 0,05$ ) – 17,5% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно по сравнению с контролем. Следовательно, снижение данных показателей отражает уменьшение объема притока артериальной крови в микроциркуляторное русло со стороны магистральных сосудов, модулируемое пульсовой волной, и снижение кровенаполнения в веноулярном звене микроциркуляции, что приводит к развитию застойных явлений.

Снижение показателей активности сосудистых и внесосудистых компонентов регуляции отражалось в снижении интегральных показателей перфузии тканевого кровотока: ПМ на 16% ( $p \leq 0,05$ ) – 40 % ( $p \leq 0,05$ ); СКО – на 40 % ( $p \leq 0,05$ ), а Кв – на 41 % ( $p \leq 0,05$ ) – 33,4% ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с таковыми у контрольных животных в 5 и 10 сутки исследования соответственно.

Поскольку известно, что ПМ отражает усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венах [22], СКО – среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, а Кв указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока [22], то можно заключить, что при ГК стрессе уменьшался кровоток в тканях.

Таким образом, 10-тисуточная ГК приводила к нарушению регуляции тканевой Мц на всех уровнях, что отражалось в развитии вазоконстрикции, нарушении притока и оттока крови и доминировании шунтового кровотока, уменьшении количества функционирующих капилляров. Данные изменения периферического микрокровотока в резистивных и емкостных сосудах свидетельствуют, по видимому, о централизации кровообращения, при которой кровь, минуя нутритивный капиллярный путь, «сбрасывается» из артериол в вены. Это обеспечивает адекватный для стрессовых условий возврат крови к сердцу [26].

Поскольку десятисуточное ограничение подвижности животных приводит к развитию первой стадии стресса – реакции тревоги [5], то наблюдаемые в настоящем исследовании изменения микроциркуляции, возможно, оправданы с физиологической точки зрения, поскольку ведут к перераспределению кровотока, что способствует поддержанию оптимального кровоснабжения центральных регулирующих систем организма за счет менее чувствительной к гипоксии периферии.

Противоположная реакция МЦ развивалась на действие ОС, которая подробно описана в наших предыдущих исследованиях [13], где показано, что в процесс адаптации тканевой микроциркуляции к действию ОС включаются все регуляторные механизмы, как сосудистого (Аэ, Ам, Ан), так и внесосудистого (Ад и Ас) генеза (рис. 2, А). Так, спустя один час после действия стрессирующего фактора у животных наблюдалось достоверное увеличение всех показателей ЛДФ-метрии: Аэ – на 57 % ( $p \leq 0,05$ ), Ан – на 57 % ( $p \leq 0,05$ ), Ам – на 69 % ( $p \leq 0,05$ ), Ад – на 25 % ( $p \leq 0,05$ ), Ас – на 27 % ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к таковым показателям в контрольной группе животных, что указывает на развитие вазодилатации кожных микрососудов и, как следствие – увеличение перфузии тканей.

На фоне повышения амплитуд всех выделенных ритмов, наблюдался рост ПМ на 49 % ( $p \leq 0,05$ ) относительно значений в контроле. Подобные изменения свидетельствуют о том, что реакция Мц на действие ОС проявляется в развитии гиперемии. Известно [22], что увеличение ПМ может быть связано как с ослаблением артериолярного сосудистого тонуса, которое приводит к увеличению объема крови в артериолах, так и с явлениями застоя крови в веноулярном звене. В пользу последнего свидетельствует как повышение Ад, так и снижение Кв (на 35 %;  $p \leq 0,05$ ), характеризующего соотношение СКО (среднего квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ) к среднему уровню перфузии. Причем, снижение Кв, как правило, связано не только с ослаблением активных механизмов контроля, но и уменьшением энергетики колебательного процесса [22].

Таким образом, реакция Мц в первый час после моделирования ОС у животных выражалась в увеличении притока крови и нарушении венозного оттока.

Спустя сутки (24 часа) после действия стрессирующего фактора наблюдалось приближение практически всех показателей Мц к контрольным значениям, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между данными показателями. При этом наблюдалось повышенное значение Кв, превышающее таковое в контрольной группе животных на 25 % ( $p \leq 0,01$ ), что в сочетании с ПМ, находящимся в пределах нормы, отражает усиление активных механизмов контроля и возрастание энергетики колебательного процесса [22]. Однако спустя 48 часов после действия стрессирующего фактора все осцилляторные и неосцилляторные показатели вновь значительно превысили контрольные значения. Так, Аэ увеличился на 66 % ( $p \leq 0,01$ ), Ан – на 41% ( $p \leq 0,01$ ), Ам – на 50 % ( $p \leq 0,01$ ), Ад – на 22% ( $p \leq 0,05$ ), Ас – на 23%, ( $p \leq 0,05$ ), а среди неосцилляторных показателей наблюдалось повышение ПМ на 73% ( $p \leq 0,05$ ) относительно показателей в контрольной группе (рис. 1, А).

Следовательно, особенностью реакции тканевой микрогемодинамики животных к условиям острого стресса является определенный паттерн изменений: нутритивная гиперемия (через один час после действия стресс-фактора) сменяется нутритивной (через 24 часа после действия стресс-фактора) и вновь возвращается к нутритивной (через 48 часов после действия стресс-фактора).

Таким образом, в процесс адаптации Мц к действию стрессирующих факторов разной природы и продолжительности (ГК и ОС) включаются все регуляторные механизмы, как сосудистого (Аэ, Ам, Ан), так и внесосудистого (Ад и Ас) генеза.

При этом реакция Мц на действие ГК и ОС носит разнонаправленный характер: при ОС развивается вазодилатация, а при ГК – наоборот, вазоконстрикция.

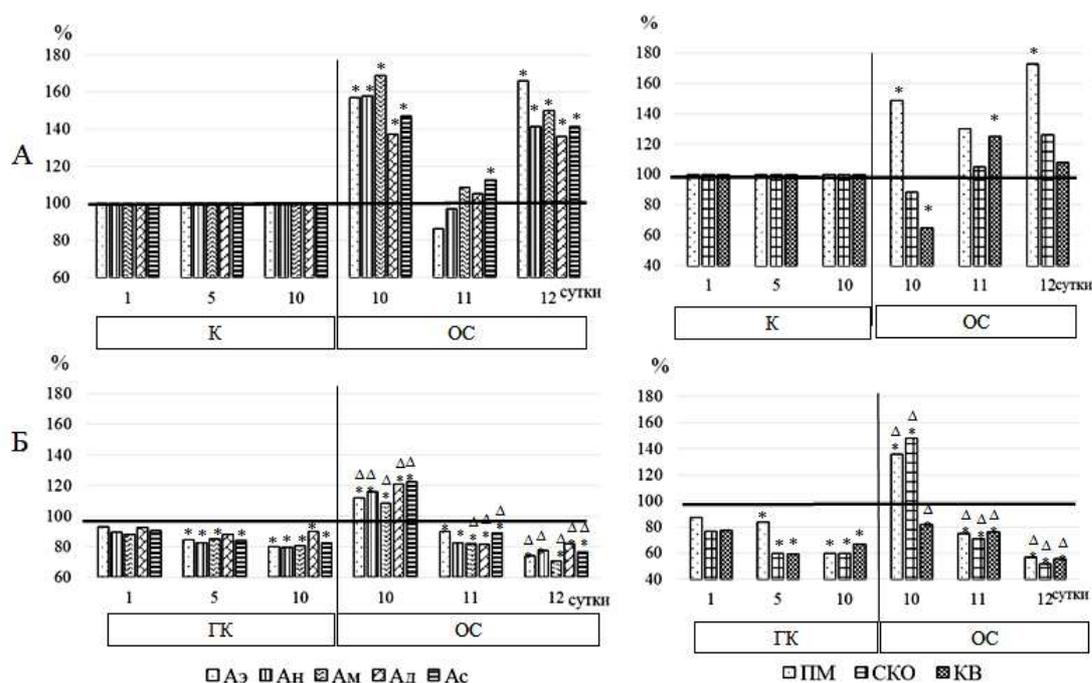


Рис. 1. Показатели микроциркуляции у животных экспериментальных групп при изолированном действии острого (А) и последовательного действия хронического и острого (Б) стресс-факторов.

Примечания: \* - достоверность различий по сравнению с контролем, Δ - по сравнению с таковыми в группе ОС.

Вероятно, что такие разнонаправленные изменения регуляторных процессов капиллярного русла создают условия для адаптации микроциркуляторного кровотока к потребностям тканей в питательных веществах и удалению метаболитов в моделируемых стрессовых условиях.

Таким образом, исследование изолированного действия стресс-факторов разной природы и продолжительности на тканевую микрогемодинамику, несомненно, вносит определенный вклад в понимание процессов адаптации организма к действию стрессоров, однако не всегда отражает современные реалии, где на организм оказывают действие множество факторов различной природы и интенсивности, которые способны модифицировать реакции организма друг на друга. Поэтому следующим этапом исследования явилось выявление влияния комбинации стресс-факторов на организм.

Результаты настоящего исследования показали, что при последовательном действии хронического и острого стрессоров (рис. 1, Б), через 1 час после

экспериментального моделирования острого стресса у крыс, предварительно находящихся в условиях 10-тисуточного хронического стресса, наблюдалось достоверное увеличение осцилляторных и неосцилляторных показателей по сравнению с биологическим контролем: Аэ – на 12% ( $p \leq 0,05$ ), Ан – на 16,6 % ( $p \leq 0,05$ ), Ам – на 8,5 % ( $p \leq 0,05$ ), Ад – на 21 % ( $p \leq 0,05$ ), Ас – на 23 % ( $p \leq 0,05$ ), ПМ – на 36 % ( $p \leq 0,05$ ), СКО – на 47,8 % ( $p \leq 0,05$ ), однако, КВ уменьшился на 18 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, у животных данной группы, предварительно подвергавшихся хроническому гипокинетическому стрессу, реакция Мц на действие острого стресса носила тот же характер, что и у крыс, которые до стрессорного воздействия оставались интактными: через 1 час развивалась вазодилатация, однако данный эффект был менее выражен. Так, в первый час после моделирования ОС в группе ГК-ОС по сравнению с таковыми в группе ОС, Аэ был меньше на 31,8 % ( $p \leq 0,05$ ), Ан – на 35,7 % ( $p \leq 0,05$ ), Ам – на 41,5 % ( $p \leq 0,05$ ), Ад – на 9 % ( $p \leq 0,05$ ), Ас – на 4%, ПМ – на 16 % ( $p \leq 0,05$ ), а показатели СКО и КВ были достоверно выше таковых на 47,8 % ( $p \leq 0,05$ ) и 14 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно.

Через 24 часа после ОС у данной группы животных, предварительно подвергнутых 10-тисуточной ГК, наблюдалось снижение всех показателей МЦ, которое к 48 ч после действия ОС было выражено в еще большей степени. Так, Аэ снижался на 22 % ( $p \leq 0,05$ ), Ан – на 19 % ( $p \leq 0,05$ ), Ам – на 19,2 % ( $p \leq 0,05$ ), Ад – на 18 % ( $p \leq 0,05$ ), Ас – на 19 % ( $p \leq 0,05$ ), ПМ – на 37% ( $p \leq 0,05$ ), СКО – на 44 % ( $p \leq 0,05$ ), показатель КВ снизился на 44 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе животных. Причем, изученные показатели оказались значительно ниже таковых у животных, которые до ОС оставались интактными. Так, через 48 часов после действия ОС, Аэ был ниже на 56,8 % ( $p \leq 0,05$ ), Ан – на 51,6 % ( $p \leq 0,05$ ), Ам – на 50,9 % ( $p \leq 0,05$ ), Ад – на 35,8 % ( $p \leq 0,05$ ), Ас – на 46,5 % ( $p \leq 0,05$ ), ПМ – на 65,1 % ( $p \leq 0,05$ ), СКО – на 41,7 ( $p \leq 0,05$ ) и КВ – на 42,5 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателями, зарегистрированными в этот же период у животных в группе ОС.

Следовательно, у животных, предварительно подвергавшихся хроническому гипокинетическому стрессу, реакция Мц на действие острого стресса носила фазный характер: через 1 час развивалась вазодилатация, как и при изолированном действии ОС, однако данный эффект был менее выражен, а через 24 – 48 часов после действия ОС развивалась вазоконстрикция, тогда как изолированное действие ОС вызывало вазодилатацию.

Таким образом, предварительное воздействие ГК стресса модифицирует реакцию Мц на действие острого стрессирующего фактора, нивелируя развитие гиперемии, сопровождающей изолированное действие ОС. В пользу этого свидетельствует динамика коэффициента модификации микроциркуляторных показателей (рис. 2), значения которого постепенно увеличивались в отрицательной части графика, что свидетельствует об усилении эффекта модификации.

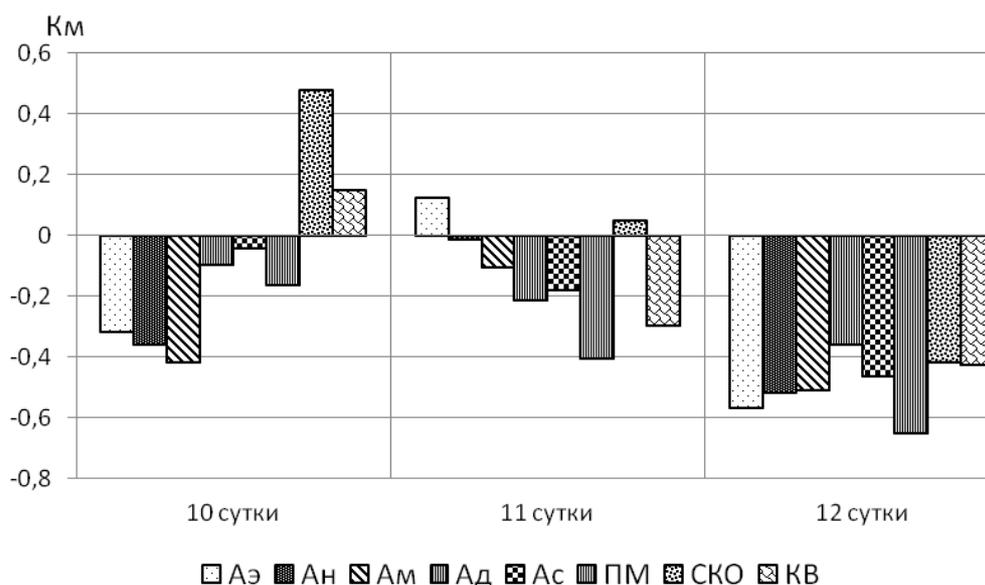


Рис. 2. Коэффициент модификации микроциркуляторных показателей у животных при последовательном действии хронического и острого стресса по отношению к таковым в группе животных острого стресса.

Следовательно, предварительное действие гипокинетического стресса нивелирует вазодилатацию, сопровождающую ОС и меняет стратегию адаптации Мц на действие острого стресс-фактора. Так, особенностью адаптации тканевой микрогемодинамики животных к условиям изолированного действия острого стресса является вазодилатация, приводящая к развитию гиперемии. Можно заключить, что адаптационная реакция Мц на изолированное действие ОС содержит некоторые «избыточные» компоненты, как, например, готовность Мц к резкому росту спроса на питательные вещества и кислород в виде развития гиперемии. Именно эта «избыточность», возможно, направлена на обеспечение адаптации к следующему повтору стимула и обеспечивает экономичность функционирующей системы, снизив таким образом «цену» адаптации. По существу, подобная реакция Мц может являться примером реализации стрессорной (резистентной) стратегии адаптации, направленной на повышение сопротивляемости (резистентности) к действию экстремального раздражителя и характеризуется активным противодействием неблагоприятным факторам внешней среды, максимизацией функций основных физиологических систем, и, в результате – сохранением гомеостаза "любой ценой" [27]. По мнению авторов [27], «главное достоинство стратегии резистентности – возможность даже в очень трудных условиях успешно решать жизненно важные задачи. Её очевидными недостатками являются неэкономичность и расточительность, а также патологические последствия при чрезмерной по силе и длительности стресс-реакции (болезни адаптации)».

В то же время, адаптация Мц к последовательному действию хронического и острого стрессоров проявляется в развитии вазодилатации в первый час после действия стресс-фактора, однако выраженной в меньшей степени, чем при изолированном ОС. По-видимому, это является оптимальным для развития адаптивного ответа Мц на последовательное действие стресс-факторов и свидетельствует о развитии перекрестной или кросс-адаптации [30]. Это означает, что адаптация к какому-либо стрессору, в частности к ГК, может повышать устойчивость организма к действию другого стресса, в данном случае к ОС, т.е. вызывать прямой защитный эффект, увеличивая устойчивость к действию других факторов.

Действительно, уменьшение выраженности вазодилатации, наблюдаемое в первый час после ОС, предотвращает перерастяжение и микроразрывы стенок сосудов микроциркуляторного русла, микро- и макрокровоизлияния в ткани, кровотечения (наружные и/или внутренние), которые могут сопровождать гиперемия, а развивающаяся вазоконстрикция обеспечивает адекватный для стрессовых условий возврат крови к сердцу путем централизации кровообращения, при которой кровь, минуя нутритивный капиллярный путь, «сбрасывается» из артериол в вены.

Данная реакция системы Мц уже через 24 часа сменяется постепенным нарастанием вазоконстрикции, еще больше усиливающейся к 12-м суткам исследования. 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.

Следовательно, при развитии стресс-реакции на ограничение подвижности основные адаптивные эффекты трансформируются в повреждающие и могут стать основой стрессорных болезней.

Исходя из того, что стратегия толерантности может быть, как первичной и быть «другим выходом из безвыходной ситуации», так и вторичной «последним оборонительным рубежом» [27], с последующим истощением и развитием дезадаптации, то вероятно, что постепенное нарастание вазоконстрикции, наблюдаемое в настоящем исследовании, является переходом к вторичной стратегии толерантности, и связано с истощением адаптационного резерва и снижением адаптационного потенциала организма. Подобные результаты были получены и в исследованиях [29], которые показали, что «предварительная экспозиция хронического комбинированного стрессорного воздействия, по-видимому, приводит скорее к истощению способностей противостоять последующим стрессорным воздействиям... в тесте вынужденного плавания».

Действительно, исходя из классических представлений [30], стрессорная реакция проходит три стадии – тревоги, резистентности и истощения. В стадию тревоги, которая характерна для 10-тисуточной ГК [5], происходит перестройка

режима функционирования систем жизнеобеспечения на работу в экстремальных условиях, активация гомеостатической регуляции, мобилизация резервов, что обеспечивает увеличение устойчивости организма к воздействию, характерному для второй стадии – резистентности. Если чрезвычайное воздействие продолжается, то энергетические и пластические резервы расходуются, и поддержание функционирования организма осуществляется ценой деструкции собственных жизненно важных структур, при этом резистентность организма снижается и наступает третья стадия – истощения. Вероятно, что в условиях комбинации стрессорных факторов (последовательного действия хронического и ОС), использованной в настоящем исследовании, интенсивная мобилизация ресурсов при ГК истощается при предъявлении нового стимула в виде ОС, что приводит к прогрессивному уменьшению адаптационного потенциала организма, перестройке адаптационной стратегии.

Таким образом, использованный в настоящем исследовании методологический подход – комбинация стресс-факторов (длительный хронический и кратковременный острый) позволил проследить уникальность развития кросс-адаптации микроциркуляции к стрессорам разной природы и интенсивности и приблизить моделированные ситуации к естественным условиям современной жизни.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Хронический стресс (10-тисуточная ГК) приводит к нарушению регуляции тканевой микроциркуляции, что отражается в развитии вазоконстрикции, нарушении притока и оттока крови, доминировании шунтового кровотока, уменьшении количества функционирующих капилляров.
2. Особенностью реакции тканевой микрогемодинамики животных к условиям острого стресса является определенный паттерн изменений: нутритивная гиперемия (через один час после действия стресс-фактора) сменяется нутритивной (через 24 часа после действия стресс-фактора) и вновь возвращается к нутритивной (через 48 часов после действия стресс-фактора).
3. Предварительное воздействие хронического стресса модифицирует реакцию микроциркуляции на действие острого стрессирующего фактора, нивелируя развитие гиперемии, сопровождающей изолированное действие острого стресса, что проявляется в развитии вазодилатации, однако выраженной в меньшей степени, чем при изолированном остром стрессе, сменяющейся постепенным нарастанием вазоконстрикции.

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

### **Список литературы**

1. Sikter A. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 1. Theoretical background of a hypothesis / A. Sikter, Z. Rihmer, R. Guevara // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2017. – Vol. 19, No 2. – P. 95-105.

2. Lahelma E. Multiple roles and health among British and Finnish women: the influence of socioeconomic circumstances / E. Lahelma, S. Arber, K. Kivelä, E. Roos // *SocSci Med.* – 2002. – Vol. 54, No 5. – P. 727-40.
3. Hill M.N. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression / M.N. Hill, K.G. Helleman, P. Verma, B.B. Gorzalka, J. Weinberg // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2012. – Vol.36, No 9. – P. 2085-2117.
4. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain / B.S. McEwen, A. E. Mirsky // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, No 3. – P. 873- 904.
5. Коваленко Е.А. Гипокинезия / Е.А. Коваленко, Н.Н. Гуровский / М.: Медицина. 1980. – 280 с.
6. Чуян Е.Н. Механизмы вазопротекторного действия электромагнитного излучения крайне высокой частоты в условиях хронического гипокинетического стресса / Е.Н. Чуян, М.Ю. Раваева // *Биомедицинская радиоэлектроника.* – 2017. – № 3. – С. 55-65.
7. Чуян Е.Н. Гипокинетический стресс влияет на межполушарную асимметрию метаболических процессов мозга крыс / Чуян Е.Н., Раваева М.Ю. // *Образование и наука: современные тренды Коллективная монография. Сер. "Научно-методическая библиотека".* – 2016. – С. 38-49.
8. Porsolt, R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M. Le Pinchon, M Jalfre. // *Nature.* – 1977. – Vol. 266. – P. 730-73.
9. Sikter A. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 2. Chronic hypocapnia and hypercapnia in the medical practice / A. Sikter, Z. Rihmer, R. Guevara. // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2017. – Vol. 19, No 3. – P. 159-169.
10. Sikter A. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 1. Theoretical background of a hypothesis / A. Sikter, Z. Rihmer, R. Guevara // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2017. – Vol. 19, No 2. – P. 95-105.
11. Lahelma E1. Multiple roles and health among British and Finnish women: the influence of socioeconomic circumstances / E. Lahelma, S. Arber, K. Kivelä, E. Roos // *Soc Sci Med.* – 2002. – Vol. 54, No 5. – P. 727-40.
12. Selthofer-Relatic K. Coronary Microcirculatory Dysfunction in Human Cardiomyopathies: A Pathologic and Pathophysiologic Review / K. Selthofer-Relatic, M. Mihalj, A. Kibel, A. Stupin, M. Stupin, I. Jukic, A. Koller, I. Drenjancevic // *Cardiol Rev.* – 2017. – Vol. 25, No 4. – P. 165-178.
13. Раваева М.Ю. Тканевая микрогемодинамика животных в условиях острого стресса / М.Ю. Раваева, Е.Н. Чуян, А.В. Пивоварчук, В.В. Колесник // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского Биология. Химия.* – 2018. – Т.4(70), № 3. – С. 151–162.
14. ГОСТ Р-53434–2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. – <http://internet-law.ru/gosts/gost/48600/>
15. ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – URL: [www.internetlaw.ru/gosts/gost/61242/](http://www.internetlaw.ru/gosts/gost/61242/).
16. Чуян Е. Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: Автореф. дис...канд. биол. наук / Е. Н. Чуян – Симферополь, 1992. – 25 с.
17. Overmier J.B. Prediction of individual vulnerability to stress-induced gastric ulcerations in rats: a factor analysis of selected behavioral and biological indices / JB. Overmier, R. Murison, TB. Johnsen // *PhysiolBehav.* – 1997. – Vol. 61, No 4. – P. 555-62.
18. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г.Селье – М.: Медгиз, 1960. – С.254-255.
19. Раваева М.Ю. Влияние электромагнитного излучения крайне высокой частоты на стрессорный язвеногенез / М.Ю. Раваева, Е.Н. Чуян, Т.В. Береговая // *Світ медицини та біології.* – 2013. – Т. 9. № 4-2 (42). – С. 90-93.
20. Porsolt R.D. Psychotropic screening procedures / R.D. Porsolt, R.A. McArthur, A. Lenegre // *Methods in Behavioral Pharmacology*, Ed. F. van Haaren, Elsevier. – 1993. – P. 2351.
21. Kvandal P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. / Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. // *Microvascular Research.* – 2003. – P. 160-171.
22. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.
23. Schmid – Schonbein H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous

- pressure fluctuations / H. Schmid – Schonbein, S. Ziege, R. Grebe // *Int. J. Microcir.* – 1997. – №17. – P. 346-359.
24. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska // *Contemporary Physics.* – 1999. – Vol. 40. – №1. – P. 31-35.
  25. Маколкин В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В.И. Маколкин, В.В. Бранько, С.А. Богданова. // Пособие для врачей. – М.: Россельхозакадемия. – 1999. – 48 с.
  26. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии / Г.Н. Крыжановский – М.: МИА. 2011. – 257 с.
  27. Кулинский, В.И. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях - резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов / В.И. Кулинский, И.А. Ольховский // *Успехи современной биологии.* – 1992. – Вып. 56. – С. 697-714.
  28. Проссер Л., Браун Ф. Сравнительная физиология животных. М.: Мир, 1967. – 766 с.
  29. Степанчев М. Ю. Эффекты хронического комбинированного стресса: изменения поведения крыс с разной реакцией на новизну / М. Ю. Степанчев, А. О. Тишкина, М. Р. Новикова, И. П. Левшина, А. К. Пискунов, Н. А. Лазарева, Н. В. Гуляева // *Журнал высшей нервной деятельности.* – 2016. – Т. 66, № 5. – С. 611–625.
  30. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. Физиология адаптационных процессов / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1986. – 278 с.

## **ADAPTATION OF TISSUE MICROHEMODYNAMICS TO THE CONDITIONS OF COMBINATION OF STRESS FACTORS**

*Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N.*

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

The study is devoted to identifying the features of adaptation of tissue microhemodynamics of animals to the conditions of a combination of stress factors: chronic and acute stress. Chronic stress was modeled by limited mobility (hypokinesia, ha), which was achieved by placing rats in special cassettes of Plexiglas (140 × 60 × 60 mm for each rat), in which they were for 10 days for 20 hours. During 4 hours, the rest of the experimental studies, feeding and animal care were carried out. Acute stress (OS) was induced in the model of forced swimming test in the pool for 60 min. LDF-metry was performed using laser analyzer of blood flow "Lazma-MC" in the second version (production of NPP "Lazma", Russia) using LDF program with 2.20.507 .

The results of the study showed that no significant changes in the non-oscillatory and oscillatory parameters of microcirculation (MC) occurred in the animals of the control group within 13 days of the study. At the same time, changes in microcirculatory parameters were observed in animals under experimental chronic ha, and the degree of changes depended on the duration of ha. Thus, 10-day ha led to a violation of the regulation of tissue MC at all levels, which was reflected in the development of vasoconstriction, violation of the flow and outflow of blood and the dominance of shunt blood flow, reducing the number of functioning capillaries.

The opposite reaction of MC developed on the action of OS, which was expressed in an increase in all indicators of microcirculation and the development of hyperemia. The peculiarity of the reaction of tissue microhemodynamics of animals to the conditions of acute stress is a certain pattern of changes: non-nutritive hyperemia (one hour after the

action of the stress factor) is replaced by a nutritive one (24 hours after the action of the stress factor) and returns to a non-nutritive one (48 hours after the action of the stress factor). In animals, previously subjected to chronic hypokinetic stress, MC reaction to the action of acute stress had a phase character: 1 hour later vasodilation developed, as with the isolated action of OS, but this effect was less pronounced, and 24 – 48 hours after the action of OS vasoconstriction developed.

Thus, prior exposure to GC stress modifies the response of MC to the action of acute the corresponding stress factor, reducing the development of hyperemia that accompanies an isolated activity operating system. In favor of this is evidenced by the dynamics of the coefficient of modification of microcirculatory parameters, the values of which gradually increased in the negative part of the graph, which indicates an increase in the effect of modification. Consequently, the preliminary effect of hypokinetic stress levels the vasodilation accompanying the OS and changes the strategy of adaptation of MC to the action of acute stress factor.

The study was carried out with the financial support of the RFBR and the Council of Ministers of the Republic of Crimea in the framework of the scientific project No. 18-44-910008 p\_a.

**Keywords:** microcirculation, chronic and acute stress, laser Doppler flowmetry, adaptation.

#### References

1. Sikter A., Rihmer Z, Guevara R. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 1. Theoretical background of a hypothesis, *Neuropsychopharmacol Hung.*, **19 (2)** 2017.
2. Lahelma E. Arber S, Kivelä K, Roos E Multiple roles and health among British and Finnish women: the influence of socioeconomic circumstances, *SocSci Med.*, **54 (5)**, (2002).
3. Hill M.N., Hellemans K.G., Verma P., Gorzalka B.B., Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **36 (9)**, (2012).
4. McEwen B.S., Mirsky A. E. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Centralrole of the brain. *Physiol. Rev.*, **87 (3)** (2007).
5. Kovalenko Ye.A., Gurovskiy N.N. *Gipokineziya. M.: Meditsina.* (1980).
6. Chuyan Ye.N. Ravayeva M.YU. Mekhanizmy vazoprotekornogo deystviya elektromagnitnogo izlucheniya krayne vysokoy chastoty v usloviyakh khronicheskogo gipokineticheskogo stressa, *Biomeditsinskaya radioelektronika*, **3** (2017).
7. Chuyan Ye.N., M.YU. Ravayeva Gipokineticheskiy stress vliyayet na mezhpolusharnuyu asimmetriyu metabolicheskikh protsessov mozga kryz *Obrazovaniye i nauka: sovremennyye trendy Kollektivnaya monografiya. Ser. "Nauchno-metodicheskaya biblioteka"*, (2016).
8. Porsolt, R.D., Pinchon M. Le, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments, *Nature*, **266** (1977).
9. Sikter A., Rihmer Z, Guevara R. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 2. Chronic hypocapnia and hypercapnia in the medical practice, *Neuropsychopharmacol Hung.*, **Sep. 19(3)** (2017).
10. Sikter A., Rihmer Z, Guevara R. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 1. Theoretical background of a hypothesis, *Neuropsychopharmacol Hung.*, **Jun. 19 (2)** (2017).
11. Lahelma E., Arber S., Kivelä K., Roos E. Multiple roles and health among British and Finnish women: the influence of socioeconomic circumstances, *Soc Sci Med.*, **Mar. 54(5)** (2002).

12. Selthofer-Relatic K., Mihalj M, Kibel A, Stupin A, Stupin M, Jukic I, Koller A, Drenjancevic I. Coronary Microcirculatory Dysfunction in Human Cardiomyopathies: A Pathologic and Pathophysiologic Review, *Cardiol Rev.*, **Jul/Aug. 25(4)** (2017).
13. Ravayeva M.YU., Chuyan Ye.N., Pivovarchuk A.V., Kolesnik V.V. Tkanevaya mikrogemodinamika zhitovnykh v usloviyakh ostrogo stressa, *Uchenyye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo Biologiya. Khimiya*, **4 (70), 3** (2018).
14. GOST R–53434–2009 Printsipy nadlezhashchey laboratornoy praktiki. – <http://internet-law.ru/gosts/gost/48600/>
15. GOST 33215–2014. Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhitovnymi. Pravila oborudovaniya pomeshcheniy i organizatsii protsedur. – URL: [www.internetlaw.ru/gosts/gost/61242/](http://www.internetlaw.ru/gosts/gost/61242/).
16. Chuyan Ye. N. Vliyaniye millimetrovykh voln neteplovy intensivnosti na razvitiye gipokineticheskogo stressa u krys s razlichnymi individual'nymi osobennostyami: Avtoref. dis...kand. biol. nauk / Ye. N. Chuyan – Simferopol', (1992).
17. Overmier JB., Murison R, Johnsen TB. Prediction of individual vulnerability to stress-induced gastric ulcerations in rats: a factor analysis of selected behavioral and biological indices *PhysiolBehav.*, **Apr. 61(4)** (1997).
18. Sel'ye G. Ocherki ob adaptatsionnom sindrome. / Sel'ye G. M.: Medgiz, (1960).
19. Ravayeva M.YU. Chuyan Ye.N., Beregovaya T.V. Vliyaniye elektromagnitnogo izlucheniya krayne vysokoy chastoty na stressornyy ul'tserogenez, *Svit meditsini ta biologii.*, **42** (2013).
20. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures *Methods in Behavioral Pharmacology, Elsevier.* (1993).
21. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostanglazines, **Microvascular Research.** ( 2003).
22. Krupatkin, A.I., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krov: rukovodstvo dlya vrachey. *M.: Meditsina*, (2005).
23. Schmid – Schonbein H., Ziege S., Grebe R .Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations, *Int. J. Microcir.* **17** (1997).
24. Stefanovska A. Bran'ko V.V., Bogdanova Ê.A. Physics of the human cardiovascular system, *Contemporary Physics.*, **40.** (1999).
25. Makolkin V.I. Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii v kardiologii. Posobiye dlya vrachey, (*M., Rossel'khozakademiya*, 1999), p. 48.
26. Kryzhanovskiy G. N. Osnovy obshchey patofiziologii. (M. MIA. 2011), p. 257.
27. Kulinskiy, V.I. Ol'khovskiy I.A. Dve adaptatsionnyye stra-tegii v neblagopriyatnykh usloviyakh - rezistentnaya i tolerantnaya. Rol' gormonov i retseptorov, *Uspekhi sovremennoy biologii.*, **56** (1992).
28. Prosser L., Braun F. Sravnitel'naya fiziologiya zhitovnykh. (M.: Mir, 1967), p. 766.
29. Stepanichev M. YU., Tishkina A. O., Novikova M. R., Levshina I. P., Piskunov A. K., Lazareva N. A., Gulyayeva N. V. Effekty khronicheskogo kombinirovannogo stressa: izmeneniya povedeniya krys s raznoy reaktsiyey na noviznu, *Zhurnal vyshey nervnoy deyatelnosti*, **66** (2016).
30. Meyerson F.Z. Osnovnyye zakonmernosti individual'noy adaptatsii. Fiziologiya adaptatsionnykh protsessov (M.: Nauka, 1986), p. 278.