

УДК 591.1: 615.849.11

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К УСЛОВИЯМ СТРЕССА РАЗНОЙ ПРИРОДЫ

Чуян Е. Н., Джелдубаева Э. Р., Раваева М. Ю., Чертаев И. В.

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

Рассмотрены механизмы адаптации организма к условиям стресса разной природы – гипокинетического и инфицирования. Показано, что предварительное девятисуточное ограничение подвижности, соответствующее стадии тревоги гипокинетического стресса, модифицирует адаптационные реакции у животных на развитие инфекционного процесса, приводит к существенному угнетению показателей неспецифической иммунологической реактивности (снижение содержания в крови интерферона- γ и фактора некроза опухолей- α), резистентности и противоинойфекционной защиты (бактерицидных, гидролитических и энергетических систем) нейтрофилов и лимфоцитов, развитию неспецифической реакции стресса у инфицированных крыс.

Ключевые слова: перекрестная адаптация, гипокинетический стресс, инфицирование, фактор некроза опухоли, интерферон.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем физиологии является изучение адаптационных изменений в организме под воздействием различных факторов, в том числе и тех, которые вызывают развитие стресс-реакции, а также взаимовлияние этих изменений, вызванных сочетанием нескольких стрессоров – проблема «перекрестной адаптации» [1-4]. Это связано с тем, что в реальной жизни человек сталкивается с комбинированным стрессорным воздействием, в том числе различных заболеваний, которые протекают на фоне неблагоприятных сопутствующих факторов (снижение двигательной активности, экологических, техногенных, температурных и т.п.). При этом комбинация стресс-факторов часто меняется не прогнозируемым образом, что снижает адаптационный потенциал организма и создает условия для развития хронического стресса, нередко переходящего в дистресс.

Проблема изменения иммунологической реактивности в последние годы приобретает все большую актуальность в связи с ростом иммунодефицитных состояний различного характера [5]. Известно, что большинство иммунологических процессов разворачивается на фоне стресса [6]. Экспериментально и клинически было определено отрицательное влияние тяжелого, длительного или часто повторяющегося стресса (дистресса) на их развитие. Отмечены и положительные эффекты влияния некоторых видов стресса (эустресса). Например, у здоровых

людей и интактных животных умеренная стресс-реакция может вызвать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противоинойфекционной защиты [7, 8].

Однако влияние гипокинетического стресса, который вызывает в организме целый ряд специфических и неспецифических изменений [9], на изменение неспецифической иммунологической реактивности организма практически не изучено.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось выявление модификации адаптационных реакций животных на развитие инфекционного процесса под влиянием гипокинетического стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [10] и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Исследования выполнены на 60 беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 граммов, содержащихся в стандартных условиях вивария при температуре 18 – 22°C с естественным 12-ти часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» [11]).

Экспериментальная часть работы выполнялась в центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики.

Для эксперимента отбирали животных одинакового возраста и веса, характеризующихся средней двигательной активностью в тесте «открытого поля», которые, согласно нашим данным [12], преобладают в популяции, поэтому можно утверждать, что у них развивается наиболее типичная реакция на экспериментальные воздействия. Подобный отбор позволил сформировать однородные группы животных с одинаковыми конституциональными особенностями, однотипно реагирующих на действие различных факторов.

Наблюдения за животными проводились в течение 28-ми суток. Предварительно отобранные животные были разделены на три группы по 20 особей в каждой. К первой и второй группам относились животные, которые в течение первых 9-ти дней эксперимента содержались в обычных условиях вивария. Третью группу составляли крысы, подвергнутые действию стресса. 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 9-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 [9]. Полученная экспериментальная модель позволила создать

одинаковую степень «жесткости» ГК для всех животных, что является необходимым условием для получения сопоставимых результатов.

На 10-е сутки эксперимента было проведено введение крысам *Mycoplasma hominis*. К этой группе микроорганизмов относятся прокариоты, объединенные в порядок *Mycoplasmatales* (греч. *mys* – гриб, *plasma* – плазма), характеризующиеся чрезвычайным полиморфизмом. Микоплазмам присущи свойства вирусов и бактерий, однако, отсутствие клеточной стенки обусловило их нечувствительность к антибиотикам, специфически действующих на клеточную стенку бактерий (например, к пенициллину и его аналогам) [13]. Микоплазму получали из промывных вод бронхов больных в лаборатории микробиологии, вирусологии и микологии Института урологии АМН Украины (г. Киев). *M. hominis* вводилась по 0,2 мл (концентрация 10⁶ микробных тел в 1 мл) в хвостовую вену крысам 2-ой (инфицированные, К – И) и 3-ей (ГК – И) групп. 1-ая группа служила биологическим контролем (К).

В периферической крови, полученной из хвостовой вены животных, в одно и то же время суток (11⁰⁰ – 13⁰⁰ час) на 1, 3, 5, 7, 9, 23 и 28 сутки эксперимента цитохимическими методами определяли содержание бактерицидных (пероксидазы (ПО), катионных белков (КБ), гидролитических (кислой фосфатазы (КФ), протеазы (ПР), энергетических (липидов (ЛП) систем в нейтрофилах [14]. Для объективной оценки полученных результатов рассчитывали цитохимический показатель содержания (ЦПС) в расчете на 100 нейтрофилов. В нейтрофилах и лимфоцитах определяли средние активности сукцинат- (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназ (α -ГФДГ)) методом Р.П. Нарциссова (1969).

Изменение показателей лейкоцитарной формулы (ЛФ) – процентного содержания лимфоцитов (л) и сегментоядерных нейтрофилов (нс) периферической крови, их отношение (л/нс) проводили для определения типа общих неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО) [15]. Показатели лейкоцитарной формулы крыс измеряли на гематологическом анализаторе Mythic 18 («Согмау», Швейцария).

На 28-е сутки эксперимента, т. е. через 18 дней после заражения животных забивали путем моментальной декапитации гильотиной («НПК Открытая Наука», Россия). Цельную кровь после декапитации собирали в пробирки с разделительным гелем для сыворотки, оставляли на 30 минут и затем подвергали центрифугированию на центрифуге ПЭ-6926 («Экрос-Аналитика», Россия) в течение 10 минут при 3000 об/мин. В полученной сыворотке крови методом мультиплексного анализа на мультиплексном анализаторе Bio-Plex-200 («Bio-Rad», США) определяли концентрацию цитокинов интерферона- γ (ИФН), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в пг/мл с помощью набора Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th1/Th2 Assay («Bio-Rad», США) [16]. Для обработки результатов использовали программное обеспечение Bio-Plex-Manager Software V. 8.0 («Bio-Rad», США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA-8.0. После проверки значений переменных на нормальность распределения, оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Силу

и направленность связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью корреляционного анализа, вычисляя коэффициент линейной корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что содержание регуляторных веществ в организме, влияющих на неспецифическую реактивность и статус иммунной системы в целом, какими являются изученные цитокины (ФНО- α и ИФН- γ), зависит от исходного состояния организма.

Развитие инфекционного процесса у интактных крыс после введения *M. hominis* привело к заметному повышению продукции ФНО и ИФН (рис. 1). Уровень ФНО- α во 2-ой группе крыс (К – И) повысился в 1,97 ($p < 0,001$) раз, а ИФН- γ – увеличился в 4,17 раз ($p < 0,001$) относительно уровня значений в контроле. Полученные данные согласуются с литературными, которые свидетельствуют о том, что иммунные лейкоциты вырабатывают в 2-8 раз больше ИФН- γ , чем лейкоциты контрольных животных [17]. По-видимому, 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 (ГК – И), наблюдалось снижение уровня ФНО- α на 11,58 % ($p < 0,001$) и уровня ИФН- γ на 53,51% ($p < 0,001$) по сравнению с инфицированными животными, которые до введения *M. hominis* оставались интактными (рис. 1).

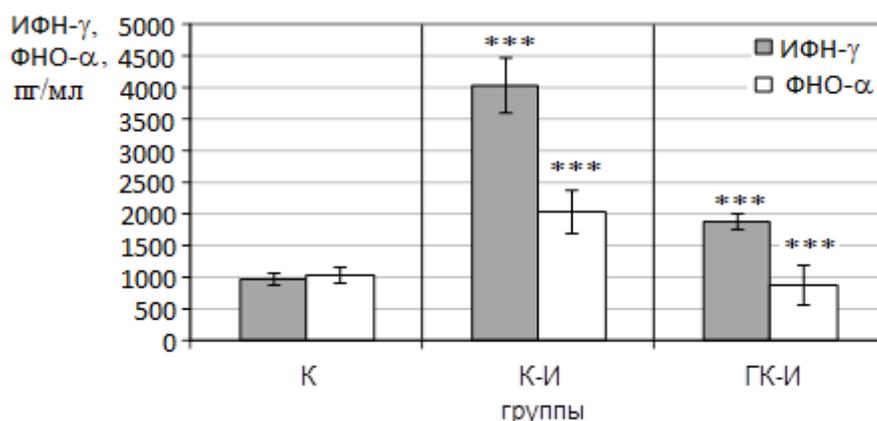


Рис. 1. Изменение уровня интерферона- γ (ИФН- γ , пг/мл) и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α , пг/мл) в плазме крови крыс контрольной группы (К), подвергнутым инфицированию (К – И) и последовательному действию девятисуточной гипокинезии и инфицирования (ГК – И) на 28 сутки эксперимента.

Следует обратить внимание на сходную динамику и положительную корреляционную связь ($r = 0,91$; $p < 0,05$) между содержанием ФНО и ИФН в плазме крови крыс при различных воздействиях, что связано, по-видимому, с

кооперативным действием этих цитокинов. Так, показана синергичность действия ФНО- α и ИФН- γ [18, 19], проявляющееся как *in vitro*, так и *in vivo*. Показано также, что образование ФНО- α в организме индуцируется не только различными видами бактерий и паразитов, но и некоторыми цитокинами, в частности ИФН- γ , который и используется в качестве активирующего стимула [20]. Одним из возможных механизмов кооперативного действия ФНО- α и ИФН- γ является способность последнего регулировать экспрессию рецепторов ФНО- α [21].

Известно, что ИФН- γ и ФНО- α обладают широким спектром биологического действия, гормоноподобным действием, повышают функциональную активность макрофагов и гранулоцитов, стимулируют активность иммунной системы, участвуют в регуляции воспалительной реакции, обеспечивают взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем [19, 20, 22]. Интенсивность продукции цитокинов лейкоцитами отражает устойчивость организма к инфекциям и является показателем общей физиологической реактивности организма. Так, активация продукции ИФН- γ лейкоцитами является признаком мобилизации всего комплекса иммунологических реакций в организме, поскольку существует положительная корреляционная связь между количественной динамикой продукции ИФН- γ в организме зараженных животных, людей и ходом освобождения организма от вирусного возбудителя заболевания [17].

Таким образом, исходя из собственных экспериментальных и литературных данных, можно полагать, что обнаруженное нами снижение содержания изученных цитокинов в крови инфицированных животных, предварительно подвергнутых действию гипокINETического стресса, привело к снижению уровня неспецифической иммунологической реактивности организма.

Лейкоциты, играющие важную роль в обеспечении иммунологической реактивности организма, являются источниками цитокинов, и, в то же время, мишенью для них. Действие ИФН- γ на лейкоциты выражается в активации их специфических функций, усиливая их фагоцитарную активность, продукцию антител в концентрациях, встречающихся в естественных условиях [19, 22]. Важно подчеркнуть, что макрофаги, активированные ИФН- γ , становятся неспецифическими киллерами без предшествующего контакта со специфическим антигеном [16]. ФНО- α также может активизировать гранулоциты, увеличивая их фагоцитарную активность против паразитов [21], усиливая экзоцитоз содержимого гранул лейкоцитов, хемотаксис, вызывая, таким образом, активацию бактериостатических систем [23].

В проведенных экспериментах обнаружено, что функциональная активность лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови крыс изменяется по-разному при изолированном действии инфицирования и при последовательном воздействии ГК стресса и инфицирования.

Развитие инфекционного процесса у животных, которые до введения антигена оставались интактными, привело к активации бактерицидных систем (ПО, КБ) в нейтрофилах. Так, после введения микоплазмы на 23-28 сутки эксперимента ЦПС ПО повысился на 16,5% – 20,3% ($p < 0,001$), ЦПС КБ – на 8,3 – 10,2% ($p < 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных. Для гидролитических (ПР

и КФ) и энергетической (ЛП) систем нейтрофилов также характерна аналогичная динамика (см. рис. 2-Б). Еще более выраженные изменения при развитии инфекционного процесса произошли в динамике окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах и нейтрофилах крови крыс (см. рис. 2-Б). Так, средняя активность СДГ в лимфоцитах увеличилась в 1,5 ($p < 0,001$), в нейтрофилах – в 2,5 раза ($p < 0,001$), средняя активность α -ГФДГ в лимфоцитах – в 2,1 ($p < 0,001$), а в нейтрофилах – в 1,5 ($p < 0,001$) раза по сравнению со значениями соответствующих показателей у интактных животных.

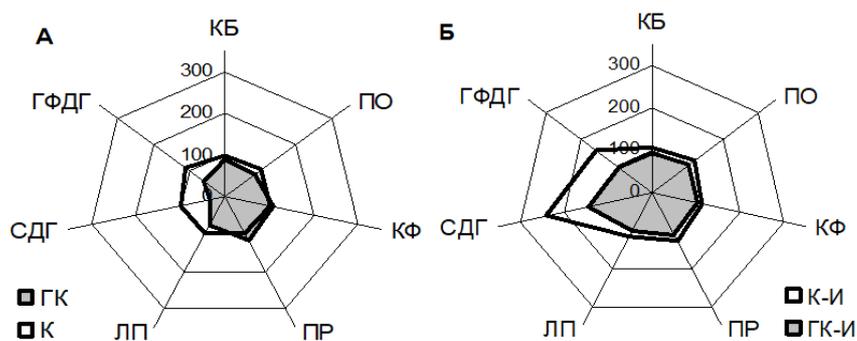


Рис. 2. Цитохимические показатели содержания пероксидазы (ПО), катионных белков (КБ), кислой фосфатаза (КФ), протеазы (ПР), липидов (ЛП), средних активностей сукцинат - (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназ (ГФДГ) в нейтрофилах крови крыс после воздействия гипокинезии (ГК) на 9-е сутки эксперимента (А) и последующего инфицирования (И) и 28-е сутки эксперимента (Б) (в % относительно значений в контрольной (К) группе животных).

Таким образом, под влиянием инфицирования в периферической крови крыс произошло существенное увеличение активности бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов и лимфоцитов. При этом анализ лейкограммы у инфицированных животных 2-ой группы (К–И) позволил выявить эозинофилию, нейтрофилез и лимфопению, что привело к снижению отношения л/сн до 0,8 и, согласно критериям определения адаптационных реакций [15], указывает на развитие НАРО стресса (рис. 3). Поэтому, можно предположить, что указанные изменения цитохимического статуса нейтрофилов и лимфоцитов крови в условия инфицирования свидетельствуют не о повышении неспецифической резистентности, а о напряжении в исследованных системах клеток.

Под влиянием гипокинетического стресса произошло значительное снижение функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов крови, что проявлялось, прежде всего, в угнетении бактерицидных систем нейтрофилов (рис. 2-А). На 9-е сутки ГК ЦПС ПО снизился на 16% ($p < 0,001$), а ЦПС КБ – на 11% ($p < 0,01$) относительно значений в контроле. Наряду с угнетением бактерицидной активности нейтрофилов, произошло значительное увеличение активности гидролитических ферментов (ЦПС ПР на 16% ($p < 0,001$) и ЦПС КФ – на 8% ($p < 0,05$)). Под влиянием

ограничения подвижности произошло также значительное снижение энергетических систем лейкоцитов (ЦПС ЛП в нейтрофилах – на 26% ($p < 0,001$); средних активностей СДГ – на 36% ($p < 0,001$) и 20% ($p < 0,01$), α -ГФДГ – на 46% ($p < 0,001$) и на 40% ($p < 0,01$) в лимфоцитах и нейтрофилах соответственно) относительно значений этих показателей в контроле.

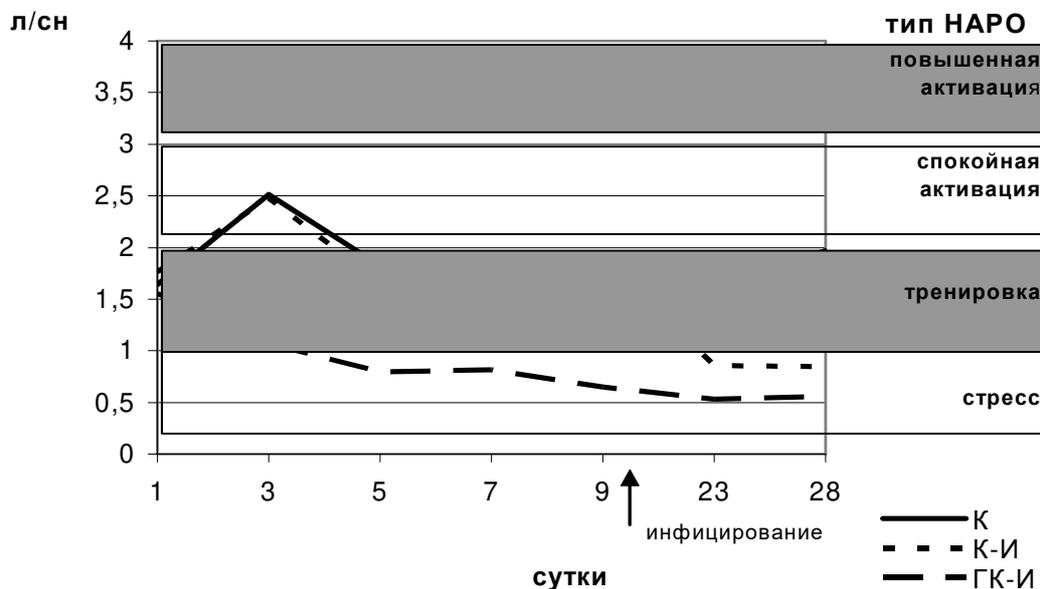


Рис. 3. Динамика отношения количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в крови крыс контрольной группы (К) и при воздействиях инфицирования (К – И) и последовательного действия гипокинезии и инфицирования (ГК – И), указывающее на развитие неспецифических адаптационных реакций организма (НАРО) разного типа.

Типичная реакция организма на действие стресс-фактора заключается в развитии периферического нейтрофилеза и лимфопении [24]. Подобное явление отмечено и в нашем исследовании. ГК привела к изменению ЛФ, проявляющееся в снижении коэффициента лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы до уровня 0,6 на 9-е сутки наблюдения, что согласно критериям оценки адаптационной реакции [15] свидетельствует о снижении уровня неспецифической резистентности и развитии реакции стресса.

Таким образом, при 9-тисуточном ограничении подвижности, соответствующем стадии тревоги гипокинетического стресса [25] наблюдалось угнетение защитного и энергетического статуса нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови и развитие НАРО стресса, что согласуется с нашими [14] и литературными данными [25].

Все эти изменения свидетельствуют о резком напряжении, дезорганизации в функционировании лейкоцитов при гипокинетическом стрессе.

Через 14 дней после введения антигена животным, предварительно находившимся в условиях ограниченной подвижности (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. ($p < 0,05$) (см. рис. 2-Б). Однако уровень всех изученных показателей у животных этой группы был значительно ниже значений соответствующих показателей у животных, которые до заражения оставались интактными (см. рис. 2-Б). 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 (К – И). Средняя активность СДГ в лимфоцитах после инфицирования увеличилась в 1,6 раза ($p < 0,001$), в нейтрофилах – в 6,2 раза ($p < 0,001$) относительно уровня значений данных показателей на 9-й 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 ГК. Аналогичные изменения выявлены и в динамике средней активности α -ГФДГ в лимфоцитах и нейтрофилах крови крыс.

Таким образом, последовательное действие ГК и инфицирования привело к существенному угнетению бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов и лимфоцитов. При этом выявлено разнонаправленное изменение содержания бактерицидных (ПО и КБ) и гидролитических (ПР и КФ) ферментов нейтрофилов («совокупный показатель»), что является неблагоприятным признаком и расценивается как угнетение естественных защитных сил клетки и организма в целом [26].

Известно, что для успешного осуществления клетками их функций необходима взаимосвязь ферментных систем [27, 28]. ПО вместе с перекисью водорода и окисляемыми кофакторами (йодом, хлором, бромом) образует в нейтрофилах мощную антибактериальную систему, эффект которой по своей силе значительно превышает соответствующий эффект составляющих ее компонентов [7]. КБ также обладают высокой бактерицидной активностью, благодаря способности повышать проницаемость клеточных мембран, нарушать структуру и функцию мембран микробной клетки [7]. Таким образом, бактерицидные системы нейтрофилов обеспечивают подавление активности фагоцитированных бактерий. Только после этого они становятся доступными действию гидролитических ферментов нейтрофилов.

В условиях последовательного действия ограничения подвижности и инфицирования, когда падает активность двух бактерицидных систем, активность фагоцитированных бактерий если и подавляется, то значительно меньше, чем у интактных животных. Очевидно, такие бактерии не могут быть доступны действию гидролитических ферментов, которые способны разрушать в фаголизосоме нейтрофила только те бактерии, которые были умерщвлены пероксидазной системой, неферментными катионными белками, лизоцимом, лактоферрином [29,

30]. Поэтому ситуацию, при которой возрастает гидролитический потенциал нейтрофилов на фоне снижения бактерицидной активности, следует рассматривать, с одной стороны, как фактор риска освобождения протеаз из клеток и выход их в ткани, что может привести к развитию цитолитического процесса, а, следовательно, повреждению ткани [29], а, с другой стороны, как нарушение оптимальных условий для реализации функции фагоцитоза.

Снижение специфической для нейтрофилов фагоцитарной функции может быть детерминировано и перестройкой в них метаболизма, в частности, энергетического. В настоящем исследовании выявлено, что у инфицированных крыс, предварительно подвергнутых ГК стрессу, произошло как уменьшение содержания ЛП в нейтрофилах, которые осуществляют энергетические функции клетки и обладают антиоксидантной активностью [31], так и дегидрогеназной активности (СДГ и α -ГФГД) в нейтрофилах и лимфоцитах, адекватно отражающей интенсивность различных путей энергетического обмена в клетках крови: аэробного расщепления глюкозы и гликолиза [32]. В целом это свидетельствует как об истощении энергетических ресурсов и адаптационных возможностей клеток, так и о снижении специфической и неспецифической резистентности организма в целом [15]. Известно, что увеличение энергетического потенциала клеток при 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 [15], что и выявлено в настоящем исследовании при последовательном действии на животных длительного ограничения подвижности и инфицирования.

Изменение морфологического состава периферической крови у крыс, подвергнутых последовательному действию ГК и антигена, привело к снижению коэффициента л/сн до 0,5, что указывает на развитие у них еще более выраженной реакции стресса (см. рис. 3).

Наблюдения у людей и эксперименты на животных убедительно свидетельствуют о влиянии тяжелой и (или) длительной стресс-реакции (дистресса) на иммунологическую реактивность. Значительное угнетение иммунного ответа, вплоть до развития иммунодефицитного состояния обнаружено при различных стрессорных воздействиях [33, 34]. Иммунодепрессивное действие стресса, в частности, 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 [35-37]. Следует также подчеркнуть, что существует сходство ответа организма на антиген с ответами на различные стрессоры. Это понятно, так как антигены, по существу, являются стрессорами.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения изученных показателей у животных после заражения их *M. hominis* зависят от характера превентивного воздействия. Предварительное девятисуточное ограничение подвижности, соответствующее стадии тревоги гипокинетического стресса, модифицирует адаптационные реакции у животных на развитие

инфекционного процесса, приводит к существенному угнетению показателей неспецифической иммунологической реактивности (снижение содержания в крови ИФН и ФНО), резистентности и противoinфекционной защиты (бактерицидных, гидролитических и энергетических систем) нейтрофилов и лимфоцитов, развитию НАРО стресса у инфицированных крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предварительное девятисуточное ограничение подвижности, соответствующее стадии тревоги гипокинетического стресса, модифицирует адаптационные реакции у животных на развитие инфекционного процесса.
2. Содержание в плазме крови цитокинов (ИФН- γ и ФНО- α) зависит от исходного состояния организма. У крыс, которые до инфицирования находились в условиях гипокинетического стресса, наблюдалось снижение концентрации изученных цитокинов, что привело к снижению уровня неспецифической иммунологической реактивности организма.
3. Последовательное действие хронического гипокинетического стресса и инфицирования приводит к существенному угнетению бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов и лимфоцитов; разнонаправленное изменение содержания бактерицидных и гидролитических ферментов нейтрофилов («совокупный показатель») является неблагоприятным признаком и расценивается как угнетение естественных защитных сил клетки и организма в целом.

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

Список литературы

1. Меерсон Ф. З. Концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон – М. : «Дело», 1993. – 136 с.
2. Павлов С. Е. Адаптация / С. Е. Павлов. – М. : Паруса. – 2000. – 282 с.
3. Разумов А. Н. Перекрестная адаптация» и законы «переноса тренированности»/ А. Н. Разумов, С. Е. Павлов, А. С. Павлов // Педагогико–психологические и медико–биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2016. – Т. 11, № 3.– С. 42–52.
4. 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.
5. Глушкова О. В. Влияние низкоинтенсивных электромагнитных волн сантиметрового диапазона на уровень антителообразования у мышей/ О. В. Глушкова, Е. Г. Новоселова, В. Б. Огай [и др.] // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 1. – С. 126 – 130.
6. Корнева Е. А. Иммунофизиология – истоки и современные аспекты развития / Е. А. Корнева // Аллергия, астма и клиническая иммунология – 2000. – №. 8. – С. 36–44.
7. Пигаревский В. Е. О молекулярном уровне некоторых общепатологических процессов / В. Е. Пигаревский // Архив патологии – 1990. – Т. 52, №1. – С. 24 –28.
8. Пшенникова М. Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011.–N 4.–С.7–16.

9. Коваленко Е. А. Гипокинезия / Е. А. Коваленко, Н. Н. Гуровский. – М. : Медицина, 1980. – 307 с.
10. ГОСТ Р–53434–2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. – <http://internet-law.ru/gosts/gost/48600/>
11. ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – URL: www.internetlaw.ru/gosts/gost/61242/.
12. 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.
13. Гусев М.В. Микробиология: Учебник для студ. биол. специальностей вузов / М. В. Гусев, Л. А. Минеева. — 4-е изд., стер. — М. : Издательский центр «Академия», 2003. — 464 с.
14. 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.
15. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. – М. : «Имедис», 1998. – 656 с.
16. Cytokine Levels in Rat Blood and Brain Structures after Administration of Lipopolysaccharide / A. Yu. Abramova, S. S. Pertsov, A. Yu. Kozlov [et al.]. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 155, No. 4. – P. 417-420.
17. Мезенцева М. В. Определение клеточной чувствительности к интерферонам цельной крови (расширение показателей ИФН–статуса): Методические рекомендации / М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, А. М. Амченкова– М. : Наука, 1997. – 264 с.
18. Aggarwal D. Relevance of serial interferon- γ release assays in health-care workers / D. Aggarwal, P. Aggarwal, P. R. Mohapatra // *Chest*. – 2012. – Vol.142(6). – P. 1688.
19. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев– СПб.: «Фолиант», 2008. – 552 с.
20. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – Киев: Наукова думка, 1998. – 317 с.
21. Pober T. S. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, TNF and immune interferon / T. S. Pober, M. A. Cimbrone, L. A. Lapierre [et al.] // *J. Immunol*. – 1986. – Vol. 137, № 6. –P. 1893– 1896.
22. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – М.: Букинистическое издание, 2003. – 286 с.
23. Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Монография. / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков., В. З. Ланкин [и др.] — Новосибирск: Арта, 2008. — 284 с.
24. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. М. Федотова. – М.: Медицина, 1983.– 239 с.
25. Верко Н. П. Функціональна активність нейтрофілів крові щурів при розвитку адаптаційних реакцій різного типу: Автореф. дис...к. б. н.: 03.00.13 / ТНУ ім. В.І. Вернадського / Н. П. Верко. – Симферополь, 2003. – 20 с.
26. Тявокин В. В. Изменение показателей иммунореактивности кроликов при различных сроках гипокинезии / В. В. Тявокин, В. П. Сизов, Г. В. Магницкая, В. А. Олейникова // *Космич. биология и авиакосмич. медицина*. – 1981. – Т. 15, № 4. – С. 90–91.
27. Sternberg E. M. Effects of office workstation type on physical activity and stress / E. M. Sternberg, C. M. Lindberg, K. Srinivasan [et al.] // *Occup Environ Med*. – 2018. – Vol. 75(10). – P. 689–695.
28. Dinarello C. A. Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity / C. A. Dinarello // *Immunol Rev*. – 2018. – Vol. 281(1). – P. 5–7.
29. Антоняк Г. Л. Роль протеолитических ферментов в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов / Г. Л. Антоняк // *Успехи современной биологии*. – 1999. – Т. 119, № 5. – С. 476–486.
30. Клебанов Г. И. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов / Г. И. Клебанов, Ю. А. Владимиров // *Успехи современной биологии*. – 1999. – Т. 119, № 5. – С. 462–465.
31. Лебедько Т. М. Влияние пептидного морфогена гидры на постгипоксические нарушения у крысят, подвергнутых пренатальной гипоксии / Т. М. Лебедько, Т. В. Яценко, С. С. Тимошин, А. Ю. Рубина // *Бюллетень экспер. биологии и медицины*. – 1997. – Т. 123, № 3. – С. 269–272.

32. Петричук С. В. Модуляция энергетического обмена лимфоцитов ребенка естественными физическими факторами / С. В. Петричук, А. А. Гайтинова, В. М. Шищенко, Р. П. Нарциссов // Биофизика. – 1992. – Т. 37, № 4. – С. 72–78.
33. Сухих Г. Т. Иммунологические аспекты трансплантации фетальных клеток / Г. Т. Сухих, И. М. Богданова, В. В. Малайцев, А. П. Фисенко // Бюл. экспер. биол и мед – 1998 – Т. 126, № 1.–С. 178–181.
34. Кузнецов С. И. Клетки иммунной системы как посредники в реакции других систем организма на стрессорное воздействие / С. И. Кузнецов, И. В. Семенова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1997. – № 2. – С. 27–29.
35. Keller S. Suppression of immunity by stress effect of graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat / S. Keller, J. Weis, S. Schleifer [et al.] // Science. – 1981.– Vol. 213.– P. 1397– 1400.
36. Levy E. M. Natural killer cells as helper cells in dendritic cell cancer vaccines / E. M. Levy, M. B.Pampena //Front Immunol. – 2015. – Vol. 28 (6). – P. 13.
37. Croiset G. Passive avoidance behavior, vasopressin and the immune system. A link between avoidance latency and immune response / G. Croiset, C. J. Heijnen, D. de Wied // Neuroendocrinology. – 1990. – Vol. 51(2). – P. 156–161.

MECHANISMS OF ADAPTATION OF THE ORGANISM TO THE CONDITIONS OF STRESS OF DIFFERENT NATURE

Chuyan E. N., Dzheldubaeva E. R., Ravaeva M. Yu., Cheretaev I. V.

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

The mechanisms of adaptation of the organism to the conditions of stress of a different nature - hypokinetic and infection are considered. It is shown that the content of regulatory substances in the body that affect the nonspecific reactivity and the status of the immune system as a whole, which are the studied cytokines (interferon- γ and tumor necrosis factor- α), depends on the initial state of the organism.

The development of an infectious process in intact rats after the administration of *M. hominis* led to a marked increase in the production of interferon- γ and tumor necrosis factor- α , which is an adaptive response of the body aimed at combating the antigen.

In infected animals, previously exposed to hypokinetic stress, we found a decrease in the content of studied cytokines in the blood of animals, which indicates a decrease in the level of nonspecific immunological reactivity of the organism.

The functional activity of the lymphocytes and neutrophils of the peripheral blood of rats was found to change differently with the isolated effect of infection and with the sequential exposure of HA to stress and infection. Thus, under the influence of infection in the peripheral blood of rats, there was a significant increase in the activity of bactericidal, hydrolytic and energy systems of neutrophils and lymphocytes. These changes in the cytochemical status of neutrophils and blood lymphocytes under infection conditions do not indicate an increase in nonspecific resistance, but stress in the studied cell systems. With a nine-day restriction of mobility, corresponding to the stage of anxiety of hypokinetic stress, suppression of the protective and energy status of neutrophils and peripheral blood lymphocytes and the development of stress are observed. All these changes indicate a sharp tension, disorganization in the functioning of leukocytes during

hypokinetic stress.

The successive effects of hypokinesia and infection have led to a significant inhibition of the bactericidal, hydrolytic and energy systems of neutrophils and lymphocytes. At the same time, a multidirectional change in the content of bactericidal and hydrolytic enzymes of neutrophils ("aggregate indicator") was revealed, which is an unfavorable sign and is regarded as the inhibition of the natural defenses of the cell and the organism as a whole.

Thus, the obtained results indicate that changes in the studied parameters in animals after infection with *M. hominis* depend on the nature of the preventive effect. Preliminary nine-day restriction of mobility, corresponding to the stage of anxiety of hypokinetic stress, modifies adaptation reactions in animals to the development of an infectious process, leads to a significant inhibition of indicators of nonspecific immunological reactivity (reduction in interferon- γ blood and tumor necrosis factor- α), resistance and anti-infective protection (bactericidal, hydrolytic and energy systems) of neutrophils and lymphocytes, the development of nonspecific adaptation reactive shares of stress in infected rats.

Keywords: cross-adaptation, hypokinetic stress, infection, tumor necrosis factor, interferon.

References

1. Meyerson F. Z., *Kontsepsiya dolgovremennoy adaptatsii*, 136 p. (Delo, Moscow, 1993).
2. Pavlov S. Ye., *Adaptatsiya*, 282 p. (Parusa, Moscow, 2000).
3. Razumov A.N., Pavlov S.Ye., Pavlov A.S. Perekrestnaya adaptatsiya» i zakony «perenosa trenirovannosti», *Pedagogiko–psikhologicheskiye i mediko–biologicheskiye problemy fizicheskoy kul'tury i sporta*, **11** (3), 42 (2016).
4. Son'kin V. D., Fizicheskaya rabotosposobnost' i energoobespecheniye myshechnoy funktsii v postnatal'nom ontogeneze cheloveka, *Fiziologiya cheloveka*, **33** (3), 93 (2007).
5. Glushkova O.V., Novoselova Ye.G., Ogay V.B. [et al.] Vliyaniye nizkointensivnykh elektromagnitnykh voln santimetrovogo diapazona na uroven' antiteloobrazovaniya u myshey, *Biofizika.*, **46** (1), 126 (2001).
6. Korneva Ye.A., Immunofiziologiya – istoki i sovremennyye aspekty razvitiya, *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya*, **8**, 36 (2000).
7. Pigarevskiy V.Ye., O molekulyarnom urovne nekotorykh obshchepatologicheskikh protsessov, *Arkhiv patologii*, **52** (1), 24 (1990).
8. Pshennikova M.G., Rol' geneticheskikh osobennostey organizma v ustoychivosti k povrezhdayushchim vozdeystviyam i v zashchitnykh effektakh adaptatsii, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, **4**, 7 (2011).
9. Kovalenko Ye.A., Gurovskiy N.N. *Gipokineziya*, 307 p. (Meditsina, Moscow, 1980).
10. GOST R–53434–2009, *Printsipy nadlezhashchey laboratornoy praktiki*. – <http://internet-law.ru/gosts/gost/48600/>.
11. GOST 33215–2014, *Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila oborudovaniya pomeshcheniy i organizatsii protsedur*. – URL: www.internetlaw.ru/gosts/gost/61242/.
12. Chuyan Ye.N., *Vliyaniye millimetrovykh voln neteplovy intenzivnosti na razvitiye gipokineticheskogo stressa u krysa s razlichnymi individual'nymi osobennostyami*, 25 p. (Simferopol, 1992).
13. Gusev M.V., Mineyeva L.A., *Mikrobiologiya: Uchebnik dlya stud. biol. spetsial'nostey vuzov*, 4–ye izd., 464 p. (Izdatel'skiy tsentr «Akademiya», Moscow, 2003).
14. Chuyan Ye.N., Temur'yants N.A., Moskovchuk O.B. [et al.], *Fiziologicheskiye mekhanizmy biologicheskikh effektov nizkointensivnogo EMI KVCH*, 448 p. (CHP «El'in'o», Simferopol, 2003).

15. Garkavi L.K., Kvakina Ye.B., Kuz'menko T.S., *Antistressornyye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya. Reaktsiya aktivatsii kak put' k zdorov'yu cherez protsessy samoorganizatsii*, 656 p. (Imedis, Moscow, 1998).
16. Abramova A.Yu., Pertsov S.S., Kozlov A.Yu. [et al.], Cytokine Levels in Rat Blood and Brain Structures after Administration of Lipopolysaccharide, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **155**, 417 (2013).
17. Mezentseva M.V., Narovlyanskiy A.N., Amchenkova A.M., *Opredeleniye kletochnoy chuvstvitel'nosti k interferonom tsel'noy krovi (rasshireniye pokazateley IFN–statusa)*, 264 p. (Nauka, Moscow, 1997).
18. Aggarwal D., Aggarwal P., Mohapatra P. R., Relevance of serial interferon- γ release assays in health-care workers, *Chest.*, **142**(6), 1688 (2012).
19. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny*, 552 p. (Foliant, St. Petersburg, 2008).
20. Vozianov A.F., Butenko A.K., Zak K.P., *Tsitokiny. Biologicheskkiye i protivopukhlevyye svoystva*, 317 p. (Naukova dumka, Kyiv, 1998).
21. Pober T.S., Cimbrone M.A., Lapierre L.A. [et al.], Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, TNF and immune interferon, *J. Immunol.*, **137** (6), 1893 (1986).
22. Pal'tsev M.A., Ivanov A.A., Severin S.Ye., *Mezhkletochnyye vzaimodeystviya*, 286 p. (Bukinisticheskoye izdaniye, Moscow, 2003).
23. Men'shchikova Ye.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. [et al.], *Okislitel'nyy stress. Patologicheskkiye sostoyaniya i zabolevaniya*, 284 p. (Arta, Novosibirsk, 2008).
24. Gorizontov P.D., Belousova O.I., Fedotova M.M., *Stress i sistema krovi*, 239 p. (Meditsina, Moscow, 1983).
25. Verko N.P., *Funktsional'na aktivníst' neytrofilív krovi shchurív pri rozvitku adaptatsíynikh reaktsíy ríznogo tipu*, 20 p. (TNU im. V.Í. Vernads'kogo, Símferepol', 2003).
26. Tyavokin V.V., Sizov V.P., Magnitskaya G.V., Oleynikova V.A., *Izmeneniye pokazateley immunoreaktivnosti krolikov pri razlichnykh srokakh gipokinezi*, *Kosmich. biologiya i aviakosmich. meditsina*, **15** (4), 90 (1981).
27. Sternberg E.M., Lindberg C.M., Srinivasan K. [et al.] Effects of office workstation type on physical activity and stress, *Occup Environ Med.*, **75**(10), 689 (2018).
28. Dinarello C.A., Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity, *Immunol Rev.*, **281**(1), 5 (2018).
29. Antonyak G.L., Rol' proteoliticheskikh fermentov v funktsional'noy aktivnosti neytrofil'nykh granulotsitov, *Uspekhi sovremennoy biologii*, **119** (5), 476 (1999).
30. Klebanov G.I., Vladimirov Yu.A., Kletochnyye mekhanizmy prayinga i aktivatsii fagotsitov, *Uspekhi sovremennoy biologii*, **119** (5), 462 (1999).
31. Lebed'ko T.M., Yatsenko T.V., Timoshin S.S., Rubina A. Yu., Vliyaniye peptidnogo morfogena gidry na postgipoksicheskkiye narusheniya u krysyat, podvergnutykh prenatal'noy gipoksii, *Byulleten' eksper. biologii i meditsiny*, **123** (3), 269 (1997).
32. Petrichuk S.V., Gaytinova A.A., Shishchenko V.M., Nartsissov R.P., Modulyatsiya energeticheskogo obmena limfotsitov rebenka yestestvennymi fizicheskimi faktorami, *Biofizika*, **37** (4), 72 (1992).
33. Sukhikh G.T., Bogdanova I.M., Malaytsev V.V., Fisenko A.P., Immunologicheskkiye aspekty transplantatsii fetal'nykh kletok, *Byul. eksper. biol i med.*, **126** (1), 178 (1998).
34. Kuznetsov S.I., Semenova I.V., Kletki immunnoy sistemy kak posredniki v reaktsii drugikh sistem organizma na stressornoye vozdeystviye, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, **2**, 27 (1997).
35. Keller S., Weis J., Schleifer S. [et al.], Suppression of immunity by stress effect of graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat, *Science*, **213**, 1397 (1981).
36. Levy E.M., Pampena M.B., Natural killer cells as helper cells in dendritic cell cancer vaccines, *Front Immunol.*, **28** (6), 13 (2015).
37. Croiset G., Heijnen C.J., de Wied D., Passive avoidance behavior, vasopressin and the immune system. A link between avoidance latency and immune response, *Neuroendocrinology*, **51**(2), 156 (1990).