

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС НА РАЗНЫХ
СТАДИЯХ ПОСТСТРЕССОРНОГО ПЕРИОДА В УСЛОВИЯХ АНТИГЕННОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

© 2021 г. С. С. Перцов^{1,2}, И. В. Алексеева^{1,*}, А. Ю. Абрамова^{1,2}, Е. В. Никенина^{1,3},
А. Ю. Козлов^{1,2}, Е. В. Коплик¹, А. С. Мартюшева¹

¹*Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина,
Москва, Россия*

²*Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия*

³*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
("Сеченовский Университет"), Москва, Россия*

*E-mail: kiv24irina@mail.ru

Поступила в редакцию 17.11.2020 г.

После доработки 14.12.2020 г.

Принята к публикации 12.01.2021 г.

Изучена динамика показателей, отражающих интенсивность обменных процессов у крыс после внутрибрюшинной инъекции липополисахарида (ЛПС, 100 мкг/кг) по окончании однократной длительной стрессорной нагрузки на модели 24-часовой иммобилизации. Объемы потребляемого кислорода и выдыхаемого углекислого газа, уровень тепловыделения определяли с помощью автоматизированной модульной установки Phenomaster (TSE Systems GmbH, Германия) через 3 ч, 1 и 8 сут после воздействия. Показано, что у животных с введением физиологического раствора изученные параметры метаболизма выражено возрастают через 1 сутки после иммобилизационного стресса. Выявленные колебания иллюстрируют интенсификацию обменных процессов у крыс в ранние сроки после экспериментального стресса. Данные изменения сохранялись даже в отдаленный период после стрессорной нагрузки – на 8-е сутки наблюдений. Обнаружено, что у особей, получавших ЛПС, в 1-е сутки постстрессорного периода наблюдается рост потребления кислорода и выделения углекислого газа, а также увеличение интенсивности теплообмена. На 8-е сутки после стрессорной нагрузки с последующей иммунной модуляцией метаболические показатели у крыс уменьшались и не отличались от таковых у интактных животных. Следовательно, антигенное воздействие путем системного введения ЛПС не оказывает влияния на вызванную стрессом активацию обменных процессов на ранних стадиях исследования, но предупреждает стойкое повышение интенсивности метаболизма в отдаленный постстрессорный период. Полученные результаты и опубликованные ранее данные позволяют предположить, что выявленный эффект ЛПС, обладающего иммуноактивными свойствами, связан с его модулирующим действием на нейро-эндокринные механизмы регуляции гомеостаза у млекопитающих, в частности, при стрессорных нагрузках.

Ключевые слова: показатели метаболизма, крысы, 24-часовой иммобилизационный стресс, липополисахарид

DOI: 10.31857/S0869813921030080

В настоящее время практически невозможно найти человека, который никогда в жизни не подвергался воздействию стрессовых факторов разной природы: социальных, экономических, физических, природных и других. Последствиями стрессорных нагрузок являются самые разнообразные патологические состояния: сердечно-сосудистые заболевания [1–3], нарушения работы печени [4, 5] и почек [6, 7], эндокринные расстройства [8–10]. Нарушение иммунного статуса является одной из наиболее серьезных дисфункций, возникающих при экстремальных внешних воздействиях [11–13]. Относительно недавно были детально проанализированы клеточно-молекулярные основы центральных механизмов, определяющих изменения нейроиммунных взаимодействий при стрессе [14].

Следует подчеркнуть, что иммунные расстройства во многом определяют системные нарушения физиологических функций в условиях стресса. Для изучения механизмов формирования и регуляции иммунных реакций в условиях физиологической нормы и при патологии широко применяются липополисахариды (ЛПС) — основные компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обладающие широким спектром биологической активности. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что ЛПС оказывает модулирующее влияние как на иммунные процессы [15–17], так и на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса [18, 19].

Метаболические расстройства, или болезни обмена веществ — это еще одно из распространенных патологических состояний у млекопитающих, наблюдающихся при экстремальных внешних воздействиях (например, в условиях стресса). Описаны стресс-индуцированные изменения параметров, характеризующих интенсивность обменных процессов у млекопитающих — нарушение циркадного ритма [20] и интенсивности тепловыделения [21, 22], повышение температуры тела [23, 24]. При этом колебания метаболических показателей у человека и животных являются одним из наиболее информативных критериев для оценки характера влияния внешних и внутренних факторов на состояние гомеостаза. Важными показателями для изучения процессов метаболизма являются объемы поглощаемого кислорода и выдыхаемого углекислого газа, а также уровень тепловыделения.

Существенно, что стресс-индуцированные изменения физиологических функций у млекопитающих, связанные, в том числе, с нарушением нейроиммунных взаимодействий, могут наблюдаться не только во время, но и в отдаленный период после окончания действия экстремальных факторов. В частности, в наших предыдущих исследованиях выявлены изменения некоторых показателей цитокинового профиля у крыс, подвергнутых 24-часовой иммобилизации без антигенного воздействия [25] или с последующим введением ЛПС [26], выраженность и направленность которых зависели от длительности постстрессорного периода.

Несмотря на значительный интерес к исследованию процессов метаболизма при стрессорных воздействиях, многие вопросы в этой области остаются нерешенными. Мало изучены особенности и направленность метаболических процессов на разных стадиях после стрессорных нагрузок. Отсутствуют сведения о характере влияния иммунной модуляции на метаболические параметры у млекопитающих на разных стадиях постстрессорного периода.

Целью нашей работы явилось изучение динамики показателей интенсивности метаболизма у крыс в условиях антигенного воздействия посредством системного введения ЛПС после однократной длительной стрессорной нагрузки.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 56 крысах-самцах Вистар (масса тела — 330.4 ± 5.1 г, возраст — 3–3.5 мес.) в светлое время суток в весенне-летний период. Перед нача-

лом опытов животных содержали на карантине в течение 10 дней в клетках (по 8 особей в каждой) при температуре 20–22°C. Их ежедневно подвергали процедуре хэндлинга – неоднократному взятию в руки на протяжении 15 мин – для предотвращения стрессорных реакций на последующие экспериментальные процедуры исследователя. Крысы находились в виварии на стандартном пищевом рационе в условиях искусственного освещения (9:00–21:00 – свет, 21:00–9:00 – темнота). При проведении опытов руководствовались “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”, утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина (протокол № 1 от 3.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Были сформированы следующие экспериментальные группы. Интактные особи ($n = 8$) служили в качестве “пассивного контроля”: они проходили хэндлинг с последующим нахождением в домашних клетках до оценки метаболических показателей.

Другие животные ($n = 48$) были подвергнуты однократной длительной стрессорной нагрузке, вызванной иммобилизацией в индивидуальных пластиковых боксах размером $16.5 \times 5.5 \times 7$ см в течение 24 ч (9:00–9:00). Выбор этой модели стресса обусловлен тем, что данное воздействие приводит к ряду классических проявлений стрессорного ответа организма – язвообразованию в желудке [27], патологическим изменениям органов-маркеров стресса и росту уровня кортизола в крови [28–30].

Сразу после окончания экспериментального стресса одни крысы ($n = 24$) получили однократную внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора в объеме 1 мл, а другие ($n = 24$) – пирогенала (Медгамал, Россия; 100 мкг/кг ЛПС в 1 мл физиологического раствора). Ранее установлено, что инъекция ЛПС в дозировке, применяющейся в нашем исследовании (100 мкг/кг), оказывает системное действие и, в то же время, не вызывает токсического эффекта [31]. Животные с введением физиологического раствора после стрессорного воздействия, являлись “активным контролем” для особей, получавших ЛПС.

Определение числа крыс в группах “пассивного контроля” ($n = 8$), “активного контроля” ($n = 24$) и основной группе, получавшей ЛПС после стрессорной нагрузки ($n = 24$) продиктовано принципами формирования количества измерений в вариационных рядах при проведении исследований на животных. Это обусловлено, в том числе, правилами гуманного отношения к животным, а также необходимостью представленности в каждой группе достаточного числа особей для проведения корректного статистического анализа.

Метаболические показатели у крыс, подвергнутых экспериментальной стрессорной нагрузке с последующей инъекцией физиологического раствора или ЛПС, анализировали через 3 ч, 1 и 8 сут после воздействия. Выбор указанных сроков наблюдений основан на том, что наиболее выраженные нарушения физиологических функций у млекопитающих наблюдаются в конце стадии тревоги (39 ч после стрессорной нагрузки), а в начале стадии резистентности (4-е сутки) и через 7 сут после воздействия в организме проявляются компенсаторные процессы [32–35].

Показатели интенсивности метаболизма у крыс определяли с помощью автоматизированной модульной установки Phenomaster (TSE Systems GmbH, Германия) для мониторинга колебаний физиологических параметров. В состав программно-аппаратного комплекса входят метаболические клетки для индивидуального размещения животных, размеры которых соответствуют таковым домашних клеток ($45 \times 36 \times 16$ см). Непрямую калориметрию проводили с использованием модуля CaloSys (TSE Systems GmbH, Германия), позволяющего измерять расход энергии с помощью датчиков газов для метаболического фенотипирования. Перед посадкой в метаболические клетки у крыс измеряли массу тела. Животных помещали в ука-

занные клетки на 3 ч: первые 2 ч – период адаптации, 3-й час – регистрация анализируемых показателей. Данное оборудование позволяет проводить высокоточные измерения объемов потребляемого кислорода (VO_2 , мл/ч/кг) и выдыхаемого углекислого газа (VCO_2 , мл/ч/кг) в единицу времени с учетом массы тела животного. Калориметрический показатель – уровень выделения тепла в единицу времени – рассчитывали по количеству потребленного крысами кислорода и выделенного углекислого газа также с учетом массы тела животного (H, ккал/ч/кг).

В периоды между тестированием в метаболических клетках крысы находились в домашних клетках, в условиях группового содержания и свободного доступа к пище и воде. Персональный состав клеток оставался постоянным в течение всего эксперимента.

Результаты опытов обрабатывали с помощью статистических и аналитических методов с использованием пакетов программ STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2020. Проверку распределения числовых данных проводили тремя способами: с помощью описательной статистики, графически и с использованием статистических критериев. Статистическими критериями для определения нормальности распределения данных являлись тесты Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В связи с тем, что групповые выборки данных не подчинялись закону нормального распределения, для проведения статистического анализа применяли непараметрические методы. Множественное межгрупповое сравнение выборок проводили с использованием дисперсионного анализа повторных измерений: критерия Фридмана для зависимых переменных. В случае наличия статистически значимых различий по указанному критерию применяли апостериорный попарный анализ наличия межгрупповых различий с помощью T -критерия Вилкоксона. Проводили FDR-контроль групповой вероятности ошибки I рода. Минимальный принятый уровень значимости наблюдающихся отличий составлял 5%. Числовые данные в таблице приведены как медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения показателей интенсивности обменных процессов у крыс в разные временные периоды после введения ЛПС или физиологического раствора по окончании 24-часового иммобилизационного стресса представлены в табл. 1.

На первом этапе работы изучен характер изменений метаболических показателей у животных, получавших внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора после 24-часового иммобилизационного стресса. Через 3 ч после воздействия была выявлена тенденция к увеличению количества потребляемого крысами кислорода и интенсивности тепловыделения по сравнению с “пассивным контролем”. Объем выдыхаемого углекислого газа в этот период практически не отличался от такого у интактных особей.

Через 1 сутки после стрессорной нагрузки с последующим введением физиологического раствора обнаружено статистически значимое увеличение анализируемых параметров у крыс по сравнению с “пассивным контролем”: объемов потребления кислорода (на 14.4%, $p < 0.05$) и выделения углекислого газа (на 10.6%, $p < 0.05$), уровня теплообмена (на 14.2%, $p < 0.05$).

На 8-е сутки у животных, получавших физиологический раствор после стрессорного воздействия, объем потребления кислорода и интенсивность тепловыделения несколько снижались по сравнению с соответствующими показателями на предыдущей стадии наблюдений, но оставались достоверно больше значений у интактных особей (на 9.8 и 11.8% соответственно, $p < 0.05$). Выделение углекислого газа в данный период также превышало уровень в группе “пассивного контроля” (на 13.3%, $p < 0.05$).

Таблица 1. Расчетные показатели объема потребляемого кислорода (VO_2 , мл/ч/кг), выдыхаемого углекислого газа (VCO_2 , мл/ч/кг) и выделения тепла в единицу времени (H, ккал/ч/кг) с учетом массы тела крысы (Me (Q_1 ; Q_3))

Table 1. Calculated values for the volumes of consumed oxygen (VO_2 , ml/h/kg) and expired carbon dioxide (VO_2 , ml/h/kg) and heat emission per time unit (H, kcal/h/kg) with respect to the rat body weight (Me (Q_1 ; Q_3))

Экспериментальные условия Experimental conditions	Период после воздействия Period after treatment	VO_2	VCO_2	H
Интактные крысы, $n = 8$ Intact rats, $n = 8$	—	1613.00 (1320.50; 1836.50)	1683.50 (1346.00; 1916.50)	8.20 (6.64; 9.40)
24-часовой иммобилиза- ционный стресс → физиологический раствор, $n = 24$ 24-h restraint stress → physiological saline, $n = 24$	3 ч 3 h	1820.00 (1330.00; 2008.50)	1653.00 (1276.00; 2017.50)	9.06 (6.69; 9.91)
	1 сутки 1 day	1845.50 (1516.50; 2113.50) *	1862.50 (1555.50; 2188.50) *	9.37 (7.69; 10.70) *
	8 суток 8 days	1772.00 (1440.50; 1995.50) *	1907.00 (1624.00; 2186.00) * ++	9.17 (7.50; 10.29) *
24-часовой иммобили- зационный стресс → ЛПС, $n = 24$ 24-h restraint stress → LPS, $n = 24$	3 ч 3 h	1689.00 (1361.00; 1989.00)	1622.00 (1273.00; 1908.50)	8.43 (6.81; 9.90)
	1 сутки 1 day	2054.00 (1787.50; 2460.00) *** + °	1979.50 (1762.50; 2486.50) *** +	10.39 (9.00; 12.41) ***
	8 суток 8 days	1563.00 (1289.50; 1897.00) ° x	1654.00 (1412.50; 2101.50) ° xx	7.95 (6.69; 9.79) °
Friedman ANOVA		$\chi_r^2 = 116.88$ $p = 0.00$	$\chi_r^2 = 140.02$ $p = 0.00$	$\chi_r^2 = 119.54$ $p = 0.00$

* $p < 0.05$ и *** $p < 0.001$ по сравнению с интактными крысами (“пассивный контроль”); + $p < 0.05$ и ++ $p < 0.01$ по сравнению с показателями через 3 ч; x $p < 0.05$ и xx $p < 0.01$ по сравнению с показателями через 1 сутки; ° $p < 0.05$ по сравнению с крысами, получавшими физиологический раствор (“активный контроль”). Жирный шрифт – статистически значимые различия.

* $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$ compared to intact rats (“passive control”); + $p < 0.05$ and ++ $p < 0.01$ compared to parameters after 3 h; x $p < 0.05$ and xx $p < 0.01$ compared to parameters after 1 day; ° $p < 0.05$ compared to physiological saline-receiving rats (“active control”). Statistically significant differences are set in bold.

В ходе сравнения метаболических показателей на разных стадиях постстрессорного периода у крыс, получавших физиологический раствор, получены следующие результаты. Объем потребления кислорода в 1-е и 8-е сутки исследования практически не отличался от такового через 3 ч после экспериментального стресса. Количество выдыхаемого животными углекислого газа несколько возрастало в 1-е сутки наблюдений (на 12.7%), а к 8-м суткам после стресса значимо превышало показатель через 3 ч после воздействия (на 15.4%, $p < 0.01$). Интенсивность тепловыделения на 1-е и 8-е сутки практически не отличалась от значения, зарегистрированного через 3 ч после стрессорной нагрузки. Необходимо отметить, что статистически значимых отличий изученных показателей обмена веществ у крыс на 1-е и 8-е сутки постстрессорного периода не обнаружено.

В дальнейшем были проанализированы изменения метаболических показателей у животных, получавших ЛПС после однократной длительной стрессорной нагрузки. Через 3 ч после 24-часового иммобилизационного стресса изученные параметры практически не отличались от таковых у интактных особей. Статистически значимые изменения по сравнению с “пассивным контролем” обнаружены только в 1-е сутки постстрессорного периода. В этих условиях после введения ЛПС наблюдалось увеличение объемов потребляемого крысами кислорода (на 27.3%, $p < 0.001$), выдыхаемого углекислого газа (на 17.6%, $p < 0.001$) и интенсивности тепловыделения (на 26.7%, $p < 0.001$). На 8-е сутки после эмоциогенной нагрузки с последующей иммунной модуляцией метаболические показатели у крыс уменьшались и не отличались от таковых у интактных особей.

Анализ параметров метаболизма на разных стадиях постстрессорного периода у животных с введением ЛПС показал следующее. По сравнению с показателями, зарегистрированными через 3 ч после воздействия, в 1-е сутки наблюдений обнаружена тенденция к росту интенсивности тепловыделения (на 23.2%), а также статистически значимое увеличение объемов потребляемого крысами кислорода и выдыхаемого углекислого газа (на 21.6 и 22.0% соответственно, $p < 0.05$). В отдаленный период после стресса – на 8-е сутки – выявлено уменьшение изученных параметров по сравнению с таковыми, отмеченными через 1 сутки: потребления кислорода и выделения углекислого газа – на 23.9% ($p < 0.05$) и 16,4% ($p < 0.01$) соответственно, уровня теплообмена – на 23.5% (статистически незначимо). В результате этих изменений метаболические показатели у крыс, получавших ЛПС, к 8-м суткам постстрессорного периода практически не отличались от таковых через 3 ч после воздействия.

На заключительной стадии работы проведено сравнение показателей метаболизма у крыс в условиях введения ЛПС и физиологического раствора (“активный контроль”) после 24-часовой иммобилизации. Через 3 ч после воздействия значимых межгрупповых отличий анализируемых параметров не обнаружено. В 1-е сутки постстрессорного периода объем потребления кислорода после антигенного воздействия был на 11.3% больше по сравнению с таковым у крыс, которым вводили физиологический раствор ($p < 0.05$). На 8-е сутки после стрессорной нагрузки выявлено, что крысы, получавшие ЛПС, характеризуются значимо меньшими показателями потребления кислорода и выделения углекислого газа (на 11.8 и 13.3% соответственно, $p < 0.05$), более низким уровнем тепловыделения (на 13.3%, $p < 0.05$) по сравнению с животными с введением физиологического раствора.

Таким образом, у животных с введением физиологического раствора объемы потребления кислорода, выделения углекислого газа и уровень теплопродукции выражено возрастают через 1 сутки после отрицательного эмоционального воздействия и остаются повышенными на 8-е сутки постстрессорного периода. На фоне иммунной модуляции ЛПС анализируемые параметры метаболизма у крыс в 1-е сутки после стрессорной нагрузки превышают соответствующие значения у интактных особей (“пассивный контроль”). К окончанию наблюдений – 8-е сутки после экспериментального стресса – все изученные показатели интенсивности обменных процессов у особей, получавших ЛПС, были меньше по сравнению с таковыми у стрессированных крыс с введением физиологического раствора.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной жизни одними из наиболее распространенных последствий воздействия на млекопитающих отрицательных эмоциональных факторов являются нарушения обмена веществ. Коррекции или предупреждению стресс-индуцированных метаболических расстройств может способствовать, в частности, восстановление иммунных функций организма, например, с использованием иммуноактивных веществ.

В проведенной работе исследовали характер влияния системного введения ЛПС на показатели интенсивности обменных процессов – объемов потребляемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровня тепловыделения – у крыс в разные временные периоды после острой стрессорной нагрузки на модели 24-часовой иммобилизации.

Установлено, что у животных с введением физиологического раствора изученные параметры метаболизма выражено возрастают через 1 сутки после 24-часового иммобилизационного стресса (по сравнению с интактными особями из группы “пассивного контроля”). Выявленные колебания иллюстрируют интенсификацию

обменных процессов у крыс в ранние сроки после отрицательного эмоциогенного воздействия. Существенно, что данные изменения сохранялись даже в отдаленный период после острой стрессорной нагрузки – на 8-е сутки наблюдений.

Обнаруженное нами усиление метаболических процессов у животных в разные временные сроки после продолжительной стрессорной нагрузки может отражать развитие адаптационно-компенсаторных процессов в условиях экстремальных внешних воздействий. При этом происходит активация структур гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса [36], повышенное выделение глюкокортикоидных гормонов из коры надпочечников в кровь [37], увеличение секреции адреналина с сопутствующей стимуляцией симпатoadреналовых механизмов [38], а также множество других гуморально-гормональных реакций [39, 20].

Полученные нами данные дополняют результаты исследований на других моделях стресса. В частности, Перцовым с соавт. [21] изучена динамика параметров метаболизма крыс в разные периоды ежедневно повторяющегося 2-часового электромагнитного излучения сверхвысоких частот (СВЧ; 900 МГц). Установлено, что наиболее выраженные колебания показателей, отражающих интенсивность обменных процессов, наблюдаются ко 2-му и особенно к 3-му сеансу облучения. Это проявлялось в увеличении объема потребляемого животными кислорода и уровня тепловыделения.

Противоположные результаты были получены при многократном воздействии на крыс низкоинтенсивного СВЧ-излучения с модуляцией частотами, характерными для экспериментально вызванных отрицательных эмоциональных состояний у животных [22]. Наиболее выраженные изменения метаболических параметров – снижение потребления кислорода, выделения углекислого газа и уровня теплообмена – выявлены на 7-е сутки опыта, не только во время облучения, но и между воздействиями.

В других исследованиях изучена динамика двигательной активности и тепловыделения у крыс с разными типами поведения в различные периоды после стрессорной нагрузки на модели 12-часовой иммобилизации [20]. Наиболее значимые изменения поведения и теплопродукции, сопровождающиеся нарушением циркадных ритмов этих параметров, были обнаружены в течение первых 2-х суток после стресса. Это указывает на высокую “устойчивость” вызванных стрессом метаболических расстройств.

Кроме того, экспериментальные и клинические исследования показали, что отрицательные эмоциогенные воздействия сопровождаются повышением температуры тела [23, 24]. По мнению авторов этих работ, такое состояние может быть связано, в частности, с усилением метаболизма в указанных условиях.

При изучении метаболических процессов у крыс в динамике после стрессорного воздействия на фоне введения ЛПС установлено, что анализируемые параметры значимо изменяются только на 1-е сутки после 24-часовой иммобилизации. Было выявлено статистически достоверное увеличение потребления кислорода, выделения углекислого газа и уровня тепловыделения. Необходимо отметить, что на 8-е сутки эксперимента указанные показатели у животных с введением ЛПС не только не отличались от параметров в группе “пассивного контроля” (интактные особи), но становились даже меньше таковых у стрессированных крыс, получавших физиологический раствор (“активный контроль”).

Полученные данные не только согласуются, но и дополняют результаты наших предыдущих экспериментов [40]. Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ЛПС предупреждает инволюцию тимуса в поздние сроки – на 8-е сутки – после однократного длительного стресса на модели 24-часовой иммобилизации. Кроме того, гипертрофия надпочечников, являющаяся одной из типичных реак-

ций млекопитающих на отрицательные эмоциогенные факторы, не наблюдалась на разных стадиях постстрессорного периода на фоне антигенной стимуляции.

Результаты наших исследований указывают на то, что однократная длительная стрессорная нагрузка у крыс, вызванная 24-часовой иммобилизацией, оказывает выраженное влияние на физиологические показатели. Это проявляется, в частности, в повышении уровней потребления животными кислорода и выделения углекислого газа, а также в усилении тепловыделения. Необходимо отметить, что значимые изменения указанных параметров наблюдаются как в ранний, так и в поздний постстрессорный период.

Инициация иммунных реакций под действием ЛПС на фоне стрессорного воздействия не оказывает влияния на вызванную стрессом активацию обменных процессов на ранних стадиях наблюдений, но предупреждает стойкое повышение интенсивности метаболизма в отдаленный постстрессорный период. Можно предположить, что этот эффект ЛПС, обладающего иммуноактивными свойствами, связан с его модулирующим действием на нейроэндокринные механизмы регуляции гомеостаза у млекопитающих, в частности, при стрессорных нагрузках.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.С. Перцов – планирование эксперимента, редактирование статьи; И.В. Алексеева – обработка данных, написание статьи; А.Ю. Абрамова – планирование эксперимента, обработка данных; Е.В. Никенина – сбор данных; А.Ю. Козлов – сбор данных; Е.В. Коплик – сбор данных; А.С. Мартюшева – обработка данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юматов Е.А. Сердечно-сосудистые реакции при эмоциональных перенапряжениях. Физиология человека. 6(5): 893–906. 1980. [Yumatov E.A. Cardiovascular reactions during emotional strains. Human Physiol. 6(5): 893–906. 1980. (In Russ)].
2. Болдуева С.А., Рыжакова М.В., Швец Н.С., Леонова И.А., Титова И.Ю., Кочанов И.Н. Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 13(4): 489–494. 2017. [Boldueva S.A., Ryzhakova M.V., Shvets N.S., Leonova I.A., Titova I.Yu., Kochanov I.N. Takotsubo syndrome as an acute form of microvascular stenocardia. Description of the clinical case. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 13(4): 489–494. 2017. (In Russ)].
3. Redina O.E., Markel A.L. Stress, genes, and hypertension. Contribution of the ISIAH rat strain study. Curr. Hypertens. Rep. 20(8): 66. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0870-2>
4. Amin S.N., El-Aidi A.A., Zickri M.B., Rashed L.A., Hassan S.S. Hepatoprotective effect of blocking N-methyl-D-aspartate receptors in male albino rats exposed to acute and repeated restraint stress. Can. J. Physiol. Pharmacol. 95(6): 721–731. 2017.
5. Joung J.Y., Cho J.H., Kim Y.H., Choi S.H., Son C.G. A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. Brain Behav. 9(3): e01235. 2019. <https://doi.org/10.1002/brb3.1235>
6. Marchon R.G., Ribeiro C.T., Costa W.S., Sampaio F.J.B., Pereira-Sampaio M.A., de Souza D.B. Immediate and late effects of stress on kidneys of prepubertal and adult rats. Kidney Blood Press Res. 43(6): 1919–1926. 2018.
7. Mathur S., Pollock J.S., Mathur S., Harshfield G.A., Pollock D.M. Relation of urinary endothelin-1 to stress-induced pressure natriuresis in healthy adolescents. J. Am. Soc. Hypertens. 12(1): 34–41. 2018.
8. McCarty R. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations. Stress. 19(5): 449–475. 2016.
9. Sharif K., Watad A., Coplan L., Amital H., Shoenfeld Y., Afek A. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? Expert Rev. Clin. Immunol. 14(12): 1081–1088. 2018.

10. *Stefanaki C., Pervanidou P., Boschiero D., Chrousos G.* Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones (Athens)*. 17(1): 33–43. 2018.
11. *McEwen B.S.* Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur. J. Pharmacol.* 583(2-3): 174–185. 2008.
12. *Chrousos G.P.* Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5(7): 374–381. 2009.
13. *Engert V., Linz R., Grant J.A.* Embodied stress: The physiological resonance of psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 105: 138–146. 2019.
14. *Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А.* Клеточно-молекулярные основы изменения нейромимунного взаимодействия при стрессе. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 103(3): 217–229. 2017. [*Korneva E.A., Shanin S.N., Novikova N.S., Pugach V.A.* Cellular-and-molecular bases of a change in the neuroimmune interaction during stress. *Russ. J. Physiol.* 103(3): 217–229. 2017. (In Russ)].
15. *Próciennikowska A., Hromada-Judycka A., Borzęcka K., Kwiatkowska K.* Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol. Life Sci.* 72(3): 557–581. 2015.
16. *Tang Y., Le W.* Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.* 53(2): 1181–1194. 2016.
17. *Kwiatkowska K., Ciesielska A.* Lipid-mediated regulation of pro-inflammatory responses induced by lipopolysaccharide. *Postepy Biochem.* 64(3): 175–182. 2018.
18. *Tilders F.J., DeRijk R.H., Van Dam A.M., Vincent V.A., Schotanus K., Persoons J.H.* Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: routes and intermediate signals. *Psychoneuroendocrinology*. 19(2): 209–232. 1994.
19. *Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M.* Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain. *Brain Res. Bull.* 34(1): 7–14. 1994.
20. *Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Koplik E.V., Sharanova N.E., Kirbaeva N.V., Gapparov M.M.G.* Dynamics of locomotor activity and heat production in rats after acute stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 157(1): 10–14. 2014.
21. *Перцов С.С., Абрамова А.Ю., Симаков А.Б., Водохлебов И.Н.* Динамика поведенческой активности и показателей метаболизма у крыс при многократном воздействии электромагнитным СВЧ-излучением. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 104(10): 1227–1237. 2018. [*Pertsov S.S., Abramova A.Yu., Simakov A.B., Vodokhlebov I.N.* Dynamics of behavioral activity and metabolic parameters in rats under repeated exposure to electromagnetic microwave radiation. *Russ. J. Physiol.* 104(10): 1227–1237. 2018. (In Russ)].
22. *Pertsov S.S., Gurkovskii B.V., Abramova A.Y., Trifonova N.Y., Simakov A.B., Zhuravlev B.V.* Dynamics of metabolic parameters in rats during repeated exposure to modulated low-intensity UHF radiation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 165(4): 419–423. 2018.
23. *Nakamura K.* Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature (Austin)*. 2(3): 352–361. 2015.
24. *Oka T.* Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)*. 2(3): 368–378. 2015.
25. *Pertsov S.S., Abramova A.Yu., Chekhlov V.V., Nikenina E.V.* Blood cytokine profile in rats with various behavioral characteristics after a single exposure to long-term stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 165(2): 200–204. 2018.
26. *Abramova A.Yu., Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Nikenina E.V., Kozlov A.Yu., Chekhlov V.V., Chukhnina M.E.* Blood cytokine concentration in rats during antigenic treatment after a single long-term stress exposure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 168(6): 713–717. 2020.
27. *Yigiter M., Albayrak Y., Polat B., Suleyman B., Salman A.B., Suleyman H.* Influence of adrenal hormones in the occurrence and prevention of stress ulcers. *J. Pediatr. Surg.* 45(11): 2154–2159. 2010.
28. *Иванова И.К., Шантанова Л.Н., Бальхаев И.М., Лоншакова К.С.* Влияние фитоадаптогена “Полифитотон” на структуру надпочечников белых крыс при иммобилизационном стрессе. *Бюлл. Восточно-Сибирск. научн. центра СО РАМН*. 1–2: 142–144. 2011. [*Ivanova I.K., Shantanova L.N., Bal'khaev I.M., Lonshakova K.S.* Effect of a plant adaptogen “Polifitoton” on the structure of the adrenal glands in albino rats during restraint stress. *Bull. East-Siberian Scient. Center of the Siberian Division of the Rus Acad. Med. Sci.* 1–2: 142–144. 2011. (In Russ)].
29. *Прокудина Е.С., Горбунов А.С., Казаков В.А., Саушкин В.В., Ма Н., Маслов Л.Н.* Морфофункциональные аспекты повреждения сердца при иммобилизационном стрессе у крыс. *Рос физиол журн им. И.М. Сеченова*. 105(2): 248–257. 2019. [*Prokudina E.S., Gorbunov A.S., Kazakov V.A., Saushkin V.V., Ma N., Maslov L.N.* Morphofunctional aspects of heart injury during restraint stress in rats. *Russ. J. Physiol.* 105(2): 248–257. 2019. (In Russ)].

30. *Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Vychuzhanova E.A., Sementsov A.S., Podoksyonov Yu.K., Portnichenko A.G., Lishmanov Yu.B.* Effect of hypoxic preconditioning on stress reaction in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 159(8): 450–452. 2015.
31. *Тюренок И.Н., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л.* Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии. *Экспер клин фармакол.* 78(12): 15–17. 2015. [*Tyurenkov I.N., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Yasyavskaya A.L.* Phenotropil as a modulator of cytokine level during experimental immunopathology. *Exp. Clin. Pharmacol.* 78(12): 15–17. 2015. (In Russ)].
32. *Выборова И.С., Удвал Х., Васильева Л.С., Макарова Н.Г.* Структура печени в динамике иммобилизационного стресса. *Сибирск. мед журн.* 52(3): 30–33. 2005. [*Yborova I.S., Udval Kh., Vasil'eva L.S., Makarova N.G.* Liver structure in the dynamics of restraint stress. *Siberian Med. J.* 52(3): 30–33. 2005. (In Russ)].
33. *Сериков В.С., Ляшев Ю.Д.* Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в крови и печени крыс при многократных стрессорных воздействиях. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 99(11): 1294–1299. 2013. [*Serikov V.S., Lyashev Yu.D.* Effect of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in the blood and liver of rats during repeated stress exposures. *Russ. J. Physiol.* 99(11): 1294–1299. 2013. (In Russ)].
34. *Перцов С.С., Беляева Е.В., Абрамова А.Ю.* Динамика ноцицептивной чувствительности крыс после введения мелатонина в норме и при длительном стрессорном воздействии. *Патол. физиол. экспер. терапия.* 61(3): 10–16. 2017. [*Pertsov S.S., Belyaeva E.V., Abramova A.Yu.* Dynamics of rat's nociceptive sensitivity after administration of melatonin under normal conditions and long-term stress. *Pathol. Physiol. Exp. Ther.* 61(3): 10–16. 2017. (In Russ)].
35. *Pertsov S.S., Kalinichenko L.S., Koplik E.V., Alekseeva I.V., Kirbaeva N.V., Sharanova N.E., Vasil'ev A.V.* Dynamics of cytokine concentration in the blood of rats with various behavioral characteristics after acute emotional stress. *Russ. J. Physiol.* 101(9): 1032–1041. 2015.
36. *Frodl T., O'Keane V.* How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol. Dis.* 52: 24–37. 2013.
37. *Herman J.P., McKlveen J.M., Solomon M.B., Carvalho-Netto E., Myers B.* Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 45(4): 292–298. 2012.
38. *Lederbogen F., Ströhle A.* Stress, mental disorders and coronary heart disease. *Nervenarzt.* 83(11): 1448–1457. 2012.
39. *Судаков К.В.* Избранные труды. Т. 3. Эмоции и эмоциональный стресс. М. НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. 2012. [*Sudakov K.V.* Izbrannye Trudy. Tom 3. Emotsii i emotsional'nyi stress [Selected works. Vol. 3. Emotions and emotional stress]. Moscow. P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology of the RAMS. 2012. (In Russ)].
40. *Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Kozlov A.Yu., Koplik E.V., Pertsov A.S., Lyadov D.A., Nikenina E.V., Pertsov S.S.* State of stress-marker organs in rats after a single exposure to long-term stress and treatment with lipopolysaccharide. *Bull. Exp. Biol. Med.* 167(5): 624–627. 2019.

Metabolic Parameters in Rats at Various Stages of the Post-Stress Period under Conditions of Antigenic Exposure by Administration of Lipopolysaccharide

S. S. Pertsov^{a, b}, I. V. Alekseeva^{a, *}, A. Yu. Abramova^{a, b}, E. V. Nikenina^{a, c},
A. Yu. Kozlov^{a, b}, E. V. Koplik^a, and A. S. Martysheva^a

^aAnokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

^bEvdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

^cSechenov First Moscow State Medical University Federation (“Sechenov University”), Moscow, Russia

*e-mail: kiv24irina@mail.ru

The dynamics of parameters for the intensity of metabolic processes in rats was studied after intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS, 100 µg/kg) by the end of a single exposure to long-term stress on the model of 24-h immobilization. The volumes of consumed oxygen and expired carbon dioxide, as well as the level of heat emission, were evaluated on a Phenomaster automated module device (TSE Systems GmbH, Germany) 3 h and 1 or 8 days after the treatment. Study parameters of metabolism in animals of the physiological saline group were shown to increase significantly 1 day after restraint stress. The observed variations illustrate intensification of metabolic processes in

rats during the early period after experimental stress. These changes persisted even in the delayed stage after stress load (day 8 of observations). The specimens receiving LPS were characterized by a rise in oxygen consumption, carbon dioxide expiration, and level of heat exchange on day 1 of the post-stress period. On day 8 after stress load with the subsequent immune modulation, metabolic parameters in rats were revealed to decrease and did not differ from those in intact animals. Therefore, the antigenic treatment by systemic administration of LPS has no effect on a stress-induced activation of metabolic processes at the early stage of observations, but prevents a persistent increase in the intensity of metabolism during the delayed post-stress period. Our results and published data suggest that the influence of LPS, which possesses immunoactive properties, is related to the modulatory effect on neuroendocrine mechanisms for regulation of homeostasis in mammals, *e.g.*, under stress conditions.

Keywords: metabolic parameters, rats, 24-h restraint stress, lipopolysaccharide

ЦИТИРОВАТЬ:

Перцов С.С., Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Мартюшева А.С. Динамика метаболических показателей у крыс на разных стадиях пост-трессорного периода в условиях антигенного воздействия при введении липополисахарида. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 107(3): 321–331. 2021.

DOI: 10.31857/S0869813921030080

TO CITE THIS ARTICLE:

Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Nikenina E.V., Kozlov A.Yu., Koplik E.V., Martysheva A.S. Metabolic parameters in rats at various stages of the post-stress period under conditions of antigenic exposure by administration of lipopolysaccharide. *Russian Journal of Physiology.* 107(3): 321–331. 2021.

DOI: 10.31857/S0869813921030080