

ТЭС-ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ДЕЗАДАПТАЦИИ У САМЦОВ КРЫС С ВЫСОКОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ

*А.С. Липатова**, *А.Х. Каде**, *А.И. Трофименко**

*Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар)

Цель работы – изучение эффективности ТЭС-терапии в коррекции нарушений гормонального и цитокинового статуса, индуцированных комбинированным стрессом, у нетренированных самцов крыс с исходно высокой стрессоустойчивостью и выносливостью. Группа № 1 (контрольная) состояла из 10 интактных крыс. По результатам 1-го теста принудительного плавания в группы № 2 и 3 отобрали крыс с продолжительностью плавания выше 371 с. Группа № 2 (сравнения) – 8 крыс без ТЭС-терапии; группа № 3 (основная) – 8 крыс, получавших 5 сеансов ТЭС-терапии. В группах № 2 и 3 на 7-е сутки проводили 2-й тест принудительного плавания, а на 8-е – моделирование ортостатического стресса с последующим забором крови. В плазме крови определяли содержание адреналина, адреноркортicotропного гормона, кортикостерона, интерлейкина-1 β , -6, -10. В 1-м тесте принудительного плавания продолжительность плавания у крыс с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью составила более 371 с. Анализ результатов 2-го теста принудительного плавания выявил снижение продолжительности плавания в группе № 2 на 91,4 %. Ортостатический стресс у крыс из группы № 2 сопровождался ростом плазменного уровня адреналина на 224,2 %, адреноркортicotропного гормона – в 5,7 раза, кортикостерона – на 58 %, интерлейкина-1 β – на 129,6 %, интерлейкина-6 – в 4,4 раза, интерлейкина-10 – на 28,4 % в сравнении с контролем. Согласно результатам 2-го теста принудительного плавания, проведение 5 сеансов ТЭС-терапии в группе № 3 увеличивало продолжительность плавания на 79,9 %. Ортостатический стресс сопровождался снижением уровня адреналина на 144,5 %, адреноркортicotропного гормона – в 6,3 раза, кортикостерона – на 25 %, интерлейкина-1 β – на 38,1 %, интерлейкина-6 – на 54,1 %, интерлейкина-10 – на 10,8 % по отношению к группе сравнения. Таким образом, можно сделать вывод, что применение ТЭС-терапии предотвращает дезадаптацию в условиях комбинированного стресса.

Ключевые слова: *транскраниальная электростимуляция, комбинированный стресс, дезадаптация, цитокины, адреналин, кортикостерон, стрессоустойчивость.*

Ответственный за переписку: Липатова Акси́нья Серге́евна, *адрес:* 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; *e-mail:* a-lipatova@yandex.ru

Для цитирования: Липатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И. ТЭС-терапия как метод предупреждения дезадаптации у самцов крыс с высокой стрессоустойчивостью // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 4. С. 407–416. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.407

Выраженность последствий стресса определяется индивидуальной устойчивостью организма, т. е. его способностью наиболее полно адаптироваться к остро действующим стресс-факторам. Возможность адаптации при этом зависит главным образом от скорости и эффективности активации стресс-реализующих систем и своевременного завершения стресс-реакции [1, 2].

Исходная высокая стрессоустойчивость проявляется в виде высокой выносливости, позволяющей длительное время переносить тяжелые физические и психологические нагрузки [3, 4]. У нетренированных индивидов с исходно высокой стрессоустойчивостью повторное воздействие предельных физических и психологических стрессоров зачастую сопровождается прогрессирующим снижением выносливости на фоне развития дисфункции иммунной и эндокринной систем [5]. Таким образом, исходно устойчивые индивиды оказываются наиболее подверженными развитию стресс-ассоциированной патологии, например развитию вторичного иммунодефицита на фоне предельных физических нагрузок у спортсменов после длительного перерыва в тренировках [6].

Поиск новых методов повышения и сохранения высоких психических и физиологических показателей при комбинированном стрессе в условиях экстремальных нагрузок, а также предупреждения стресс-ассоциированной патологии – чрезвычайно актуальная проблема современной науки. Одним из таких методов является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия). В основе ТЭС-терапии лежит избирательная активация защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием опиоидных пептидов; преимуществами метода являются простота применения и неинвазивность [7, 8].

Цель работы – изучение эффективности ТЭС-терапии в коррекции нарушений гормо-

нального и цитокинового статуса, индуцированных комбинированным стрессом, у нетренированных самцов крыс с исходно высокой стрессоустойчивостью и выносливостью.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 182 трехмесячных самцах здоровых белых нелинейных крыс массой 195 ± 15 г. Животные содержались на базе вивария при температуре $22\text{--}24$ °С в условиях 12-часового светового дня в пластиковых клетках с древесной стружкой, не более 5 особей в клетке, со свободным доступом к пище (стандартный рацион) и воде, в условиях, исключающих воздействие стресс-факторов. Критериями исключения из эксперимента служили видимые анатомические дефекты и признаки болезней.

Все эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями приказа Минздрава РФ от 1 апреля 2016 года № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (NAP, 2011).

Выносливость и стрессоустойчивость животных оценивали в тесте принудительного плавания (ТПП) в модификации Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России [3, 9], в результате (см. рисунок) отбирали крыс с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью, продолжительность плавания которых была выше верхнего квартиля – больше 371 с ($n = 42$). В качестве контроля использовали интактных крыс ($n = 10$), отобранных из общей популяции с помощью метода случайных чисел¹.

Далее из животных с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью методом случайных чисел отбирали крыс в 2 группы: сравнения ($n = 8$) и основную ($n = 8$). Крысы основной группы в течение 5 дней после 1-го ТПП получали по одному сеансу ТЭС-терапии в день с использованием двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр

¹Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В. Методы рандомизации животных в эксперименте // Междунар. вестн. ветеринарии. 2014. № 2. С. 84–89.

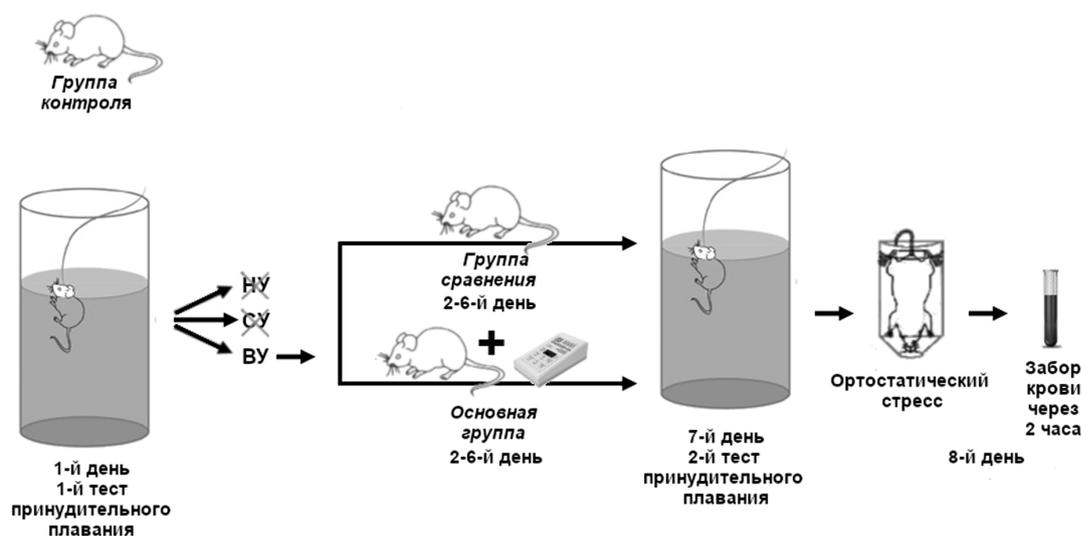


Схема эксперимента

транскраниальной электростимуляции», Санкт-Петербург) по методике в собственной модификации [10]. На 7-е сутки эксперимента проводили повторный ТПП и через 24 ч (на 8-е сутки) крыс обеих групп подвергали 45-минутному ортостатическому стрессу (ОС), для чего животных помещали в анти-ортостатическое положение под углом 90° к горизонтальной поверхности в фиксаторах из оргстекла размером 210×65×65 мм (ООО «НПК Открытая Наука», г. Красногорск) [11]. Забор крови осуществляли через 2 ч после ОС путем венесекции яремных вен под комбинированным инъекционным наркозом: золетил (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид) – 20 мг/кг внутримышечно (Virbac Sante Animale, Франция) и ксиланит (ксилазина гидрохлорид) – 6 мг/кг внутримышечно (ООО «НИТА-ФАРМ», г. Саратов). Наркоз верифицировали по угнетению роговичного рефлекса и исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) [12]. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) из расчета 500 ЕД на 1 мл крови, далее кровь центрифугировали в течение 15 мин при ускорении 1000 g. Образцы полу-

ченной плазмы крови хранили в криобирках при температуре –80 °С.

Количественное определение содержания гормонов и цитокинов в плазме крови проводили иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Biochrom, Австрия) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0. Для оценки уровня адреналина и адренокортикотропного гормона (АКТГ) использовали наборы Cloud-Clone Corp. (Китай), кортикостерона – Immunodiagnostic Systems Limited (Великобритания), интерлейкинов (ИЛ-1β, -6 и -10) – eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения MS Excel 2016 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения количественных признаков в исследуемых группах проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение значений отличалось от нормального, для дальнейших расчетов применяли методы непараметрической статистики. Полученные результаты выражали в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана; $Q1$, $Q3$ – нижний

и верхний квартили. Для оценки статистически значимых различий при парных сравнениях зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (W-test), межгрупповых различий двух независимых групп – критерий Манна–Уитни (MW-test). Критический уровень значимости (*p*-value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05².

Результаты. Анализ результатов 2-го ТПП у животных группы сравнения показал выраженное снижение продолжительности плавания (табл. 1) на 91,4 % (W-test, *p* = 0,01). В основной группе животных предварительное применение ТЭС-терапии, напротив, сопровождалось ростом продолжительности плавания на 79,9 % (W-test, *p* = 0,002).

нию к контролю (MW-test, *p* = 0,10); в основной группе уровень кортикостерона достигал контрольных значений (MW-test, *p* = 0,87) и был в 1,4 раза ниже, чем в группе сравнения (MW-test, *p* = 0,08).

У крыс из группы сравнения выявлено повышение содержания ИЛ-1β на 129,6 % по отношению к группе контроля (MW-test, *p* = 0,03), при этом в основной группе уровень ИЛ-1β достоверно не отличался (MW-test, *p* = 0,43) от контроля и был ниже в 1,6 раза, чем в группе сравнения (MW-test, *p* = 0,002). В группе сравнения наблюдалось повышение содержания ИЛ-6 в 4,4 раза по отношению к контролю (MW-test, *p* = 0,04), при этом в основной группе уровень ИЛ-6 достоверно не от-

Таблица 1

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЛАВАНИЯ У КРЫС С ВЫСОКОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ И ВЫНОСЛИВОСТЬЮ, Me (Q1-Q3), с

Группа	1-й ТПП	2-й ТПП	<i>p</i> -value
Сравнения (без ТЭС-терапии)	2954 (486-5851)	253 (193-402)	0,01
Основная (с ТЭС-терапией)	3720 (478-6932)	6694 (2438-8790)	0,002

Через 2 ч после ОС у крыс наблюдались следующие изменения в плазме крови (табл. 2). В группе сравнения отмечено повышение содержания адреналина на 224,2 % по отношению к группе контроля (MW-test, *p* = 0,005); в основной группе уровень адреналина не отличался от контрольных значений (MW-test, *p* = 0,64) и был ниже в 2,8 раза, чем в группе сравнения (MW-test, *p* = 0,003). У крыс из группы сравнения наблюдалось повышение уровня АКТГ в 5,7 раза по отношению к контрольной группе (MW-test, *p* = 0,03); в основной группе уровень АКТГ не отличался от показателей группы контроля (MW-test, *p* = 0,49) и был в 6,3 раза ниже, чем в группе сравнения (MW-test, *p* = 0,08). При этом в группе сравнения наблюдалась тенденция к повышению содержания кортикостерона на 58 % по отноше-

личался от контроля (MW-test, *p* = 0,26) и был в 2,2 раза ниже, чем в группе сравнения (MW-test, *p* = 0,31). Анализ концентрации ИЛ-10 у крыс показал отсутствие достоверных различий между тремя группами (MW-test, *p* ≥ 0,05).

Обсуждение. ТПП является хорошей моделью для оценки выносливости и стрессоустойчивости животных, а также изучения механизмов преодоления и адаптации в условиях комбинированного стресса, сочетающего одновременно как физический, так и психологический компоненты [13]. При этом ОС позволяет оценить реактивность организма при развитии острого стресса [11]. Комплексное использование ТПП и ОС позволяет наиболее полно моделировать и исследовать реактивность организма животных к острому стрессу. Полученные данные можно сопоставить с по-

²Унгуяну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. 2011. № 5. С. 55–60.

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ И ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ
ЧЕРЕЗ 2 ч ПОСЛЕ ОС У КРЫС С ВЫСОКОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ
И ВЫНОСЛИВОСТЬЮ, Me (Q1-Q3)**

Показатель	Контрольная группа (интактная)	Группа сравнения (без ТЭС-терапии)	Основная группа (с ТЭС-терапией)
Адреналин, пг/мл	5,57 (3,34-8,60)	18,06* (13,98-20,11)	6,56** (4,89-7,43)
АКТГ, пг/мл	1,28 (0,96-2,58)	7,32* (2,02-12,49)	1,17 (0,96-4,92)
Кортикостерон, нг/мл	11,94 (10,60-15,94)	18,86 (12,82-28,60)	13,22 (10,54-17,62)
ИЛ-1β, пг/мл	4,36 (3,31-8,52)	10,01* (8,26-17,68)	6,08** (5,58-6,97)
ИЛ-6, пг/мл	2,79 (2,79-6,30)	12,38* (3,50-17,90)	5,68 (2,79-12,38)
ИЛ-10, пг/мл	7,93 (6,83-8,43)	10,18 (8,55-10,98)	9,08 (6,04-16,78)

Примечание. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – по отношению к контрольной группе; ** – по отношению к группе сравнения.

следствиями реальных экстремальных ситуаций [14].

Анализ результатов эксперимента показал резкое падение выносливости у крыс, исходно обладающих высокой стрессоустойчивостью, что свидетельствует о развитии дезадаптации. По данным литературы, снижение продолжительности плавания при проведении повторного ТПП у крыс с активной копинг-стратегией и исходно высокой продолжительностью плавания возможно объяснить гиперреактивностью симпатoadреналовой системы (САС), что на фоне относительно низкой реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) приводит к активации неспецифического воспаления и истощению внутренних ресурсов организма [15].

Применение ТЭС-терапии предотвращало падение выносливости и повышало устойчивость к стрессу при повторном проведении ТПП у нетренированных самцов крыс, исходно обладавших высокой стрессоустойчивостью и выносливостью.

Высокая реактивность САС является характерной чертой высокоустойчивых индивидов. Как показывают данные литературы, высокий уровень адреналина ассоциирован с активной копинг-стратегией и способствует реализации ответа на стресс по типу «бей или беги» за счет мобилизации ресурсов организма [16–18]. Несмотря на то, что регулярные умеренные физические тренировки снижают выраженность неспецифического воспаления, чрезмерные тренировки, напротив, способствуют его активации, важную роль в этом процессе играет адреналин [19]. В целом применение ТЭС-терапии, предотвращая гиперактивацию САС, снижает вероятность негативных эффектов катехоламинов во время стресса, что имеет большое значение для предотвращения отдаленных его последствий и сохранения высоких показателей выносливости [20, 21].

Полученные нами результаты показывают отсутствие достоверной разницы в содержании кортикостерона между группами животных, что согласуется с данными литературы, т. к. на-

ряду с гиперреактивностью САС высокоустойчивые в ТПП животные обладают низкой реактивностью ГГНС, что, в свою очередь, может служить причиной роста уровня неспецифического воспаления [16, 22, 23].

Экстремальные нагрузки сопряжены с активацией иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [24]. В частности, показано, что однократная физическая тренировка до истощения способствует активации сигнального пути NF- κ B в скелетной мышечной ткани крысы, который, в свою очередь, запускает продукцию провоспалительных цитокинов [25].

Важная роль ИЛ-1 β и ИЛ-6 в регуляции ответа организма на стрессор подчеркивается тем, что рецепторы к данным цитокинам обнаруживаются на всех уровнях ГГНС и способствуют стимуляции синтеза глюкокортикоидов [26].

ИЛ-1 β является центральным медиатором воспаления и играет важную роль в течении аутоиммунных, воспалительных, инфекционных и дегенеративных заболеваний. ИЛ-1 β повышает продукцию других цитокинов, участвующих в развитии воспаления, а также играет важную роль в патогенезе депрессии [27–29]. Установлено, что уровень ИЛ-1 β повышается при остром и хроническом стрессе, при этом его низкие (физиологические) уровни являются адаптивными. Таким образом, блокада передачи сигналов ИЛ-1 β может рассматриваться в качестве способа профилактики и лечения стресс-ассоциированных психических расстройств [30, 31].

Стрессовые ситуации, такие как иммобилизация и интенсивные физические нагрузки, в экспериментах на грызунах приводили к увеличению экспрессии мРНК ИЛ-6 в головном

мозге и повышению концентрации ИЛ-6 в крови, причем мыши с нокаутными генами ИЛ-6 проявляли устойчивость к воздействию стресса [24].

Таким образом, у животных с активной копинг-стратегией в ТПП при ОС на фоне гипореактивности ГГНС наблюдается гиперактивация САС, что может объяснить повышение активности неспецифического воспаления и снижение продолжительности плавания во 2-м ТПП [32]. При этом проведение ТЭС-терапии (предположительно, за счет активации эндогенной опиоидергической и сопутствующих стресс-лимитирующих систем) нормализует реакцию единой нейроиммуноэндокринной системы на действие стрессора, за счет чего предотвращает развитие дезадаптации.

Отсутствие достоверных различий в концентрации плазменного ИЛ-10 свидетельствует о его второстепенной роли в развитии острого стресса, что согласуется с данными литературы [33].

Показано, что для крыс с высокой стрессоустойчивостью и выносливостью при проведении 2-го ТПП характерно снижение продолжительности плавания на 91,4 %, а при ОС – гиперреактивность САС на фоне относительно низкой реактивности ГГНС, а также высокий уровень неспецифического воспаления. Применение ТЭС-терапии, напротив, способствует росту продолжительности плавания во 2-м ТПП на 79,9 % и предотвращает стресс-индуцированную дисфункцию нейроиммуноэндокринной регуляции при ОС. Полученные данные позволяют считать ТЭС-терапию перспективным методом профилактики и лечения стресс-ассоциированных нарушений в условиях экстремальных психоэмоциональных и физических нагрузок.

Список литературы

1. Feder A., Nestler E.J., Charney D.S. Psychobiology and Molecular Genetics of Resilience // Nat. Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10, № 6. P. 446–457. DOI: 10.1038/nrn2649
2. Russo S.J., Murrough J.W., Han M.-H., Charney D.S., Nestler E.J. Neurobiology of Resilience // Nat. Neurosci. 2012. Vol. 15, № 11. P. 1475–1484. DOI: 10.1038/nn.3234

3. Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Деньгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов // Биомедицина. 2011. Т. 1, № 1. С. 72–74.
4. Курзанов А.Н., Заболотских Н.В., Мануйлов А.М. Клинико-физиологические аспекты диагностики функциональных резервов организма // Кубан. науч. мед. вестн. 2015. Т. 6. С. 73–77. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-73-77
5. Jin C.-H., Paik I.-Y., Kwak Y.S., Jee Y.-S., Kim J.-Y. Exhaustive Submaximal Endurance and Resistance Exercises Induce Temporary Immunosuppression via Physical and Oxidative Stress // J. Exerc. Rehabi. 2015. Vol. 11, № 4. P. 198–203. DOI: 10.12965/ jer.150221
6. Exercise Immunology / ed. by N. Bishop, N. Walsh, M. Gleeson. N. Y.: Routledge, 2013. 454 p.
7. Малыгин А.В. Физиотерапия центрального действия – неотъемлемая часть оснащения современных организаций // Поликлиника. 2018. Т. 1, № 3. С. 35–36.
8. Banissy M.J., Muggleton N.G. Transcranial Direct Current Stimulation in Sports Training: Potential Approaches // Front. Hum. Neurosci. 2013. Vol. 7. P. 129. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00129
9. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Трофименко А.И., Кравченко С.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // Биомедицина. 2018. № 1. С. 84–91.
10. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А., Трофименко А.И., Малышева Т.В. Модификация методики ТЭС-терапии для ее применения у мелких лабораторных грызунов // Соврем. проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 347. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696> (дата обращения: 12.10.2018).
11. Дигурова И.И., Гуцин А.Г. Влияние стрессоустойчивости на гемореологические показатели в норме и при ортостатическом стрессе // Ярослав. пед. вестн. 2013. Т. 3, № 1. С. 107–111.
12. Трофименко А.И. Патогенетическое обоснование применения ТЭС-терапии при ишемическом инсульте (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2014. 23 с.
13. Bogdanova O.V., Kanekar S., D'Anci K.E., Renshaw P.F. Factors Influencing Behavior in the Forced Swim Test // Physiol. Behav. 2013. Vol. 118. P. 227–239. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012
14. Poleszak E., Wlaź P., Kedzierska E., Nieoczym D., Wyska E., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., Radziwoń-Zaleska M., Nowak G. Immobility Stress Induces Depression-Like Behavior in the Forced Swim Test in Mice: Effect of Magnesium and Imipramine // Pharmacol. Rep. 2006. Vol. 58, № 5. P. 746–752.
15. Brooks K., Carter J. Overtraining, Exercise, and Adrenal Insufficiency // J. Nov. Physiother. 2013. Vol. 3, № 125. DOI: 10.4172/2165-7025.1000125
16. De Miguel Z., Vegas O., Garmendia L., Arregi A., Beitia G., Azpiroz A. Behavioral Coping Strategies in Response to Social Stress Are Associated with Distinct Neuroendocrine, Monoaminergic and Immune Response Profiles in Mice // Behav. Brain Res. 2011. Vol. 225, № 2. P. 554–561. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.08.011
17. Freeman J.V., Dewey F.E., Hadley D.M., Myers J., Froelicher V.F. Autonomic Nervous System Interaction with the Cardiovascular System During Exercise // Prog. Cardiovasc. Dis. 2006. Vol. 48, № 5. P. 342–362. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.11.003
18. Folkman S. Stress: Appraisal and Coping // Encyclopedia of Behavioral Medicine / ed. by M.D. Gellman, J.R. Turner. N. Y.: Springer, 2013. P. 1913–1915. DOI: 10.1007/978-1-4419-1005-9_215
19. Allen J., Sun Y., Woods J. A. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses // Progress in Molecular Biology and Translational Science. Academic Press, 2015. Vol. 135. P. 337–354.
20. Manenschijn L., Koper J.W., Lamberts S.W., van Rossum E.F. Evaluation of a Method to Measure Long Term Cortisol Levels // Steroids. 2011. Vol. 76, № 10-11. P. 1032–1036. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.04.005
21. Papadopoulos A.S., Cleare A.J. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. Vol. 8, № 1. P. 22–32. DOI: 10.1038/nrendo.2011.153
22. Ebner K., Singewald N. Individual Differences in Stress Susceptibility and Stress Inhibitory Mechanisms // Curr. Opin. Behav. Sci. 2017. Vol. 14. P. 54–64. DOI: 10.1016/j.cobeha.2016.11.016
23. Wong D.L., Tai T.C., Wong-Faull D.C., Claycomb R., Meloni E.G., Myers K.M., Carlezon W.A. Jr., Kvetnansky R. Epinephrine: A Short- and Long-Term Regulator of Stress and Development of Illness: A Potential New Role for Epinephrine in Stress // Cell. Mol. Neurobiol. 2012. Vol. 32, № 5. P. 737–748. DOI: 10.1007/s10571-011-9768-0
24. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L., Brzeszcz J., Maes M. In Animal Models, Psychosocial Stress-Induced (Neuro)Inflammation, Apoptosis and Reduced Neurogenesis Are Associated to the Onset of Depression // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 35, № 3. P. 744–759. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.026
25. Ji L.L., Gomez-Cabrera M.C., Steinhafel N., Vina J. Acute Exercise Activates Nuclear Factor (NF)-κB Signaling Pathway in Rat Skeletal Muscle // FASEB J. 2004. Vol. 18, № 13. P. 1499–1506. DOI: 10.1096 / fj.04-1846com

26. Strickland J., McIlmoil S., Williams B.J., Seager D.C., Porter J.P., Judd A.M. Interleukin-6 Increases the Expression of Key Proteins Associated with Steroidogenesis in Human NCI-H295R Adrenocortical Cells // *Steroids*. 2017. Vol. 119. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.12.014
27. Bujak M., Frangogiannis N.G. The Role of IL-1 in the Pathogenesis of Heart Disease // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2009. Vol. 57, № 3. P. 165–176. DOI: 10.1007/s00005-009-0024-y
28. Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R. Brain Interleukin-1 Mediates Chronic Stress-Induced Depression in Mice via Adrenocortical Activation and Hippocampal Neurogenesis Suppression // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13, № 7. P. 717–728. DOI: 10.1038/sj.mp.4002055
29. Hueston C.M., Deak T. The Inflamed Axis: The Interaction Between Stress, Hormones, and the Expression of Inflammation-Related Genes Within Key Structures Comprising the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis // *Physiology & Behavior*. 2014. Vol. 124. P. 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035
30. Koo J.W., Duman R.S. Evidence for IL-1 Receptor Blockade as a Therapeutic Strategy for the Treatment of Depression // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2009. Vol. 10, № 7. P. 664–671.
31. Leonard B., Maes M. Mechanistic Explanations How Cell-Mediated Immune Activation, Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways and Their Sequels and Concomitants Play a Role in the Pathophysiology of Unipolar Depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. Vol. 36, № 2. P. 764–785. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005
32. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E., Chrousos G.P. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology // *Endotext* / ed. by L.J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, et al. South Dartmouth, 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995> (дата обращения: 25.10.2018).
33. Voorhees J.L., Tarr A.J., Wohleb E.S., Godbout J.P., Mo X., Sheridan J.F., Eubank T.D., Marsh C.B. Prolonged Restraint Stress Increases IL-6, Reduces IL-10, and Causes Persistent Depressive-Like Behavior That Is Reversed by Recombinant IL-10 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 3. Art. № e58488. DOI: 10.1371/journal.pone.0058488

References

1. Feder A., Nestler E.J., Charney D.S. Psychobiology and Molecular Genetics of Resilience. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2009, vol. 10, no. 6, pp. 446–457. DOI: 10.1038/nrn2649
2. Russo S.J., Murrrough J.W., Han M.-H., Charney D.S., Nestler E.J. Neurobiology of Resilience. *Nat. Neurosci.*, 2012, vol. 15, no. 11, pp. 1475–1484. DOI: 10.1038/nn.3234
3. Karkishchenko V.N., Kapanadze G.D., Den'gina S.E., Stankova N.V. Razrabotka metodiki otsenki fizicheskoy vynoslivosti melkikh laboratornykh zivotnykh dlya izucheniya adaptogennoy aktivnosti nekotorykh lekarstvennykh preparatov [Development of Methods for Assessing Physical Endurance in Small Laboratory Animals to Study the Adaptogenic Activity of Certain Medicines]. *Biomeditsina*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 72–74.
4. Kurzanov A.N., Zabolotskikh N.V., Manuylov A.M. Kliniko-fiziologicheskie aspekty diagnostiki funktsional'nykh rezervov organizma [Clinical and Physiological Aspects of Functional Body Reserves Diagnostic]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2015, vol. 6, pp. 73–77. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-73-77
5. Jin C.-H., Paik I.-Y., Kwak Y.S., Jee Y.-S., Kim J.-Y. Exhaustive Submaximal Endurance and Resistance Exercises Induce Temporary Immunosuppression via Physical and Oxidative Stress. *J. Exerc. Rehabil.*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 198–203. DOI: 10.12965/jer.150221
6. Bishop N., Walsh N., Gleeson M. (eds.). *Exercise Immunology*. New York, 2013. 424 p.
7. Malygin A.V. Fizioterapiya tsentral'nogo deystviya – neot'emlemaya chast' osnashcheniya sovremennykh organizatsiy [Central Physiotherapy Is an Integral Part of the Equipment of Modern Organizations]. *Poliklinika*, 2018, vol. 1, no. 3, pp. 35–36.
8. Banissy M.J., Muggleton N.G. Transcranial Direct Current Stimulation in Sports Training: Potential Approaches. *Front. Hum. Neurosci.*, 2013, vol. 7, p. 129. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00129
9. Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kravchenko S.V. Vliyanie transkranial'noy elektrostimulyatsii na vynoslivost' krysa s raznoy ustoychivost'yu k stressu [The Influence of Transcranial Direct Current Stimulation on the Endurance of Rats with Different Stress Vulnerability]. *Biomeditsina*, 2018, no. 1, pp. 84–91.
10. Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zanin S.A., Trofimenko A.I., Malysheva T.V. Modifikatsiya metodiki TES-terapii dlya ee primeneniya u melkikh laboratornykh gryzunov [Modification of CES-Therapy for Its Use in Small Laboratory Rodents]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 5, p. 347. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696> (accessed: 12 October 2018).
11. Digurova I.I., Gushchin A.G. Vliyanie stressoustoychivosti na gemoreologicheskie pokazateli v norme i pri ortostaticheskom stresse [Influence of Stress-Resistance on Hemorheological Indices in Norm and Under Orthostatic Stress]. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 107–111.

12. Trofimenko A.I. *Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya TES-terapii pri ishemicheskom insulte (eksperimental'noe issledovanie)* [Pathogenetic Rationale for the Use of CES-Therapy in Ischemic Stroke (Experimental Study)]. Krasnodar, 2014. 23 p.
13. Bogdanova O.V., Kanekar S., D'Anci K.E., Renshaw P.F. Factors Influencing Behavior in the Forced Swim Test. *Physiol. Behav.*, 2013, vol. 118, pp. 227–239. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012
14. Poleszak E., Wlaż P., Kedzierska E., Nieoczym D., Wyska E., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., Radziwoń-Zaleska M., Nowak G. Immobility Stress Induces Depression-Like Behavior in the Forced Swim Test in Mice: Effect of Magnesium and Imipramine. *Pharmacol. Rep.*, 2006, vol. 58, no. 5, pp. 746–752.
15. Brooks K., Carter J. Overtraining, Exercise, and Adrenal Insufficiency. *J. Nov. Physiother.*, 2013, vol. 3, no. 125. DOI: 10.4172/2165-7025.1000125
16. De Miguel Z., Vegas O., Garmendia L., Arregi A., Beitia G., Azpiroz A. Behavioral Coping Strategies in Response to Social Stress Are Associated with Distinct Neuroendocrine, Monoaminergic and Immune Response Profiles in Mice. *Behav. Brain Res.*, 2011, vol. 225, no. 2, pp. 554–561. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.08.011
17. Freeman J.V., Dewey F.E., Hadley D.M., Myers J., Froelicher V.F. Autonomic Nervous System Interaction with the Cardiovascular System During Exercise. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2006, vol. 48, no. 5, pp. 342–362. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.11.003
18. Folkman S. Stress: Appraisal and Coping. Gellman M.D., Turner J.R. (eds.). *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, 2013, pp. 1913–1915. DOI: 10.1007/978-1-4419-1005-9_215
19. Allen J., Sun Y., Woods J.A. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. Bouchard C. (ed.). *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Academic Press, 2015. Vol. 135, pp. 337–354.
20. Manenschijn L., Koper J.W., Lamberts S.W., van Rossum E.F. Evaluation of a Method to Measure Long Term Cortisol Levels. *Steroids*, 2011, vol. 76, no. 10–11, pp. 1032–1036. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.04.005
21. Papadopoulos A.S., Cleare A.J. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 22–32. DOI: 10.1038/nrendo.2011.153
22. Ebner K., Singewald N. Individual Differences in Stress Susceptibility and Stress Inhibitory Mechanisms. *Curr. Opin. Behav. Sci.*, 2017, vol. 14, pp. 54–64. DOI: 10.1016/j.cobeha.2016.11.016
23. Wong D.L., Tai T.C., Wong-Faull D.C., Claycomb R., Meloni E.G., Myers K.M., Carlezon W.A. Jr., Kvetnansky R. Epinephrine: A Short- and Long-Term Regulator of Stress and Development of Illness: A Potential New Role for Epinephrine in Stress. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2012, vol. 32, no. 5, pp. 737–748. DOI: 10.1007/s10571-011-9768-0
24. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L., Brzeszcz J., Maes M. In Animal Models, Psychosocial Stress-Induced (Neuro)Inflammation, Apoptosis and Reduced Neurogenesis Are Associated to the Onset of Depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011, vol. 35, no. 3, pp. 744–759. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.026
25. Ji L.L., Gomez-Cabrera M.C., Steinhafel N., Vina J. Acute Exercise Activates Nuclear Factor (NF)- κ B Signaling Pathway in Rat Skeletal Muscle. *FASEB J.*, 2004, vol. 18, no. 13, pp. 1499–1506. DOI: 10.1096 / fj.04-1846com
26. Strickland J., McIlmoil S., Williams B.J., Seager D.C., Porter J.P., Judd A.M. Interleukin-6 Increases the Expression of Key Proteins Associated with Steroidogenesis in Human NCI-H295R Adrenocortical Cells. *Steroids*, 2017, vol. 119, pp. 1–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.12.014
27. Bujak M., Frangogiannis N.G. The Role of IL-1 in the Pathogenesis of Heart Disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 2009, vol. 57, no. 3, pp. 165–176. DOI: 10.1007/s00005-009-0024-y
28. Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R. Brain Interleukin-1 Mediates Chronic Stress-Induced Depression in Mice via Adrenocortical Activation and Hippocampal Neurogenesis Suppression. *Mol. Psychiatry*, 2008, vol. 13, no. 7, pp. 717–728. DOI: 10.1038/sj.mp.4002055
29. Hueston C.M., Deak T. The Inflamed Axis: The Interaction Between Stress, Hormones, and the Expression of Inflammatory-Related Genes Within Key Structures Comprising the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis. *Physiol. Behav.*, 2014, vol. 124, pp. 77–91. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035
30. Koo J.W., Duman R.S. Evidence for IL-1 Receptor Blockade as a Therapeutic Strategy for the Treatment of Depression. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2009, vol. 10, no. 7, pp. 664–671.
31. Leonard B., Maes M. Mechanistic Explanations How Cell-Mediated Immune Activation, Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways and Their Sequels and Concomitants Play a Role in the Pathophysiology of Unipolar Depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2012, vol. 36, no. 2, pp. 764–785. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005

32. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E., Chrousos G.P. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K., et al. (eds.). *Endotext*. South Dartmouth, 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995> (accessed 25 October 2018).

33. Voorhees J.L., Tarr A.J., Wohleb E.S., Godbout J.P., Mo X., Sheridan J.F., Eubank T.D., Marsh C.B. Prolonged Restraint Stress Increases IL-6, Reduces IL-10, and Causes Persistent Depressive-Like Behavior That Is Reversed by Recombinant IL-10. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 3. Art. no. e58488. DOI: 10.1371/journal.pone.0058488

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.407

*Aksin'ya S. Lipatova**, *Azamat Kh. Kade**, *Artem I. Trofimenko**

*Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russian Federation)

tDCS-THERAPY AS A METHOD FOR PREVENTING MALADAPTATION IN MALE RATS WITH HIGH LEVEL OF STRESS TOLERANCE

The research aimed to study the effectiveness of tDCS-therapy in combined stress-induced hormonal and cytokine status disorders in untrained male rats with high initial levels of stress tolerance and endurance. Group 1 (control) consisted of 10 intact rats. Based on the results of the 1st forced swim test, rats with the swimming time exceeding 371 s were selected for groups 2 and 3. Group 2 (comparison) included 8 rats that did not receive tDCS-therapy. Group 3 (treatment group) consisted of 8 rats that were subjected to 5 sessions of tDCS-therapy. In groups 2 and 3, the 2nd forced swim test was carried out on the 7th day of the experiment and orthostatic stress modelling with subsequent blood sampling, on the 8th day. We determined the content of adrenaline, ACTH, corticosterone, IL-1 β , IL-6 and IL-10 in the blood plasma. Based on the results of the 1st forced swim test, the swimming time in rats with high levels of stress tolerance and endurance exceeded 371 s. The 2nd forced swim test revealed a reduction in swimming time by 91.4 % in Group 2. Orthostatic stress in rats from Group 2 was accompanied by an increase in blood plasma levels of adrenaline by 224.2 %, ACTH by the factor of 5.7, corticosterone by 58 %, IL-1 β by 129.6 %, IL-6 by the factor of 4.4, and IL-10 by 28.4 %, compared to the control. According to the results of the 2nd forced swim test, 5 sessions of tDCS-therapy in Group 3 increased the swimming time by 79.9 %. Orthostatic stress was accompanied by a rise in the levels of adrenaline by 144.5 %, ACTH by the factor of 6.3, corticosterone by 25 %, IL-1 β by 38.1 %, IL-6 by 54.1 %, and IL-10 by 10.8 %, in relation to the comparison group. Thus, we conclude that tDCS-therapy prevents maladaptation under combined stress.

Keywords: *tDCS, combined stress, maladaptation, cytokines, adrenaline, corticosterone, stress tolerance.*

Поступила 29.08.2018
Received 29 August 2018

Corresponding author: Aksin'ya Lipatova, address: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation; e-mail: a-lipatova@yandex.ru

For citation: Lipatova A.S., Kade A.Kh., Trofimenko A.I. tDCS-Therapy as a Method for Preventing Maladaptation in Male Rats with High Level of Stress Tolerance. *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 407–416. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.407