

# Влияние адаптации к неповреждающим стрессорным воздействиям на устойчивость к острому стрессу у крыс линии Август и популяции Вистар

Пшенникова М.Г., Бахтина Л.Ю., Буданова О.П., Малышев И.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» ФАНО России, 125315, Москва, e-mail: dulsinea4@yandex.ru

*В работе сопоставляли влияние адаптации к стрессу на устойчивость к острым стрессорным воздействиям у крыс линии Август и популяции Вистар. Оценивали роль в этом процессе стресс-системы (содержание катехоламинов в крови) и стресс-лимитирующих систем: NO-системы крови (по уровню стабильных метаболитов NO нитратов/нитритов в плазме крови) и системы серотонина в желудке (по уровню 5-гидроксиทริปтамина — 5-ОТ). Показано, что крысы, обладающие более высокой базальной устойчивостью к острому стрессу (крысы Август), в меньшей мере способны адаптироваться к повторным стрессорным воздействиям и у них уменьшается устойчивость к стрессорным повреждениям желудка по сравнению с контролем. Крысы, обладающие меньшей базальной устойчивостью к острому стрессу (крысы Вистар), в большей мере способны адаптироваться к повторным стрессорным воздействиям и у них повышается устойчивость к стрессорным повреждениям желудка по сравнению с контролем. При этом показано, что данные изменения связаны с влиянием адаптации на активность защитных стресс-лимитирующих систем: у крыс Август при адаптации активность этих систем уменьшается, у крыс Вистар при этом активность указанных систем возрастает.*

**Ключевые слова:** крысы линии Август; крысы популяции Вистар; адаптация к стрессорным воздействиям; устойчивость к острым стрессорным воздействиям

## Введение

В настоящее время не вызывает сомнений, что адаптация к физическим нагрузкам, стрессорным воздействиям, гипоксической гипоксии и другим факторам среды является эффективным механизмом повышения устойчивости организма к различным повреждающим воздействиям. Вместе с тем известно, что адаптация не всегда и не для всех является эффективным защитным фактором. Однако это явление до сих пор мало изучено, хотя актуальность и значимость таких исследований очевидны. Со времен работ Ф.З. Меерсона известно, что ключевую роль в механизме адаптации и ее защитных эффектов играют две важные системы организма, а именно — стресс-система, т.е. система, реализующая стресс-реакцию, и так называемые стресс-лимитирующие системы, которые ограничивают стресс-реакцию и ее повреждающее действие. В стресс-систему входят симпатическая нервная система и гипоталамо-гипофизарно-адреналовый комплекс. Основные медиаторы стресс-системы, реализующие стресс-реакцию, — катехоламины и кортикостероиды [1, 2, 3]. В состав центральных стресс-лимитирующих систем входят ГАМКергическая, опиоидергическая и дофаминергическая системы, система серотонина, оксида азота (NO-система) и другие системы. Они ограничивают активацию стресс-системы на центральном уровне. Локальные стресс-лимитирующие системы включают системы простагландинов, аденозина, NO-систему, антиоксидантные системы, систему цитопротекторных стресс-белков семейства HSP70 и другие. Они ограничивают стресс-реакцию на уровне органов и клеток [1, 4, 5, 6]. В соответствии с этим естественно предположить, что устойчивость к стрессорным воздействиям и повреждениям связана непосредственно с уровнем эффективности стресс-лимитирующих систем и соотношением активностей стресс-системы и стресс-лимитирующих систем. При этом несомненно, что защитное действие адапта-

ции при стрессе определяется ее влиянием на эффективность стресс-лимитирующих систем [7]. Поэтому очевидно, что в механизме устойчивости к стрессорным воздействиям и способности адаптироваться к факторам среды и формировать защитные механизмы решающую роль играют генетически обусловленные, т.е. врожденные, особенности стресс-системы и стресс-лимитирующих систем. В связи с этим целью представленного в данной статье исследования было выяснить способность адаптироваться к стрессу у крыс двух генетических линий — Август и Вистар, обладающих разной устойчивостью к стрессу, и оценить у них роль активности стресс-лимитирующих систем в этом процессе.

## Методика

Исследования проведены на 30 взрослых крысах-самцах популяции Вистар ( $300 \pm 12$ ) и 30 взрослых крысах-самцах линии Август ( $220 \pm 10$ ). Животные были получены из клиники подопытных животных (НИИОПП). Крысы получали полноценный брикетированный комбикорм и питьевую водопроводную воду без ограничения. Острый эмоциональный стресс вызывали путем помещения предварительно голодавших 24 ч крыс в покрытую сеткой жилую клетку с водой ( $21^\circ\text{C}$ ) на один час. Курс адаптации к неповреждающим стрессорным воздействиям включал 12 сеансов стрессорного воздействия, состоящего из четырех 3-дневных циклов. В цикле в 1-й день время пребывания в клетке составляло 1 мин, во 2-й день — 3 мин, в 3-й день — 5 мин; затем 2 дня перерыва, после чего 3-дневный цикл повторяется. Оценивали активность стресс-системы (содержание катехоламинов в крови) и стресс-лимитирующих систем: NO-системы в крови (по концентрации стабильных метаболитов NO нитратов/нитритов в плазме крови, мкМ) и системы серотонина (5-гидроксиทริปтамина) — 5-ОТ в желудке (нг/мг ткани).

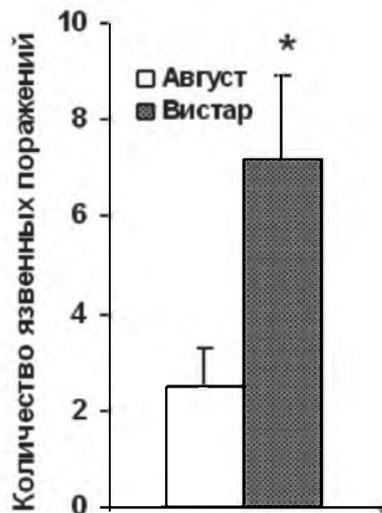


Рис. 1. Величина язвенных поражений слизистой оболочки желудка при остром стрессорном воздействии (1 ч) у крыс линии Август и популяции Вистар. \* — достоверные отличия от крыс Август.

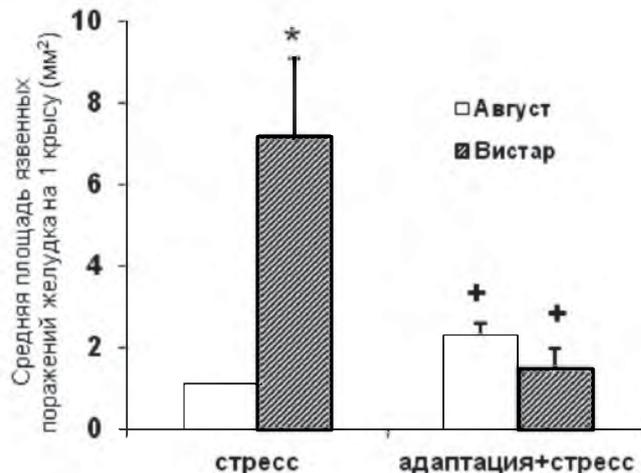


Рис. 2. Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на повреждения желудка при остром стрессе у крыс линии Август и популяции Вистар. Достоверные отличия: \* — от крыс линии Август; + — отличия от неадаптированных крыс.

### Результаты и обсуждение

На рис. 1 показано, что устойчивость к классическим стрессорным повреждениям при эмоциональном стрессе (1 час), выражающимся в виде язвенных поражений слизистой оболочки желудка, у крыс линии Август выше, чем у крыс Вистар: количество и площадь поражений желудка при таком стрессе у крыс Август несоизмеримо меньше, чем у крыс Вистар. Далее показано, что адаптация к повторным неповреждающим стрессорным воздействиям повышала устойчивость к острому стрессу у крыс Вистар, но снижала ее у крыс Август. На рис. 2 видно, что у адаптированных крыс Август площадь поражений желудка при остром стрессе более, чем вдвое больше, чем у неадаптированных, а у крыс Вистар, напротив, предварительная адаптация существенно уменьшала эти поражения. При этом важно, что сама адаптация вызывала у крыс Август, но не у крыс Вистар, появление язвенных поражений желудка, аналогичных тем, которые возникали при тестирующем стрессорном воздействии. При сопоставлении этого явления с активностью стресс-лимитирующих систем показано, что адаптация приводит к повышению активности изучаемых стресс-лимитирующих систем у крыс Вистар, но у крыс Август, напротив, адаптация приводит к снижению активности этих систем. Так, на рис. 3 видно, что наблюдаемое после адаптации снижение устойчивости к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс Август сочетается при стрессе со снижением у них уровня 5-ОТ (рис. 3А) и некоторым ростом отношения НА/5-ОТ (рис. 3Б) в слизистой оболочке желудка по сравнению с неадаптированными животными. У адаптированных крыс Вистар, напротив, уменьшение поражений желудка при остром стрессе по сравнению с неадаптированными, сочетается с ростом 5-ОТ и уменьшением отношения НА/5-ОТ в желудке. В результате показано, что изменение устойчивости к острому стрессу в процессе адаптации к стрессорным воздействиям связано с изменением активности системы эндогенного 5-ОТ в желудке. Также показано, что у адаптированных крыс Август про-

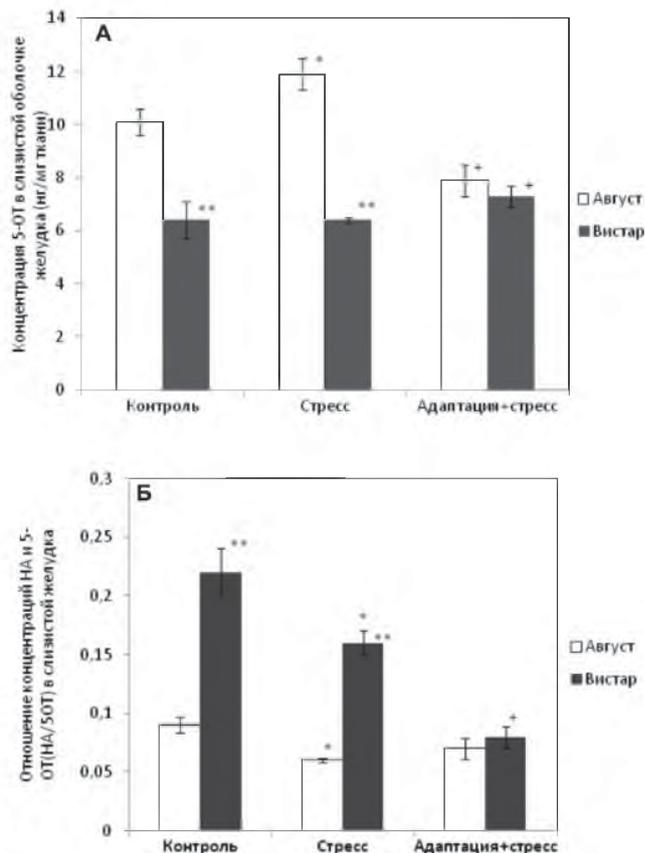


Рис. 3. Влияние предварительной адаптации к стрессорным воздействиям на концентрацию серотонина (5-ОТ) и норадреналина (НА) в нг/мг ткани в слизистой оболочке желудка у крыс линии Август и популяции Вистар, не адаптированных и адаптированных к стрессорным воздействиям ( $M \pm m$ ): А — концентрация серотонина (5-ОТ); Б — отношение норадреналина к серотонину. Достоверные отличия: \* — от контроля; + — от серии «стресс»; \*\* — от линии Август.

дукция NO в организме при остром стрессе существенно (в 3 раза) меньше, чем у неадаптированных, то есть у них снижение устойчивости к стрессу (рис. 2) сочетается с отсутствием роста продукции NO в ответ на стресс. У адаптированных крыс Вистар, напротив, рост уровня NO в ответ на стресс (по сравнению с базальным уровнем NO) сохраняется, что сочетается с повышением устойчивости к стрессорным поражениям желудка. Таким образом, выяснилось, что снижение устойчивости к стрессу у адаптированных к стрессу животных (крысы Август) сопровождается снижением активности стресс-лимитирующей NO-системы. Повышение устойчивости к стрессу у адаптированных крыс Вистар сочетается с ростом активности стресс-лимитирующей NO-системы. Сходные данные получены при оценке активности серотонинергической системы желудка.

Таким образом, существует определенно связь между генетически детерминированной устойчивостью к острому стрессорному воздействию и способностью адаптироваться к стрессу, а возможно и к другим факторам. Мы показали, что животные, обладающие более высокой базальной врожденной устойчивостью к острому стрессу, в меньшей мере способны адаптироваться к повторным стрессорным воздействиям (Август), чем животные, которые обладают меньшей врожденной устойчивостью, у которых такие повторные стрессорные воздействия повышают устойчивость к острому стрессу (Вистар). Как показывает изложенное выше, это в значительной степени связано с различиями в базальной активности стресс-лимитирующих систем, которые у крыс Август выше, а у крыс Вистар ниже. Под влиянием адаптации у крыс Август эффективность этих систем уменьшается и устойчивость к стрессорным повреждениям желудка падает, а у крыс Вистар, напротив, эффективность этих систем повышается и устойчивость к стрессорным повреждениям желудка повышается. Механизм изменений активности стресс-лимитирующих систем при адаптации у животных с различной базальной активностью этих систем пока неясен. Относительно защитной серотонинергической системы имеются данные, что у крыс Август эта система при адаптации быстрее «истощается», чем у крыс Вистар [8]. По поводу NO-системы можно предположить, что у крыс Август содержание NO в организме снижается в связи с ростом при адаптации депонирования NO в сосудистой стенке [9], которое у крыс Август происходит гораздо интенсивнее, чем у крыс Вистар [10], что приводит к уменьшению активности NO в организме. С этими данными определенным образом согласуются результаты исследований, которые показали, что крысы линии Август и популяции Вистар различаются также и по устойчивости к опухолевым процессам. При привитии мышинной карциномы у молодых крыс линии Август наблюдалось резкое замедление общего роста и гибель части животных, а у крыс Вистар замедление их роста было существенно слабее и гибели не было [11].

#### Список литературы

1. Пшенникова М.Г. Феномен стресса: эмоциональный стресс и его роль в патологии. Актуальные проблемы патофизиологии: Избранные лекции / Под ред. акад. РАМН Б.Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 220—353.
2. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. 1998; 63 (7). — С. 992—1006.

3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Hypoxia Medical LTD, 1993. — С. 331.
4. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии. — М.: НПО «Союзмединформ», 1989. — С. 72.
5. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Смирин Б.В., Машина С.Ю., Салтыкова В.А., Ванин А.Ф. Производство и осаждения оксида азота при адаптации к гипоксии. Изв. РАН. Сер. Биол. 1999; 2: 211—215.
6. Pshennicova M.G., Smirin B.V., Bondarenko O.N., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Nitric oxide storage in rats of various genetic strains and its role in the antistressor effect of adaptation to hypoxia. Journal of physiology I.M. Sechenov. 2000; 86(2): 174—181.
7. Пшенникова М.Г. Устойчивость к повреждающим воздействиям и защитные эффекты адаптации у животных разных генетических линий. Патогенез. 2012; 10(1): 20—26.
8. Gorbunova A.V., Salieva R.M., Lobanova N.N., Inochkina I.N., Petrova S.Y., Dedov V.I. Biogenic amine content in the brains of rats with different levels of resistance to emotional stress. Neurosci Behav. Physiol. 1997; 27:145—152.
9. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA. 1992; 267: 1244—1252.
10. Stratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1995; 771: 1—18.
11. Пшенникова М.Г., Бахтина Л.Ю., Калиш С.В., Буданова О.П., Малышев И.Ю. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к опухолевым процессам у крыс линии Август и популяции Вистар. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014; (2): 37—39.

#### References

1. Pshennikova M.G. The phenomenon of stress: emotional stress and its role in pathology. Aktual'nye problemy patofiziologii (izbrannye lektsii pod red. akad. RAMN B.B. Moroz). — M.: Meditsina, 2001; 220—353 (in Russian).
2. Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Stress, adaptation and nitric oxide. Biokhimiya. 1998; 63(7): 992—1006 (in Russian).
3. Meerson F.Z. Adaptive medicine: mechanism and protective effects of adaptation. M.: Hypoxia Medical LTD, 1993. — 331 (in Russian).
4. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Stress-limiting system and new principles of preventive cardiology. M.: NPO «Soyuzmedinform», 1989; 72 s. (in Russian).
5. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V., Mashina S.Yu., Salytkova V.A., Vanin A.F. The production and deposition of nitric oxide during adaptation to hypoxia. Izv. RAN. Ser. Biol. 1999; 2: 211—215 (in Russian).
6. Pshennicova M.G., Smirin B.V., Bondarenko O.N., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Nitric oxide storage in rats of various genetic strains and its role in the antistressor effect of adaptation to hypoxia. Journal of physiology I.M. Sechenov. 2000; 86(2): 174—181.
7. Pshennikova M.G. Resistance to damaging factors and protective effects of adaptation in animals of different genetic lines. Patogenez. 2012; 10(1): 20—26. (in Russian).
8. Gorbunova A.V., Salieva R.M., Lobanova N.N., Inochkina I.N., Petrova S.Y., Dedov V.I. Biogenic amine content in the brains of rats with different levels of resistance to emotional stress. Neurosci Behav. Physiol. 1997; 27:145—152.
9. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA. 1992; 267: 1244—1252.
10. Stratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1995; 771: 1—18.
11. Pshennikova M.G., Bakhtina L.Yu., Kalish S.V., Budanova O.P., Malyshev. The role of the genetic characteristics of the organism in the resistance to the tumor process in August rats and Wistar population. I.Yu. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2014; (2): 37—39. (in Russian).

Поступила 14.09.2014

---

## ***Effect of adaptation to not damaging stress influences on resistance to acute stress in rats August line and Wistar population***

**Pshennikova M.G., Bakhtina L.Yu., Budanova O.P., Malyshev I.Yu.**

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of general pathology and pathophysiology», 125315. Moscow. Russia

*There were compared the effects of stress adaptation of August and Wistar rats on their tolerance to acute stress exposure. The role of stress-system (catecholamines maintenance in blood) and stress-limiting systems: blood NO-systems (the rate of stable NO metabolites nitrates/nitrites in blood), and serotonin system in stomach (the rate of 5-hydroxytryptamine – 5-HT). It was shown that the rats initially more tolerant to acute stress (August rats) can poorly adapt to recurrent stress exposures, and their stomach stress-tolerance is reduced as compared with the control. The Wistar rats with lower initial stress tolerance can more vigorously resist the recurrent stress exposures and they were tolerant to stress stomach damages, as compared to the control. It was also shown that these changes were due to the effects of adaptation on the activation of the stress-limiting systems: the stress-adaptation reduced the activity of the stress-limiting systems in August rats and enhanced them in the Wistar rats.*

**Key words:** August line rats; Wistar population rats; stress exposure adaptation; acute stress exposure tolerance