

УДК 612.8.04/612.017/.018:616.839-092.9

Количественная оценка состояния «нейроэндокринных осей» и иммунной системы в условиях экспериментального эмоционального стресса: факторная модель

©О. Ю. Майоров

Институт медицинской информатики и Телемедицины, Харьков
Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, Харьков
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» НАМН Украины, Харьков

Резюме

Введение. Важным элементом висцерального компонента устойчивости к эмоциональному стрессу является состояние «нейроэндокринных осей» стресса, находящихся в тесном взаимодействии с иммунной системой. Взаимодействие трех основных «нейроэндокринных осей» стресса играет важную роль при развертывании общего адаптационного синдрома. Классическим проявлением стресса является изменение массы некоторых эндокринных желез и элементов тимико-лимфатического аппарата.

Цель работы. Создание модели для объективной оценки состояния «нейроэндокринных осей» и иммунной системы в условиях экспериментального эмоционального стресса.

Объект и методы. В исследовании использовались 94 половозрелые беспородные белые крысы-самцы. В течение 5-ти дней проводилось реалистическое моделирование экспериментального эмоционального стресса (модифицированная модель «стресс ожидания»).

Результаты. Разработана модель эндокринных взаимодействий в условиях эмоционального стресса и проведена развернутая физиологическая интерпретация главных факторов: F_1 — как фактор, отражающий состояние многозвенной «гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» («адрено-кортикальной оси») стресса; F_2 — как фактор, отражающий результирующий эффект гормональной перестройки метаболизма (метаболический эффект гормонов коры надпочечников); F_3 — как фактор, отражающий состояние иммунной системы. Разработанная модель позволяет выявить и количественно измерить скрытые за переменными явления, не поддающиеся непосредственному измерению. Предлагаемый подход предоставляет возможность количественно оценить нейроэндокринный уровень висцерального компонента устойчивости к эмоциональному стрессу и объективно ранжировать животных в зависимости от его состояния.

Ключевые слова: эмоциональный стресс; устойчивость к стрессу; «нейроэндокринные оси стресса»; иммунная система; моделирование экспериментального стресса; факторный анализ.

Клин. информат. и Телемед. 2015. Т.11. Вып.12. с.31–42

Введение

К настоящему моменту сформировались представления о «нейроэндокринных осях» стресса и их взаимодействиях [16, 19, 20, 40, 41, 43, 49, 50, 60, 83].

Это реакция «битвы-бегства» по W. Cannon [36], связанная с активацией симпато-адреналовой системы (САС) [14]. Она запускается при возбуждении миндалины, которая вовлекает латеральную и задние гипоталамические области [78], затем грудной отдел спинного мозга, чревный ганглий и, наконец, мозговой слой надпочечников [1, 31, 38], что вызывает выброс адреналина (А) и норадреналина (НА) в кровь [51, 52].

Выделяют три основных «эндокринных осей» стресса: адрено-кортикальную, соматотропную и тиреоидную, взаимодействие которых играет важную роль при развертывании общего адаптационного синдрома [49, 50, 60, 62, 63, 81, 82].

Эмоциональное возбуждение реализуется, в первую очередь, посредством гормональных механизмов, активируя вышеперечисленные «нейроэндокринные оси». Это сопровождается повышением концентрации в крови катехоламинов (КА) [58, 93], гормонов щитовидной железы [2, 41, 43, 65, 81, 82, 96].

В запуске и регуляции рассматриваемых осей ведущая роль принадлежит лимбическим структурам — дорсо-медиальной

миндалине в психофизиологической реакции «битвы-бегства» [42, 59, 78], миндалине, вентральному гиппокампу, септо-гипоталамическим взаимодействиям — при активации адрено-кортикальной оси [5, 42, 49, 50, 64], септо-гиппокампально-гипоталамическим — при активации соматотропной оси [5, 49, 50], перегородке-гиппокампу-срединному возвышению — при активации тиреоидной оси [5, 39, 49, 50].

Классическим проявлением стресса является изменение массы тимуса и надпочечников [18, 51, 52]. Установлена связь этого явления с активацией симпато-адреналовой и адрено-кортикальной систем [9, 19-21, 24].

2. Объект и методы

2.1. Объект исследования

В настоящем разделе приведены результаты исследований массы элементов тимико-лимфатического аппарата и некоторых эндокринных желез половозрелых беспородных белых крыс-самцов, контрольных и подвергнутых хроническому эмоциональному стрессу (ЭС). Проведено 94 вскрытия контрольных (40) и подопытных (54) беспородных

половозрелых белых крыс-самцов, и анализ массы 658 органов. Исследовались тимус, селезенка, надпочечники, семенники, сердце, желудок. Для взвешивания использовались торсионные весы (тип ВТ до 500 мг) и электрические аналитические весы 1 класса (типа «ВЛА-200»). Затем производился пересчет абсолютной массы органов в относительную на 100 г массы тела. Выбор в качестве объекта исследования беспородных белых крыс обусловлен работами, в которых показана неодинаковая устойчивость различных генетических линий крыс (Вистар, Август и некоторых других) к эмоциональным стрессам [18, 25]. Для исследования влияния хронического эмоционального стресса на состояние нейроэндокринных осей стресса и иммунную систему, по нашему мнению, более эффективно использовать животных без генетически детерминированной устойчивости той или иной системы (сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной или другой). Этим требованиям наиболее полно отвечают беспородные белые крысы.

2.2. Реалистическое моделирование экспериментального эмоционального стресса

Для исследования физиологических механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу проводилось моделирование этого состояния. Большое значение имеет выбор адекватной модели, которая удовлетворяет необходимым критериям: 1) наличие дефицита времени с элементами симультанного мышления; 2) конфликтная ситуация; 3) невозможность удовлетворения ведущей (доминирующей) биологической или социальной потребности [17, 18]. Ф. П. Ведяев [3, 4, 6] развил принцип реалистичности при моделировании эмоционального стресса для приближения экспериментальных исследований к клинической практике и возможности экстраполяции получаемых данных на человека. В основе этих моделей было предложено положить моделирование первичного воздействия на высшие интегративные системы мозга путем активации нервных аппаратов, наличие информационных нагрузок, и как следствие этого, напряжение эмоциональных систем, памяти и механизмов прогнозирования. Исходя из этого, в качестве критерия для выбора модели нами используется принцип, в основе которого лежит оценка агента, вызывающего стрессовый синдром, и патогенетический механизм его формирования.

Одной из наиболее аналитических моделей эмоционального стресса, развивающегося по экзогенному типу, когда напряжение возникает в результате влияния нескольких стрессовых факторов из внешней среды, является модель «стресс ожидания» в нашей модификации [3, 4, 6]. Каждые 5 мин крысы, находившиеся в установке для одновременной тренировки шести крыс, получали одновременно в течение 3 с световое (лампа 300 Вт), звуковое (звонок 65 дБ) и электрокожное (ток частотой 1 кГц надпороговой величины) раздражения. Крысы находились в условиях модели 5 дней по 5 ч ежедневно, что позволило изучить механизмы формирования хронического эмоционального стресса. Сочетанное применение раздражителей по жесткой временной схеме (с помощью программного устройства) способствовало достижению высокого уровня эмоционального напряжения на основе условного рефлекса на время, дало возможность животному прогнозировать приближение момента нанесения аверсивного раздражителя.

Для анализа использовались методы параметрической (вычисление M , m , σ) и непараметрической (критерий «U» и «Вилкоксона–Манна–Уитни») статистики, корреляционный и факторный анализ (метод вычисления главных компонент)

[7, 8, 26, 92]. Вычисления проводились с помощью пакета прикладных программ Statgraphics Centurion, версия 16.1.11 (2011).

3. Результаты собственных исследований

При эмоциональном стрессе активируется одновременно несколько нейроэндокринных осей. Суммарный эффект их взаимодействия у разных индивидов различен и приводит к изменению массы исследуемых органов. При этом возможно значительное многообразие их сочетаний, по которым при традиционном подходе к анализу (вычисление средних значений, корреляционный анализ) трудно оценить состояние отдельных **механизмов**, обуславливающих устойчивость рассматриваемого уровня. По этой же причине затруднено сопоставление устойчивости различных индивидов по измеряемым показателям. В наших исследованиях для этих целей использовался многомерный анализ, в результате которого разработана факторная модель, позволяющая выявить и количественно измерить скрытые за переменными явления, не поддающиеся непосредственному измерению.

3.1. Характерные направления изменений массы элементов тимико-лимфатической системы и некоторых эндокринных желез (непараметрическая статистика)

Определялись средние значения показателей массы исследуемых желез в контроле и, измененных под влиянием хронического эмоционального стресса. В наших исследованиях интерпретации средних значений придается мало значения. Эти данные дают лишь представление о наиболее характерных, выраженных направлениях изменений.

У животных под влиянием хронического эмоционального стресса по сравнению с контролем происходит уменьшение массы тела, тимуса, и селезенки. Увеличивается масса надпочечников и семенников (табл. 1).

3.2. Структура зависимости массы элементов тимико-лимфатической системы и некоторых эндокринных желез (корреляционный анализ)

На основании результатов корреляционного анализа выявлена структура зависимости, отражающая связь между этими показателями в контроле и под влиянием хронического эмоционального стресса (представлена в корреляционных матрицах, табл. 2, 3).

Структура зависимости показателей, отражающих связь изучаемых переменных контрольных и подопытных животных, различна (табл. 2 и 3). Под влиянием хронического эмоционального стресса появляются новые связи. Так, в контроле между массой тимуса и селезенки связь отсутствует, у стрессированных животных она появляется (коэффициент корреляции увеличивается с 0,01 до 0,31). Связь между массой тимуса и семенников изменяется на противоположную ($r = -0,25$

Табл. 1. Масса элементов тимико-лимфатической системы и некоторых эндокринных желез половозрелых белых крыс-самцов в контроле и после пятидневного пребывания в условиях хронического эмоционального стресса (мг/100 г массы).

| Переменная | Контроль | Хронический ЭС (после 5 дней стрессования) |
|----------------------|--------------|---|
| Тимус | 52,5 ± 2,3 | 42,8 ± 2,0* |
| Селезенка | 240,2 ± 12,6 | 223,2 ± 6,7* |
| Надпочечник (правый) | 6,8 ± 1,1 | 8,1 ± 0,16* |
| Надпочечник (левый) | 7,4 ± 0,5 | 8,5 ± 1,6* |
| Семенник | 390,3 ± 11,3 | 462,9 ± 7,6* |
| Масса тела, г | 334,7 ± 10,6 | 306,1 ± 5,2* |
| Число наблюдений | 40 | 54 |

Примечание: ± m – ошибка репрезентативности выборочного показателя;

*) – различия двух групп наблюдений достоверны при $p \leq 0,05$ по непараметрическому критерию «U» – Вилкоксона–Манна–Уитни (по Е. В. Гублер, [7]).

Табл. 2. Корреляционная матрица, отражающая связь между массой элементов тимико-лимфатического аппарата и некоторых эндокринных желез контрольных половозрелых белых крыс-самцов.

| Переменная | Т | С | Нп | Нл | Се | М |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Тимус (Т) | 1,00 | | | | | |
| Селезенка (С) | 0,03 | 1,00 | | | | |
| Надпочечник правый (Нп) | -0,20 | 0,34 | 1,00 | | | |
| Надпочечник левый (Нл) | -0,20 | 0,39 | 0,91 | 1,00 | | |
| Семенники (Се) | -0,25 | 0,48 | 0,61 | 0,67 | 1,00 | |
| Масса тела (М) | 0,17 | -0,39 | -0,66 | -0,68 | -0,59 | 1,00 |

Примечание: коэффициенты корреляции значимы при $p \leq 0,05$, начиная с 0,30 (по Л. Закс, [8], табл.113, с. 392).

Табл. 3. Корреляционная матрица показателей, отражающая связь между массой элементов тимико-лимфатического аппарата и некоторых эндокринных желез, измененных под влиянием хронического эмоционального стресса у половозрелых белых крыс-самцов.

| Переменная | Т | С | Нп | Нл | Се | М |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Тимус (Т) | 1,00 | | | | | |
| Селезенка (С) | 0,31 | 1,00 | | | | |
| Надпочечник (Нп) | -0,01 | -0,04 | 1,00 | | | |
| Надпочечник (Нл) | -0,20 | -0,21 | -0,82 | 1,00 | | |
| Семенник (Се) | 0,32 | 0,35 | 0,01 | -0,14 | 1,00 | |
| Масса тела (М) | 0,03 | 0,02 | -0,20 | -0,58 | -0,58 | 1,00 |

Примечание: коэффициенты корреляции значимы при $p \leq 0,05$, начиная с 0,26 (по Л. Закс, [8], табл. 113, с. 392).

в контроле, $r = 0,32$ у стрессированных крыс). Под влиянием хронического эмоционального стресса степень существующих связей уменьшается. Довольно значимая отрицательная связь массы надпочечников с массой тела ($r = -0,66$) и положительная связь с семенниками ($r = 0,61$) под влиянием стресса уменьшается до $-0,20$ и $0,01$ соответственно.

Резюмируя эти данные, можно считать, что под влиянием хронического эмоционального стресса у половозрелых животных изменяется структура зависимости изучаемых

переменных, отражающая состояние «нейроэндокринных осей» стресса. Это сопровождается изменением величины и знака существующих в норме и появлением новых связей, характерных для состояния эмоционального стресса. Такими специфическими связями являются положительные связи между тимусом и селезенкой, тимусом и семенниками. Специфическим проявлением этого состояния можно считать, по-видимому, также исчезновение связей между массой тела – селезенкой, массой тела – надпочечниками.

3.3. Факторная модель состояния «нейроэндокринных осей» и иммунной системы в условиях экспериментального эмоционального стресса

Для определения главных факторов в качестве исходной используется вышеописанная корреляционная матрица (табл. 3). Выявлено три главных фактора (имеющих собственное значение ≥ 1). Эти факторы объясняют 81% общей дисперсии, что позволяет хорошо описывать структуру исходных переменных (табл. 4). Информативность переменных зависит от последовательности, в которой они вносят вклад в главные факторы

(номера в скобках). В табл. 4 приводятся данные после «варимакс» вращения.

Факторные модели массы органов контрольных и подвергнутых хроническому эмоциональному стрессу половозрелых крыс-самцов различны. Из этого следует, что у интактных животных и в условиях хронического эмоционального стресса ведущими являются различные совокупности показателей. У стрессированных крыс информативность изучаемых совокупностей параметров перераспределяется. Изменяется система иерархии главных факторов, отражающих включение механизмов адаптации для восстановления гомеостаза.

Факторная модель эндокринных взаимодействий в условиях эмоционального стресса образуется тремя главными факторами, которые предлагается интерпретировать

Табл. 4. Факторная характеристика измененных под влиянием хронического эмоционального стресса показателей массы элементов тимико-лимфатического аппарата и некоторых эндокринных желез половозрелых белых крыс-самцов (после «варимакс» вращения).

| Переменная | Факторы | | | КМК |
|---|----------|-----------|----------|------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Тимус | -0,04 | -0,04 | 0,81 (1) | 0,24 |
| Селезенка | -0,08 | -0,08 | 0,79 (2) | 0,24 |
| Надпочечник (правый) | 0,96 (1) | -0,08 | 0,05 | 0,72 |
| Надпочечник (левый) | 0,94 (2) | -0,01 | -0,20 | 0,73 |
| Семенник | -0,09 | -0,83 (2) | 0,41 (3) | 0,54 |
| Масса тела, г | -0,15 | 0,93 (1) | 0,13 | 0,46 |
| Накопленная дисперсия ($\Sigma = 0,82$) | 0,34 | 0,30 | 0,18 | |

Примечание: *) нагрузки для факторов – коэффициенты корреляции переменных с выделенными факторами; **) цифрами в скобках обозначен порядок, в котором переменные вносят наибольший вклад в выделенный фактор; цифры в кружке стоят только возле переменных, удовлетворяющих правилу отбора (выбраны переменные, имеющие коэффициенты корреляции с главными Факторами по абсолютной величине $\geq 0,4$ по Afifi A. A., Aezen S. P., [26]); КМК – квадрат множественной корреляции каждой переменной с остальными.

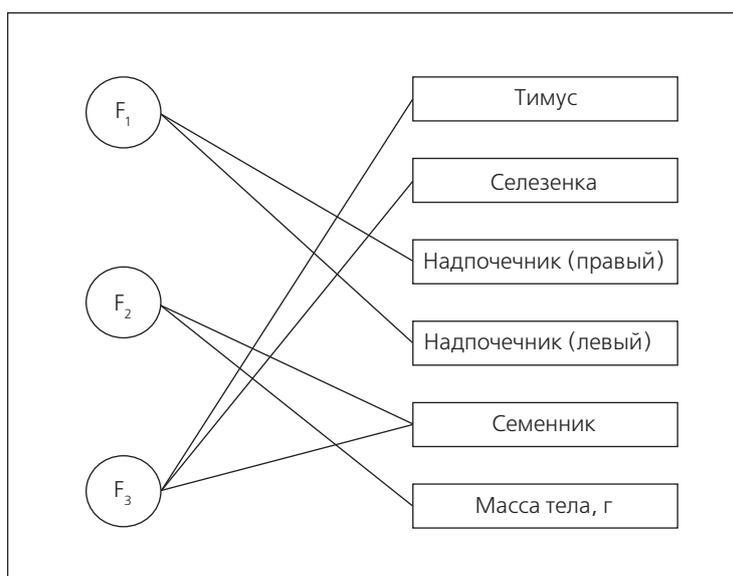


Рис. 1. Структура гипотезы факторного отображения измененных под влиянием хронического эмоционального стресса показателей массы некоторых эндокринных желез и элементов тимико-лимфатического аппарата половозрелых белых крыс-самцов.

следующим образом: F_1 — как фактор, отражающий состояние многозвенной «гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» («адрено-кортикальной оси») стресса; F_2 — как фактор, отражающий результирующий эффект гормональной перестройки метаболизма (главным образом, метаболический эффект гормонов коры надпочечников); F_3 — как фактор, отражающий состояние иммунной системы.

Обоснуем предлагаемую физиологическую интерпретацию выделенных факторов.

Первый фактор (F_1) предлагаем интерпретировать как фактор, отражающий состояние многозвенной «гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» («адрено-кортикальной оси») стресса. Наибольший по значению вклад в F_1 вносит масса надпочечников — правого и левого ($r = 0,96$ и $r = 0,94$ соответственно). Как известно, масса надпочечников, их гистологическое строение и функции коркового слоя полностью определяются адрено-кортикотропным гормоном (АКТГ) [32, 55]. Увеличение массы надпочечников, таким образом, косвенно свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарной системы и усиленном выделении АКТГ. При этом кратковременное повышение секреции оказывает только стероидогенный эффект. При более длительном хроническом повышении уровня АКТГ проявляется стимуляция всех обменных процессов надпочечника и обеднение коркового вещества аскорбиновой кислотой [24]. АКТГ комплексируется с рецепторами, расположенными на поверхности клеточной мембраны, при обязательном наличии Ca^{2+} , и тем самым активирует аденилциклазу, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) с последующим запуском всех этапов стероидогенеза [24]. Постоянный уровень кальция при этом поддерживается кальцитонином [37].

Повреждение области срединного возвышения, серого бура и мамиллярных тел тормозит выделение АКТГ под влиянием стресса [33, 53, 70]. При этом не происходит снижения уровня аскорбиновой кислоты в коре надпочечников.

Значительно расширились представления о механизмах, вызывающих активацию гипофизарно-адренокортикальной системы [19, 20]. Стрессорный выброс АКТГ обеспечивается несколькими механизмами, но, главным образом, — кортиколиберином [67, 72–77]. При стрессе, таким образом, в плазме крови одновременно увеличивается содержание кортиколиберина [84], АКТГ и кортикостероидов. Важно подчеркнуть, что кортиколиберин, кроме секреции АКТГ, активирует симпатическую нервную систему и оказывает влияние на выражение эмоциональных реакций [34, 35].

Другой механизм, усиливающий секрецию АКТГ — это эффект катехоламинов. При этом гормоны коркового и мозгового слоя надпочечников взаимодействуют таким образом, что КА усиливают секрецию АКТГ, а глюкокортикоиды стимулируют синтез НА и его превращение в адреналин [28]. В то же время масса надпочечников коррелирует с содержанием адреналина и кортикостерона в плазме крови [56] и связана также с активацией симпато-адреналовых механизмов [81, 82].

Наконец, кроме кортиколиберина секрецию АКТГ потенцирует окситоцин и вазопрессин [79, 80].

Эти три пептида выбрасываются нейронами паравентрикулярного ядра, являющегося эффекторным центром, определяющим параметры реакции гипофизарно-адренокортикальной системы на стрессорные воздействия [19, 20, 61]. Таким образом, активация «гипофизарно-адренокортикальной оси» стресса является результатом многих составляющих.

В наших опытах масса надпочечников увеличивается, по-видимому, за счет гиперплазии. Такое предположение можно сделать на основании специальных исследований [24], в которых показано, что после 24–48 часов хронического стресса гипертрофия сменяется повышением синтеза ДНК, количества РНК, увеличением числа и изменением ультраструктуры

клеток, продолжает возрастать белок, увеличивается активность ферментов, обуславливающих стероидогенез.

Из вышеизложенного следует, что первый фактор позволяет косвенно судить не только о повышении функции надпочечников, но и о степени активности всей многозвенной системы: гипоталамус–гипофиз–надпочечники, включающей петли обратной связи. Тогда F_1 можно назвать фактором, отражающим состояние «адрено-кортикальной оси» стресса.

Второй фактор F_2 интерпретируется как отражающий эффект гормональной перестройки метаболизма (в основном, метаболический эффект гормонов коры надпочечников). Наибольший вклад в этот фактор вносит переменная, характеризующая массу тела ($r = 0,93$).

Катаболический эффект кортикостероидов и некоторых других гормонов направлен в значительной степени на ткани, от которых, в основном, зависит масса тела: мышечную, соединительную, жировую, костную (продукты катаболизма идут на глюконеогенез). В большинстве тканей происходит уменьшение поглощения глюкозы за счет снижения проницаемости клеточных мембран кожи, жировой, лимфатической и соединительной тканей. Напротив, проницаемость мембран клеток печени увеличивается, что способствует глюконеогенезу. Усиливаются липолитические процессы, сопровождающиеся увеличением свободных жирных кислот, используемых в качестве источников энергии вместо глюкозы [29].

Вторая переменная — масса семенников — вносит в F_2 также значительный вклад, но с противоположным знаком ($r = -0,83$). Кортикостероиды и, в меньшей степени, гормоны щитовидной железы, оказывают противоположный — анаболический эффект на половые железы, что приводит к увеличению их массы. Кроме того, половые гормоны синергично действуют с кортикостероидами в отношении катаболического эффекта на лимфатическую ткань [15], усиливают действие гормонов щитовидной железы, что также способствует уменьшению массы тела. Таким образом, можно считать, что F_2 отражает результирующий эффект перестройки метаболизма под влиянием эмоционального стресса.

F_3 — фактор интерпретируется как, отражающий состояние иммунной системы организма. Основные переменные, образующие этот фактор, тесно связаны с иммунной системой — это масса тимуса и селезенки. Как известно, тимус является первичным и центральным органом иммунитета [23]. Вклад этой переменной в F_3 наибольший ($r = 0,81$). Второй по информативности переменной является масса селезенки ($r = 0,77$). В настоящее время определенно установлена возможность эндокринной регуляции иммунитета и одновременное участие тимуса в формировании нейроэндокринной системы [30, 69]. В то же время признанным критерием влияния гормонов на иммунную систему является их эффект на структуру и функцию лимфоидной ткани [94, 95], пролиферация которой под действием гормонов усиливается или угнетается [23]. В условиях модели «стресс ожидания» происходит, по-видимому, гиперплазия лимфоидной ткани — масса тимуса и селезенки уменьшается (табл. 1).

Уменьшение массы тимуса и селезенки может быть вызвано несколькими причинами.

Наиболее сильно ослабляют пролиферацию и функцию лимфоидной ткани кортикостероиды, вырабатываемые надпочечниками. Они оказывают выраженный катаболический и антианаболический эффект на лимфоидную ткань, ингибируют поглощение ею глюкозы и аминокислот [24]. Глюкокортикоиды вызывают инволюцию лимфоидной ткани, проявляющуюся в снижении массы белка, угнетении митотического деления и синтеза ДНК [24]. Катаболическое действие кортикостероидов наиболее часто приводит к гибели клеток или угнетает их рост. Лимфатические клетки селезенки также тормозятся кортикостероидами [66]. В то же время известно,

что характерным для эмоционального стресса является увеличение кортикостерона в плазме крови [11, 23, 91], концентрация которого градуально нарастает при усилении стрессорной нагрузки [47, 48]. Повышение уровня глюкокортикоидов оказывает не только катаболический эффект, но и значительно изменяет миграцию лимфоидных клеток из тимуса. Следует отметить, что кортикоиды, кроме ограничения функции тимуса, в некоторой степени стимулируют осуществление гуморальных иммунных реакций [23].

Как следует из вышеизложенного, третий фактор отражает результирующий эффект взаимодействия нескольких гормональных механизмов в условиях эмоционального стресса на состояние иммунной системы организма. Этот фактор позволяет судить в большей степени о состоянии клеточного иммунитета, а не о способности к кооперативному иммунному ответу.

Уменьшение массы тимуса и селезенки может быть вызвано также катаболическим эффектом андрогенов тестикулярного и надпочечникового происхождения. Единственной тканью, на которую андрогены оказывают подобный эффект, во многом аналогичный эффекту глюкокортикоидов, является тимус [15]. Если кастрация тормозит инволюцию тимуса, то введение андрогенов вызывает уменьшение массы этой железы, атрофию долей и исчезновение в них тимоцитов, оказывает антианаболический эффект [57]. Однако наряду с тимолитическим эффектом, тестостерон не влияет на массу периферических лимфоидных органов [27], по другим данным — значительно уменьшает число антителообразующих клеток в селезенке [22]. Важно отметить, что эффект тестостерона у крыс зависит от уровня кортикостероидов и имипотенцируется [44, 86–88].

Еще один механизм, который может быть причиной изменения массы тимуса и селезенки, — это снижение под влиянием эмоционального стресса секреции соматотропного гормона [71, 74], стимулирующее действие которого направлено на тимус и вызывает гиперплазию и пролиферацию лимфоидной ткани [90]. Эти данные неоднозначны — Н. Selye [81, 82] показал, что при эмоциональном стрессе у человека наоборот усиливается выделение гормона роста.

Угнетение пролиферации тимических лимфоцитов и атрофию тимуса вызывает также снижение концентрации паратиреоидного гормона [85]. Такой же эффект оказывает и уменьшение концентрации пролактина, который играет ведущую роль в регуляции тимусом эндокринной и иммунной систем [69]. Хотя в условиях эмоционального стресса

продукция пролактина, как правило, увеличивается [54]. Напротив, тироксин оказывает пролиферативное действие на лимфоидную ткань [39].

Подавление иммунной системы при эмоциональном стрессе связывается также с активацией симпатoadренальной системы и оценивается по инволюции тимуса [12, 13, 45]. Кроме того, активация САС наряду с увеличением выброса норадреналина и адреналина усиливает выделение тестостерона [49, 50].

Таким образом, третий фактор (F_3) отражает результат интеграционных взаимодействий иммунной и эндокринной систем, позволяет оценить степень угнетения иммунной системы под влиянием эмоционального стресса.

Исходя из предлагаемой интерпретации выделенных факторов, большие значения F_1 указывают на более выраженную активацию «гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» стресса. Меньшие значения F_2 свидетельствуют о более сильном суммарном метаболическом эффекте эмоционального стресса. Меньшие значения F_3 отражают более выраженное угнетение иммунной системы.

Для количественной оценки состояния «нейроэндокринных осей» и иммунной системы в условиях экспериментального эмоционального стресса на основе разработанной факторной модели, необходимо определение индивидуальных параметров выделенных факторов: F_1 , F_2 , F_3 . Полученные значения условно подразделяются на три области: минимальных, средних и максимальных величин.

В результате рассмотрения индивидуальных значений факторов каждого животного (для их вычисления используется таблица факторных вкладов (табл. 5) и по анализу гистограмм их распределений определяется нахождение каждого индивида в той или иной области факторного пространства.

Такой подход показал свою эффективность при исследовании влияния «раннего опыта» (различные условия развития в онтогенезе у крыс) на устойчивость к эмоциональному стрессу и позволил выявить тонкие различия у исследованных групп. Эти результаты являются предметом отдельной публикации.

Обсуждение

Важным элементом висцерального компонента устойчивости является состояние «нейроэндокринных осей» стресса, находящихся в тесном взаимодействии с иммунной системой.

Табл. 5. Коэффициенты факторных вкладов измененных под влиянием хронического эмоционального стресса показателей массы элементов тимико-лимфатического аппарата и некоторых эндокринных желез половозрелых крыс-самцов*.

| Переменная | Факторы | | |
|----------------------|----------|----------|----------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Тимус | 0,07431 | 0,10060 | 0,57365 |
| Селезенка | 0,04937 | 0,06283 | 0,54816 |
| Надпочечник (правый) | 0,54575 | 0,02908 | 0,14366 |
| Надпочечник (левый) | 0,50837 | 0,03525 | -0,02799 |
| Семенник | -0,06067 | -0,50524 | 0,15715 |
| Масса тела | 0,00164 | 0,64085 | 0,22229 |

Примечание: *) коэффициенты вычисляются для стандартизованных переменных, имеющих нулевые средние значения и единичную дисперсию.

В настоящее время для оценки выраженности эмоционального стресса [10, 18, 25, 46] и выявления возникающего при этом иммунодефицитного состояния [13, 45, 68] используется измерение массы надпочечников, тимуса и др. Однако, как известно, при эмоциональном стрессе активируется одновременно несколько нейроэндокринных осей. Суммарный эффект их взаимодействия у разных индивидов различен и приводит к изменению массы исследуемых органов. При этом возможно значительное многообразие их сочетаний, по которым при традиционном подходе к анализу трудно оценить состояние отдельных механизмов, обуславливающих устойчивость рассматриваемого уровня. По этой же причине затруднено сопоставление устойчивости различных индивидов по измеряемым показателям.

Предлагаемый метод позволяет выявить и количественно измерить скрытые за переменными явления, не поддающиеся непосредственному измерению. Рассматриваемый уровень устойчивости может быть оценен по состоянию трех элементов его образующих и их индивидуальным сочетаниям. Такой подход позволяет количественно оценить состояние многозвенной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, результирующий эффект гормональной перестройки метаболизма, результат интеграционных взаимодействий эндокринной и иммунной систем, степень угнетения иммунной системы. Это дает возможность по индивидуальным значениям факторов ранжировать подопытных животных и сопоставлять эти данные с показателями, характеризующими другие компоненты (уровни), устойчивости и состояние нейродинамики.

Каждый из выделенных факторов отражает результат взаимодействия совокупности относительно независимых механизмов, активация которых может быть вызвана различными причинами. Как показывают нейрофизиологические исследования, в запуске и регуляции «нейроэндокринных осей» стресса ключевая роль принадлежит структурам лимбической системы [42, 59] и гипоталамическим ядрам – вентро-медиальному и паравентрикулярному [20, 79].

Заключение

Разработана модель гуморального звена адаптационных реакций (эндокринных взаимодействий) при эмоциональном стрессе. Эта модель отражает сложный комплекс гормональных влияний, обуславливающих индукцию ферментных и структурных белков, несущую адаптационную функцию. Модель показывает перераспределение энергии и субстратов из систем менее важных при эмоциональном стрессе, например, связанных с защитой от инфекционных агентов или заживлением ран.

Факторная модель и предлагаемая интерпретация выделяемых факторов позволяет определить звенья эндокринной системы, на которые в большей степени оказывает влияние эмоциональный стресс и дифференцированно выделить факторы среды, оказывающие избирательное влияние на эти звенья. Если взаимодействие нейроэндокринных осей и иммунной системы в условиях эмоционального стресса рассматривать как один из уровней висцерального компонента устойчивости, то предлагаемый подход позволяет количественно оценить этот уровень и объективно ранжировать животных в зависимости от его состояния.

Исследования проводились с соблюдением национальных норм биоэтики и положений Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г.). Автор статьи О. Ю. Майоров подтверждает, что у него нет конфликта интересов.

Литература

1. Авакян О. М. Симпато-адреналовая система. Методы исследования высвобождения, рецепции и захвата катехоламинов. Л., Наука, 1977, 184 с.
2. Амирагова М. Г., Свирская Р. И. Механизмы участия амигдаларного комплекса в регуляции секреции щитовидной железы при эмоциональном стрессе. *Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова*, 1977, т. 63, № 7, сс. 949–956.
3. Ведяев Ф. П., Величко Н. И., Майоров О. Ю., Чернобай Л. В. Эмоциональные стрессы и их роль в церебро-висцеральных нарушениях. *Физиол. журнал*, 1982, № 6, сс. 71–72.
4. Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. *Здоров'я*, Киев, 1983, 136 с.
5. Ведяев Ф. П., Майоров О. Ю. Септальная область. *Большая медицинская энциклопедия*, Из-во «Советская энциклопедия», 1983, т. 23, сс. 132–134.
6. Ведяев Ф. П., Майоров О. Ю. (Vedjiaev F. P., Mayorov O. Yu.) Neurophysiologic mechanisms of the emotional stress forming in the modeled «anticipation stress». *The Second World Congress of Neuroscience (IBRO)*. Budapest, 16–21 August, 1987. Abstracts. Suppl: S1-900, S501, 503P.
7. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., Медицина, 1978, 294 с.
8. Закс Л. Б. Статистическое оценивание. М., Статистика, 1976, 598 с.
9. Кемилева З. Вилочковая железа. М., Медицина, 1984, 256 с.
10. Ковальзон В. М., Цыбульский З. Л. Лишение парадоксального сна, стресс и эмоциональность у крыс. *Ж. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, 1985, т. 35, № 1, сс. 117–124.
11. Кондрух Т. В., Еремина С. А., Бойченко А. Е., Рогачева Е. А. Особенности реакции коры надпочечников на стресс у интактных и гипофизэктомированных собак. *Ж. Патол. физиол. и эксперим. терапия*, 1979, № 6, сс. 17–20.
12. Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормональные компоненты стресса и защитные функции организма. *Эмоции и поведение: системный подход*. М., 1984, с. 155.
13. Крыжановский Г. Н. Стресс и иммунитет. *Вестник АМН СССР*, 1985, № 8, сс. 3–18.
14. Орбели Л. А. Избранные Труды. 1962, т. 2, М., Л., сс. 67–234.
15. Покровский Б. В. Половые гормоны. В кн: *Биохимия гормонов и гормональной регуляции: Стероидные гормоны*. Под ред. Н. А. Юдаева, М., Наука, 1976, сс. 246–299.
16. Робу А. И. Стресс и гипоталамические гормоны. *Штиинца*, Кишинев, 1989, 210 с.
17. Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса. М., Медицина, 1981, 232 с.
18. Судаков К. В., Умрюхин П. Е. Системные основы эмоционального стресса. М., *ГЕОТАР-МЕДИА*, 2010, 112 с.
19. Филаретов А. А., Филаретова Л. П., Богданов А. И. Электрическая активность паравентрикулярного ядра гипоталамуса при возбуждении и торможении гипофизарно-адренортикаральной системы. *Доклады АН СССР*, 1985, т. 281, сс. 330–332.
20. Филаретов А. А. Адаптация как функция гипофизарно-адренортикаральной системы. СПб., Наука, 1994, 130 с.
21. Хайдарлиу С. Х. Функциональная биохимия адаптации. *Штиинца*, Кишинев, 1984, 272 с.
22. Цырлова И. Г. Влияние стероидных гормонов на отдельные этапы иммуногенеза. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Новосибирск, 1977, 23 с.
23. Чеботарев В. Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. *Здоров'я*, Киев, 1979, 160 с.
24. Юдаев Н. А., Афиногенова С. А., Крехсва И. А. Кортикостероиды. В кн: *Биохимия гормонов и гормональной регуляции. Стероидные гормоны*. Под ред. Н. А. Юдаева. М., Наука, 1978, сс. 171–227.
25. Юматов Е. А. Центральные нейрохимические механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу. *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. М., 1986, 45 с.
26. Afifi A. A., Aezzen S. P. (Афифи А., Эйзен С.) Статистический анализ. М., Мир, 1982, 486 с.
27. Askanesy J. Alteration in corticoid-receptor subpopulations in respose to stress in the rat. *Biochem. Med.*, 1977, vol. 17, pp. 193–201.

28. Axelrod J., Reissman T. Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science*, 1984, vol. 224, pp. 452–459.
29. Baxter J. D., Forsham P. H. Tissue effects of glucocorticoids. *Am. J. Med.*, 1972, vol. 53, pp. 573–589.
30. Besedovsky H., Sorkin E. Network of immunoneuroendocrine interactions. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 1977, vol. 27, pp. 1–12.
31. Bhogal B. Recent advances in adrenergic mechanisms. *Springfield*, 1971, 133 p.
32. Briggs F., Munson P. Studies on the mechanism of stimulation of ACTH secretion with the aid of morphine as a blocking agent. *Endocrinology*, 1955, vol. 57, pp. 205–219.
33. Brody M. J., Faber J. E., Mangiapane M. L. and Porter J. P. Central neural and humoral regulation of arterial pressure in hypertension. In: *Hypertension: Physiological Basis and Treatment*, ed. H. N. Ong and J. C. Lewis. Academic Press, Orlando, 1984, pp. 1–48.
34. Brown M., Fisher L. Corticotropin-releasing factor: effects on autonomic nervous system and visceral system. *Fed. Proc.*, 1985, vol. 44, pp. 243–248.
35. Brown M., Fisher L., Spiess J. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology*, 1982, vol. 111, pp. 928–931.
36. Cannon W. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. *C. T. Branford*, Boston, 1953, 261 p.
37. Coop D. H. Endocrine regulation of calcium metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, vol. 32, pp. 61–86.
38. Coote J. H., Macleod V. H. The influence of bulbospinal monoaminergic pathways on sympathetic nerve activity. *J. Physiol.*, London, 1974, vol. 241, no. 2, pp. 453–475.
39. Cremaschi G. A., Gorelik G., Klecha A. J., Lysionek A. E., Genaro A. M. Chronic stress influences the immune system through the thyroid axis. *Elsevier Science Inc. Life Sciences*, 2000, vol. 67, pp. 3171–3179.
40. Engelmann M., Landgraf R., Wotjak C. The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 2004, vol. 25, pp. 132–149.
41. Everly G. S. and Lating J. M. A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. *Springer Science*, New York, 2013, 488 p.
42. Feldman S., Conforti N., Weidenfeld J. Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. *Neurosci Biobehav Rev.*, 1995, vol. 19, pp. 235–240.
43. Fink G. Ed., Stress Science: Neuroendocrinology. *Academic Press*, San Diego, 2010, 829 p.
44. Grizard G., Boucher D., Thieblot L. Interrelationship between adrenal cortex and genital apparatus of the male rat. *C R Seances Soc Biol Fil.*, 1975, vol. 169, no. 6, pp. 1482–1490.
45. Hara Ch., Manabe K., Ogawa N. Influence of activity stress on thymus, spleen and adrenal weights of rats: possibility for and immunodeficiency model. *J. Physiol. and Behav.*, 1981, vol. 27, no. 2, pp. 243–248.
46. Harrington G., Hellwig L. Strain differences in organ weights of behaviorally defined rats. *Bull. Psychosom. Soc.*, 1979, vol. 13, no. 3, pp. 167–169.
47. Hennessy M., Heybach J., Vernicos J. Plasma corticosterone concentration sensitively reflect levels of stimulus intensity in the rat. *J. Physiol. and Behav.*, 1979, vol. 22, no. 5, pp. 821–825.
48. Hennessy M., Levine S. Sensitive pituitary-adrenal responsiveness to varying intensities of psychological stimulation. *J. Physiol. and Behav.*, 1978, vol. 21, no. 3, pp. 259–297.
49. Henry J. Mechanisms of psychosomatic disease in animals. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1976, no. 20, pp. 115–145.
50. Henry J., Stephens P. Stress, Health and the Social Environment. *A Sociobiological Approach to Medicine*. N. Y., Springer-Verlag, 1977, 282 p.
51. Herman J. P., Figueiredo H., Mueller N. K., et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 2003, vol. 24, pp. 151–180.
52. Herman J. P., Ostrander M. M., Mueller N. K., Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 29, pp. 1201–1213.
53. Hume D. (Хьюм Д.) Локализация гипоталамического контроля над различными эндокринными функциями. *Ретикулярная формация мозга*. М., 1962, сс. 211–215.
54. Khorram O., Bedran de Castro J. C. and McCann S. M. Stress-induced secretion of α -MSH, and its physiological role in modulating the secretion of prolactin (PRL) and luteinizing hormone (LH) in the female rat. *Endocrinology*, 1985, vol. 117, pp. 2483–2489.
55. Koob G. F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol. Psychiatry*, 1999, vol. 46, pp. 1167–1180.
56. Kubik V., Benesova O., Stoilov S. Differences in liver glycogen and blood glucose values in rats selected for high and low activity and defecation rates. *Activ. nerv. super.*, 1979, vol. 21, no. 1, pp. 44–46.
57. Kulpmann W. R., Mosebach K.-O. Influence of testosterone on the incorporation of L-histidine-14C into the proteins of some sexual and other organs of starving immature rats. *Europ. J. Endocrinology*, 1965, vol. 49, Suppl. no. 3, p. S128.
58. Kvetnansky R., Mitro A., Palkovits M. Catecholamines in individual hypothalamus nuclei in stressed rats. *Catecholamines and Stress*. Ed. E. Usdin, R. Kvetnansky, J. Kopin, 1976, pp. 39–50.
59. Lazarus R. S. Stress and Emotion: A New Synthesis. *Free Association Books*, London, 1999, 342 p.
60. Lewis G. P. Physiological mechanisms controlling secretory activity of adrenal medulla. *Handbook of Physiology*, sect 7. *Endocrinology*. Eds. H. Blaschko, G. Sayers, A. Smith., Washington, Amer. Physiol. Soc., 1975, vol. 6, pp. 309–349.
61. Makara G., Stark E., Kartesz M. Effects of paraventricular-lesion on stimulated ACTH release and CRF in stalk median eminence of the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1981, vol. 240, pp. E441–E446.
62. Mason G. A. and Hernandez D. E. The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Stress Gastric Ulcers. *Annals N. Y. Acad. Sci.*, 1990, vol. 597, *Neurobiology of Stress Ulcers*, pp. 239–247.
63. Mason J. B. Organisation of psychoendocrine mechanisms: A review and reconsideration of research. *Handbook of psychophysiology*. Eds. N. Greenfield, R. Sternbach. N. Y., Holt, 1972, pp. 211–232.
64. McCorry L. K. Physiology of the autonomic nervous system. *American J. Pharmaceut. Education*, 2007, vol. 71, no. 4, pp. 1–78.
65. Mitsuru Kikuchi, Ryutarou Komuro, Hiroshi Oka, Tomokazu Kidani, Akira Hanaoka, Yoshifumi Koshino. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 29, pp. 77–81.
66. Munck A., Foley R. Activation of steroid hormone receptor complexes in intact target cells in physiological condition. *Nature*, 1979, vol. 278, pp. 752–761.
67. Nakane T., Audhya T., Kanie N. Evidence for a role of endogenous corticotropin-releasing factor in cold, ether, immobilization, and traumatic stress. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1985, vol. 82, pp. 1247–1251.
68. Oehme P., Hecht K., Piesche L. Relation of substance P to stress and catecholamine metabolism. *Substance P in the nervous system*. London, Pitman, 1982, pp. 296–306.
69. Pierpaolis W., Kopp H., Muller J. Interdependence between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny. *Cell Immunol.*, 1977, vol. 29, pp. 16–27.
70. Porter R. Hypothalamic involvement in the pituitary adrenocortical response to stress stimuli., 1953, vol. 172, pp. 515–519.
71. Reichlin S. Regulation of somatotrophic hormone secretion. *Handbook of physiology, Sect. 7. Endocrinology. Part 2*. Eds. E. Knobil, W. Sawyer. Washington, Amer. Physiol. Soc., 1974, vol. 4, pp. 219–236.
72. Rivier C., Brownstein K., Spiess J. In vivo corticotropin-releasing factor induced secretion of adrenocorticotropine, beta-endorphin, and corticosterone. *Endocrinol.*, 1982, vol. 110, pp. 387–395.
73. Rivier C., Rivier J., Yale W. Inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science*, 1982, vol. 218, pp. 377–379.
74. Rivier C., Vale W. Involvement of corticotropin-releasing factor and somatostatins in stress-induced inhibition of growth

- hormone secretion in the rat. *Endocrinol.*, 1985, vol. 117, pp. 2478–2482.
75. Rivier C. L., Grigoriadis D. E., Rivier J. E. Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. *Endocrinol.*, 2003, vol. 144, pp. 2396–2403.
 76. Rivier J., Rivier C., Vale W. Synthetic competitive antagonists of corticotropin-releasing factor: effect on ACTH secretion in the rat. *Science*, 1984, vol. 224, pp. 889–891.
 77. Rivier J. E., et al. Constrained corticotropin-releasing factor antagonists (astressin analogues) with long duration of action in the rat. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, pp. 3175–3182.
 78. Roldan E., Alvarez-Pelaer P., de Molina F. Electrographic study of the amygdaloidal defense response. *Physiol. Behav.*, 1974, no. 13, pp. 779–787.
 79. Sawchenko P. E., Li H. Y., Ericsson A. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. *Prog. Brain Res.*, 2000, vol. 122, pp. 61–78.
 80. Sawchenko P. E., Swanson L. Localization and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain. *Fed. Proc.*, 1985, vol. 44, pp. 221–227.
 81. Selye H. Preface. In.: *Selye's Guide to stress Research*, 1980, vol. 1, pp. 5–13.
 82. Selye H. The story of the adaptation syndrome. Montreal, 1952, 225 p.
 83. Smith S. M., Vale W. W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2006, vol 8, no. 4 . pp. 383–395.
 84. Suda T., Tomory N., Yajima F. Immunoreactive corticotropin releasing factor in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 1985, vol. 76, pp. 2026–2029.
 85. Swierenga S. H., Mac Manus S.P., Braceland B. M., Gondale T. Regulation of the primary immune response in vivo by parathyroid hormone. *J. Immunol.*, 1976, vol. 117, no. 5, pp. 1608–1611.
 86. Taché Y. Corticotrophin-releasing factor 1 activation in the central amygdale and visceral hyperalgesia. *J. Neurogastroenterol. & Motility*, 2015, vol. 27, no. 1, pp. 1–6.
 87. Taché Y. Hans Selye and the stress response: from «the first mediator» to the identification of the hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Idegyogy Sz.*, 2014, vol. 67, no. 3–4, pp. 95–98.
 88. Taché Y., Ducharme J. R., Charpenet G., Haour F., Saez J., and Collu R. Effect of chronic intermittent immobilization stress on hypophyso-gonadal function of rats. *Acta Endocrinol.*, 1980, vol. 93, pp. 168–174.
 89. Talwar G. P., ed., Regulation of Growth and Differentiated Function in Eukaryotic Cells. N. Y., *Raven Press*, 1975, 561 p.
 90. Talwar G. P., Pondian M. R., Kumar S. N. S., Saxena R. K., Krishnaraj R., Gupta S. L: Mechanism of action of pituitary growth hormone. *Rec. Prog. Hormone Res.*, vol. 31, p. 141, 1975.
 91. Tsukiyama H., Otsuka K., Kyuno S. Influence of immobilization stress on blood pressure, plasma renin activity, biosynthesis of adrenocorticoid. *Jap. Circ. J.*, 1973. vol. 37, no. 10, pp. 1265–1269.
 92. Überla K. (Иберла К.) Факторный анализ. М., *Статистика*, 1980, 398 с.
 93. Usdin E., Kvetnansky R., Kopin I., eds. Catecholamines and stress. Oxford, *Pergamon Press*, 1976.
 94. White F., Goldstein A. The endocrine role of the thymus and its hormone, tyrosine in the regulation of the growth and maturation of host immunological competence. *Adv. Metab. Disorders*, 1975, no. 8, pp. 359–374.
 95. White F., Kent J. Immunosuppression by sex steroid hormones. *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, vol. 27, no. 3, pp. 407–415.
 96. Yuwiler A. Stress, anxiety and endocrine function. In R. Grenell & S. Gabay (Eds.), *Biological foundations of psychiatry*. N. Y., *Raven Press*, 1976, pp. 889–943.

Кількісна оцінка стану «нейроендокринних вісей» і імунної системи в умовах експериментального емоційного стресу: факторна модель

©О. Ю. Майоров

Інститут медичної інформатики і Телемедицини, Харків
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України, Харків

Резюме

Введення. Важливим елементом вісцерального компонента стійкості до емоційного стресу є стан «нейроендокринних вісей» стресу, що знаходяться в тісній взаємодії з імунною системою. Взаємодія трьох основних «нейроендокринних вісей» стресу відіграє важливу роль при розгортанні загального адаптаційного синдрому. Класичним проявом стресу є зміна маси деяких ендокринних залоз та елементів тимико-лімфатичного апарату.

Мета роботи. Створення моделі для об'єктивної оцінки стану «нейроендокринних вісей» та імунної системи в умовах експериментального емоційного стресу.

Об'єкт і методи. У дослідженні використовувалися 94 статевозрілі безпородні білі щури-самці. На протязі 5-ти днів проводилося реалістичне моделювання експериментального емоційного стресу (модифікована модель «стрес очікування»).

Результати. Розроблено модель ендокринних взаємодій в умовах емоційного стресу і проведена розгорнута фізіологічна інтерпретація виділених головних факторів: F_1 — як фактор, що відображає стан багатоланкової «гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі « стресу («адрено-кортикальної вісі»); F_2 — як фактор, що відображає результируючий ефект гормональної перебудови метаболізму (метаболічний ефект гормонів кори надниркових залоз); F_3 — як фактор, що відображає стан імунної системи. Розроблена модель дозволяє виявити і кількісно виміряти приховані за змінними явища, непідвладні безпосередньому вимірюванню. Пропонований підхід надає можливість кількісно оцінити нейроендокринний рівень вісцерального компонента стійкості до емоційного стресу і об'єктивно ранжувати тварин залежно від його стану.

Ключові слова: емоційний стрес; стійкість до стресів; «нейроендокринні вісі стресу»; імунна система; моделювання експериментального стресу; факторний аналіз.

Quantitative assessment of the «neuroendocrine axes» and immune system in the setting of the experimental emotional stress: factor model

©O. Yu. Mayorov

Institute for Medical Informatics and Telemedicine LTD, Kharkiv, Ukraine
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine
Institute of Children and Adolescents Health protection NAMS of Ukraine, Kharkiv
e-mail: institute-medinform@ukr.net

Abstract

Introduction. The state of the «neuroendocrine stress axes», which are closely coordinated with the immune system, constitutes an essential element of the visceral component of resistance to stress. Interaction of three main «neuroendocrine stress axes» plays an important role in the general adaptation syndrome. Classical stress manifestation is a weight change of certain endocrine glands and components of the thymus and lymphatic system.

The purpose of the work is to create a model that can assess the state of the «neuroendocrine axes» and immune system in the setting of experimental emotional stress.

Objects and Methodology. Ninety four (94) outbred adult white male rats were involved into the study. During 5 days, the realistic modeling of the experimental emotional stress (modified model of «anticipation stress») was carried out.

Results. The model of endocrine interactions in the setting of emotional stress has been developed. Comprehensive physiological interpretation of the following main factors has been done. F_1 reflects the state of the multi-level «hypothalamic–pituitary–adrenal axis» («adrenocortical axis») under stress; F_2 is a factor which reflects the resulting effect of the hormonal metabolic reorganization (metabolic effect of the adrenal cortex); F_3 reflects the state of the immune system. The developed model allows revealing and quantitatively estimating the neuroendocrine level of the visceral component of resistance to emotional stress; and classifying animals depending on this level in objective manner.

Key words: Emotional stress; Resistance to stress; «Neuroendocrine stress axes»; Immune system; Modeling of experimental stress; Factor analysis.

©2015 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2015 Ukrainian Association of Computer Medicine. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.telemed.* Volume 11, Issue 12, 2015, Pages 31–42

<http://uacm.kharkov.ua/eng/index.shtml?e-klininfo-ujournal.htm>

References (96)

References

- Avakian O. M. *Sympatho-adrenolovaya sistema. Metody issledovaniya vysvobozhdeniya, retseptsii i zahvata kateholaminov* [Sympatho-adrenal system. Research methods of release, reception and capture of catecholamines]. Leningrad, Nauka Publ., 1977, 184 p. (In Russ.).
- Amiragova M. G., Svirskaya R. I. Mechanisms for participation of amygdaloid complex in regulating the secretion of the thyroid gland under emotional stress. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova* [Physiol. J. of the USSR named after I. M. Sechenov], 1977, vol. 63, no. 7, pp. 949–956. (In Russ.).
- Vedyaev F. P., Velichko N. I., Mayorov O. Yu., Chernobay L. V. Emotional stress and its role in cerebro visceral disorders. *Fiziologicheskij zhurnal* [Physiol. Journal], 1982, no 6, pp. 71–72. (In Russ.).
- Vedyaev F. P., Vorobeva T. M. *Modeli i mehanizmy emotsionalnyh stressov* [Models and mechanisms of the emotional stress]. Zdorov'ya Publ., Kyiv, 1983, 136 p. (In Russ.).
- Vedyaev F. P., Mayorov O. Yu. Septal area. *Bolshaya meditsinskaya entsiklopediya* [Great Medical Encyclopedia], Moscow, Sovetskaya entsiklopediya Publ. 1983, vol. 23, pp. 132–134. (In Russ.).
- Vedjiaev F. P., Mayorov O. Yu. Neurophysiologic mechanisms of the emotional stress forming in the modeled «anticipation stress». *The Second World Congress of Neuroscience (IBRO)*. Budapest, 1987. Abstracts. Suppl: S1-900, S501, 503P.
- Gubler E. V. *Vychislitelnye metody analiza i raspoznaniya patologicheskikh protsessov* [Computational methods of analysis and detection of pathological processes]. Leningrad, Meditsina Publ., 1978, 294 p. (In Russ.).
- Zaks L. B. *Statisticheskoe otsenivanie* [Statistical estimation]. Moscow, Statistika Publ, 1976, 598 p. (In Russ.).
- Kemileva 3. *Vilochkovaya zheleza* [The thymus gland]. Moscow, Meditsina Publ., 1984, 256 p. (In Russ.).
- Kovalzon V. M., Tsybul'skiy Z. L. REM sleep deprivation, stress and emotion in rats. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti imeni I. P. Pavlova* [J. Higher Nervous Activity name I. P. Pavlov], 1985, vol. 35, no. 1, pp. 117–124. (In Russ.).
- Kondruh T.V., Eremina S.A., Boychenko A.E., Rogacheva E.A. Features of the adrenal cortex reaction to stress in intact and pituitary-ectomized dogs. *Zhurnal Patolog. fiziologiya i eksperim. terapiya* [J. Pathol. Physiol. and Experim. Therapy], 1979, no. 6, pp. 17–20. (In Russ.).
- Korneva E. A., Shhinek E. K. Hormonal components of the stress and the protective functions of the body. *Emotsii i povedenie: sistemnyy podhod* [Emotions and behavior: a systematic approach]. Moscow, 1984, p. 155. (In Russ.).
- Kryzhanovskiy G. N. Stress and immunity. *Vestnik AMN SSSR* [Bulletin Acad. Med. Sci. USSR], 1985, no 8. pp. 3–18. (In Russ.).

14. Orbeli L. A. *Izbrannyye Trudy* [Selected publications]. 1962, vol. 2, Moscow, Leningrad, pp. 67–234. (In Russ.).
15. Pokrovskiy B. V. Sex hormones. [In: *Biochemistry of hormones and hormonal regulation: Steroid hormones*. Ed. N. A. Yudaev], Moscow, Nauka Publ., 1976, pp. 246–299. (In Russ.).
16. Robu A. I. *Stress i gipotalamicheskie gormony* [Stress and hypothalamic hormones]. Chisinau, Shtiintsa Publ., 1989, 210 p. (In Russ.).
17. Sudakov K. V. *Sistemnye mehanizmy emotsionalnogo stressa* [System mechanisms of the emotional stress]. Moscow, Meditsina Publ., 1981, 232 p. (In Russ.).
18. Sudakov K. V., Umryuhin P. E. *Sistemnye osnovy emotsionalnogo stressa* [System basics of the emotional stress]. GEOTAR MEDIA Publ., Moscow, 2010, 112 p. (In Russ.).
19. Filaretov A. A., Filaretova L. P., Bogdanov A. I. The electrical activity of paraventricular nucleus of the hypothalamus in the excitation and inhibition of the pituitary-adrenocortical system. *Doklady AN SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1985, vol. 281, pp. 330–332. (In Russ.).
20. Filaretov A. A. *Adaptatsiya kak funktsiya gipofizarno-adrenokortikalnoy sistemy* [Adaptation as a function of the pituitary-adrenocortical system]. SPb., Nauka Publ., 1994, 130 c. (In Russ.).
21. Haidarliu S. H. *Funktsionalnaya biokhimiya adaptatsii* [Functional biochemistry of adaptation]. Shtiintsa Publ., Chisinau, 1984, 272 p. (In Russ.).
22. Tsyrlava I. G. *Vliyaniye steroidnykh gormonov na otdelnye etapy immunogeneza* [Influence of steroid hormones on the individual stages of the immunogenesis]. *Authoref. Dis. ... Cand. med. Sci.*, Novosibirsk, 1977, 23 p. (In Russ.).
23. Chebotarev V. F. *Endokrinnaya regulatsiya immunogeneza* [Endocrine regulation of the immunogenesis]. Zdorov'ya Publ., Kyiv, 1979, 160 p. (In Russ.).
24. Yudaev N. A., Afinogenova S. A., Krehsva I. A. Corticosteroids. [In: *Biochemistry of hormones and hormonal regulation. Steroid hormones*. Ed. N. A. Yudaev]. Moscow, Nauka Publ., 1978, pp. 171–227. (In Russ.).
25. Yumatov E. A. *Tsentrallye neyrohimicheskie mehanizmy ustoychivosti kb emotsionalnomu stressu* [The central neurochemical mechanisms of resistance to emotional stress]. *Authoref. Dis. ... Dr. med. Sciences*. Moscow, 1986, 45 p. (In Russ.).
26. Afifi A. A., Aezen S. P. *Statisticheskii analiz* [Statistical analysis]. Moscow, Mir Publ., 1982, 486 p. (In Russ.).
27. Askanesy J. Alteration in corticoid-receptor subpopulations in response to stress in the rat. *Biochem. Med.*, 1977, vol. 17, pp. 193–201.
28. Axelrod J., Reisine T. Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science*, 1984, vol. 224, pp. 452–459.
29. Baxter J. D., Forsham P. H. Tissue effects of glucocorticoids. *Am. J. Med.*, 1972, vol. 53, pp. 573–589.
30. Besedovsky H., Sorkin E. Network of immunoneuroendocrine interactions. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 1977, vol. 27, pp. 1–12.
31. Bhogal B. Recent advances in adrenergic mechanisms. *Springfield*, 1971, 133 p.
32. Briggs F., Munson P. Studies on the mechanism of stimulation of ACTH secretion with the aid of morphine as a blocking agent. *Endocrinology*, 1955, vol. 57, pp. 205–219.
33. Brody M. J., Faber J. E., Mangiapane M. L. and Porter J. P. Central neural and humoral regulation of arterial pressure in hypertension. In: *Hypertension: Physiological Basis and Treatment*, ed. H. N. Ong and J. C. Lewis. Academic Press, Orlando, 1984, pp. 1–48.
34. Brown M., Fisher L. Corticotropin-releasing factor: effects on autonomic nervous system and visceral system. *Fed. Proc.*, 1985, vol. 44, pp. 243–248.
35. Brown M., Fisher L., Spiess J. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology*, 1982, vol. 111, pp. 928–931.
36. Cannon W. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. *C. T. Branford*, Boston, 1953, 261 p.
37. Coop D. H. Endocrine regulation of calcium metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, vol. 32, pp. 61–86.
38. Coote J. H., Macleod V. H. The influence of bulbospinal monoaminergic pathways on sympathetic nerve activity. *J. Physiol.*, London, 1974, vol. 241, no. 2, pp. 453–475.
39. Cremaschi G. A., Gorelik G., Klecha A. J., Lysionek A. E., Genaro A. M. Chronic stress influences the immune system through the thyroid axis. *Elsevier Science Inc. Life Sciences*, 2000, vol. 67, pp. 3171–3179.
40. Engelmann M., Landgraf R., Wotjak C. The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 2004, vol. 25, pp. 132–149.
41. Everly G. S. and Lating J. M. A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. *Springer Science*, New York, 2013, 488 p.
42. Feldman S., Conforti N., Weidenfeld J. Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. *Neurosci Biobehav Rev.*, 1995, vol. 19, pp. 235–240.
43. Fink G. Ed., *Stress Science: Neuroendocrinology*. Academic Press, San Diego, 2010, 829 p.
44. Grizard G., Boucher D., Thieblot L. Interrelationship between adrenal cortex and genital apparatus of the male rat. *C R Seances Soc Biol Fil.*, 1975, vol. 169, no. 6, pp. 1482–1490.
45. Hara Ch., Manabe K., Ogawa N. Influence of activity stress on thymus, spleen and adrenal weights of rats: possibility for and immunodeficiency model. *J. Physiol. and Behav.*, 1981, vol. 27, no. 2, pp. 243–248.
46. Harrington G., Hellwig L. Strain differences in organ weights of behaviorally defined rats. *Bull. Psychosom. Soc.*, 1979, vol. 13, no. 3, pp. 167–169.
47. Hennessy M., Heybach J., Vernicos J. Plasma corticosterone concentration sensitively reflect levels of stimulus intensity in the rat. *J. Physiol. and Behav.*, 1979, vol. 22, no. 5, pp. 821–825.
48. Hennessy M., Levine S. Sensitive pituitary-adrenal responsiveness to varying intensities of psychological stimulation. *J. Physiol. and Behav.*, 1978, vol. 21, no. 3, pp. 259–297.
49. Henry J. Mechanisms of psychosomatic disease in animals. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1976, no. 20, pp. 115–145.
50. Henry J., Stephens P. Stress, Health and the Social Environment. *A Sociobiologic Approach to Medicine*. N. Y., Springer-Verlag, 1977, 282 p.
51. Herman J. P., Figueiredo H., Mueller N. K., et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 2003, vol. 24, pp. 151–180.
52. Herman J. P., Ostrander M. M., Mueller N. K., Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 29, pp. 1201–1213.
53. Hume D. Localization of the hypothalamic control of various endocrine functions. [In: *Reticular formation of the brain*]. Moscow, 1962, pp. 211–215. (In Russ.).
54. Khorram O., Bedran de Castro J. C. and McCann S. M. Stress-induced secretion of α -MSH, and its physiological role in modulating the secretion of prolactin (PRL) and luteinizing hormone (LH) in the female rat. *Endocrinology*, 1985, vol. 117, pp. 2483–2489.
55. Koob G. F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol. Psychiatry*, 1999, vol. 46, pp. 1167–1180.
56. Kubik V., Benesova O., Stoilov S. Differences in liver glycogen and blood glucose values in rats selected for high and low activity and defecation rates. *Activ. nerv. super.*, 1979, vol. 21, no. 1, pp. 44–46.
57. Kulpmann W. R., Mosebach K.-O. Influence of testosterone on the incorporation of L-histidine-14C into the proteins of some sexual and other organs of starving immature rats. *Europ. J. Endocrinology*, 1965, vol. 49, Suppl. no. 3, p. S128.
58. Kvetnansky R., Mitro A., Palkovits M. Catecholamines in individual hypothalamus nuclei in stressed rats. *Catecholamines and Stress*. Ed. E. Usdin, R. Kvetnansky, J. Kopin, 1976, pp. 39–50.
59. Lazarus R. S. Stress and Emotion: A New Synthesis. *Free Association Books*, London, 1999, 342 p.
60. Lewis G. P. Physiological mechanisms controlling secretory activity of adrenal medulla. *Handbook of Physiology, sect 7. Endocrinology*. Eds. H. Blaschko, G. Sayers, A. Smith., Washington, Amer. Physiol. Soc., 1975, vol. 6, pp. 309–349.

61. Makara G., Stark E., Kerteszi M. Effects of paraventricular-lesion on stimulated ACTH release and CRF in stalk median eminence of the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1981, vol. 240, pp. E441–E446.
62. Mason G. A. and Hernandez D. E. The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Stress Gastric Ulcers. *Annals N. Y. Acad. Sci.*, 1990, vol. 597, *Neurobiology of Stress Ulcers*, pp. 239–247.
63. Mason J. B. Organisation of psychoendocrine mechanisms: A review and reconsideration of research. *Handbook of psychophysiology*. Eds. N. Greenfield, R. Sternbach. N. Y., Holt, 1972, pp. 211–232.
64. McCorry L. K. Physiology of the autonomic nervous system. *American J. Pharmaceut. Education*, 2007, vol. 71, no. 4, pp. 1–78.
65. Mitsuru Kikuchi, Ryutarou Komuro, Hiroshi Oka, Tomokazu Kidani, Akira Hanaoka, Yoshifumi Koshino. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 29, pp. 77–81.
66. Munck A., Foley R. Activation of steroid hormone receptor complexes in intact target cells in physiological condition. *Nature*, 1979, vol. 278, pp. 752–761.
67. Nakane T., Audhya T., Kanie N. Evidence for a role of endogenous corticotropin-releasing factor in cold, ether, immobilization, and traumatic stress. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1985, vol. 82, pp. 1247–1251.
68. Oehme P., Hecht K., Piesche L. Relation of substance P to stress and catecholamine metabolism. *Substance P in the nervous system*. London, Pitman, 1982, pp. 296–306.
69. Pierpaolis W., Kopp H., Muller J. Interdependence between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny. *Cell Immunol.*, 1977, vol. 29, pp. 16–27.
70. Porter R. Hypothalamic involvement in the pituitary adrenocortical response to stress stimuli., 1953, vol. 172, pp. 515–519.
71. Reichlin S. Regulation of somatotrophic hormone secretion. *Handbook of physiology, Sect. 7. Endocrinology. Part 2. Eds. E. Knobil, W. Sawyer*. Washington, *Amer. Physiol. Soc.*, 1974, vol. 4, pp. 219–236.
72. Rivier C., Brownstein K., Spiess J. In vivo corticotropin-releasing factor induced secretion of adrenocorticotropine, beta-endorphin, and corticosterone. *Endocrinol.*, 1982, vol. 110, pp. 387–395.
73. Rivier C., Rivier J., Yale W. Inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science*, 1982, vol. 218, pp. 377–379.
74. Rivier C., Vale W. Involvement of corticotropin-releasing factor and somatostatins in stress-induced inhibition of growth hormone secretion in the rat. *Endocrinol.*, 1985, vol. 117, pp. 2478–2482.
75. Rivier C. L., Grigoriadis D. E., Rivier J. E. Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. *Endocrinol.*, 2003, vol. 144, pp. 2396–2403.
76. Rivier J., Rivier C., Vale W. Synthetic competitive antagonists of corticotropin-releasing factor: effect on ACTH secretion in the rat. *Science*, 1984, vol. 224, pp. 889–891.
77. Rivier J. E., et al. Constrained corticotropin-releasing factor antagonists (astressin analogues) with long duration of action in the rat. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, pp. 3175–3182.
78. Roldan E., Alvarez-Pelaer P., de Molina F. Electrographic study of the amygdaloidal defense response. *Physiol. Behav.*, 1974, no. 13, pp. 779–787.
79. Sawchenko P. E., Li H. Y., Ericsson A. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. *Prog. Brain Res.*, 2000, vol. 122, pp. 61–78.
80. Sawchenko P. E., Swanson L. Localization and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain. *Fed. Proc.*, 1985, vol. 44, pp. 221–227.
81. Selye H. Preface. In.: *Selye's Guide to stress Research*, 1980, vol. 1, pp. 5–13.
82. Selye H. The story of the adaptation syndrome. Montreal, 1952, 225 p.
83. Smith S. M., Vale W. W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 383–395.
84. Suda T., Tomory N., Yajima F. Immunoreactive corticotropin-releasing factor in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 1985, vol. 76, pp. 2026–2029.
85. Swierenga S. H., Mac Manus S.P., Braceland B. M., Gondale T. Regulation of the primary immune response in vivo by parathyroid hormone. *J. Immunol.*, 1976, vol. 117, no. 5, pp. 1608–1611.
86. Taché Y. Corticotrophin-releasing factor 1 activation in the central amygdala and visceral hyperalgesia. *J. Neurogastroenterol. & Motility*, 2015, vol. 27, no. 1, pp. 1–6.
87. Taché Y. Hans Selye and the stress response: from «the first mediator» to the identification of the hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Idegyogy Sz.*, 2014, vol. 67, no. 3–4, pp. 95–98.
88. Taché Y., Ducharme J. R., Charpenet G., Haour F., Saez J., and Collu R. Effect of chronic intermittent immobilization stress on hypophysio-gonadal function of rats. *Acta Endocrinol.*, 1980, vol. 93, pp. 168–174.
89. Talwar G. P., ed., Regulation of Growth and Differentiated Function in Eukaryotic Cells. N. Y., *Raven Press*, 1975, 561 p.
90. Talwar G. P., Pondian M. R., Kumar S. N. S., Saxena R. K., Krishnaraj R., Gupta S. L: Mechanism of action of pituitary growth hormone. *Rec. Prog. Hormone Res.*, vol. 31, p. 141, 1975.
91. Tsukiyama H., Otsuka K., Kyuno S. Influence of immobilization stress on blood pressure, plasma renin activity, biosynthesis of adrenocorticoid. *Jap. Circ. J.*, 1973, vol. 37, no. 10, pp. 1265–1269.
92. Überla K. *Faktornyy analiz* [Factor analysis]. Moscow, Statistika Publ, 1980, 398 p. (In Russ.).
93. Usdin E., Kvetnansky R., Kopin I., eds. Catecholamines and stress. Oxford, *Pergamon Press*, 1976.
94. White F., Goldstein A. The endocrine role of the thymus and its hormone, tyrosine in the regulation of the growth and maturation of host immunological competence. *Adv. Metab. Disorders*, 1975, no. 8, pp. 359–374.
95. White F., Kent J. Immunosuppression by sex steroid hormones. *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, vol. 27, no. 3, pp. 407–415.
96. Yuwiler A. Stress, anxiety and endocrine function. In R. Grenell & S. Gabay (Eds.), *Biological foundations of psychiatry*. N. Y., *Raven Press*, 1976, pp. 889–943.

Переписка

д.мед.н., профессор **О. Ю. Майоров**

а.я. 7313, Харьков, 61002

Украина

тел.: +380 (57) 711 80 32

эл. почта: institute-medinform@ukr.net