

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Выявлена стресс-протекторная активность пикамилон, милдроната и даларгина в условиях хронического стресса, которая по некоторым параметрам превосходит диазепам. Стресс-протекция препаратов проявляется на различных уровнях: повышается выживаемость мышей, улучшается поведенческая активность, снижается степень повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, повышается активность клеток неспецифического иммунитета. Полученные результаты дают возможность рекомендовать изучаемые препараты в качестве стресс-протекторов в клинике.

Ключевые слова: стресс, диазепам, даларгин, пикамилон, милдронат.

Abstract. During our work was found stress-protections activity of picamilon, mildronat and dalargin. For a level of stress-protections these preparations are the best than a diazepam. The stress-protection of preparations is shown on vital level – they raise survival rate of mice in the conditions of chronic stress. Positively influence indicators of behavioural activity. Reduce a damage rate mucous of gastroduodenals' zones. Interfere with oppression of cages of nonspecific immunity, activate their protective functions. The received results give the chance their uses as stresses-protectors in clinical practice.

Keywords: stress, diazepam, dalargin, picamilon, mildronat.

Введение

В настоящее время важной проблемой медицины является исследование механизмов стресса, а также путей и методов профилактики «болезней стресса» [1, 2]. Немалое значение имеет эта проблема в хирургии [3, 4], так как стандартная премедикация и введение анестетиков не полностью устраняют изменения, характерные для операционного стресса, что свидетельствует о неполном блоке ноцицептивной импульсации [5]. Это часто приводит к осложнениям периоперационного периода, в том числе гипертоническим кризам [6]. Учитывая вышеуказанное, актуальной задачей является поиск методов и средств антистрессового воздействия [7].

Перспективным направлением в ограничении действия стресса является активация естественных стресс-лимитирующих систем [8, 9], поэтому различные варианты их стимуляции могут обеспечить профилактику альтернирующих эффектов стресса [5].

В качестве таковых нами рассмотрено три препарата. Учитывая, что вся нейрональная активность головного мозга находится под контролем основного медиатора ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [10], нами был исследован пикамилон, сочетающий в себе ГАМК и никотиновую кислоту [11], малотоксичный препарат с высоким уровнем лечебного эффекта [12].

Так как в формировании устойчивости к стрессу играет роль центральный холинергический механизм [13], а одним из предшественников ацетилхолина является ацетил-L-карнитин [7], нами исследован милдронат, являю-

щийся аналогом γ -бутиробетаина, предшественника карнитина и имеющий с ним структурное сходство.

Также исследован даларгин, агонист опиоидных рецепторов D-Ala², Leu⁵, Arg – энкефалин, обладающий стресс-протекторной активностью [14] и антидепрессорным эффектом [15]. Литературных данных о стресс-протекторных свойствах пикамила и милдроната нами не найдено, а по стресс-протекторному эффекту даларгина имеются единичные публикации.

Цель исследования: изучить наличие стресс-протекторных свойств у даларгина, пикамила и милдроната.

1. Материалы и методы исследования

Опыты проводили на белых половозрелых мышах обоего пола массой 20–25 г. Было проведено четыре этапа экспериментов. На первом этапе исследовали влияние хронического стресса на летальность. Стресс воспроизводился иммобилизацией в тесных пеналах по 10 ч в сутки шесть дней в неделю в течение четырех недель [16]. На втором этапе исследовали влияние стресса на поведенческие реакции в тесте «открытое поле» [17]. Стресс воспроизводился иммобилизацией в тесных пеналах по 10 ч в сутки в течение пяти дней [18], а оценку поведенческих реакций проводили по методу А. В. Калусова [19].

Учитывая, что частой мишенью стресса является слизистая ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) [20, 21], изучалась слизистая гастродуоденальной зоны (третий этап). Стресс воспроизводился иммобилизацией в тесных пеналах по 3 ч в сутки в течение трех суток [22]. Животных забивали на четвертый день от начала эксперимента гильотинным методом после наркотизации эфиром. Вскрывали брюшную полость и визуально оценивали состояние желудка и 12-перстной кишки: наличие кровотечения, перфорации или пенетрации. Затем их разрезали по продольной оси и с помощью стереоскопического микроскопа МБС-9 проводили макроморфометрическую оценку слизистой оболочки.

На четвертом этапе изучали влияние препаратов на фагоцитарное звено иммунитета. Стресс воспроизводили иммобилизацией в тесных пеналах по 5 ч в сутки в течение пяти суток [18]. На каждом этапе мыши были разделены на пять групп: первой группе (контроль) вводился физиологический раствор; второй (группа сравнения) – диазепам в дозе 0,02 мг/кг; третьей – даларгин 0,02 мг/кг; четвертой – милдронат 2,5 мг/кг; пятой – пикамилон 0,5 мг/кг. Результаты оценивались относительно исходных значений, группы контроля и группы сравнения. Показатели определяли до стресса, на первые и пятые сутки эксперимента, а также показатели пятого дня относительно первого. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок [23] и χ^2 при 5 % уровне значимости.

2. Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что в группе интактных мышей в течение одного месяца наблюдения летальность отсутствовала, что свидетельствует об оптимальном состоянии животных, включенных в эксперимент, отсутствии спонтанной гибели по возрастным, инфекционным и прочим причинам.

Полученные данные показали, что стресс вызывал гибель 10,9 % мышей. Диазепам не повышал выживаемость животных (летальность 10 %). Наименьший уровень летальности отмечен при использовании милдроната – 3,5 %. В группе с даларгином летальность была ниже контроля и составила 7,7 %. Пикамилон снижал летальность в 1,6 раза против контроля.

В контроле и группах с диазепамом, даларгином и милдронатом животные погибали в основном на ранних сроках иммобилизации (первая неделя), а в группе с пикамилоном на поздних сроках (четвертая неделя).

Стресс сопровождался угнетением поведенческой активности, и к пятому дню горизонтальная активность снизилась в 4,4 раза, вертикальная – в 15,7 раза, а исследовательская – в 3,7 раза.

Диазепам также не оказывал достаточного протективного действия, что проявилось снижением более чем вдвое количества пересеченных квадратов (рис. 1). Отмечалось снижение вертикальной и исследовательской активности и рост уровня тревожности животных, но в меньшей степени, чем в группе контроля. Пикамилон несколько повышал горизонтальную активность животных к пятому дню, но она оставалась в 2,8 раза меньше исходной. Аналогичная картина была в группе с милдронатом. Даларгин увеличивал горизонтальную активность в большей степени, чем пикамилон и милдронат (рис. 1).

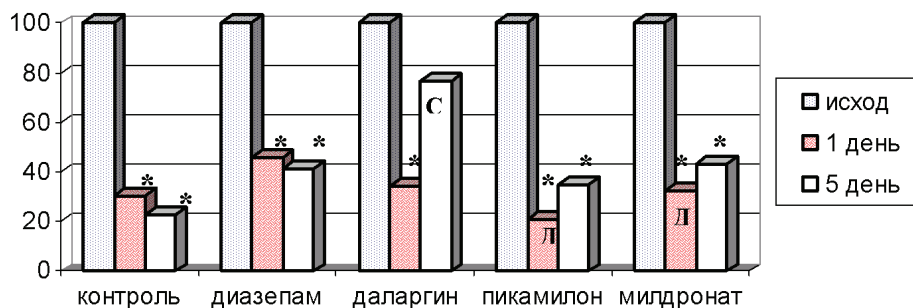


Рис. 1. Показатели горизонтальной активности в исследуемых группах:

* – достоверно по отношению к исходным значениям ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$);

С – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$;

$p \leq 0,001$); Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

Пикамилон повышал вертикальную активность к пятому дню в два раза, а милдронат – в 2,5 раза, даларгин увеличивал ее в меньшей степени и на пятый день составила $83,9 \pm 28,6$ % от исходных значений (рис. 2).

О резком повышении тревожности животных свидетельствует значительный рост продолжительности груминга: в 35,7 и 35,2 раза в первый и пятый дни соответственно. При введении диазепама наблюдалось повышение длительности груминга в меньшей степени: в первый день – в 11,8 раза, на пятый – в 16,9 раза.

Использование пикамилоня способствовало снижению тревожности животных к пятому дню, чего не отмечалось при использовании милдроната и даларгина (рис. 3).

Стресс угнетал исследовательскую активность в первый день опыта в 2,7 раза; на пятый – в 3,7 раза. Диазепам не предотвращал отрицательной динамики показателя (он снизился на первый день в 1,6 раз, а на пятый –

в 1,8 раза). Исследуемые препараты в первый день опыта не предотвращали угнетения исследовательской активности (рис. 4).

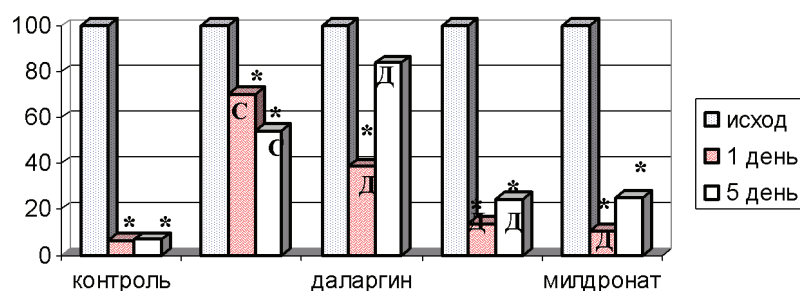


Рис. 2. Показатели вертикальной активности в исследуемых группах:

* – достоверно по отношению к исходным значениям ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$);

С – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$;

$p \leq 0,001$); Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

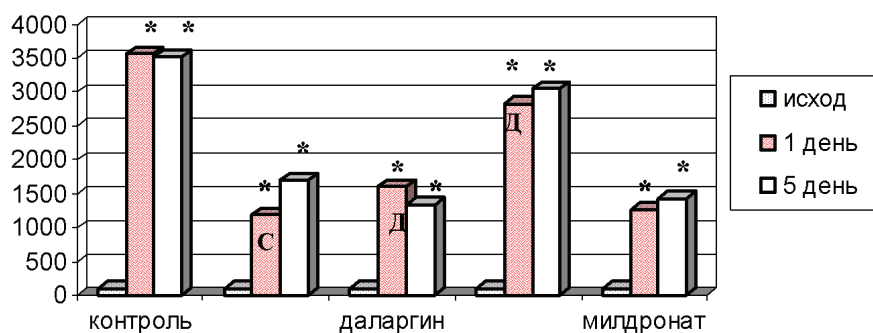


Рис. 3. Показатели длительности груминга в исследуемых группах:

* – достоверно по отношению к исходным значениям ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$);

С – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$;

$p \leq 0,001$); Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

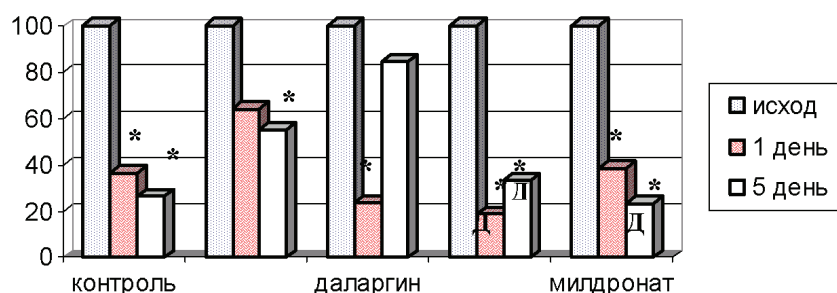


Рис. 4. Показатели норкового рефлекса в исследуемых группах:

* – достоверно по отношению к исходным значениям ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$);

Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

На пятый день пикамилон способствовал повышению ее на 14,8 %, но в меньшей степени, чем даларгин. Милдронат вообще не оказывал положительного действия на исследовательскую активность.

Как показали проведенные исследования, стресс вызывал у всех животных поражение слизистой гастродуоденальной зоны в виде отека, гиперемии, очагов кровоизлияния, эрозий и язвенного повреждения. Показатели морфометрии слизистых были следующие: «частота поражения» (ЧП), «множественность поражения» (МП) и «язвенный индекс» (ЯИ) составили соответственно в желудке 0,5; 0,5 и 2,5, а в 12-перстной кишке 0,3; 0,4 и 1,7, что свидетельствует о выраженности эрозивно-язвенного процесса. Слизистая желудка была повреждена больше, чем в 12-перстной кишке.

При использовании диазепама слизистая желудка и 12-перстной кишки выглядела менее поврежденной. Тяжесть поражения (ТП) желудка уменьшилась в 1,8 раза, а частота поражения снизилась в 2,1 раза. Почти в два раза снизилась тяжесть поражения слизистой 12-перстной кишки (12ПК) и в 2,2 раза язвенный индекс (табл. 1).

Таблица 1

Макроморфометрическая оценка слизистой
при хроническом иммобилизационном стрессе

Препарат	Орган	ТП	ЧП	МП	ЯИ	ИЯ
Стресс-контроль (n = 20)	Желудок	1,6 ± 0,24	0,5 ± 0,11	0,5 ± 0,34	2,45	1,2
	12ПК	1 ± 0,21	0,3 ± 0,11	0,4 ± 0,35	1,7	0,75
Диазепам (n = 18)	Желудок	0,90 ± 0,20*	0,24 ± 0,05*	0,5 ± 0,05	1,89	0,67
	12ПК	0,56 ± 0,22	0,6 ± 0,01*	0,23 ± 0,03	0,78	0,58
Даларгин (n = 23)	Желудок	0,61 ± 0,24*	0,17 ± 9,04	0,5 ± 0,32	1,28	0,19*
	12ПК	0,44 ± 0,28	0 ± 0 ^Д	0 ± 0 ^Д	0,44	0,44
Пикамилон (n = 19)	Желудок	0,89 ± 0,21*	0,16 ± 0,09*	0,37 ± 0,22	1,42	0,6*
	12ПК	0,32 ± 0,13*	0,05 ± 0,01 ^Д	0,16 ± 0,16	0,53	0,19
Милдронат (n = 20)	Желудок	0,65 ± 0,22*	0,1 ± 6,88	0,25 ± 0,18	1*	0,45*
	12ПК	0,55 ± 0,15	0,1 ± 6,88	0,1 ± 6,88	0,75	0,5

Примечание. * – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$); ^Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$).

Тяжесть поражения желудка при введении даларгина и милдроната была ниже контроля в 2,6 и 2,5 раза, и в 1,5 и 1,4 раза ниже, чем при использовании диазепама. Показатели частоты и множественности поражения слизистой 12-перстной кишки были равны 0, а при использовании милдроната были равны 0,1.

Положительное действие пикамилона на слизистую было также более выражено, чем у диазепама. Пикамилон снижал тяжесть и частоту поражения в слизистой желудка в 1,8 и в 3,1 раза, а слизистой 12-перстной кишки – в 3,1 и в 6 раз против контроля.

Стресс вызывал изменения показателей крови и неспецифического иммунитета мышей: повышалось количество нейтрофилов и снижалось число лимфоцитов и моноцитов. Наряду с изменением клеточного состава крови наблюдалось угнетение фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов. Активность фагоцитоза уменьшилась в два раза. При микроскопии определялись клетки, не участвующие в фагоцитозе, и клетки, поглотившие незначительное количество гранул латекса. Параллельно с этим угнетались

кислородзависимые системы нейтрофилов: активность нейтрофилов в НСТ-тесте (тест восстановления нитросинего тетразолия) снизилась на 39,4 %, а индекс активации нейтрофилов (ИАН) уменьшился в два раза (табл. 2).

Таблица 2

Изменения клеточного звена неспецифического иммунитета при хроническом стрессе и коррекции его пикамилоном

Показатель	Группа			
	Норма	Стресс-контроль, $n = 10$	Диазепам, $n = 10$	Пикамилон, $n = 20$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,75 \pm 0,21$	$3,59 \pm 0,78$	$3,7 \pm 0,19$	$3,35 \pm 0,62$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$23,6 \pm 1,32$	$32,8 \pm 6,47$	$42,2 \pm 2,1^{\text{H}}$	$25,7 \pm 4,13^{\text{Д}}$
Лимфоциты, %	$73,1 \pm 1,41$	$66 \pm 6,26$	$52,0 \pm 2,1^{\text{HC}}$	$72,45 \pm 4,12^{\text{Д}}$
Моноциты, %	$1,82 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,61$	$3,4 \pm 0,54^{\text{HC}}$	$1,55 \pm 0,46^{\text{Д}}$
Эозинофилы, %	$0,36 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,4^{\text{H}}$	$1,57 \pm 0,37^{\text{H}}$	$0,1 \pm 0,1^{\text{HD}}$
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$45,6 \pm 2,1$	$24,3 \pm 1,87^{\text{H}}$	$32,1 \pm 2,0^{\text{HC}}$	$50,6 \pm 5,51^{\text{CD}}$
НСТ-тест, %	$17,5 \pm 1,23$	$10,6 \pm 1,11^{\text{H}}$	$19,0 \pm 1,4^{\text{C}}$	$37,8 \pm 4,57^{\text{HCD}}$
ИАН, у.е. (СЦК)	$0,24 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{\text{H}}$	$0,23 \pm 0,02^{\text{C}}$	$0,42 \pm 0,05^{\text{HCD}}$

Примечание. ^H – достоверно по отношению к норме ($p \leq 0,05$); ^C – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$); ^Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$).

В группе с диазепамом отмечен рост лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов. Показатели активности кислородзависимых систем нейтрофилов оставались в пределах нормы (табл. 2).

При использовании пикамилона количество моноцитов снизилось на 14,8 %, уровень нейтрофилов вырос на 8,9 %. Активность фагоцитоза возросла в 2,1 раза по сравнению с группой контроля (табл. 2), что микроскопически выражалось увеличением числа клеток, поглотивших частички латекса и числом сфер латекса в цитоплазме клеток. Пикамилон активировал кислородзависимые системы нейтрофилов в 3,6 раза, а индекс активации нейтрофилов – в 3,5 раза по сравнению с контролем.

В группе с даларгином в два раза возрастало число нейтрофилов, наблюдались лимфоцитопения и моноцитопения. Активность фагоцитоза возросла на 18,86 %, активность нейтрофилов в НСТ-тесте – в 2,7 раза и индекс активации нейтрофилов – в 2,1 раза по отношению к норме (табл. 3).

Введение милдроната не влияло на динамику показателей лимфоцитов и нейтрофилов при стрессе. Несмотря на незначительное снижение активности фагоцитоза нейтрофилов относительно нормы, активность нейтрофилов в НСТ-тесте возросла в 2,4 раза и в два раза повысился индекс активации нейтрофилов (табл. 4).

Таким образом, милдронат способствовал активации более чем в два раза кислородзависимых систем нейтрофилов по сравнению с группой стресс-контроля и препаратом сравнения – диазепамом. Количество сфер, захваченных нейтрофилами, в крови животных, получавших милдронат, было одинаковым с аналогичным показателем у интактных животных.

Таблица 3

Изменения клеточного звена неспецифического иммунитета при коррекции стресса даларгином

Показатель	Группа			
	Норма	Стресс-контроль, $n = 10$	Диазепам, $n = 10$	Даларгин, $n = 10$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,75 \pm 0,21$	$3,59 \pm 0,78$	$3,7 \pm 0,19$	$2,72 \pm 0,49$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$23,6 \pm 1,32$	$32,8 \pm 6,47$	$42,2 \pm 2,1^{\text{H}}$	$45,8 \pm 5,56^{\text{H}}$
Лимфоциты, %	$73,1 \pm 1,41$	$66 \pm 6,26$	$52,0 \pm 2,1^{\text{HC}}$	$54 \pm 5,63^{\text{H}}$
Моноциты, %	$1,82 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,61$	$3,4 \pm 0,54^{\text{HC}}$	$0,2 \pm 0,2^{\text{HД}}$
Эозинофилы, %	$0,36 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,4^{\text{H}}$	$1,57 \pm 0,37^{\text{H}}$	– ^{HД}
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$45,6 \pm 2,1$	$24,3 \pm 1,87^{\text{H}}$	$32,1 \pm 2,0^{\text{HC}}$	$54,2 \pm 3,99^{\text{CD}}$
НСТ-тест, %	$17,5 \pm 1,23$	$10,6 \pm 1,11^{\text{H}}$	$19,0 \pm 1,4^{\text{C}}$	$47,9 \pm 5,32^{\text{HCD}}$
ИАН, у.е. (СЦК)	$0,24 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{\text{H}}$	$0,23 \pm 0,02^{\text{C}}$	$0,5 \pm 0,06^{\text{HCD}}$

Примечание. ^H – достоверно по отношению к норме ($p \leq 0,05$); ^C – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$); ^Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$).

Таблица 4

Изменения клеточного звена неспецифического иммунитета при коррекции стресса милдронатом

Показатель	Группа			
	Норма	Стресс-контроль, $n = 10$	Диазепам, $n = 10$	Милдронат, $n = 10$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,75 \pm 0,21$	$3,59 \pm 0,78$	$3,7 \pm 0,19$	$2,86 \pm 0,57$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$23,6 \pm 1,32$	$32,8 \pm 6,47$	$42,2 \pm 2,1^{\text{H}}$	$36,2 \pm 6,41$
Лимфоциты, %	$73,1 \pm 1,41$	$66 \pm 6,26$	$52,0 \pm 2,1^{\text{HC}}$	$61 \pm 6,94$
Моноциты, %	$1,82 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,61$	$3,4 \pm 0,54^{\text{HC}}$	$2,8 \pm 1,31$
Эозинофилы, %	$0,36 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,4^{\text{H}}$	$1,57 \pm 0,37^{\text{H}}$	– ^{HД}
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$45,6 \pm 2,1$	$24,3 \pm 1,87^{\text{H}}$	$32,1 \pm 2,0^{\text{HC}}$	$43 \pm 3,57^{\text{CD}}$
НСТ-тест, %	$17,5 \pm 1,23$	$10,6 \pm 1,11^{\text{H}}$	$19,0 \pm 1,4^{\text{C}}$	$42,5 \pm 5,04^{\text{HCD}}$
ИАН, у.е. (СЦК)	$0,24 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{\text{H}}$	$0,23 \pm 0,02^{\text{C}}$	$0,47 \pm 0,08^{\text{HCD}}$

Примечание. ^H – достоверно по отношению к норме ($p \leq 0,05$); ^C – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ($p \leq 0,05$); ^Д – достоверно по отношению к диазепаму ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. Пикамилон и милдронат при хроническом иммобилизационном стрессе снижают летальность животных, что предполагает наличие у препаратов стресс-протекторных свойств.

2. Даларгин, пикамилон и милдронат при стрессе оказывают положительное действие на поведенческие реакции и улучшают состояние слизистой гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта, что также предпола-

гает у препаратов наличие стресс-протекторных свойств. Стресс-протекторное действие препаратов отличается по срокам и выраженности.

3. Исследуемые препараты на фоне стресса оказывали разнонаправленное влияние на картину крови животных. Пикамилон препятствовал развитию лимфопении и нейтрофилии, повышал фагоцитарную активность нейтрофилов. Милдронат способствовал развитию моноцитоза, а пикамилон и даларгин – моноцитопении.

4. Учитывая наличие стресс-протекторных свойств у исследуемых препаратов, их можно рекомендовать для использования в комплексе премедикации для профилактики стресс-опосредованных нарушений у хирургических больных.

Список литературы

1. **Бондаренко, О. Н.** Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / О. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 1999. – № 8. – С. 157–160.
2. **Sanchez, O.** Acute stress-induced tissue injury in mice: differences between emotional and social stress / O. Sanchez, A. Arnau, M. Pareja [et al.] // Cell Stress Chaperones. – 2002. – № 1. – P. 36–46.
3. **Меерсон Ф. З.** Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова // Совр. проблемы кардиологии. – 1989. – № 3. – С. 87–89.
4. **Гельфанд, Б. Р.** Профилактика стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях. / Б. Р. Гельфанд, В. А. Гурьянов, О. А. Мамонтова [и др.] // Consilium medicum. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 21–23.
5. **Гвак, Г. В.** Хирургический стресс. Клинико-лабораторные параллели в условиях активации естественных стресс-лимитирующих систем / Г. В. Гвак, В. Г. Еременко, Е. А. Иванов, В. А. Сманцер // Анестезиол. и реаниматол. – 2004. – № 4. – С. 33–35.
6. **Howell, S. J.** Hypertension, admission blood pressure and perioperative cardiovascular risk. / S. J. Howell, Y. M. Sear, D. Yeates [et al.] // Anaesthesia. – 1996. – Nov. – V. 51. – № 11. – P. 1000–1004.
7. **Воронина, Т. А.** Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70. – № 4. – С. 44–58.
8. **Голуб, И. Е.** Комбинированная активация стресс-лимитирующих систем организма – новый принцип повышения качества анестезиологической защиты у хирургических больных / И. Е. Голуб, В. В. Малышев, С. Б. Пинский // Вестн. интенсив. терапии. – 1998. – № 3. – С. 15–18.
9. **Гурьянов, В. А.** Современная многокомпонентная сбалансированная анестезия: оптимизация оценки операционно-анестезиологического риска, предоперационной подготовки и компонента аналгезии : дис. ... д-ра мед. наук / Гурьянов В. А. – М., 2003.
10. **Калуев, А. В.** Новые направления ГАМК-ергической фармакологии тревоги и депрессии / А. В. Калуев, Д. Дж. Натт // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67. – № 6. – С. 3–7.
11. **Мирзоян, Р. С.** Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Р. С. Мирзоян // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66. – № 2. – С. 53–56.
12. **Бугаева, Л. И.** Доклинический прогноз безопасности пираретама и пикамилона на основе показателей острой токсичности / Л. И. Бугаева, А. А. Спасов,

- В. Е. Веровский, И. Н. Менища // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 43–46.
13. **Пшенникова, М. Г.** Адаптация к стрессорным воздействиям повышает устойчивость к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс популяции Вистар и снижает устойчивость у крыс линии Август: роль серотонина / М. Г. Пшенникова, Е. В. Попкова, М. В. Шимкович // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2002. – Т. 134. – № 10. – С. 383–386.
14. **Николаев, А. В.** Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии / А. В. Николаев, В. Д. Слепушкин // Хирург. – 2006. – № 12. – С. 67–70.
15. **Шабанов, П. Д.** Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалине астрессинном устраняет подкрепляющие эффекты финолепсина, морфина и лей-энкефалина на самостимуляцию мозга / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Е. Е. Воеводин, В. Ф. Стрельцов // Экспер. и клин. фармакол. – 2006. – № 3. – С. 14–18.
16. **Балашов, В. П.** Новый метод оценки безопасности потенциальных противоярительных средств. / В. П. Балашов, Л. А. Балыкова, Е. Н. Шувалова, Т. И. Шеворокова, В. Н. Подеров // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2002. – Т. 133. – № 5. – С. 598–600.
17. **Подсеваткин, В. Г.** Влияние гипербарической оксигенации на активность NO-синтазной системы сенсомоторной зоны коры при экспериментальном стрессе / В. Г. Подсеваткин, Д. В. Подсеваткин, С. В. Кирюхина, С. В. Подсеваткина, А. В. Ховряков // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3–4. – С. 55–57.
18. **Коломейцева, И. А.** Изменение структуры сна при разных сроках стрессирования. / И. А. Коломейцева // Экспериментальные неврозы и их фармакологическая терапия. – М.: Наука, 1988. – С. 53–60.
19. **Калуев, А. В.** Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) / А. В. Калуев. – Киев: Энигма, 1998. – 96 с.
20. **Верткин, А. Л.** Преемственность в лечении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в системе обязательного медицинского страхования. / А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, Е. И. Вовк // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 24–26.
21. **Amnon, S.** Time Trends of Ulcer Mortality in Europe. / S. Amnon // Gastroenterology. – 2007. – June. – V. 132. – № 7. – P. 14–19.
22. **Desiderato, O.** Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J. MacKinnon, H. Hissom // J. comp. physiol. Psychol. – 1974. – V. 87. – P. 208–214.
23. **Закс, Л.** Статистическое исследование / Л. Закс. – М.: Статистика, 1976. – С. 598.

Французова Татьяна Ивановна

врач анестезиолог-реаниматолог,
МУЗ Городская клиническая
больница № 4 (г. Саранск)

E-mail: tatiano.fran@mail.ru

Frantsuzova Tatyana Ivanovna

Anesthetist-expert in resuscitation,
Municipal clinical hospital № 4 (Saransk)

Чистяков Сергей Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра общей хирургии
и анестезиологии, Медицинский
институт, Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(г. Саранск)

E-mail: chist62@mail.ru

Chistyakov Sergey Ivanovich

Doctor of medicine, professor,
sub-department of general surgery
and anesthesiology, Medical institute,
Mordovia state university
named after N. P. Ogarev (Saransk)

Балашов Владимир Павлович

доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой гистологии,
цитологии и эмбриологии, Медицинский
институт, Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(г. Саранск)

E-mail: bvp63@yandex.ru

Balashov Vladimir Pavlovich

Doctor of biological sciences, professor,
head of sub-department of histology,
cytology and embryology, Medical institute,
Mordovia state university
named after N. P. Ogarev (Saransk)

Овсянникова Людмила Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра фармакологии, Первый
Московский государственный
медицинский университет
имени И. М. Сеченова

E-mail: obg555@list.ru

Ovsyannikova Lyudmila Anatolyevna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of pharmacology,
First Moscow state medical university
named after I. M. Sechenov

УДК 615.27:612.017

Французова, Т. И.

Фармакологические способы профилактики стресс-индуцированных состояний в эксперименте / Т. И. Французова, С. И. Чистяков, В. П. Балашов, Л. А. Овсянникова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 26–35.