

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Фоменко Екатерина Владимировна

**Влияние тафтцина-пгп (селанка) на морфофункциональное состояние
гепатоцитов при различных видах стресса**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
И. И. Бобынцев

доктор медицинских наук, профессор
А. В. Иванов

Курск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ		Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....		4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....		9
1.1 Современные концепции стресса		9
1.2 Влияние стресса на морфофункциональное состояние печени.....		12
1.3 Фармакологические и биологические эффекты селанка.....		25
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		36
2.1 Экспериментальные животные.....		36
2.2 Препарат.....		37
2.3 Моделирование эмоционально-болевого стресса.....		37
2.4 Моделирование иммобилизационного стресса.....		38
2.5 Методика забора биологического материала.....		38
2.6 Методики определения биохимических показателей сыворотки крови.....		39
2.7 Методики определения показателей оксидативного статуса печени.....		39
2.8 Методика морфологического исследования гепатоцитов.....		40
2.9 Статистическая обработка данных.....		41
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		43
3.1 Влияние селанка на показатели функционального и морфологического состояния гепатоцитов крыс в условиях эмоционально-болевого стресса		43
3.1.1 Изменения биохимических параметров сыворотки крови и гомогенизата печени на фоне применения селанка при эмоционально-болево м стрессе		44
3.1.2 Изменения морфологических показателей гепатоцитов на фоне приме нения селанка в условиях эмоционально-болевого стресса.....		49
3.2 Влияния селанка на показатели функционального и морфологического состояния гепатоцитов крыс в условиях иммобилизационного стресса....		60

3.2.1	Изменения биохимических показателей сыворотки крови и гомогенизата печени на фоне применения селанка в условиях иммобилизационного стресса.....	61
3.2.2	Изменения морфологических показателей гепатоцитов на фоне применения селанка в условиях иммобилизационного стресса.....	66
3.3	Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени при введении селанка в условиях различных видов стресса.....	78
3.3.1	Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени при введении селанка в условиях острого эмоционально-болевого стресса	78
3.3.2	Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях хронического эмоционально-болевого стресса при введении селанка.....	89
3.3.3	Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях острого иммобилизационного стресса при введении селанка.....	101
3.3.4	Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях хронического иммобилизационного стресса при введении селанка.....	109
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
	ВЫВОДЫ.....	139
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	142
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
	ПРИЛОЖЕНИЕ I.....	174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования и степень разработанности темы

Печень играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма и достижении аллостаза при стрессорной нагрузке. Высокий уровень психоэмоционального стресса больных с заболеваниями печени коррелирует с более тяжелым их течением [180, 219, 227, 228, 253]. Стрессиндуцированный рост уровня КА и ГКС запускает в гепатоцитах и клетках микроокружения каскад патологических и адаптационно-приспособительных реакций, реализующихся посредством действия периферических медиаторов (например, цитокинов и серотонина) и проявляющихся нарушением микроциркуляции, воспалительной реакцией, изменением оксидативного статуса печени и метаболических процессов [39, 135, 139, 172, 158, 213, 237]. Нарушение процессов адаптации сопровождается развитием стеатогепатоза, цитолитическим повреждением и усилением апоптоза гепатоцитов, нарушением гомеостатической функции печени, что запускает процессы репарационной регенерации, чрезмерная активация которых может вести к фиброзированию и развитию цирроза печени [100, 104, 172, 158, 265].

Сложные механизмы взаимозависимых патологических и адаптационных процессов, развивающиеся в печени при стрессорной реакции, требуют разработки патогенетически обоснованных подходов к их коррекции. Одним из перспективных направлений в данном случае представляется использование регуляторных пептидов, обладающих широким спектром биологических эффектов и способных оказывать влияние на различные звенья стрессорной реакции.

Одним из представителей данной группы является синтетический гибридный пептид селанк, обладающий выраженным стресспротекторным [4, 86, 214] и адаптогенным [2] действием. Нейротропные эффекты селанка включают анксиолитическое [47, 62, 94, 107], антидепрессантное [1, 67, 83, 85], ноотропное, антиастеническое [9, 40, 56, 65, 77, 99] и церебропротекторное действия [106], которые могут оказывать влияние на центральные механизмы стрессорной реакции. Регулирующие эффекты селанка в отношении метаболизма и рецепции нейротрансмиттеров [6, 10, 11, 44, 58,

69, 96], экспрессии и секреции цитокинов [3, 34, 36, 57] могут обуславливать действие пептида на периферические механизмы реализации стресса.

Учитывая выраженную активность селанка в отношении нейромедиаторов (серотонин, гамма-аминомасляная кислота) и цитокинов, играющих важную роль в развитии стрессиндуцированных реакций в печени, является целесообразным изучение возможности применения пептида для их коррекции. Однако влияние пептида на морфофункциональное состояние печени в условиях стресса ранее не исследовалось.

Диссертационное исследование (№ государственной регистрации 01201279986) было выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы Курского государственного медицинского университета.

Цель работы – изучение влияния селанка на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях эмоционально-болевого и иммобилизационного стресса различной продолжительности.

Задачи исследования

1. Изучить влияние селанка на изменение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние гепатоцитов, в сыворотке крови и гомогенате печени в условиях острого и хронического эмоционально-болевого стресса.
2. Исследовать морфологические изменения гепатоцитов на фоне введения селанка в условиях острого и многократного эмоционально-болевого стресса.
3. Изучить влияние селанка на изменение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние гепатоцитов, в сыворотке крови и гомогенате печени в условиях острого и многократного иммобилизационного стресса.
4. Исследовать морфологические изменения гепатоцитов на фоне введения селанка в условиях острого и многократного иммобилизационного стресса.
5. Выявить характер корреляционных взаимосвязей показателей морфофункционального состояния гепатоцитов на фоне введения селанка в условиях различных видов стрессорного воздействия.

Научная новизна

В работе впервые проведено комплексное исследование влияния селанка на механизмы перекисного окисления и антиоксидантой защиты в гепатоцитах, протеин-синтетическую функцию и репаративно-восстановительные процессы. Установлено, что выраженность и направленность действия селанка зависят от величины применяемой дозы, модальности и продолжительности стрессорного воздействия. Впервые выявлены дозы селанка, оказывающие наиболее выраженное воздействие на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях эмоционально-болевого и иммобилизационного стресса различной продолжительности. Впервые с использованием корреляционного анализа выявлено влияние селанка на взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях различных видов стресса.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Экспериментально показано влияние селанка на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях стресса, которое следует учитывать при его применении в клинической практике и разработке методов коррекции стресс-индуцированных патологических сдвигов в печени.

На основании результатов исследования получены патенты «Применение пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанк) для гепатопротекторного воздействия при остром иммобилизационном стрессе» (патент РФ на изобретение № 2582963 от 27.04.2015) и «Применение пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанк) для гепатопротекторного воздействия при хроническом эмоционально-болевым стрессе» (патент РФ на изобретение № 2629832 от 14.11.2016).

Полученные данные расширяют существующие представления о роли регуляторных пептидов в организме, полифункциональном характере их биологических эффектов и комплексного фармакологического действия препаратов на их основе.

Методология и методы исследования

Методология исследования заключалась в изучении влияния внутрибрюшного введения селанка на показатели функционального и морфологического состояния гепатоцитов в условиях различных видов стресса. В исследовании были применены современные, адекватные поставленным задачам описательный, экспериментальный, биохимический, морфологический и статистический методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Селанк оказывает влияние на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях стрессорного воздействия различной модальности и длительности за счет изменения протеинсинтетической функции, активности перекисного окисления и репаративно-восстановительных процессов.

2. Выраженность и направленность выявленных эффектов селанка зависят от вида стресса и сопровождаются изменением характера корреляционных взаимосвязей исследованных показателей.

3. Установленные эффекты селанка имеют стресс-лимитирующий, адаптогенный и гепатопротекторный характер.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы, правомочность выводов и научных положений основаны на достаточном числе наблюдений (200 самцов крыс Вистар), использовании современных и информативных методов оценки исследованных показателей, применении адекватных методов статистической обработки анализируемых данных.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной патологии» (Рязань, 2017), научно-практической конференции «Павловские чтения» (Курск, 2017), восьмой международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине» (Курск, 2017), Всероссийской научной конферен-

ции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2018).

Публикации

По материалам диссертации в центральной и региональной печати опубликовано 13 работ, из них 6 – в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации; 4 – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus; 2 – патенты РФ на изобретения. В публикациях содержится полный объем информации по теме диссертации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах работы в форме планирования экспериментов (85%), их непосредственного выполнения (95%), обработки полученных результатов (100%), анализа отечественной и зарубежной литературы (100%), обсуждения и трактовки результатов (85%), написания статей и тезисов (85%), написания диссертации и автореферата (95%).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора данных литературы, описания материалов и методов исследования, изложения собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы, включающего 274 источника, в том числе 107 отечественных и 167 зарубежных. Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, содержит таблиц – 12, рисунков – 28.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные концепции стресса

Концепция стресса как общего адаптационного синдрома была описана Гансом Селье в первой половине XX века параллельно с развитием концепции гомеостаза Уолтером Кэнноном, однако остается в области активного интереса ученых и подвергается непрерывному уточнению и модификации. Так, была установлена значительная роль в развитии стрессорной реакции когнитивно-эмоциональной сферы и соответствующих высших интегративных центров, в частности префронтальной коры, гиппокампа и миндалин. На основании данных фактов было уточнено определение стресса как не любой реакции по восстановлению гомеостаза, а лишь реакции, негативно воспринимаемой индивидуумом вследствие непредсказуемости и неконтролируемости угрожающей ситуации [48, 169]. Также описана гетерогенность нейромедиаторного ответа и его силы для стрессоров различной модальности, что изменило представления о неспецифичности стрессорной реакции [173]. Кроме того, запускаемые стрессом реакции варьируют в зависимости от продолжительности и силы стрессорного воздействия, при этом изменения параметров происходят по «перевернутой U-кривой», характеризующейся подъемом, плато и спадом, а снижение функции в ее нисходящей правой части может означать как адаптацию, так и истощение [200]. Данная амбивалентность эффектов стресса описывается концепциями эустресса и дистресса, предложенными Селье в 1972 году, и является следствием сложных динамических нелинейных взаимодействий медиаторов на системном, клеточном и молекулярном уровнях [191, 200]. Изучение нейробиологических механизмов, определяющих направление функциональных изменений при таких стрессорных реакциях, как привыкание и сенситизация к гомотропному стимулу, облегчение реакции на гетеротропный стимул, а также исследование геномных и эпигенетических механизмов регуляции медиаторного ответа и стрессиндуцированной нейропластичности представляют большой интерес для современной науки [188, 191, 200].

Помимо понятий гомеостаза, как реакции по поддержанию постоянства внутренней среды организма, и гетеростаза – нового устойчивого состояния системы, устанавливающегося для сопротивления изменениям условий, Стерлинг и Эйер в 1988 году предложили концепцию аллостаза как процесса достижения стабильности путем естественных изменений [169, 198]. Нарушение гомеостаза запускает аллостаз, представляющий собой активацию регуляторных систем, переводящую организм в новое, неустойчивое аллостатическое состояние, проявляющееся на физиологическом и поведенческом уровнях и являющееся более адаптивным в новых условиях [48]. Аллостатическая нагрузка – это эффект от длительной постоянной или прерывистой активации функции эффекторных органов, участвующих в аллостазе [169]. Хроническая активация органов-эффекторов в различных аллостатических состояниях ведет к увеличению аллостатической нагрузки и повышению риска возникновения патологических изменений как «цены» за достижение аллостаза. Например, повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы сопровождается развитием сердечно-сосудистой патологии, нарушениями метаболизма в виде остеопороза, появлением инсулинорезистентности [73].

Одним из важнейших органов-эффекторов при достижении аллостаза является печень, обеспечивающая перестройку метаболических процессов в соответствие метаболическим нуждам [229], повышение резервов антиоксидантной защиты организма за счет высвобождения глутатиона в кровь [127], обезвреживание продуктов катаболизма и т. д. В клинических исследованиях показана связь более тяжелого течения вирусных гепатитов и уровня психосоциального стресса у пациентов [228, 253]. Психологический стресс ухудшал состояние больных с алкогольным гепатитом и увеличивал риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени [219, 227], повышал риск развития неалкогольной жировой болезни печени [180] и рецидивов аутоиммунного гепатита [227].

Основными системами, участвующими в реализации стрессорной реакции, являются симпатoadреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, эффекты которых осуществляются посредством катехоламинов (КА) и глюкокортикостероидных гормонов (ГКС). Помимо этого, в медиации стресса участвуют многие цитокины, пролактин и другие биоактивные молекулы.

Стрессорные висцеральные и соматосенсорные стимулы поступают по восходящим путям от спинного мозга и ствола мозга в интегративные центры гипоталамуса, лимбической системы и префронтальной коры головного мозга, которые запускают нервную и гуморальную реакции. Быстрый нервный ответ реализуется центральными премоторными симпатическими центрами, посылающими аксоны к симпатическим центрам латеральных рогов грудных отделов спинного мозга, от которых отходят преганглионарные волокна к хромаффинным клеткам мозгового вещества надпочечников (симпатoadреналовый путь) и постганглионарным нейронам симпатических ганглиев (симпатонейральный путь). Мозговое вещество надпочечников секретирует в кровь адреналин и треть циркулирующего норадреналина, а варикозные расширения постганглионарных симпатических волокон – две трети циркулирующего норадреналина [188]. Печень получает симпатическую иннервацию из чревного и верхнего брыжеечного сплетений [268], при этом у человека нервные волокна обнаруживаются в паренхиме печени и доходят до пространств Диссе и гепатоцитов [149], а у грызунов они достигают только перипортальных областей [194]. Однако функциональная активность симпатической системы одинакова для обоих типов распределения [268] вследствие реализации эффектов через систему вторичных посредников, распространяющихся через щелевые контакты между гепатоцитами [175], а также действию простагландинов, секретируемых клетками Итто [268].

Гепатоциты экспрессируют все типы адренорецепторов (АР), стимуляция которых регулирует регенерацию, пролиферацию, гликогенолиз, глюконеогенез, синтез мочевины и метаболизм жирных кислот [229]. Плотность α_1 - и β_1 -АР на гепатоцитах

минимальна в области триады и градиентно возрастает к центральной вене [131, 175]. AP различных групп активируют различные сигнальные пути, вследствие чего эффекты из стимуляции несколько отличаются [116].

Гуморальный ответ на стрессорные стимулы начинается с активации дорсомедиальной мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ), который выделяет в систему портальной вены гипофиза кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), связывающийся с рецепторами на кортикотропоцитах аденогипофиза и вызывающий выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) в системный кровоток, а также увеличение транскрипции гена предшественника гормона – проопиомеланокортина. АКТГ, достигнув пучковой зоны коры надпочечников, связывается с меланокортиновыми рецепторами 2 типа и стимулирует *de novo* синтез ГКС из холестерина и транскрипцию участвующих в данном процессе ферментов. Синтез ГКС представляет собой ограниченный по скорости процесс, что совместно с медленным эндокринным регуляторным сигналом АКТГ обуславливает отсроченные эффекты стрессорной реакции [234]. При экспериментальном моделировании психоэмоционального стресса максимальный подъем уровня КА зарегистрирован на 20 минуте эксперимента [188], что совпадает с началом подъема уровня ГКС, который достигает максимума ко второму часу после стрессорного воздействия [213]. При этом динамика изменений концентрации гормонов варьирует в зависимости от модальности стрессорного воздействия и выраженности адаптационных процессов [111, 193, 213, 234].

1.2 Влияние стресса на морфофункциональное состояние печени

Стрессиндуцированное повышение уровня КА в крови ведет к спазму сосудов, снижению печеночного кровотока и централобулярной гипоксии долек [135]. Данные изменения могут объяснять снижение индекса массы печени, описанные при субхронической иммобилизации [12]. При 6-часовой иммобилизации также наблюдалось развитие гемодинамических изменений в виде венозного полнокровия и расширения

синусоидных капилляров в сочетании с нарушением балочной структуры печеночных долек [100, 104, 172].

Острый [172, 213, 237] и хронический [172] иммобилизационный, эмоционально-болевого [158], а также психоэмоциональный стрессы [193] приводили к активации нейтрофилов, клеток Купфера, миграции натуральных киллеров из селезенки. Данные изменения могли вносить двойственный вклад в развитие патологического процесса: с одной стороны, усиливая воспалительную стимуляцию и повреждение клеток, с другой – элиминируя клеточный детрит и стимулируя регенерацию [182].

Стимуляция AP различных типов вела к увеличению экспрессии и трансляции ИЛ-6 гепатоцитами, ИЛ-1 β непаренхиматозными клетками печени [133, 209], ФНО- α , ИЛ 6, ТФР-1 β клетками Купфера [210, 217, 233, 257, 265], что создавало воспалительное микроокружение в тканях печени и вело к мобилизации и активации иммунных клеток. ГКС оказывали двойственное действие в отношении воспалительных процессов: значительно снижали ЛПС-индуцированную секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β за счет снижения экспрессии лиганда рецептора к ФНО- α [151], однако также снижали экспрессию гепатоцитами ингибитора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), что потенцировало провоспалительные влияния ИЛ-1 β , усиливая таким образом экспрессию генов острой фазы воспаления [166].

Пептидергические воздействия также могут модулировать течение воспалительных процессов в печени. В частности, субстанция P и нейропептид Y усиливают синтез ФНО- α и активируют NF κ B в лимфоцитах печени [206]. Динорфин, содержащийся в симпатических нервных волокнах, может снижать уровень ФНО- α и ИЛ-1 β , предположительно за счет влияния на каппа-опиоидные рецепторы на T-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках печени [183].

Острая и хроническая иммобилизация вызывала активацию клеток Ито и усиление отложения коллагена. При этом на ранних этапах коллаген откладывается перипортально в течение недели с прорастанием вглубь долек [172], а через 4 недели об-

наруживается в основном центрлобулярно [39]. При моделировании цирроза с использованием тетрахлоруглерода хронический стресс ингибировал клетки Ито за счет угнетения экспрессии серотониновых рецепторов типа 5HT_{2B} [137].

В литературе описаны различные стрессиндуцированные изменения состояния паренхимы печени, при этом их степень значительно варьирует в работах разных авторов, использующих модели стресса схожей продолжительности и одинаковой модальности. В частности, острая иммобилизация в течение 3 часов не приводила к значимым изменениям в работе Zhu et al. [265], тогда как Amin et al. описывает дистрофическую дегенерацию печеночной ткани в виде неравномерности окраски, зернистости и повышенной вакуолизации гепатоцитов уже после 2-часовой иммобилизации [172]. Увеличение продолжительности иммобилизации до 6 часов сопровождалось развитием умеренной гидропической дистрофии [100, 104] или повышенной вакуолизации гепатоцитов и фокальной воспалительной инфильтрации паренхимы печени [251]. На ультрамикроскопическом уровне при острой иммобилизации наблюдались дегенерация митохондрий, исчезновение крист, расширение цистерн шероховатого ЭПС и увеличение числа вакуолей [239].

При многократной иммобилизации также описаны развитие неоднородности окраски гепатоцитов и дезорганизация печеночных балок с фокальной воспалительной инфильтрацией [12, 91]. Стресс, вызванный социальной конфронтацией в течение 3 часов, вызывал развитие фокальных некрозов и фокальной воспалительной инфильтрации ткани печени [154, 193].

Хронический психоэмоциональный [115, 156] и иммобилизационный стресс [39, 172, 174] приводил к развитию очагов гидропической дистрофии с развитием фокальных некрозов, более выраженных около триад, в то время как при более длительном комбинированном стрессе описано появление лишь отдельных клеток с гидропическими изменениями и жировыми включениями [139].

Развитие диффузной микро- и макровезикулярной жировой дистрофии наблюдалось при остром [100, 104] и хроническом иммобилизационном [39, 139, 174], психосоциальном [154] стрессе и коррелировало с продолжительностью стрессорного воздействия. Стрессиндуцированная жировая дистрофия ассоциируется с повышенным уровнем ГКС, ведущим к усилению экспрессии гепатоцитами серотониновых рецепторов 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2В}, триптофангидроксилазы 1 и синтеза серотонина [196].

Стрессорное воздействие оказывает значительное влияние на углеводный, липидный, белковый и энергетический метаболизм печени, а также на обмен ксенобиотиков. Так, при ХИС отмечается снижение общего белка сыворотки за счет альбумина [39]. Стрессиндуцированное изменение уровней КА и ГКС влияет на детоксикационные функции печени за счет изменения экспрессии различных подклассов цитохрома Р-450 [133, 143, 252] и других ферментов детоксикации [136], а также мембранных переносчиков, участвующих в секреции ксенобиотиков [124, 164].

Острый стресс ведет к усилению гликогенолиза и снижению запасов гликогеновых гранул в гепатоцитах [100, 104, 179, 193], сопровождаемых гипергликемией [54, 138, 155, 229], что приводит к угнетению гликолиза и пентозфосфатного цикла и, как следствие, снижению уровня АТФ в печени [25, 27, 54]. Данные процессы запускаются в основном симпатической стимуляцией β-АР гепатоцитов [117, 268]. При многократной и хронической стрессорной стимуляции наблюдается истощение запасов гликогена в гепатоцитах [150] и компенсация энергетического дефицита за счет перехода на липиды как энергетический субстрат, что сопровождается аккумуляцией жиров в гепатоцитах вследствие усиленного липолиза в адипоцитах [139, 196], повышением уровня свободных жирных кислот и триглицеридов, ЛПОНП в плазме крови [39, 139, 196] и тканях печени [139, 196], снижением секреции триглицеридов и фосфолипидов, обусловленным адренергическими влияниями [117, 231], а также снижением экспрессии ферментов липолиза и увеличением экспрессии ферментов *de novo* синтеза липидов, обусловленных влияниями ГКС [136]. Накопление липидов гепатоци-

тами сопровождается стрессиндуцированным усилением экспрессии генов липолиза и β -окисления жирных кислот [136, 240] и их мобилизации к липидным каплям [126]. Усиленное окисление жирных кислот до ацетил-КоА в митохондриях ведет к избыточному производству восстановительных эквивалентов, что приводит к угнетению НАД⁺-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса со снижением энергетической эффективности данного процесса, а также к нарушению окислительно-восстановительного баланса гепатоцитов [54, 192].

Важным механизмом повреждения печени при психоэмоциональном стрессе является дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными факторами в пользу первых с нарушением сигнальных путей, контролирующих окислительно-восстановительные процессы, и повреждением клеточных структур [249]. В настоящее время данный механизм определяется как «оксидативный стресс» и считается фактором развития многих патологических состояний печени: алкогольный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, вирусные гепатиты, повреждение гепатоцитов при ишемии/реперфузии и канцерогенез. Наиболее распространенными оксидативными веществами являются активные формы кислорода (АФК), включающие свободные радикалы (высокоактивные и нестабильные атомы и молекулы, имеющие неспаренный электрон) – супероксидный и гидроксильный радикалы, а также перекись водорода. Оксидативное повреждение может осуществляться и активными формами азота, представленными радикальными и нерадикальными формами [7, 140, 267].

Свободные радикалы в организме могут формироваться ферментативно и неферментативно. К ферментам, участвующим в образовании АФК в печени, относятся НАДФН-оксидаза [114], цитохром P450-зависимая оксидаза, обеспечивающая оксидативный метаболизм ксенобиотиков в микросомах гепатоцитов [130], ксантиноксидаза, метаболизирующая ксантины с формированием супероксид-радикала как побочного продукта, а также NO-синтаза (NOS) [170].

Неферментативное образование супероксидного радикала происходит в результате прямой передачи электрона молекуле кислорода, происходящей в электронно-транспортной цепи внутренней мембраны митохондрий. Небольшое количество супероксид-радикалов в норме просачивается через третий комплекс (убихинон-цитохром С-оксидоредуктаза) в цитоплазму [182, 270]. Высокоактивный водорастворимый гидроксильный радикал образуется в результате реакции Фентона, в процессе которой молекула H_2O_2 окисляет железо до трехвалентной формы [202].

Активные формы кислорода производятся клетками в норме и участвуют в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза, активируют некоторые сигнальные пути [148, 170], а их избыток утилизируется антиоксидантными системами организма, представленными ферментными и неферментными компонентами.

Ферментные системы первыми вступают в реакцию с АФК. Так, супероксиддисмутаза (СОД) катализирует превращение супероксидного радикала в H_2O_2 и молекулярный кислород. Медь- и цинксодержащая СОД функционирует в цитоплазме и секретируется в межклеточное пространство, обеспечивая до 90% активности данного фермента. Марганецсодержащая СОД менее распространена и обнаруживается в матриксе митохондрий.

Пероксид водорода разлагается до молекулярного кислорода и воды каталазой, находящейся в пероксисомах. Глутатионпероксидаза, действующая преимущественно в цитоплазме, восстанавливает перекись водорода и продукты окисления липидов с образованием воды и восстановленного глутатиона. Функционирование глутатионпероксидазы зависит от эффективности восстановления глутатиондисульфида глутатионредуктазой (кофактором реакции является НАДФН) и синтеза глутатиона из его молекулярных предшественников (гомоцистеина и цистеина), обеспечиваемого ферментами глутатионсинтетазой и γ -глутамилцистеинсинтетазой [197, 273]. К неферментным антиоксидантным системам относятся аскорбиновая кислота, α -токоферол, флавоноиды и каротиноиды [216].

При повышенном производстве АФК антиоксидантные системы не могут обеспечить адекватную утилизацию АФК, что ведет к повреждению клеточных структур – липидов, белков и ДНК.

Перекисное окисление липидов – каскадный процесс, начальной реакцией (фаза инициации цепи) которого является захват гидроксильным радикалом водорода из молекулы полиненасыщенной жирной кислоты с формированием липидного радикала, стабилизирующегося превращением в конъюгированный диен. В фазе продолжения цепи конъюгированные диены реагируют с молекулой кислорода с формированием липидного пероксильного радикала. Последний захватывает водород из близлежащей липидной цепи с образованием нового липидного радикала и липидного гидропероксида в реакции завершения цепи. Продолжающаяся оксидация гидропероксидов полиненасыщенных ЖК ведет к их дефрагментации с формированием альдегидов – вторичных продуктов оксидации липидов, к которым относятся малоновый диальдегид (МДА) и 4-гидроксиноненал (4-HNE). В отличие от радикалов, повреждающих лишь близлежащие молекулы, данные продукты способны диффундировать в цитозоле и через клеточные мембраны, ковалентно модифицируя белки цитоплазмы и ДНК в отдалении от места образования [121].

Определение уровней МДА, 4-HNE, а также продуктов их взаимодействия с белками и аминокислотами (шиффовых оснований) используется для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов в тканях. Повреждение белков сопровождается окислением сульфгидрильных групп, изменением третичной структуры белка, формированием карболинированных белков, что ведет к снижению их активности. Накопление ПОЛ в клеточных мембранах ведет к изменению физических свойств мембран и нарушению их биологических функций [216]. Физиологические количества вторичных ПОЛ метаболизируются клеткой, небольшое увеличение их концентрации активирует сигнальные пути адаптации.

Известно, что стрессорное воздействие оказывает выраженное влияние на оксидативный статус печени. Так, стресс усиливает формирование АФК как внутриклеточно в гепатоцитах, как и внеклеточно в сосудистом русле. Стрессиндуцированное повышение кортикотропин-рилизинг-гормона и ГКС ведет к активации тучных клеток слизистой кишечника и повышает проницаемость кишечной стенки для эндотоксинов [226], которые, соединяясь с толл-подобным рецептором 4, активируют НАДФН-оксидазу 2 и миелопероксидазу клеток Купфера и нейтрофилов, что увеличивает продукцию ими в межклеточное пространство H_2O_2 и гипохлорита [182, 271]. Повышение симпатической стимуляции и активация α_1 -АР гепатоцитов активирует НАДФН-оксидазу 2 на их мембранах, индуцируя продукцию супероксидных и гидроксильных радикалов [113, 114]. Симпатическая стимуляция также усиливает гепатотоксичность ПОЛ, создавая разрешающее микроокружение для оксидативного стресса [256]. Стрессиндуцированная активация β -окисления ЖК сопровождается избыточным формированием восстановленных эквивалентов переносчиков электронов с последующей перегрузкой электронно-транспортной цепи митохондрий и усилением спонтанного производства супероксидных радикалов, а β -окисление длинноцепочечных ЖК в пероксисомах и микросомах ведет к прямому формированию свободных радикалов [192].

Стрессорное воздействие также влияет на функционирование антиоксидантной системы печени: снижает уровень глутатиона и разнонаправленно действует на ферментные системы. Стрессиндуцированный рост концентрации ГКС снижает транскрипцию цистатионит β синтазы, катализирующей синтез цистеина из гомоцистеина [181], что негативно влияет на синтез глутатиона. При этом стимуляция адреналином β -АР гепатоцитов ведет к быстрому высвобождению ими накопленного глутатиона в общий кровоток [127], что усугубляет недостаток глутатиона для нужд печени. Симпатическая стимуляция, активирующая катаболические процессы и истощающая

энергетические запасы печени во время острого стресса, ведет к дефициту восстановленного НАДФ в и, как следствие, нарушает восстановление глутатиона.

Активация рецепторов ГКС прямо индуцирует экспрессию каталазы в печени мышей [165], но снижает способность гепатоцитов утилизировать H_2O_2 за счет угнетения Nrf2-зависимого антиоксидантного ответа [255]. Длительное применение ГКС *in vivo* повышало активность CuZnSOD, не влияя на активность MnSOD, и значительно снижало активность каталазы и глутатионпероксидазы в тканях печени [199].

ГКС снижали экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в первичной культуре гепатоцитов [147]. Катехоламины уменьшали продукцию NO в гепатоцитах, стимулированных провоспалительными цитокинами [132], но усиливали экспрессию iNOS и продукцию NO в нормальных условиях [264].

Сложные механизмы регуляции свободнорадикального окисления при стрессе отражаются в разнонаправленных сдвигах оксидативного статуса при моделировании различных типов стресса. Так, рост уровня ПОЛ описывается во многих экспериментальных работах. Уровень МДА в тканях печени повышался сразу после 6-часовой иммобилизации [155, 171, 172, 222, 251] и сохранялся повышенным с тенденцией к снижению в стадии тревоги и резистентности [89]. Также при этом отмечалось повышение содержания 4-HNE преимущественно около центральных вен [251] и повышение продукции активных форм азота [171, 222]. При хронической иммобилизации продолжительностью от 3 до 30 дней наблюдалось повышение уровня реактивных форм азота [174], ПОЛ (МДА) [112, 172, 224, 223], диеновых конъюгатов, карболинированных белков, шиффовых оснований [91, 242]. Про хронической иммобилизации в течение 24 недель уровень МДА продолжал нарастать [150].

Уровень глутатиона печени снижался при остром [155, 172, 213, 222, 251, 265, 274] и хроническом иммобилизационном стрессе [112, 172, 242], при этом также отмечалось снижение общей антиокислительной активности [112, 155, 171, 222, 224].

Однако динамика изменений антиоксидантных ферментов различалась в зависимости от длительности и модальности стресса, а также в схожих экспериментах у различных авторов, что может объясняться сложностью регуляторных процессов, вовлеченных в работу ферментативной антиоксидантной системы. Так, острая иммобилизация в течение 30 минут в одном исследовании вела к снижению активности глутатионредуктазы и СОД [87], в другом – к повышению уровня СОД, каталазы и глутатионпероксидазы без изменения уровня глутатионредуктазы [138].

Более длительная острая иммобилизация (3, 6, 18 часов) [171, 172, 212, 215, 222, 274], а также хроническая иммобилизация [112, 150, 172, 223] в большинстве экспериментов сопровождалась снижением уровня, активности и экспрессии СОД [112, 150, 171, 172, 212, 215, 222, 223, 274], каталазы [150, 171, 212, 215, 223, 274], глутатионпероксидазы [150, 171, 172] и глутатионредуктазы [171, 223]. Однако в некоторых исследованиях отмечено нарастание активности СОД при ОЭБС [238], СОД и каталазы при остром иммобилизационном стрессе [14, 17], СОД [224, 242], глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы – при хроническом [224].

Обращает на себя внимание разнонаправленное изменение активности ферментов при хроническом стрессе. Так, хронический стресс различной продолжительности и модальности (5-дневная, 2 и 24-недельная иммобилизация, 2- и 3-недельный психоэмоциональный стресс) вызывали повышение активности СОД и снижение активности каталазы [17, 238, 242], снижению активности каталазы на фоне неизменной активности СОД [150] или повышению активности СОД на фоне неизменной активности каталазы [138]. Более высокая активность СОД относительно активности каталазы приводит к преобладанию продукции H_2O_2 в реакции метаболизации супероксидных радикалов супероксиддисмутазой над метаболизацией H_2O_2 каталазой и, следовательно, к усилению прооксидантных влияний. Интересно заметить, что острый эмоционально-болевого стресс вызвал противоположные изменения активности анти-

оксидантных ферментов: активность каталазы нарастала в большей степени, чем активность СОД [13, 18].

Разнообразие механизмов нарушения оксидативного статуса печени при различных видах стресса сопровождается преобладанием определенных АФК, что, в свою очередь, запускает различные патологические процессы в клетках. На культуре первичных гепатоцитов показано, что избыток супероксидных радикалов ведет к фосфорилированию JNK с последующим развитием апоптоза, тогда как избыток H_2O_2 не активирует MAPK и ведет к некротической гибели гепатоцитов [254].

В литературе описано стрессиндуцированное развитие как апоптоза, так и некроза гепатоцитов. Острая иммобилизация в течение 3 или 6 часов вызывала усиление фосфорилирования JNK и запуск каскада реакций апоптоза – активации каспаз 3, 8, 9, экспрессии регуляторных белков Bid и Bax, фрагментации ДНК и распаду поли(АДФ-рибоза)-полимераз. При этом значительных морфологических изменений в печени не обнаруживалось [251, 265]. Однократное 12-часовое эмоционально-болевое стрессорное воздействие усиливало fas-зависимый апоптоз гепатоцитов, вызванный галактозилкерамидом [158], а индуцированное острым иммобилизационным стрессом некротическое повреждение гепатоцитов приводило к повышению уровня АсАТ и АлАТ в плазме крови [27, 111, 155, 172, 171, 193, 251, 265, 274].

Гибель гепатоцитов и рост метаболической нагрузки на печень при стрессе ведут к несоответствию функциональной массы органа гомеостатическим требованиям, что запускает регенерацию печени как процесс восстановления ее функции [261]. Механизмы и стадийность регенерации печени были выявлены при помощи модели частичной гепатэктомии различного объема. Период в 48 часов после гепатэктомии, называемый фазой прайминга, заключается в подготовке гепатоцитов к клеточному циклу и их сенситизации к факторам роста [261]. Данная фаза характеризуется массивным изменением транскрипции генов гепатоцитов через 4 часа после вмешательства, гипертрофией их цитоплазмы, наблюдающейся через 24 часа и не сопровожда-

ющейся репликацией ДНК, изменением ploидности и размеров ядер, клеточным делением [177, 195].

Молекулярные механизмы фазы прайминга запускаются ФНО- α или компонентами системы комплемента, которые соединяются с рецепторами на клетках Купфера, активируют NF κ B и секрецию ИЛ-6. Последний в свою очередь соединяется с рецепторами на гепатоцитах и ведет к активации NF κ B и факторов транскрипции STAT3. Экспрессия SOCS3 ингибирует упомянутые ядерные факторы и завершает фазу прайминга, запуская фазу прогрессии клеточного деления, для которой также необходимо действие факторов роста: ЭФР, ТФР α , ФРГ, гепаринсвязывающий ЭФР [261]. Фаза прогрессии клеточного цикла характеризуется репликацией ДНК с последующими митозом или увеличением ploидности клеток, что проявляется увеличением числа гепатоцитов, уменьшением их площади, увеличением площади их ядер, а также снижением числа многоядерных гепатоцитов предположительно вследствие более высокой частоты митозов в данной популяции [177]. Молекулярные механизмы фазы терминации пролиферации представлены действием ТФР β , ингибируемым 5НТ из тромбоцитов синусоидов, а также влиянием SOCS3, снижающим чувствительность гепатоцитов к факторам роста и цитокинам [261].

Таким образом, регенерация печени начинается с гипертрофии гепатоцитов, которая сменяется их полиплоидизацией и пролиферацией на вторые сутки после резекции только в случае, когда гипертрофия гепатоцитов не восстанавливает функциональный дефицит печени, что наблюдается при удалении более 30% массы органа [177, 195]. Отсрочка пролиферации может быть связана с дефицитом энергетических и пластических ресурсов на фоне послеоперационного стресса и приоритетом поддержания метаболических и гомеостатических функций печени над задачами по регенерации, меньшей энергоемкостью гипертрофии по сравнению с клеточным делением и прямой корреляцией между размером гепатоцитов и их метаболической эффективностью [195]. Рост числа пролиферирующих гепатоцитов сопровождается увеличением

в них числа ядрышек [92], что может сопровождаться уменьшением их общего размера, снижением экспортной синтетической функции гепатоцитов [105].

Важно отметить, что постоперационный стресс и психофизиологический стресс могут различаться по профилю нейромедиаторного ответа, что может оказывать влияние на процессы регенерации. Так, стимуляция AP усиливает пролиферативные процессы за счет активации ИЛ-6/Stat3 сигнального пути и трансглутаминазы [208, 258], потенцирования рецепции гепатоцитами ЭФР, что ведет к усилению репликации ДНК и увеличению ядерного объема гепатоцитов [153]. Повышение уровня ГКС тормозит репликацию ДНК и пролиферацию при 70% гепатэктомии и стимуляции первичной культуры клеток ФРГ [187, 232], при этом ГКС также снижают экспрессию SOCS3, что может вести к отсроченному усилению пролиферации через угнетение механизмов отрицательной обратной связи [166]. Нормальный темп регенерации печени при высоком уровне ГКС может объясняться стимуляцией процессов гипертрофии гепатоцитов [203, 232], предположительно за счет специфического усиления синтетических процессов в результате связи комплекса кортизол-ЛПВП с ДНК, увеличения экспрессии ядрышковой ДНК, размеров ядрышка и темпов формирования рибосом в гепатоцитах [109]. Кроме того, стрессиндуцированное повышение уровня эндотоксинов и ФНО- α может вести к увеличению объема гепатоцитов за счет активации сигнальных путей JNK/AP-1 и задержки Na⁺ и воды [186, 190].

Следует отметить, что некоторые процессы стрессорного ответа могут отрицательно влиять на регенераторные процессы печени. Стрессиндуцированная симпатическая стимуляция активирует катаболические процессы, что сопровождается снижением числа гликогеновых включений в гепатоцитах [179, 193, 268] и отрицательным энергетическим балансом [25, 27, 54]. Число и размер внутриклеточных включений коррелирует с размером гепатоцитов, а увеличение числа включений служит одним из механизмов гипертрофии [177, 168]. Снижение внутриклеточного АТФ вызывает активацию АТФ-зависимых калиевых каналов и уменьшение объема клетки за счет

выхода K^+ . Аналогичным образом избыточное внутриклеточное образование H_2O_2 способствует активации хемозависимых калиевых каналов и уменьшению объема гепатоцитов [190]. Симпатическая стимуляция также усиливает аутофагию в культуре гепатоцитов и *in vivo*, что может нарушать процессы гипертрофии [125, 152].

Разнонаправленное действие стрессиндуцированных процессов на процессы регенерации гепатоцитов, зависящее от стадии стресса, находит отражение в экспериментальных исследованиях. Так, в стадии тревоги после острой иммобилизации в течение 6 часов было описано снижение числа многоядерных гепатоцитов и увеличение числа мелких гепатоцитов с большей выраженностью на периферии долек. При этом в стадию резистентности наблюдалось увеличение числа многоядерных клеток, числа и объема гепатоцитов, более выраженное в централобулярных отделах долек [100]. Аналогичные изменения в стадии резистентности наблюдались и при 30-дневном хроническом психоэмоциональном стрессе [115, 156].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложных механизмах стрессиндуцированных сдвигов в печени. При этом одним из перспективных направлений их патогенетически обоснованной коррекции может являться использование препаратов, не метаболизирующихся в печени и не оказывающих гепатотоксического действия. В их числе могут рассматриваться регуляторные пептиды.

1.3 Фармакологические и биологические эффекты селанка

Селанк является синтетическим гибридным регуляторным пептидом с формулой Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и представляет собой аналог фрагмента CH2 домена Fc фрагмента лейкокининовой фракции IgG (тафтцина), соединенный с С-конца глипролином Pro-Gly-Pro. Селанк разработан в Институте молекулярной генетики РАН и НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАН. Известно, что гибридные пептиды сочетают физиологические свойства составляющих его фрагментов, которые одновременно защищают друг друга от разрушения пептидазами [36], а продукты их биоде-

градации могут иметь собственные эффекты, отличные от эффектов предшественников и проявляющиеся в другие временные промежутки [45].

Тафтцин – природный тетрапептид с формулой Thr-Lys-Pro-Arg был описан в 1970 году как фактор стимуляции фагоцитоза. Тафтцин образуется вследствие протеолитической деградации лейкокининовой фракции IgG в селезенке и является CH2 участком домена Fc. Пептид стимулирует миграцию и хемотаксис иммунокомпетентных клеток, антиген-презентацию и адаптивный иммунитет, активировывает Т-лимфоциты, обладает противовоспалительным эффектом в отношении микроглии, а также в моделях сепсиса и рассеянного склероза [118, 128, 269]. Тафтцин может конкурентно ингибировать рецептор к ИЛ-1 α [259], однако основным его рецептором является нейропилин-1, из множества корцепторов которого тафтцин ингибирует рецептор ТФР β [207]. В печени нейропилины экспрессируются звездчатыми клетками и эндотелием синусоидов, гепатоцитами при злокачественной трансформации и участвуют в процессах регенерации, канцерогенеза и фиброзирования [159]. Тафтцин оказывает влияние на метаболизм серотонина в головном мозге [96], транскриптомный ответ селезенки [29], моторику лимфатических сосудов брыжейки [82], обладает антитромбиновым, фибриндеполимиизирующим [50], антиканцерогенным действием [16] и некоторыми ноотропными эффектами [99].

Трипептид Pro-Gly-Pro относится к группе природных пептидов глипролинов, которые образуются при катаболизме коллагена и эластина и характеризуются относительно высокой биологической устойчивостью, по причине которой данная аминокислотная последовательность часто обнаруживается в составе природных регуляторных пептидов и используется в создании гибридных пептидов для их стабилизации [5]. Пептиды Pro-Gly-Pro и Gly-Pro обладают широким спектром собственных физиологических эффектов, включающим протекцию в условиях оксидативного стресса [101], противовирусную [36] и иммуномодулирующую активность [70], противоязвенные эффекты в отношении слизистой оболочки желудка [81], гипохолистеринемии

ческое, противосвертывающее действия [20, 78] и способность влиять на транскриптомный ответ тканей головного мозга [103].

Селанк зарегистрирован в Российской Федерации для медицинского применения в виде интраназальных капель (регистрационное удостоверение № ЛСР-003338/09) и широко используется в клинической практике для лечения тревожно-фобических, соматизированных и ипохондрических расстройств [94], неврастений [107], нейропатического болевого синдрома [49], посттравматических стрессовых расстройств [8], органических астенических расстройств сосудистого генеза [77], нарушений пищевого поведения [9], коррекции психоэмоциональных и когнитивных расстройств при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях [40, 56, 65]. Селанк оказывает выраженное анксиолитическое действие, сравнимое с действием бензодиазепинов, однако не обладает побочными эффектами последних. При комбинированном применении с бензодиазепинами пептид корректирует их нежелательные действия в эмоционально-когнитивной сфере и ускоряет наступление терапевтического эффекта [47, 62, 94, 107]. В отличие от бензодиазепинов селанк не влияет на артериальное давление и скорость мозгового кровотока [23], пролиферацию, дифференцировку и выживаемость эмбриональных стволовых клеток [37]. В клинической практике показаны ноотропный и антиастенический эффекты селанка, его способность корректировать психоэмоциональные показатели [8, 40, 56, 65, 77].

Изучение фармакокинетики селанка с радиоактивной тритиевой меткой выявило различия распределения пептида по тканям и органам при разных способах введения. Так, при интраназальном введении селанк в течение минуты распределяется по обонятельному тракту и структурам среднего мозга, коры, мозжечка, плазме крови. Концентрация пептида в обонятельном тракте в 5-10 раз превышает концентрацию в плазме крови. На третьей минуте концентрация пептида начинает снижаться, при этом темпы снижения концентрации в мозговых структурах вдвое ниже, чем в плазме крови, вследствие распределения пептида из плазмы по тканям внутренним органам —

слизистой желудка, почек сердца и печени. При внутрибрюшинном введении концентрация пептида в плазме в 3 раза выше, чем при интраназальном введении, а в печени – в 10 раз. При этом концентрация в мозговых структурах превышает максимальный уровень при интраназальном введении и достигает пика к третьей минуте [63, 75, 98].

Деградация селанка в плазме крови осуществляется преимущественно дипептидилкарбокситепептидазами, укорачивающими пептид с С-конца с образованием Gly-Pro и Arg-Pro фрагментов, и в меньшей степени карбопептидазами, аминопептидазами и дипептидиламинопептидазами. Продукты биодеградации селанка в крови на 85% состоят из олигопептидов, образовавшихся в результате действия дипептидилкарбокситепептидаз [63].

Соотношение продуктов биодеградации селанка в плазме крови и мозговых структурах схоже, но не идентично [63, 75], что может объяснять органоспецифичность действия пептида вследствие выраженных собственных эффектов регуляторных пептидов, образовавшихся в результате биодеградации селанка. Например, Gly-Pro обладает иммуномодулирующей и противовирусной активностью [70], а Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro – противоязвенными свойствами [63].

Органоспецифичная биодеградация селанка может объяснять различную выраженность эффектов пептида при разных способах введения. Так, интраназальное введение селанка в дозе 300 мкг/кг в течение 5 дней способствовало более выраженному ноотропному эффекту и менее выраженному снижению тревожности, что сопровождалось увеличением числа NMDA-рецепторов в гиппокампе мышей BALB/c. Внутрибрюшинное введение вызывало более выраженное снижение тревожности и менее выраженный ноотропный эффект, росту числа ГАМК_A рецепторов в лобных долях головного мозга [95].

Селанк обладает способностью ингибировать энкефалиндеградирующие ферменты плазмы крови, при этом выраженность его ингибирующего действия варьируется для различных групп ферментов. Так, в концентрации 15 мкМ *in vitro* селанк пол-

ностью ингибирует карбопептидазы плазмы крови человека, в 20 раз снижает активность дипептидилкарбоксипептидаз, снижая активность аминопептидаз лишь в 2 раза [35, 60]. Несмотря на то что нечувствительные к действию селанка аминопептидазы обеспечивают около 80% энкефалиндеградирующей активности, а расчетная концентрация селанка в крови при анксиолитической дозировке (300 мкг/кг) составляет около 1 мкМ, в клинических исследованиях в сыворотке крови больных после применения селанка было выявлено достоверное повышение уровня лей-энкефалина, обратно коррелирующее с длительностью и выраженностью тревожных расстройств [60, 107]. При этом в эксперименте селанк снижал энкефалиназную активность и тревожность только у высокотревожных крыс BALB/c, имеющих повышенный уровень активности энкефалиндеградирующих ферментов, и не влиял на показатели контрольных нетревожных мышей C57B1/6 [97]. Участие опиоидной системы в развитии анксиолитического, антидепрессантного и адаптагенного действия селанка подтверждается уменьшением эффектов при предварительном введении блокатора опиоидных рецепторов налоксона [1, 59].

Также описана способность селанка оказывать модулирующее действие на активность некоторых других ферментов: карбопептидаз (карбопептидазы H и фенилметилсульфонидфторид-ингибируемой карбопептидазы) [4], тирозингидроксилазы – основного фермента биосинтеза катехоламинов из аминокислотных предшественников [80]. Взаимодействие с последним ферментов может опосредовать влияние пептида на обмен моноаминов в структурах головного мозга. При этом комплексность эффектов селанка характеризуется различной направленностью эффектов в зависимости от линейных характеристик животных, изучаемых структур мозга, предшествующих патологических изменений обмена медиаторов.

Однократное применение селанка оказывает разнонаправленное влияние на уровень метаболизма дофамина (ДА): активирует метаболизм в гиппокампе и фронтальной коре крыс [31] и стрессоустойчивых мышей линии C57BL/6, однако снижает

его у высокотревожных мышей BALB/c [11]. Введение селанка ведет к увеличению уровня норадреналина (НА) в гипоталамусе у животных обеих линий [11]. При этом на фоне предварительного введения налоксона, снижающего содержание НА в стриатуме, в действии селанка обнаруживаются межлинейные различия, что может указывать на участие опиоидергической системы в эффектах пептида на обмен моноаминов [32]. Курсовое применение селанка в аналогичной дозировке вело к снижению содержания ДА в гипоталамусе и НА в прилежащем ядре крыс.

При токсическом повреждении дофаминергических [69] и норадренергических нейронов [19, 58] селанк корректировал нарушения поведения, вызванные как недостаточностью данных медиаторов, так и гиперфункцией дофаминовой системы, индуцированной введением апоморфина, не влияя на показатели у контрольных животных [6].

Применение селанка оказывает корректирующее влияние на обмен серотонина. Так, при блокаде ключевого фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы введение селанка в дозе 300 мкг/кг усиливало метаболизм серотонина в стволе мозга, где локализуются серотонинергические нейроны, в большей степени, чем в коре головного мозга [96]. Описано снижение под действием селанка уровня серотонина и его метаболитов в гиппокампе высокотревожных мышей линии BALB/c, имеющих изначально высокий уровень данного нейромедиатора [11]. При этом однократное введение селанка 300 мкг/кг препятствовало повышению при абстиненции уровня серотонина во фронтальной коре, гипоталамусе и миндалевидном теле [90], однако курсовое введение аналогичной дозировки пептида при более длительной депривации не влияло на уровень серотонина в структурах мозга [30].

Необходимо отметить, что описано отсутствие влияния селанка на уровень серотонина у контрольных животных [30, 90], однако в других работах введение селанка животным без фоновых нарушений обмена нейромедиаторов вело к активации серотонинергической системы в гипоталамусе и стволе мозга в сроки, соответствующие

фазе консолидации памяти, что сопровождалось достоверным улучшением процессов обучения и долговременной памяти [61].

Селанк также оказывает влияние на аминокислотергическую систему нейромедиаторов, увеличивая содержание тормозных (таурин, ГАМК, глицин) и возбуждающих (глутамат, аспартат) аминокислот в гипоталамусе, что обуславливает комплексный характер действия пептида на эмоциогенные структуры [10].

Учитывая влияние селанка на обмен нейромедиаторов, следует отметить, что пептид не связывается с μ_1 - и δ -опиоидными, D_2 дофаминовыми рецепторами [6], с ГАМК_A- и NMDA-рецепторами [95], однако применение селанка оказывает опосредованное влияние на рецепторный аппарат нейромедиаторов. Так, пептид аллостерически модифицирует ГАМК-рецепторы, увеличивая число связей с молекулами нейромедиатора [66], увеличивает плотность ГАМК_A-рецепторов в лобных долях ГМ мышцей BALB/c, не влияя на плотность рецепторов нетревожных мышцей C57BL/6 [95], и значительно повышает экспрессию генов ϵ и τ субъединиц ГАМК_A-рецептора во фронтальной коре крыс [244]. Применение селанка увеличивает плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе мышцей BALB/c [95], а также повышает у крыс Вистар экспрессию генов определенных типов дофаминовых (D_5) и серотониновых ($5HT_{1B}$, $5HT_{3A}$) рецепторов во фронтальной коре [244], ионотропных глутаматных рецепторов в гиппокампе [28]. Кроме того, пептид способен влиять на обмен нейромедиаторов через регуляцию экспрессии генов белков переносчиков у крыс. Так, описано усиление экспрессии гена *Slc6a13*, кодирующего мембранный переносчик ГАМК в коре лобных долей [244], и снижение экспрессии генов *Slc1a2* и *Slc5a7*, кодирующих соответственно высокоспецифичные переносчики глутамата и холина в гиппокампе [28].

Кроме влияния на обмен медиаторов, нейротропное действие селанка также может обеспечиваться его способностью регулировать экспрессию в тканях мозга более 20 различных генов, кодирующих молекулы трансмембранных белков и ионных каналов, обеспечивающих ионный гомеостаз клеток, посредством чего пептид может вли-

ять на электрические процессы в нейронах и экзоцитоз медиаторов в синаптическую щель. Примерами фармакологических мишеней селанка могут служить гены *Trpc1* и *Casna1g*, кодирующие белки ионных кальциевых каналов, ген *Slc8a3*, кодирующий трансмембранный натрий-кальциевый переносчик, ген *Scamp5*, кодирующий секреторный мембранный белок, участвующий в формировании везикул [28].

Непосредственное влияние селанка на электрические процессы в пирамидных нейронах показано на тканевых срезах гиппокампа крыс с помощью метода фиксации потенциалов. Аппликация пептида усиливала тормозные постсинаптические токи в пирамидных нейронах поля CA_1 гиппокампа за счет усиления тормозных влияний вставочных интернейронов [55]. При этом влияние селанка преимущественно направлено на CA_1 поле гиппокампа, ответственного за контекстную память и генерацию эмоций страха, но не на ядра миндалины, играющие ключевую роль в развитии агрессии [21]. Несмотря на данный факт, помимо выраженного анксиолитического действия, селанк в малых дозах (30-100 мкг/кг) снижал уровень агрессивности у экспериментальных животных [67, 74].

Комплексное влияние селанка на обмен нейромедиаторов лежит в основе широкого спектра его психофармакологического действия. Пептид оказывает выраженное анксиолитическое действие, повышая двигательную активность у мышей с высокотревожным фенотипом и врожденной реакцией страха BALB/c за счет влияния на опиоидергическую [59, 97] и ГАМК систему [95]. Применение селанка снижает уровень тревожности в моделях алкоголизации и алкогольной абстиненции у крыс [42, 90], хронической усталости и невроза у приматов [67], психологического стресса [214], а также при токсическом повреждении дофаминергических нейронов [69].

В спектре психофармакологического действия селанка отмечаются и антидепрессантные эффекты. Так, однократное применение селанка в дозах 100-300 мкг/кг оказывало селективное активирующее влияние на депрессивное поведение гибернирующих животных в осенне-весенний период [1, 85], уменьшало степень апатии и

усталости у приматов в модели хронической усталости [67], снижало выраженность ситуационно вызванной депрессии у крыс Вистар и мышей BALB/C, а курсовое применение больших дозировок пептида (1000 мкг/кг) устраняло проявления генетически обусловленной депрессии у крыс линии WAG/Rij [83].

Селанк обладает высокой ноотропной активностью, сравнимой с пирацетамом, активизирует ориентировочно-поисковое поведение, устойчивость внимания, обучение и память у контрольных животных и животных со сниженным уровнем обучаемости [41, 99]. Однократное введение селанка в дозе 300 мкг/кг облегчает обучение и стабильность следа памяти (долговременную память) в течение 30 дней, за счет усиления обмена серотонина в каудальном отделе ствола мозга и гипоталамусе [61].

Внутрибрюшинное введение пептида в дозе 500 мкг/кг компенсировало или предупреждало нарушения процессов обучения и переобучения (формирования адаптивного навыка), а также нарушения процессов кратковременной и долговременной памяти, вызванные блокадой синтеза белка путем ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы и блокадой кальциевых каналов [15, 72].

Одним из потенциальных механизмов влияния селанка на когнитивные процессы может служить его способность при однократном интраназальном введении усиливать экспрессию и трансляцию в гиппокампе нейротрофического фактора мозга BDNF. Связываясь со специфическими рецепторами TrkB на постсинаптической мембране, BDNF регулирует процессы памяти и обучения за счет потенцирования синаптической передачи. Снижение экспрессии BDNF при действии стресса и повышении уровня ГКС может быть основой стрессиндуцированных когнитивных нарушений [64]. Интересно заметить, что субхроническое внутрибрюшинное введение аналогичной дозы селанка не влияло на экспрессию BDNF в гиппокампе контрольных животных, однако снижало экспрессию данного фактора, повышенную вследствие 30-дневной алкоголизации крыс [68].

При моделировании геморрагического инсульта селанк оказывает церебропротекторное действие. При этом интраназальное введение пептида вызывало улучшение неврологических показателей уже на первые сутки применения, а на 10-е сутки уменьшался объем перифокального отека, наблюдалось снижение частоты ранней прогрессии гематомы и более раннее начало ее регрессии [106].

Известно, что селанк обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью в культуре клеток и опытах *in vivo* [3, 36, 57]. Иммуномодулирующее действие селанка проявляется в регуляции цитокинового баланса популяций Th₁/Th₂ лимфоцитов. Использование селанка также повышало фагоцитарный индекс и метаболическую активность лейкоцитов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [24].

В основе комплексного влияния селанка на иммунные процессы может лежать его способность регулировать в иммунокомпетентных клетках транскрипцию генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов [29, 102]. Применение селанка вызвало снижение в гиппокампе экспрессии гена *Map2k1*, кодирующего одну из киназ MAPK-сигнального пути, что может регулировать воспалительный ответ клеток [28].

В спектре фармакологических эффектов селанка также отмечается антикоагулянтное действие. Так, применение пептида *in vitro* [50, 78] и *in vivo* при субхроническом интраназальном введении [20, 79] оказывало фибриндеполимеризующее и антикоагуляционное действия. Помимо влияния на гемостаз, селанк нормализовал параметры липидного метаболизма в модели метаболического синдрома у крыс [20].

Обращает внимание, что направленность эффектов селанка в отношении профиля экспрессии генов и метаболизма серотонина различалось при однократном и курсовом введении, что может являться следствием суммирования физиологических функций активных продуктов биодegradации пептида [36] или результатом формирования динамического функционального континуума регуляторных пептидов и запуска каскадных процессов, имеющих краткосрочные и долгосрочные эффекты [45].

На основании проведенного анализа литературы можно заключить, что селанк обладает комплексной биологической активностью, направленной на коррекцию измененных показателей. В настоящее время описаны такие важнейшие эффекты пептида, как его действие на нейромедиаторные системы [6, 10, 11, 19, 44, 58, 90, 96], различные биохимические и физиологические показатели [20, 22, 34, 79], отсутствие влияния на неизменные функции [43, 59, 95, 90, 214]. Широкий спектр фармакологических мишеней пептида обеспечивает коррекцию стрессиндуцированных изменений в организме с участием как центральных, так и периферических механизмов.

Учитывая выраженные стресспротекторные свойства селанка, а также его потенциальные эффекты на патогенетические механизмы стрессиндуцированных изменений в печени, таких как воспаление, метаболизм серотонина и кальциевый гомеостаз клетки, представляется перспективным и теоретически обоснованным изучение возможностей применения пептида в коррекции морфофункционального состояния печени в условиях стрессорного воздействия различной длительности и модальности.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью исследования характера влияний и эффектов селанка на морфофункциональные показатели гепатоцитов на фоне действия стресса различной модальности и длительности нами был выполнен комплекс исследований, включавший изучение:

- 1) биохимических показателей сыворотки крови, зависящих от функционального состояния гепатоцитов;
- 2) показателей, характеризующих перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы печени;
- 3) морфологических параметров печени контрольных животных и животных, подвергавшихся стрессу.

2.1 Экспериментальные животные

В исследовании были использованы 200 половозрелых крыс-самцов линии Вистар массой 210-350 г, полученных из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животные прошли карантинный контроль вивария Курского государственного медицинского университета и содержались в стандартных условиях при свободном доступе к гранулированному корму и воде, контролируемом световом режиме (чередование света и темноты в течение 12 часов), контролируемой температуре ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) и относительной влажности (30-50%) воздуха.

Контрольные и опытные группы животных состояли из крыс, полученных из питомника одновременно. На момент выполнения эксперимента все животные были здоровыми, изменений поведения не наблюдалось. Эксперименты проводились в первой половине дня в одно и тоже время. Все исследования выполнялись под контролем Регионального этического комитета (протокол № 4 от 08.04.2012 г.) с соблюдением принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным в редакции от 2008 г. и в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля

2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (NAP, 2011).

2.2 Препарат

В работе использовали гептапептид селанк, имеющий формулу Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, синтезированный в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук и представляющий собой аналог тафтцина, являющийся участком CH₂ домена Fc фрагмента IgG, соединенным с С-конца гликопролином Pro-Gly-Pro.

Раствор пептида в изотоническом растворе NaCl вводили внутривенно за 15 мин до начала стрессорного воздействия в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг. Контрольным животным, подвергавшимся стрессорному воздействию, вводили изотонический раствор NaCl в объеме 1 мл на 1 кг массы за 15 минут до начала стрессорного воздействия. Контрольные животные, не подвергавшиеся стрессорному воздействию, получали инъекции физиологического раствора в объеме, аналогичном контрольным стрессированным животным. Каждая опытная группа включала 10 животных.

Применяемые в исследовании дозы селанка были выбраны с учетом данных литературы об эффективных дозах пептида [79, 83, 214].

2.3 Моделирование эмоционально-болевого стресса

Для моделирования эмоционально-болевого стресса применялась модификация методик, использованных в статьях D. V. Matthews et al. и D. Hranilovic et al. [110, 176]. Животные попарно помещались в камеру с решетчатым полом. Программируемый электростимулятор каждые 15 секунд подавал на металлические прутья пола импульсы тока силой 0,2-0,3 мА и продолжительностью 5 секунд, создающие электрокожное раздражение лап. Острый эмоционально-болевой стресс (ОЭБС) моделировался однократным 30-минутным воздействием с последующей немедленной эвтаназией живот-

ных. Многократный эмоционально-болевой стресс (МЭБС) моделировался ежедневным 30-минутным воздействием на протяжении 5 последовательных дней.

2.4 Моделирование иммобилизационного стресса

Для моделирования иммобилизационного стресса применялась модификация методик, использованных в статьях Н. Chen et al., S.W. Wang и J. Zheng et al. [134, 157, 272]. Иммобилизация и фиксация животных в положении на спине осуществлялась в индивидуальных пластиковых боксах, соответствующих размерам животных. Мониторинг дыхания проводился визуально. Острый иммобилизационный стресс (ОИС) моделировался однократным обездвиживанием животных в течение 4 часов с последующей немедленной эвтаназией. Многократный иммобилизационный стресс (МИС) моделировался ежедневными сеансами иммобилизации в течение 2 часов на протяжении 5 последовательных дней.

2.5 Методика забора биологического материала

Сразу по окончании стрессорного воздействия животных выводили из эксперимента методом обескровливания под эфирным наркозом. Забор крови производился из правого желудочка сердца с использованием закрытых систем взятия венозной крови “S-Monovette® сыворотка с гранулами активатора свертывания” (SARSTEDT, Германия). Для получения сыворотки пробирки с кровью инкубировали на льду в течение 20 минут до завершения свертывания и далее центрифугировали в течение 10 минут при скорости 1500 оборотов в минуту. Супернатант (сыворотку) распределяли в промаркированные пробирки Эппендорфа объемом 0,5 мл и замораживали при температуре -20°C для исследования биохимических показателей крови.

Непосредственно после выведения животного из эксперимента производили забор части печени для гомогенизации. Ткани печени в ледяном физиологическом растворе (1:9) гомогенизировали с использованием стеклянного гомогенизатора Поттера. Гомогенат тканей центрифугировали в течение 10 минут при скорости 3000 оборотов в минуту, образовавшийся супернатант распределяли в промаркированные пробирки

и замораживали при температуре -20°C для исследования показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы печени.

Образцы биологического материала размораживали на водяной бане при температуре 37°C непосредственно перед исследованиями. Повторного замораживания образцов не допускалось.

2.6 Методики определения биохимических показателей сыворотки крови

Оценку протеинсинтетической функции печени проводили путем колориметрического определения концентрации общего белка в сыворотке крови биуретовым методом на длине волны 570 нм с использованием набора Fluitest® TP (Analyticon, Германия) и биохимического анализатора «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) [52].

Оценку детоксикационной функции печени проводили путем определения концентрации мочевины кинетическим уреазным методом на длине волны 340 нм с использованием набора Fluitest® UREA (Analyticon, Германия) и биохимического анализатора «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) [52].

Оценку выраженности цитолитических процессов проводили путем определения концентрации в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) кинетическим методом на длине волны 340 нм с использованием наборов Fluitest® GPT ALT и Fluitest® GOT AST (Analyticon, Германия) и биохимического анализатора «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) [38].

2.7 Методики определения показателей оксидативного статуса печени

Оценку интенсивности процессов перекисного окисления липидов в гомогенате печени проводили путем определения концентрации малонового диальдегида (МДА), оценку состояния антиоксидантной системы – путем измерения активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, а также общей антиокислительной активности.

Концентрацию МДА определяли путем измерения концентрации экстрагируемого бутанолом окрашенного комплекса тиобарбитуровой кислоты и МДА. Исследование проводили с использованием набора «ТБК-Агат» (АГАТ-МЕД, Россия), из-

мерение оптической плотности при 535 и 570 нм проводили при помощи спектрофотометра «303 PD» (ApeI, Япония) [76].

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на способности данного фермента тормозить реакцию автоокисления кверцетина в присутствии тетраметилэтилендиамида при рН 10. Степень ингибирования определяли по изменению оптической плотности при 406 нм за 20 минут, определенной при помощи спектрофотометра «303 PD» (ApeI, Япония). За условную единицу активности СОД принимали количество фермента, снижающее скорость автоокисления кверцетина на 50% [46].

Активность каталазы определяли спектрометрическим методом, основанным на способности каталазы разрушать молекулы пероксида водорода, образывающего стойкий окрашенный комплекс с солями молибдена [53]. Расчет активности каталазы производился с учетом разницы оптической плотности контрольных (не содержащих гомогената) и опытных проб, измеренной при длине волны 410 нм при помощи спектрофотометра «303 PD» (ApeI, Япония).

Общую антиокислительную активность (ОАА) гомогената печени определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА через 48 часов инкубации при 40°C. Расчет ОАА производили с учетом разницы оптической плотности контрольных и опытных проб, измеренной при длине волны 532 нм при помощи биохимического анализатора «BTS-330» (BioSystems, Испания) [93].

2.8 Методика морфологического исследования гепатоцитов

Для исследования морфологического состояния печени непосредственно после выведения животных из эксперимента производилось атравматичное извлечение органа и оценка его макроскопических характеристик: внешнего вида, цвета, размеров, массы, консистенции и структуры тканей на разрезе. Производили взвешивание печени для последующего расчета массового индекса органа, который вычисляли как

отношение массы печени к массе животного, умноженное на 1000 с целью упрощения анализа.

Для гистологического исследования производился забор стандартных участков печени с фиксацией в десятикратном объеме 10% раствора нейтрального формалина. Заливка в парафин, изготовление срезов толщиной 5-7 мкм и их окрашивание гематоксилином и эозином проводили по стандартным методикам.

Морфологическое и морфометрическое исследования проводили после создания электронной галереи микрофотографий с помощью полуавтоматического сканера Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). В программе для просмотра сканированных изображений PanoramicViewer 1.15.4 (3DHISTECH Ltd, Венгрия) проводилась оценка состояния гепатоцитов и распределение изменений в отделах печеночных долек, а также измерение площадей гепатоцитов и их ядер в перипортальных и центрлобулярных отделах долек для каждого препарата в выборке из 100 клеток [177]. На основе данных о площадях гепатоцитов и их ядер в программе MS Excel производился расчет площадей цитоплазмы и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО). Подсчет одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в перипортальных и центрлобулярных отделах долек проводили с помощью пакета программ ImageJ.

2.9 Статистическая обработка данных

Характер распределения признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, однородность групповой дисперсии оценивали по критерию Бартлета. В зависимости от типа распределения признаков статистическая достоверность различий показателей исследованных групп определялась с использованием непарного параметрического t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни или дисперсионного анализа (one-way ANOVA и анализа по Крускалу-Уоллису) с применением критерия достоверно значимой разности Тьюки. Контроль групповой вероятности ошибки осуществляли с помощью метода Холма-Бонферрони. Корреляционные

связи между признаками рассчитывали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистическую обработку цифровых данных проводили в программе MS Excel и программной среде вычислений R [51, 146].

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние селанка на показатели функционального и морфологического состояния гепатоцитов крыс в условиях эмоционально-болевого стресса

Реакция организма на стрессорные стимулы представляет собой комплекс адаптационных механизмов, запускающих изменения в всех системах организма и на различных уровнях (органо, клеточном, молекулярном). В связи с этим для экспериментального исследования стрессорного ответа используется широкий спектр методик, включающий поведенческие методики, определение физиологических и биохимических показателей состояния организма [123].

Эмоционально-болевой стресс, моделируемый с помощью электрокожного раздражения, обеспечивает достаточно высокую аллостатическую нагрузку, вызывает нарушения процессов адаптации, в связи с чем широко используется для моделирования патологических процессов в доклинической практике [122]. Данная экспериментальная модель использует комплексные стрессорные стимулы, включающие физический компонент в виде воздействия на болевые рецепторы и психологический компонент в виде эмоционально-негативных реакций тревоги и страха в ожидании неизбежного альгического стимула, а также агрессивно-оборонительных реакций животных.

С учетом описанных выше корректирующих эффектов селанка в отношении тревоги [94, 97] и агрессии [74], а также потенциальных антиальгических [6, 60] и стресспротекторных эффектов [2, 214], нами было исследовано влияние пептида на функциональные и морфологические показатели состояния печени в условиях эмоционально-болевого стресса.

3.1.1 Изменения биохимических параметров сыворотки крови и гомогенизата печени на фоне применения селанка при эмоционально-болевого стрессе

С целью исследования влияния селанка на интенсивность цитолитических процессов и белоксинтетическую функцию печени в условиях эмоционально-болевого стресса нами были исследованы уровни сывороточных трансаминаз, общего белка и мочевины плазмы крови. Степень выраженности оксидативных процессов в печени оценивалась по уровню МДА, а состояние антиоксидантной системы – по значениям активности СОД и каталазы и интегральному показателю ОАА.

Как видно из данных, представленных в таблице 1 и на рисунке 1, острый эмоционально-болевого стресс не оказывал существенного влияния на большинство исследованных показателей. Однако в группе стрессированных животных по сравнению с показателями животных, не подвергавшихся стрессу, наблюдалось значительное повышение содержания мочевины в сыворотке крови на 24,9% ($p=0,001$). При этом рост активности каталазы на 19,8% ($p=0,093$) в группе стрессированных животных не достигал достоверных различий с контрольными животными.

Применение селанка в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг вызывало достоверное снижение значений уровня мочевины в сыворотке крови на 20,4% ($p=0,036$), 31,3% ($p < 0,001$) и 30,9% ($p=0,003$) соответственно. При введении пептида в дозе 300 мкг/кг помимо описанных изменений также отмечался рост активности каталазы на 17,8% ($p=0,050$). Изменения остальных исследованных биохимических показателей и показателей оксидативного статуса печени, вызванные как стрессорным воздействием, так и применением селанка, были незначительными или имели недостоверный характер.

МЭБС вызывал более выраженные сдвиги исследованных параметров по сравнению с изменениями, индуцированными ОЭБС (таблица 2, рисунок 2). Так, у стрессированных контрольных животных наблюдалось снижение содержания мочевины на 24,5% ($p=0,008$) по сравнению с животными, не подвергавшимися стрессу. При этом сдвигов уровней сывороточных трансаминаз и общего белка не отмечалось. В гомогени-

нате печени наблюдался рост уровня МДА на 23,7% ($p=0,046$), активности СОД на 17,1% ($p=0,048$) и каталазы на 13,7% ($p=0,050$) на фоне неизменной ОАА.

Таблица 1 – Влияние селанка на исследованные биохимические показатели сыворотки крови и гомогенизата печени в условиях ОЭБС ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели сыворотки крови					
АлАТ, Ед/л	41,3±2,8	45,4±3,8	47,2±4,7	43,6±3,5	43,8±5,8
АсАТ, Ед/л	109,5±5,3	113,7±5,3	105,9±4,7	107,3±5,0	105,6±5,0
Общий белок, г/л	72,3±1,9	70,9±1,3	71,9±1,5	70,2±1,2	68,8±1,2
Мочевина, моль/л	5,4±0,3	6,8±0,2 ¹	5,4±0,5*	4,7±0,4*	4,7±0,5*
Показатели гомогенизата печени					
МДА, мкмоль/мл	3,4±0,1	3,3±0,2	3,5±0,2	3,5±0,3	3,7±0,2
СОД, усл. ед.	2,9±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	2,9±0,1	2,7±0,1
Каталаза, мккат/л	4,9±0,4	5,9±0,3	6,6±0,5	7,0±0,2*	5,8±0,1
ОАА, %	26,6±0,6	27,4±0,2	28,1±0,7	28,1±0,7	28,3±0,7

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

Наиболее выраженное корригирующее воздействие на исследованные показатели селанк оказывал в дозе 300 мкг/кг. Отмечалось повышение содержания мочевины в сыворотке на 29,0% ($p=0,04$), снижение уровня МДА на 18,1% ($p=0,030$) и активности антиоксидантных ферментов в гомогенате печени (СОД на 17,5%, $p=0,045$, каталазы на 17,4%, $p=0,048$).

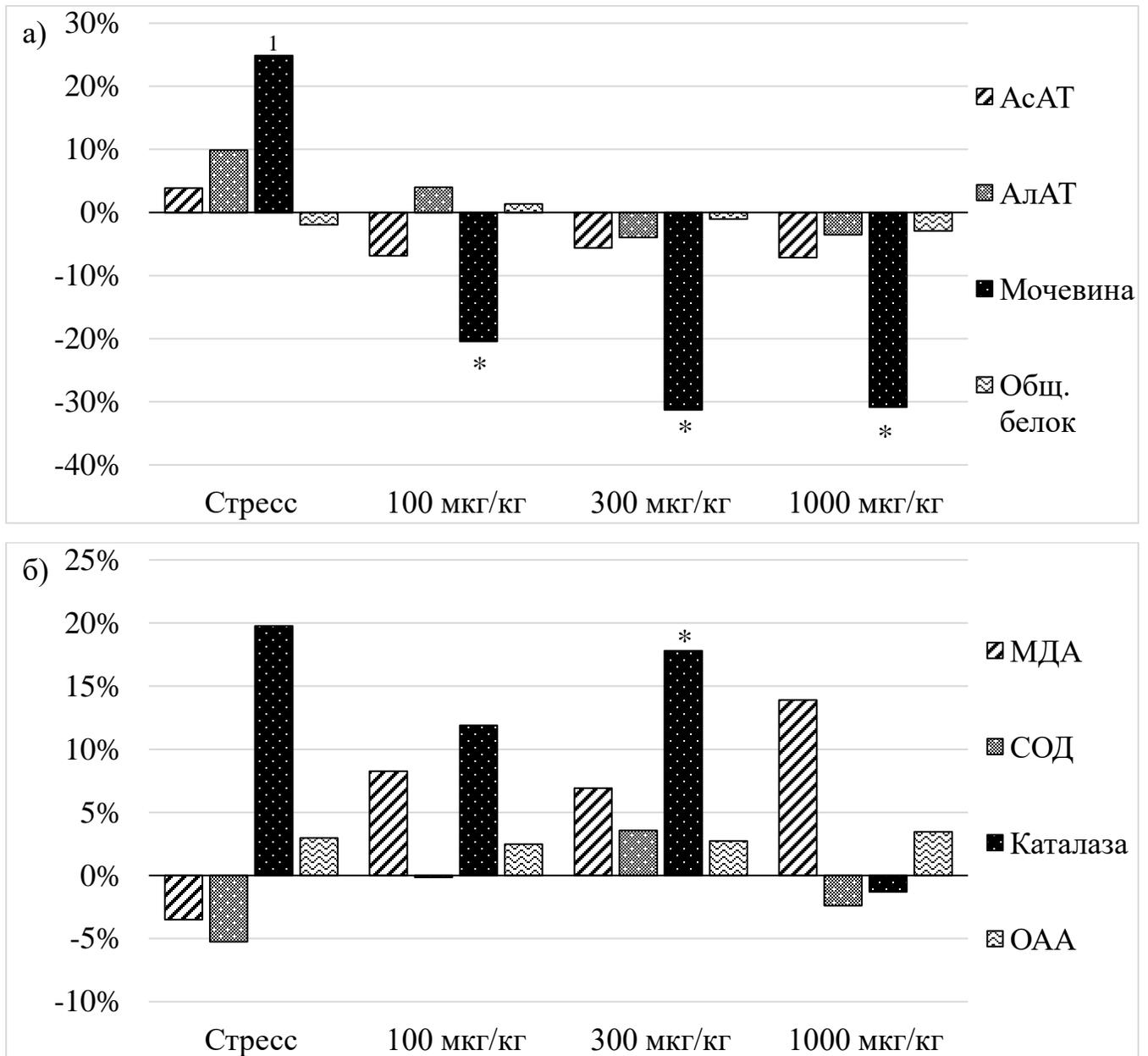


Рисунок 1 – Изменение показателей сыворотки крови (а) и гомогенизата печени (б) животных при введении селанка на фоне ОЭБС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

При применении селанка в дозе 100 мкг/кг наблюдалось снижение уровня МДА на 21,9% ($p=0,034$), сопровождающееся тенденцией к снижению активности СОД на 9,4% ($p=0,291$) и каталазы на 9,3% ($p=0,202$), однако изменения активности антиокси-

дантных ферментов не достигали достоверных значений. Введение селанка в дозе 1000 мкг/кг вело к уменьшению значений АсАТ в сыворотке крови на 16,6% ($p=0,023$) и угнетению активности ферментов антиоксидантной системы печени (СОД на 14,2%, $p=0,018$, каталазы на 13,8%, $p=0,029$). При этом снижение уровня МДА на 10,6% ($p=0,126$) в гомогенате печени не достигало достоверных различий со стрессированными животными.

Таблица 2 – Влияние селанка на исследованные биохимические показатели сыворотки крови и гомогенизата печени в условиях МЭБС ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели сыворотки крови					
АлАТ, Ед/л	55,1±6,5	44,2±1,9	39,3±3,9	47,8±4,2	49,9±3,3
АсАТ, Ед/л	120,7±5,2	129,1±5,8	114,1±9,2	117,6±5,9	107,7±6,2*
Общий белок, г/л	65,1±1,9	67,4±1,3	65,8±1,1	65,5±1,7	64,5±1,9
Мочевина, моль/л	5,4±0,2	4,1±0,4 ¹	4,9±0,3	5,3±0,4*	4,9±0,3
Показатели гомогенизата печени					
МДА, мкмоль/мл	3,8±0,3	4,7±0,3 ¹	3,6±0,3*	3,8±0,2*	4,2±0,2
СОД, усл. ед.	3,2±0,2	3,7±0,2 ¹	3,4±0,2	3,1±0,2*	3,2±0,1*
Каталаза, мккат/л	6,1±0,2	6,9±0,4 ¹	6,2±0,3	5,7±0,4*	5,9±0,3*
ОАА, %	29,1±0,8	28,4±1,0	29,0±1,0	28,7±0,9	29,1±0,8

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

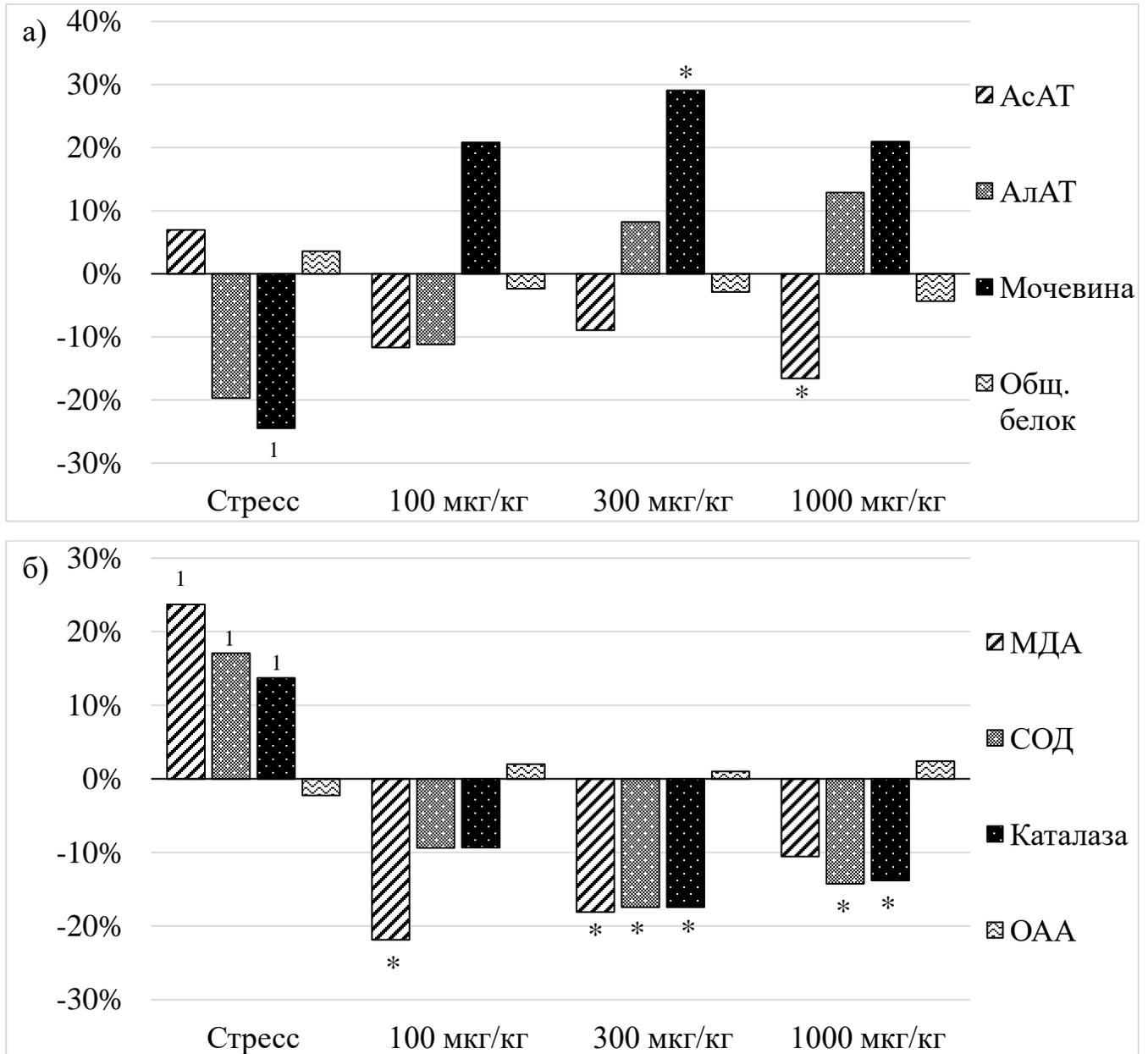


Рисунок 2 – Изменение показателей сыворотки крови (а) и гомогенизата печени (б) животных при введении селанка на фоне МЭБС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

Показатели мочевины сыворотки крови имели тенденцию к повышению на 20,8% ($p=0,110$) при введении пептида в дозе 100 мкг/кг и на 21,0% ($p=0,094$) при вве-

дении в дозе 1000 мкг/кг однако различия не достигали уровня достоверности. Остальные исследованные показатели существенно не изменялись.

Таким образом, использование селанка лимитирует процессы перекисного окисления липидов в тканях печени, интенсифицирующиеся в условиях многократного эмоционально-болевого стресса. Применение селанка во всех исследованных дозах в условиях острого эмоционально-болевого стресса оказывает гепатопротекторное действие за счет снижения нагрузки продуктами азотистого обмена в результате стресс-лимитирующего действия.

3.1.2 Изменения морфологических показателей гепатоцитов на фоне применения селанка в условиях эмоционально-болевого стресса

Нами также было изучено действие селанка и морфометрические показатели гепатоцитов при воздействии эмоционально-болевого стресса.

Моделирование ОЭБС вело к расширению синусоидных капилляров развитию зернистости и вакуолизации гепатоцитов, более выраженных в центролобулярных отделах, фокальных некрозов с воспалительной инфильтрацией, уменьшающейся к центру печеночных долек (рисунок 3 а, б).

Значимых изменений соотношений одно- и многоядерных, одно- и многоядерных гепатоцитов, а также изменений ИМП под воздействием ОЭБС выявлено не было (таблица 3), однако наблюдалось достоверное увеличение площадей как перипортальных гепатоцитов на 8,7%, ($p < 0,001$), так и центролобулярных гепатоцитов на 7,4% ($p=0,002$) (таблица 4, рисунок 4). При этом отмечался рост площади ядер перипортальных гепатоцитов на 10,9% ($p < 0,001$) и центролобулярных гепатоцитов на 13,9% ($p < 0,001$), а также площади их цитоплазмы (на 7,1%, $p=0,002$, и на 6,3% , $p=0,009$, соответственно). Значимых изменений ЯЦО не наблюдалось.

Введение селанка, препятствовало развитию морфологических изменений в печени, вызванных ОЭБС (рисунок 3). Использование селанка во всех дозах сопровождалось уменьшением зернистости и вакуолизации гепатоцитов, более выраженным в

перипортальных отделах долек, и снижением выраженности инфильтрации, более выраженным в центрлобулярных отделах долек, при этом степень коррекции изменений зависела от дозы.

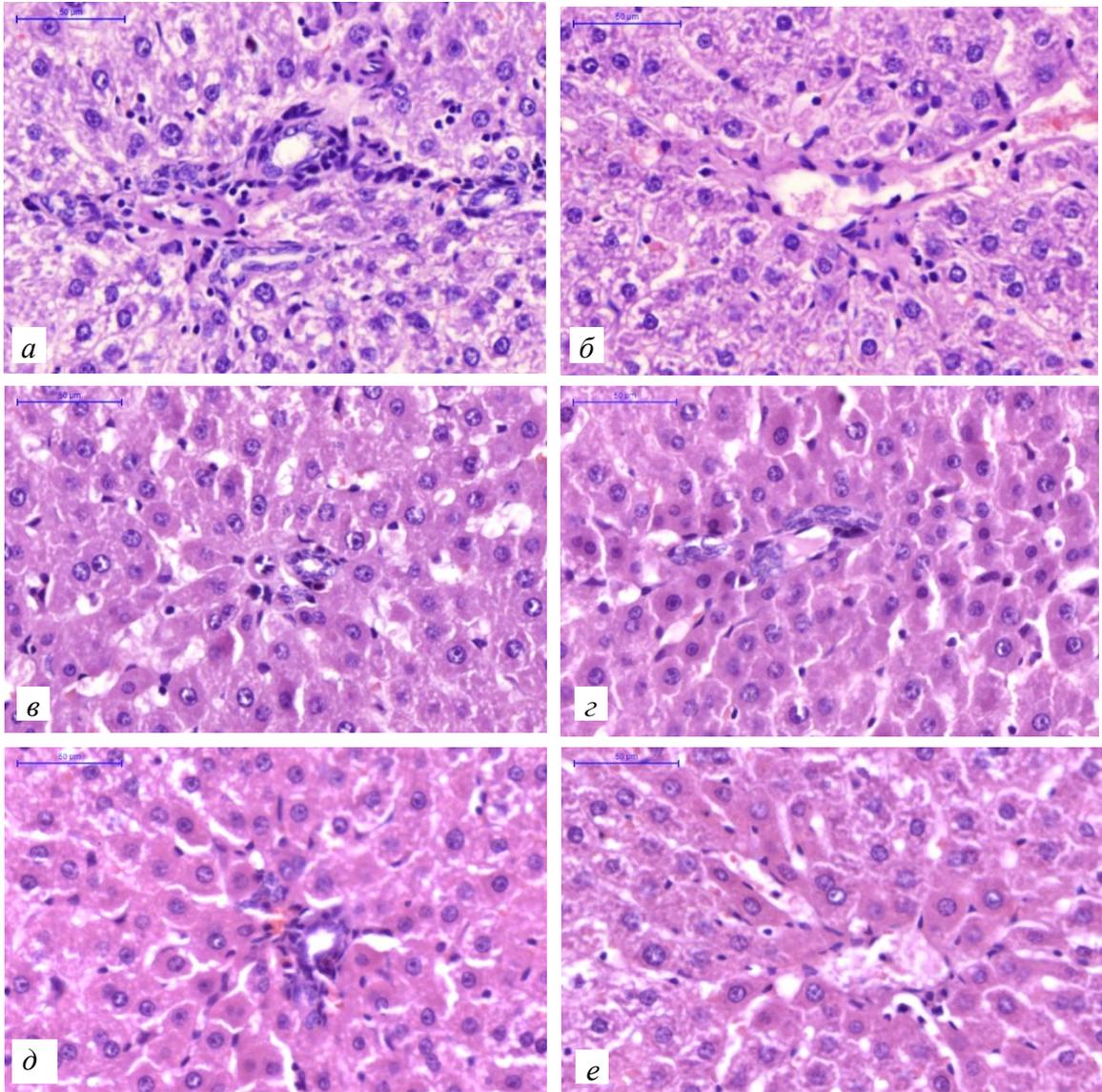


Рисунок 3 – Микрофотографии срезов печени крыс после моделирования острого эмоционально-болевого стресса (а, б) на фоне применения селанка в дозах 100 (в), 300 (г) и 1000 (д, е) мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение x400.

При применении селанка в дозе 100 мкг/кг отмечалось наиболее выраженное снижение инфильтрации, однако зернистость и вакуолизация гепатоцитов, а также

расширение синусоидных капилляров оставались практически на уровне стрессированных животных (рисунок 3 в). Селанк в дозе 300 мкг/кг оказывал максимальный эффект в отношении интенсивности изменений цитоплазмы – признаки зернистости и вакуолизации практически отсутствовали в перипортальных отделах печеночных долек (рисунок 3 г).

Таблица 3 – Действие селанка на ИМП и соотношение одно- и много- ядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в условиях ОЭБС (M±m)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
ИМП	36,5±1,5	35,3±1,5	37,4±2,1	39,0±1,0*	40,1±1,1*
Процентное соотношение гепатоцитов в перипортальных отделах					
Одноядерные	89,13±0,65	89,30±0,67	89,29±0,90	89,56±0,52	87,58±0,81
Многоядерные	10,87±0,65	10,70±0,67	10,71±0,90	10,44±0,52	12,42±0,81
Одноядрыш.	37,26±1,02	36,21±1,17	34,32±1,30	37,97±1,21	35,9±1,10
Многоядрыш.	62,74±1,02	63,79±1,17	65,68±1,30	62,03±1,21	64,1±1,10
Процентное соотношение гепатоцитов в центроlobулярных отделах					
Одноядерные	87,91±0,91	88,66±0,80	89,03±0,85	87,90±0,98	88,45±0,77
Многоядерные	12,09±0,91	11,34±0,80	10,97±0,85	12,10±0,98	11,55±0,77
Одноядрыш.	28,99±0,86	26,95±1,11	25,15±1,02	29,17±1,26	31,38±1,33*
Многоядрыш.	71,01±0,86	73,05±1,11	74,85±1,02	70,83±1,26	68,62±1,33*

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; одноядрыш. – одноядрышковые; многоядрыш. – многоядрышковые.

Таблица 4 –Эффекты селанка на кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов в условиях моделирования ОЭБС (Ме (Q₁; Q₃))

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели гепатоцитов перипортальных отделов					
S клетки, мкм ²	248,5 (214,3; 284,0)	270,2 (236,3; 316,8) ¹	283,9 (247,8; 337,2)	287,6 (242,2; 338,9)	285,7 (242,9; 342,4)
S ядра, мкм ²	39,2 (32,1; 44,9)	43,5 (38,0; 47,9) ¹	46,6 (40,7; 56,5)*	43,1 (36,5; 54,3)	45,65 (36,2; 54,8)
S цитоплазмы, мкм ²	210,5 (180,0; 243,4)	225,2 (194,6; 273,5) ¹	236,1 (201,9; 288,3)	239,2 (190,2; 296,6)	243,3 (205,4; 290,4)
ЯЦО	0,184 (0,144; 0,232)	0,191 (0,148; 0,236)	0,201 (0,153; 0,248)	0,179 (0,128; 0,251)	0,179 (0,150; 0,233)
Показатели гепатоцитов центрлобулярных отделов					
S клетки, мкм ²	292,8 (245,9; 339,1)	314,4 (270,6; 374,2) ¹	328,4 (290,2; 375,9)	329,7 (290,4; 375,6)	330,5 (278,9; 377,7)
S ядра, мкм ²	42,3 (34,7; 50,5)	48,2 (40,4; 54,9) ¹	51,2 (38,9; 63,7)*	48,0 (36,9; 57,6)	52,0 (39,4; 59,3)*
S цитоплазмы, мкм ²	251,3 (205,2; 289,6)	265,6 (227; 323,9) ¹	284 (240,6; 331,1)	278,3 (237,8; 329,5)	285,1 (231,7; 335,2)
ЯЦО	0,167 (0,138; 0,210)	0,174 (0,140; 0,215)	0,188 (0,134; 0,238)	0,170 (0,135; 0,218)	0,180 (0,145; 0,218)

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

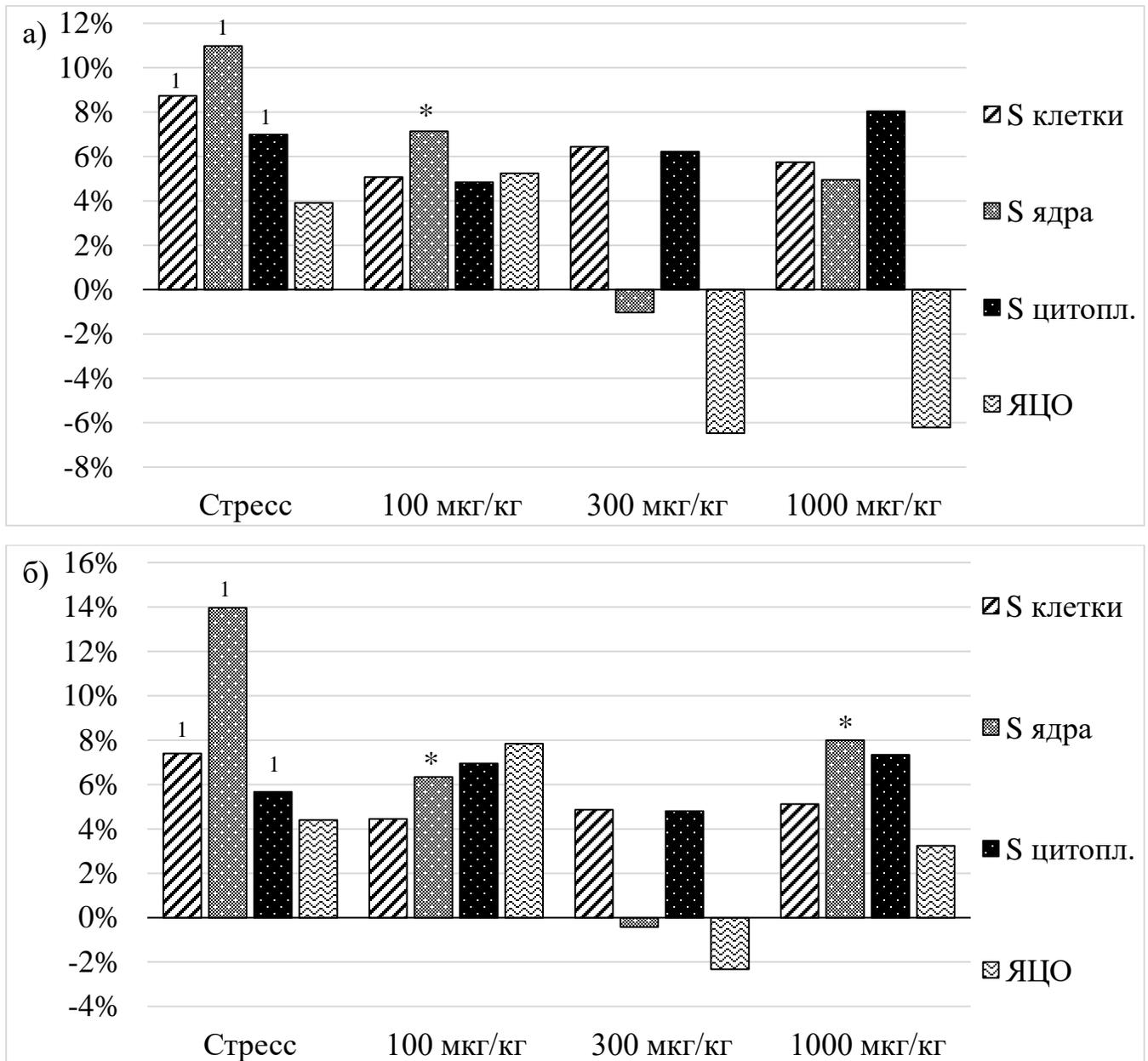


Рисунок 4 – Изменение морфометрических показателей гепатоцитов перипортальных (а) и центролобулярных (б) отделов печеночных долек при введении селанка на фоне ОЭБС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь; цитопл. – цитоплазма; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение

Использование селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождалось снижением интенсивности инфильтрации и уменьшением выраженности зернистости и вакуолизации цитоплазмы (рисунок 3 д, е), однако оба эффекта были менее выражены, чем в группах, получавших другие дозы селанка. Введение селанка в дозах 300 и 1000 мкг/кг сопровождалось ростом ИМП на 10,6% ($p=0,05$) и 13,7% ($p=0,018$), соответственно.

Следует отметить, что применение селанка оказывало некоторое влияние на морфометрические показатели гепатоцитов (таблица 3, 4, рисунок 4). Введение животным селанка в дозе 100 мкг/кг вело к достоверному увеличению площади ядер гепатоцитов перипортальных отделов долек на 7,1% ($p=0,001$) и площади ядер гепатоцитов центрлобулярных отделов на 6,3% ($p=0,042$). При введении селанка в дозе 1000 мкг/кг наблюдался рост числа одноядрышковых гепатоцитов на 4,4% ($p=0,013$) в центрлобулярных отделах долек и увеличение площади ядер на 8,0%, ($p=0,047$).

Множественный эмоционально-болевой стресс (МЭБС) также оказывал влияние на морфологическое состояние печени крыс. Так, при гистологическом исследовании препаратов печени стрессированных животных в перипортальных отделах долек наблюдались признаки выраженной зернистости и вакуолизации цитоплазмы с некрозом отдельных гепатоцитов и нарушением балочной структуры долек (рисунок 5 а).

Воздействие МЭБС вело к достоверному увеличению числа многоядерных гепатоцитов на 3,7%, ($p < 0,001$) в перипортальных отделах долек (таблица 5), а также к увеличению площадей ядер гепатоцитов как перипортальных (на 3,9%, $p=0,027$), так и центрлобулярных (18,4%, $p < 0,001$) отделов; снижение ИМП на 5,0% не достигало достоверных значений ($p=0,6$). Помимо этого наблюдалось уменьшение площади цитоплазмы гепатоцитов перипортальных отделов на 5,9% ($p=0,043$), сопровождающееся увеличением ЯЦО гепатоцитов перипортальных отделов долек на 19,2%, ($p < 0,001$) и центрлобулярных отделов – на 19,8% ($p < 0,001$) (таблица 6, рисунок 6).

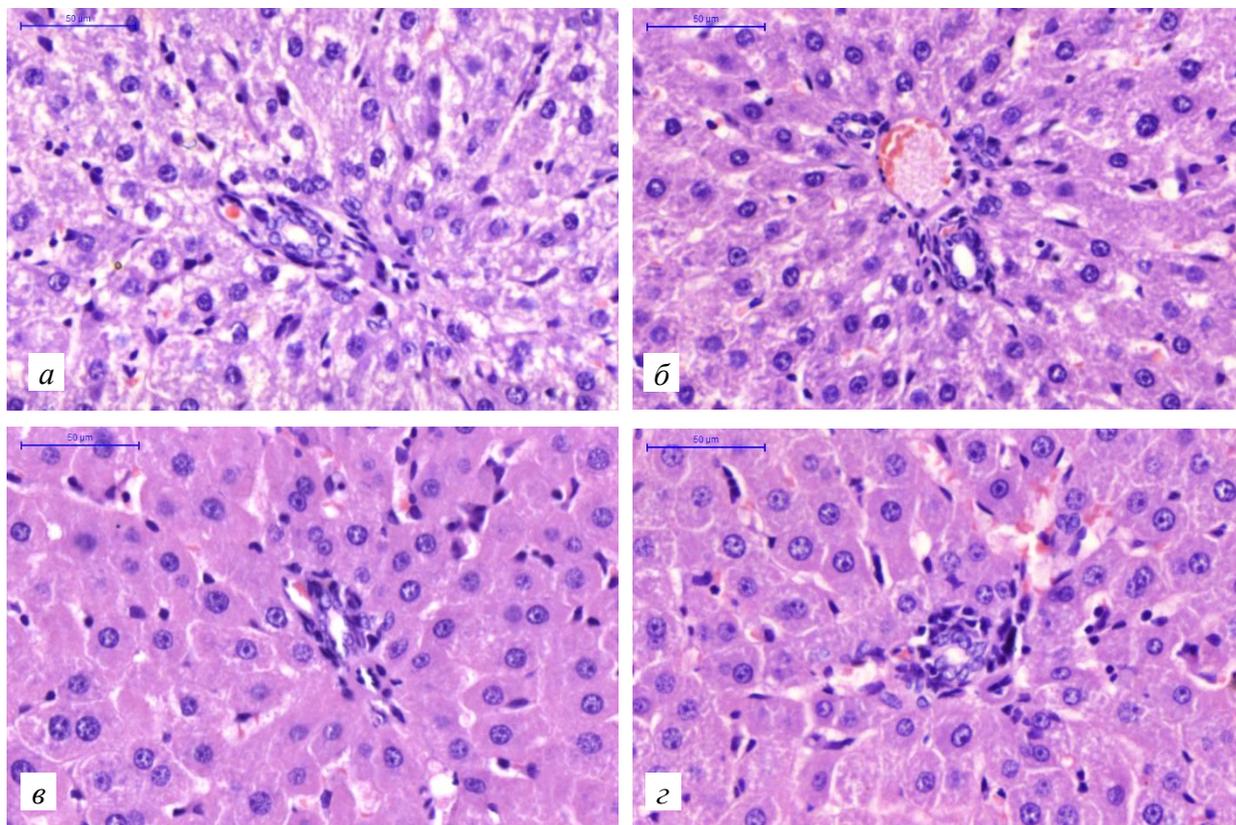


Рисунок 5 – Микрофотографии срезов печени крыс в условиях моделирования МЭБС (а) и на фоне применения селанка в дозах 100 (б), 300 (в) и 1000 (г) мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

При использовании селанка было обнаружено улучшение состояния гепатоцитов, проявляющееся дозозависимым уменьшением изменений цитоплазмы. Так, при введении селанка в дозе 100 мг/кг отмечалось некоторое снижение выраженности зернистости преимущественно в перипортальных отделах долек, однако улучшения состояния гепатоцитов централобулярного отдела не наблюдалось (рисунок 5 б).

Использование селанка в дозе 1000 мг/кг оказывало более выраженный корректирующий эффект – отмечались лишь слабая зернистость цитоплазмы гепатоцитов на всем протяжении печеночных долек и восстановление балочной структуры долек (рисунок 5 г). При применении пептида в дозе 300 мг/кг изменения цитоплазмы гепатоцитов практически отсутствовали (рисунок 5 в). Введение селанка в дозе 300 мкг/кг вело к уменьшению числа многоядерных гепатоцитов в перипортальных отделах

долек на 2,5% ($p=0,021$), в центролобулярных – на 2,2% ($p=0,049$). Применение селанка в дозе 100 мкг/кг сопровождалось снижением числа многоядерных гепатоцитов на 2,3% ($p=0,012$) только в перипортальных отделах, при этом в центролобулярных отделах долек наблюдалось увеличение числа многоядрышковых гепатоцитов на 3,6% ($p=0,047$) (таблица 5). Применение пептида в дозах 300 и 1000 мкг/кг сопровождалось ростом ИМП на 12,9 и 13,2% соответственно, не достигавшим уровня достоверности.

Таблица 5 – Действие селанка на ИМП и соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в условиях МЭБС ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
ИМП	39,9±1,6	38,0±3,3	38,6±1,8	42,9±1,8	43,0±1,8
Процентное соотношение гепатоцитов в перипортальных отделах					
Одноядерные	90,36±0,5	86,69±0,6*	88,99±0,7*	89,15±0,8*	84,79±1,0
Многоядерные	9,64±0,5	13,31±0,6*	11,01±0,7*	10,85±0,8*	15,21±1,0
Одноядрыш.	31,29±1,09	30,89±1,09	28,53±1,38	28,00±1,26	32,00±1,34
Многоядрыш.	68,71±1,09	69,11±1,09	71,47±1,38	72,00±1,26	68,00±1,34
Процентное соотношение гепатоцитов в центролобулярных отделах					
Одноядерные	89,91±0,87	87,90±0,73	88,35±0,88	90,12±0,86*	88,57±0,73
Многоядерные	10,09±0,87	12,10±0,73	11,65±0,88	9,88±0,86*	11,43±0,73
Одноядрыш.	25,48±1,04	26,06±1,41	22,43±1,27*	23,42±1,14	26,15±1,17
Многоядрыш.	74,52±1,04	73,94±1,41	77,57±1,27*	76,58±1,14	73,85±1,17

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; одноядрыш. – одноядрышковые; многоядрыш. – многоядрышковые.

Таблица 6 – Эффекты селанка на кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов в условиях моделирования МЭБС (Me (Q₁; Q₃))

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели гепатоцитов перипортальных отделов					
S гепатоцита, мкм ²	274,4 (230,1; 320,6)	262,7 (217,9; 315,3)	272,7 (232,1; 305,5)	298,4 (254,7; 336,6)*	271,1 (221,9; 321,3)
S ядра, мкм ²	50,1 (38,1; 57,4)	52 (44,3; 60,9)*	52,2 (44,4; 59,1)	52,5 (42,8; 60,6)	49,9 (36,5; 57,6)*
S цитоплазмы, мкм ²	226,4 (186,1; 273,1)	213,1 (168,1; 257,4)*	217,7 (185,3; 251,4)	248,3 (204,6; 285)*	221,5 (179,6; 263,4)
ЯЦО	0,209 (0,172; 0,256)	0,249 (0,207; 0,294)*	0,247 (0,201; 0,286)	0,215 (0,173; 0,259)*	0,217 (0,167; 0,276)*
Показатели гепатоцитов центрoлoбулярных отделов					
S гепатоцита, мкм ²	299,2 (248,9; 354,5)	302,6 (247,2; 360,4)	297,5 (256,4; 344,7)	309,8 (264,1; 377,2)	310 (260,0; 353,1)
S ядра, мкм ²	48,1 (37,7; 61,5)	57 (47,0 ;66,9)*	53,5 (45,5; 64,3)	60,3 (42,2; 68,7)	58,8 (39,6; 69,7)
S цитоплазмы, мкм ²	249,1 (201,0; 290,0)	246,9 (194,2; 295,8)	245,8 (207,7; 286,9)	255,1 (214,9; 310,1)*	259 (217,4; 299)*
ЯЦО	0,196 (0,157; 0,234)	0,234 (0,197; 0,286)*	0,224 (0,181; 0,280)	0,215 (0,176; 0,258)*	0,209 (0,167; 0,281)*

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

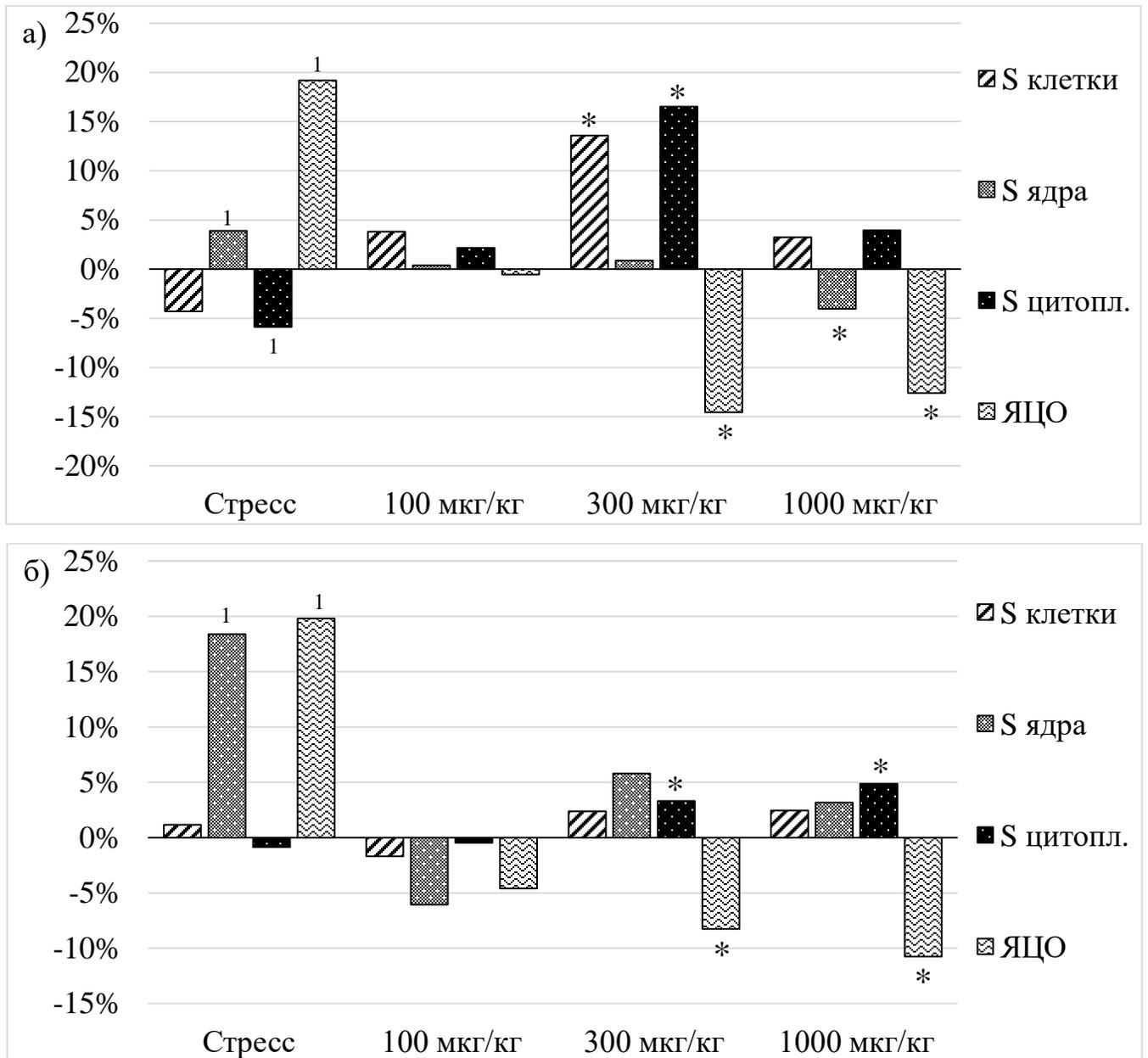


Рисунок 6 – Изменение морфометрических показателей гепатоцитов перипортальных (а) и центролобулярных (б) отделов печеночных долек при введении селанка на фоне МЭБС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь; цитопл. – цитоплазма; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

При использовании пептида в дозировках 300 и 1000 мкг/кг наблюдалось достоверное снижение ЯЦО перипортальных и центролобулярных гепатоцитов (таблица 6, рисунок 6). Введение селанка в дозе 300 мкг/кг сопровождалось снижением ЯЦО перипортальных гепатоцитов на 14,5% ($p < 0,001$) и ЯЦО центролобулярных гепатоцитов на 8,3% ($p=0,004$), происходившим на фоне увеличения площади цитоплазмы гепатоцитов указанных отделов на 16,5% ($p < 0,001$) и на 3,3% ($p=0,05$) соответственно. При этом также наблюдался рост площади перипортальных гепатоцитов на 13,6% ($p < 0,001$). Введение селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождалось снижением ЯЦО перипортальных гепатоцитов на 12,6% ($p < 0,001$) на фоне снижения площади их ядер на 4,0% ($p < 0,001$) и снижением ЯЦО центролобулярных гепатоцитов на 10,7%, $p < 0,001$) на фоне увеличения площади их цитоплазмы на 4,9% ($p=0,035$).

Таким образом, селанк оказывал гепатопротекторное действие в условиях эмоционально-болевого стресса, проявляющееся снижением выраженности воспалительной инфильтрации при остром воздействии и снижением выраженности зернистости цитоплазмы при остром и многократном воздействии. Селанк усиливал адаптационные возможности гепатоцитов за счет дополнительной активации роста площади ядра при остром эмоционально-болевым стрессе, восстановления нарушенных при МЭБС ЯЦО и площади цитоплазмы гепатоцитов.

3.2 Влияния селанка на показатели функционального и морфологического состояния гепатоцитов крыс в условиях иммобилизационного стресса

Иммобилизационный стресс считается золотым стандартом экспериментальной индукции стресса у лабораторных животных и наиболее часто используется как модель стресса для грызунов. Иммобилизация является комбинированным стрессором, физические стимулы связаны с нетипичным положением животного и гемодинамическими нарушениями в органах, психологические стимуляция – с первичной реакцией борьбы и мышечного напряжения с последующими негативными эмоциями вследствие неизбежности воздействия [123]. Профиль нейроэндокринного ответа на иммобилизацию отличается от такового для эмоционально-болевого стресса, так, уровень АКТГ ниже, а ГКС выше по сравнению с электрокожным воздействием [235], отмечается также менее выраженное выделение норадреналина из мозгового вещества надпочечников при ОИС, что изменяет соотношение уровней циркулирующих норадреналины и адреналина [188]. При этом адаптация к иммобилизации и восстановление измененных показателей наступает раньше, по сравнению с эмоционально-болевым стрессом [234].

Учитывая специфические отличия модели иммобилизационного стресса и также с широким распространением в настоящее время малоподвижного образа жизни и вынужденной гипокинезии, сопровождающей различные патологические состояния (иммобилизация при переломах, постельный режим в восстановительный период инфаркта миокарда, инсульта, послеоперационный период, во острую фазу тяжелых заболеваний и т. д.), нами было решено исследовать морфофункциональное состояние печени крыс при остром и многократном иммобилизационном стрессе и влияние на него селанка.

3.2.1 Изменения биохимических показателей сыворотки крови и гомогенизата печени на фоне применения селанка в условиях иммобилизационного стресса

С целью изучения влияния селанка на интенсивность цитолитических процессов, белоксинтетическую функцию печени и степень выраженности оксидативных процессов нами были исследованы показатели, использованные для модели эмоционально-болевого стресса.

Острый иммобилизационный стресс вызывал выраженные сдвиги исследованных параметров (таблица 7, рисунок 7). Так, в группе контрольных стрессированных животных наблюдались рост содержания АсАТ на 46,8% ($p=0,011$) и снижение концентрации общего белка на 7,4% ($p=0,007$) в сыворотке крови по сравнению с показателями нестрессированных животных. При этом рост концентрации АЛАТ на 17,2% ($p=0,097$) не достиг уровня статистической достоверности. В гомогенате печени при воздействии ОИС наблюдалось увеличение активности СОД на 15,9% ($p=0,038$) и каталазы на 16,1% ($p=0,021$), сопровождающееся ростом концентрации МДА (на 29,0%, $p=0,002$) и снижением ОАА (на 6,8%, $p=0,008$).

Применение селанка корректировало сдвиги исследованных показателей, при этом введение пептида в дозах 100 и 300 мкг/кг сопровождалось наиболее выраженными эффектами. В группе, получавшей селанк в дозе 100 мкг/кг, отмечали рост концентрации общего белка в сыворотке крови на 8,6% ($p=0,017$), снижение активности СОД на 18,0% ($p=0,002$) и каталазы на 13,8% ($p=0,050$) в гомогенате печени, сопровождаемые снижением уровня МДА на 49,1% ($p < 0,001$) и ростом ОАА на 4,4% ($p=0,021$). Действие селанка в дозе 300 мкг/кг на показатели оксидативного статуса печени было аналогичным по силе и направленности влияние: отмечалось снижение уровня МДА на 22,8% ($p=0,016$), активности СОД на 15,7% ($p=0,011$) и каталазы на 13,3% ($p=0,018$), рост ОАА на 6,3% ($p=0,010$). Помимо этого, пептид в дозе 300 мкг/кг вызывал снижение уровня АсАТ в сыворотке крови на 21,6% ($p=0,05$).

Таблица 7 – Влияние селанка на исследованные биохимические показатели сыворотки крови и гомогенизата печени в условиях ОИС ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели сыворотки крови					
АлАТ, Ед/л	54,8±2,5	64,2±4,6	57,9±3,1	58,3±2,4	51,6±3,2*
АсАТ, Ед/л	116,8±3,8	171,5±16,7 ¹	154,7±9,5	134,4±6,9*	131,1±6,7*
Общий белок, г/л	60,1±0,9	55,6±1,1 ¹	60,4±0,8*	56,3±1,0	61,3±1,3*
Мочевина, моль/л	3,2±0,2	3,2±0,2	3,3±0,3	3,3±0,2	4,2±0,3*
Показатели гомогенизата печени					
МДА, мкмоль/мл	1,8±0,1	2,3±0,1 ¹	1,2±0,1*	1,8±0,1*	2,4±0,2
СОД, усл. ед.	3,1±0,1	3,5±0,2 ¹	3,0±0,1*	3,1±0,1*	4,0±0,2
Каталаза, мккат/л	2,2±0,1	2,5±0,1 ¹	2,1±0,1*	2,1±0,0*	2,2±0,1*
ОАА, %	23,9±0,4	22,2±0,3 ¹	23,2±0,3*	23,6±0,2*	26,7±0,4*

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

Увеличение дозы селанка до 1000 мкг/кг сопровождалось снижением содержания как АсАТ на 23,5% ($p=0,049$), так и АлАТ на 19,7% ($p=0,046$), ростом концентрации общего белка и мочевины в сыворотке крови по сравнению показателями стрессированных животных на 10,2% ($p=0,004$) и на 56,5% ($p < 0,001$) соответственно. В гомогенате печени наблюдалось уменьшение активности СОД на 14,3% ($p=0,018$), сопровождающееся выраженным ростом ОАА (на 20%, $p < 0,001$). При этом изменений уровня МДА и активности каталазы по сравнению с аналогичными показателями у стрессированной группы животных не было выявлено.

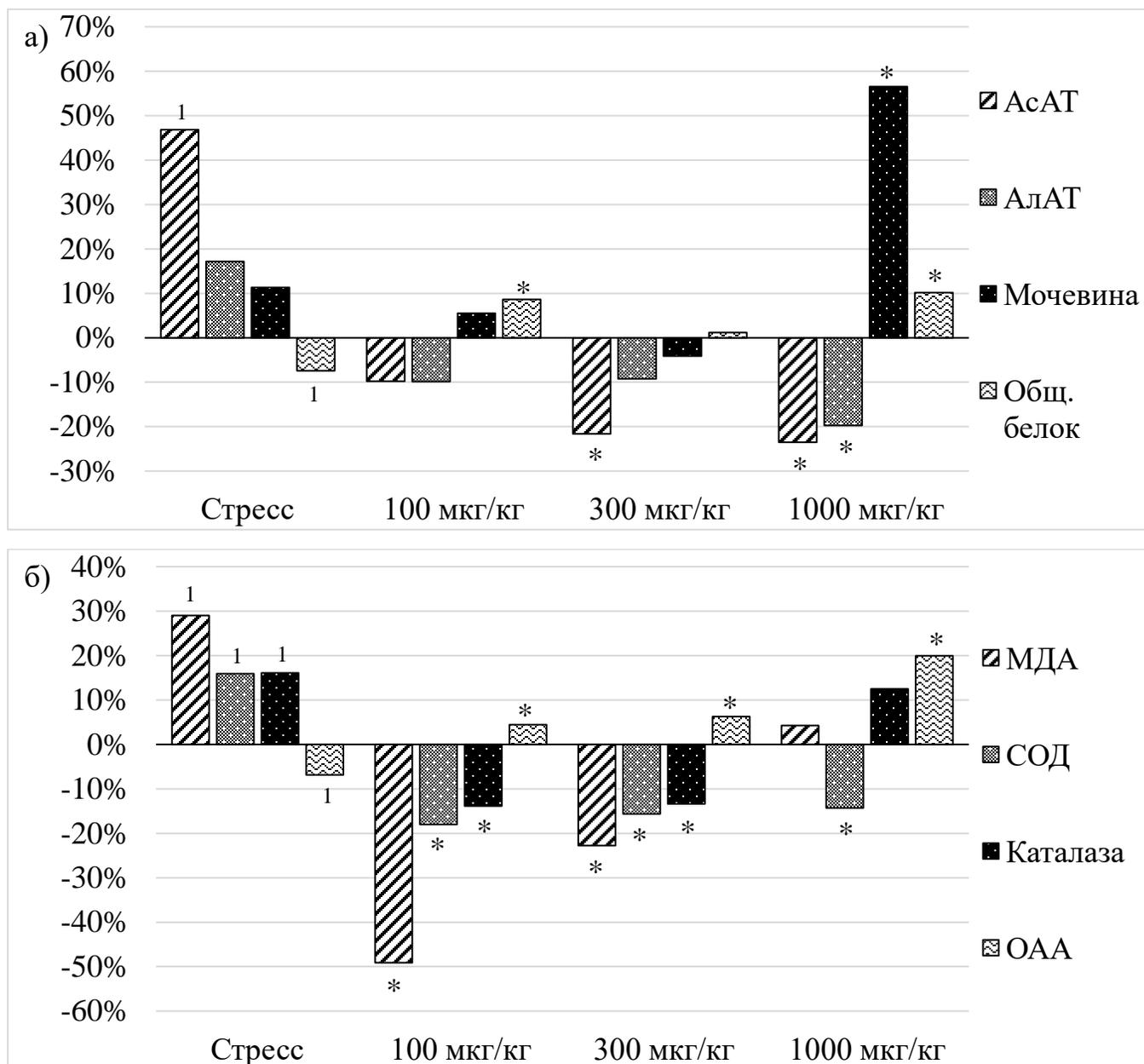


Рисунок 7 – Изменение показателей сыворотки крови животных при введении селанка на фоне ОИС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

Действие МИС вызвало более выраженные сдвиги исследованных показателей по сравнению с эффектами ОИС (таблица 8, рисунок 8). Так, в группе стрессированных животных по сравнению с показателями контрольной нестрессированной группы

наблюдался выраженный рост уровня АсАТ в сыворотке крови на 58,7% ($p < 0,001$) на фоне неизменных показателей АЛАТ и общего белка.

Таблица 8 – Влияние селанка на исследованные биохимические показатели сыворотки крови и гомогенизата печени в условиях МИС ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели сыворотки крови					
АЛАТ, Ед/л	61,3±4,5	63,8±3,3	57,4±2,8	63,5±4,6	56,5±5,0
АсАТ, Ед/л	132,6±6,6	210,3±10,0 ¹	161,7±10,5*	176,6±12,9*	174,8±7,1*
Общий белок, г/л	62,4±1,5	61,3±1,9	61,6±1,6	61,8±1,4	60,2±1,6
Мочевина, моль/л	4,1±0,2	4,5±0,2	5,0±0,6	5,1±0,3	5,0±0,4
Показатели гомогенизата печени					
МДА, мкмоль/мл	2,5±0,3	3,6±0,4 ¹	2,6±0,2*	2,7±0,1*	2,5±0,2*
СОД, усл. ед.	2,4±0,1	2,9±0,2 ¹	2,4±0,1*	2,4±0,1*	2,3±0,1*
Каталаза, мккат/л	4,6±0,4	4,6±0,3	4,2±0,3	4,0±0,2	4,7±0,3
ОАА, %	25,6±0,7	25,5±0,6	25,6±0,6	25,0±0,4	25,5±0,6

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.

В гомогенате печени было отмечено увеличение активности СОД на 21,1% ($p=0,050$) и содержания МДА на 44,9% ($p=0,046$), при этом значения активности каталазы и ОАА не достигли статистически достоверных различий с контрольной группой. Применение селанка во всех использованных дозах вело к коррекции стрессиндуцированных сдвигов. Введение селанка в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг вызывало уменьшение значений АсАт в сыворотке крови на 23,1% ($p=0,009$), 16,0% ($p=0,049$) и 16,9% ($p=0,018$) соответственно, МДА в гомогенате печени - на 29,2% ($p=0,030$), 26,2% ($p=0,047$) и 31,7% ($p=0,016$), снижению активности СОД - на 17,5% ($p=0,036$), 15,8% ($p=0,050$) и 18,7% ($p=0,015$).

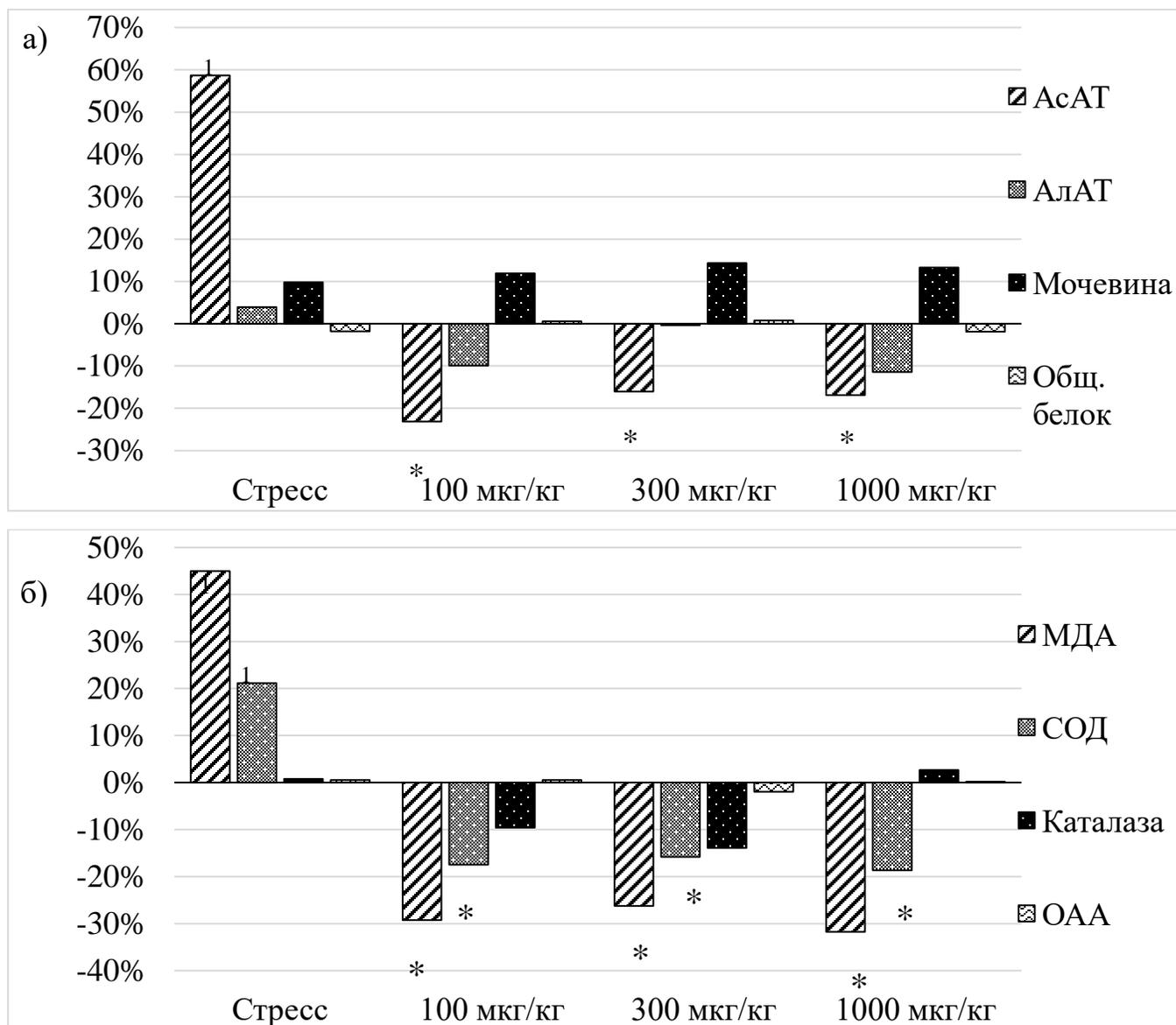


Рисунок 8 – Изменение показателей сыворотки (а) и гомогенизата печени (б) животных при введении селанка на фоне МИС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной нестрессированной группой крыс * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной стрессированной группой.

Таким образом, использование селанка в условиях острого и многократного иммобилизационного стресса у крыс сопровождается гепатопротекторным эффектом за счет ингибирования цитолитических процессов и нормализации процессов свободно-радикального окисления и протеинсинтетической функции.

3.2.2 Изменения морфологических показателей гепатоцитов на фоне применения селанка в условиях иммобилизационного стресса

Кроме биохимических исследований, нами были изучено действие селанка на морфологические и морфометрические показатели гепатоцитов при воздействии иммобилизационного стресса.

Установлено, что моделирование острого иммобилизационного стресса ведет к развитию зернистости и вакуолизации гепатоцитов, более выраженному в перипортальных отделах, воспалительной инфильтрации тканей печени, помимо этого, в промежуточных отделах долек выявлялись зоны фокального некроза гепатоцитов (рисунок 9 а). Действие ОИС не оказывало влияния на соотношение одно- и многоядерных гепатоцитов как в перипортальных, так и в центрлобулярных отделах печеночных долек, а также на ИМП (таблица 9). Однако было выявлено достоверное снижение доли одноядрышковых гепатоцитов на 0,4% ($p=0,048$) в перипортальных отделах долек. Помимо этого, были выявлены выраженные изменения кариоцитоплазматических показателей перипортальных гепатоцитов по сравнению с таковыми у нестрессированных животных (таблица 10, рисунок 10). Так, отмечалось снижение площади гепатоцитов перипортальных отделов долек на 2,6% ($p=0,034$) на фоне снижения площади их цитоплазмы на 7,0% ($p < 0,001$) и увеличения площади их ядер на 12,5% ($p < 0,001$), сопровождающихся возрастанием ЯЦО на 22,9% ($p < 0,001$). Сдвиги морфометрических показателей центрлобулярных гепатоцитов имели противоположную направленность – наблюдалось увеличение площади гепатоцитов на 0,8% ($p=0,180$) и площади их цитоплазмы на 2,4% ($p=0,166$), однако различия с показателями животных, не подвергавшихся стрессу, не достигали статистической достоверности.

Использование селанка корригировало морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях острого иммобилизационного стресса, что выражалось снижением выраженности зернистости и уменьшением числа некротизированных клеток и воспа-

лительной инфильтрации. При этом наблюдались дозозависимые эффекты пептида в отношении выраженности изменений цитоплазмы гепатоцитов (рисунок 9).

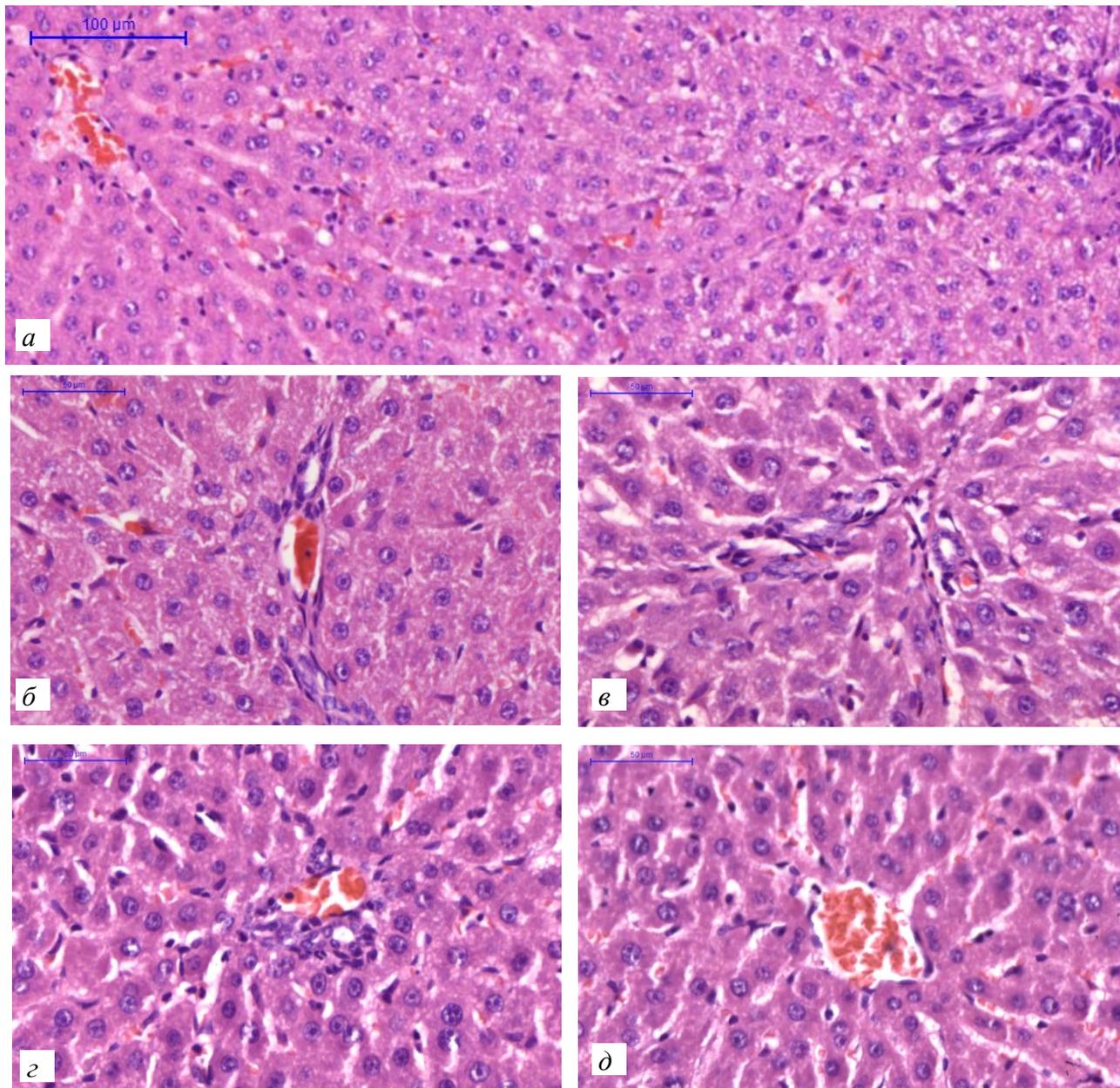


Рисунок 9 – Микрофотографии срезов печени крыс в условиях ОИС (а) и на фоне применения селанка в дозах 100 (б), 300 (в) и 1000 (г, д) мг/кг. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x150 (а), x400 (б-д).

Так, при использовании селанка в дозе 300 мг/кг, выраженность зернистости уменьшалась, однако на всем протяжении печеночных долек сохранялись разнокалиберные вакуоли (рисунок 9 в). Применение селанка в дозе 100 мг/кг оказывало боль-

ший корригирующий эффект, отмечались лишь остаточные явления зернистости цитоплазмы преимущественно в перипортальных отделах долек (рисунок 9 б). На микропрепаратах печени животных, получавших селанк в дозе 1000 мг/кг, практически полностью отсутствовали признаки зернистости, однако отмечалась незначительная лимфогистиоцитарной инфильтрации на всем протяжении долек (рисунок 9 г, д).

Таблица 9 – Действие селанка на ИМП и соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в условиях ОИС (M±m)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
ИМП	32,9±1,0	32,2±0,6	31,5±0,8	37,2±1,3*	30,3±0,4*
Процентное соотношение гепатоцитов в перипортальных отделах					
Одноядерные	95,59±0,27	95,27±0,25	95,11±0,32	95,86±0,27	95,47±0,44
Многоядерные	4,41±0,27	4,73±0,25	4,88±0,32	4,14±0,27	4,53±0,44
Одноядрыш.	2,08±0,14	1,70±0,13 ¹	3,60±0,25*	1,56±0,15	9,51±0,67*
Многоядрыш.	97,97±0,14	98,30±0,13 ¹	96,40±0,25*	98,43±0,15	90,49±0,67*
Процентное соотношение гепатоцитов в центролобулярных отделах					
Одноядерные	94,91±0,43	94,29±0,35	93,86±0,30	95,40±0,33*	92,90±0,72
Многоядерные	5,09±0,43	5,71±0,35	6,14±0,30	4,60±0,33*	7,10±0,72
Одноядрыш.	1,97±0,15	1,77±0,13	3,03±0,21*	1,44±0,17	8,29±0,52*
Многоядрыш.	98,03±0,15	98,23±0,13	96,97±0,21*	98,56±0,17	91,71±0,52*

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; одноядрыш. – одноядрышковые; многоядрыш. – многоядрышковые.

Таблица 10 – Эффекты селанка на кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов в условиях моделирования ОИС (Me (Q₁; Q₃))

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели гепатоцитов перипортальных отделов					
S гепатоцита, мкм ²	325,6 (283; 383,3)	317,3 (270,5; 367,1) ¹	305,5 (272,8; 344)	335,6 (288,9; 392,8)*	299,4 (260,7; 353,1)
S ядра, мкм ²	51,0 (44,3; 58,8)	57,4 (50,6; 64,9) ¹	58,0 (48,4; 65,6)	55,0 (46,9; 64,8)	54,9 (46,9; 62,9)*
S цитоплазмы, мкм ²	276,4 (238,9; 329,7)	257,0 (212,7; 307,2) ¹	247,2 (218,7; 285,1)	279 (233,3; 336,2)*	248,4 (209,5; 301,0)
ЯЦО	0,182 (0,149; 0,225)	0,223 (0,181; 0,268) ¹	0,225 (0,193; 0,265)	0,196 (0,147; 0,253)*	0,221 (0,176; 0,259)
Показатели гепатоцитов центрлобулярных отделов					
S гепатоцита, мкм ²	337,9 (288,6; 391,4)	340,7 (295,6; 397)	324,9 (271,4; 385,8)*	376,3 (321,7; 428,4)*	307,9 (262,4; 361,5)*
S ядра, мкм ²	60,2 (52,3; 69,2)	62,3 (52,1; 68,6)	62,0 (48,6; 69,8)	64,6 (54,4; 71,9)	56,2 (46,7; 64,2)*
S цитоплазмы, мкм ²	274,8 (232,1; 326,8)	281,5 (239,7; 339,7)	265,5 (217,7; 317)*	313,5 (259,2; 368,7)*	254,2 (209,2; 297)*
ЯЦО	0,219 (0,187; 0,27)	0,215 (0,180; 0,259)	0,231 (0,192; 0,278)*	0,205 (0,164; 0,249)*	0,227 (0,199; 0,270)*

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

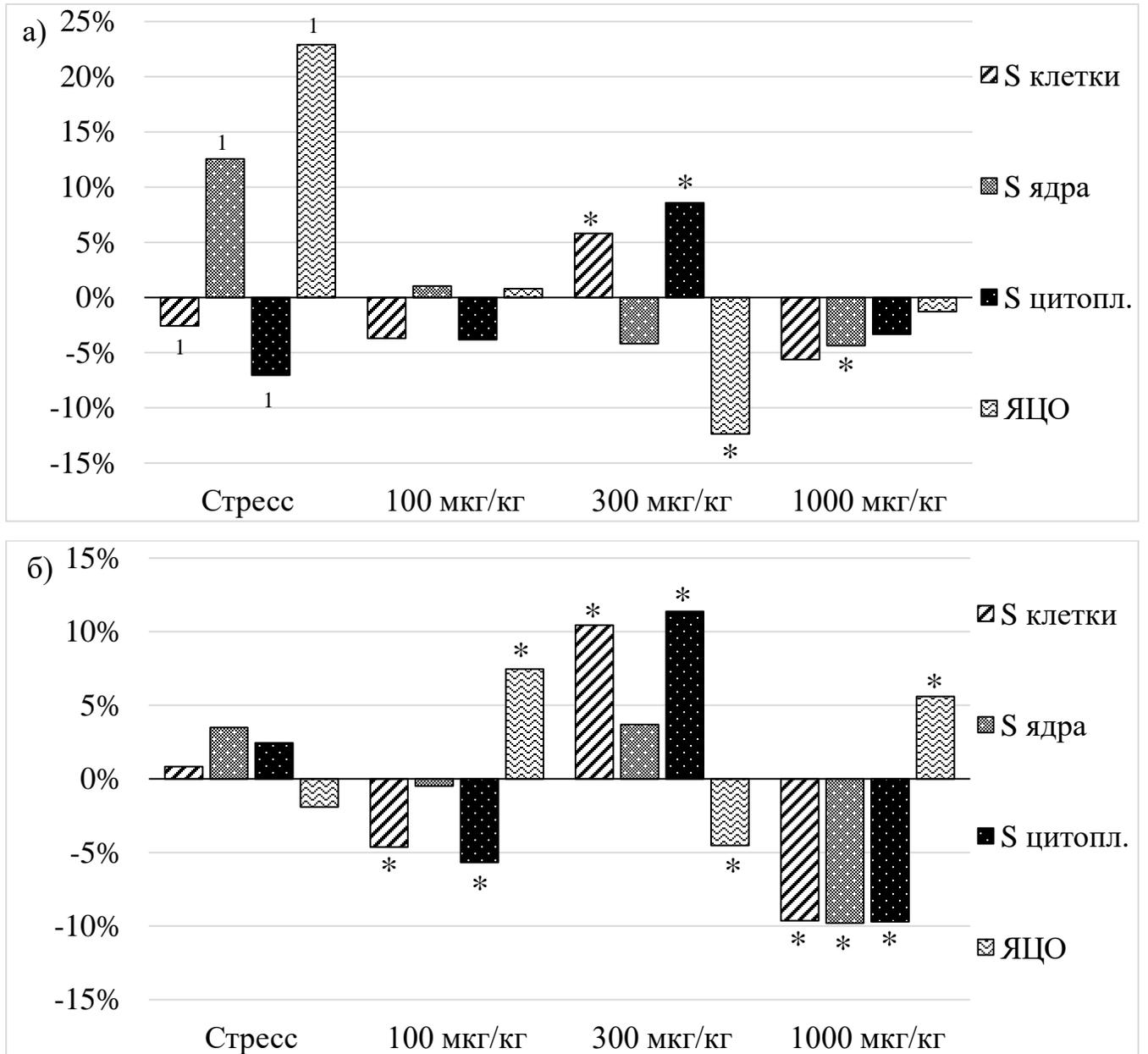


Рисунок 10 – Изменение морфометрических показателей гепатоцитов перипортальных (а) и центролобулярных (б) отделов печеночных долек при введении селанка на фоне ОИС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь; цитопл. – цитоплазма; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

Влияние селанка на индуцированные стрессом сдвиги морфометрических показателей гепатоцитов также имело дозозависимый характер (таблицы 9, 10, рисунок 10). Применение селанка в дозе 300 мкг/кг сопровождалось уменьшением числа многоядерных гепатоцитов на 1,1% ($p=0,048$) в центролобулярных отделах долек без изменений процентного соотношения одно- и многоядрышковых гепатоцитов. Также отмечалось увеличение площадей перипортальных гепатоцитов на 5,8% ($p=0,004$) и центролобулярных гепатоцитов на 10,4% ($p < 0,001$), на фоне увеличения площади их цитоплазмы на 8,6% ($p < 0,001$) и на 11,4% ($p=0,001$) соответственно, сопровождающееся снижением ЯЦО перипортальных гепатоцитов на 12,4% ($p=0,050$) и ЯЦО центролобулярных гепатоцитов на 4,5% ($p=0,039$). При этом также наблюдался рост ИМП на 15,3% ($p=0,002$).

Селанк в дозах 100 и 1000 мкг/кг не влиял на соотношение одно- и многоядерных гепатоцитов, однако статистически значимо увеличивал число одноядрышковых гепатоцитов как в перипортальных отделах (на 1,9%, $p=0,001$, и на 7,8%, $p < 0,001$, соответственно), так и в центролобулярных отделах (на 1,2%, $p=0,007$, и 6,5%, $p < 0,001$, соответственно для доз 100 и 1000 мкг/кг). Введение пептида в данных дозах не сопровождалось изменением средней площади перипортальных гепатоцитов, однако вело к статистически значимому снижению средней площади центролобулярных гепатоцитов (на 4,6%, $p=0,004$, и на 9,6%, $p < 0,001$, соответственно). Изменения происходили на фоне снижения площади цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов (на 5,7%, $p=0,002$, и 9,7%, $p < 0,001$, соответственно). Сдвиги значений площади ядер были выявлены лишь в группе получавшей селанк в дозе 1000 мкг/кг – в перипортальных отделах отмечалось снижение площади ядер на 4,4% ($p=0,008$), в центролобулярных отделах – на 9,8% ($p < 0,001$). Описанные изменения сопровождались повышением ЯЦО гепатоцитов центролобулярных отделов (на 7,5%, $p=0,021$, и 5,6%, $p=0,021$, соответственно), при этом существенных изменений ЯЦО перипортальных гепатоцитов не наблюдалось. Применение пептида в указанных дозах сопровождалось сниже-

нием ИМП, достигавшим достоверных значений только при введении селанка в дозе 1000 мкг/кг (на 5,9%, $p=0,02$)

При моделировании многократного иммобилизационного стресса в тканях печени отмечалась выраженная вакуолизация гепатоцитов и зернистость цитоплазмы на всем протяжении печеночных долек, более выраженные в перипортальных отделах долек (рисунок 11 а). Моделирование МИС вызывало достоверное снижение числа многоядрышковых гепатоцитов (на 1,5%, $p=0,049$) в перипортальных отделах долек (таблица 11), а также тенденции к росту площади ядер центрлобулярных гепатоцитов (7,7%, $p=0,760$) и снижению ИМП (8,8%, $p=0,3$) которые, однако, не достигали достоверных значений (таблица 12, рисунок 12).

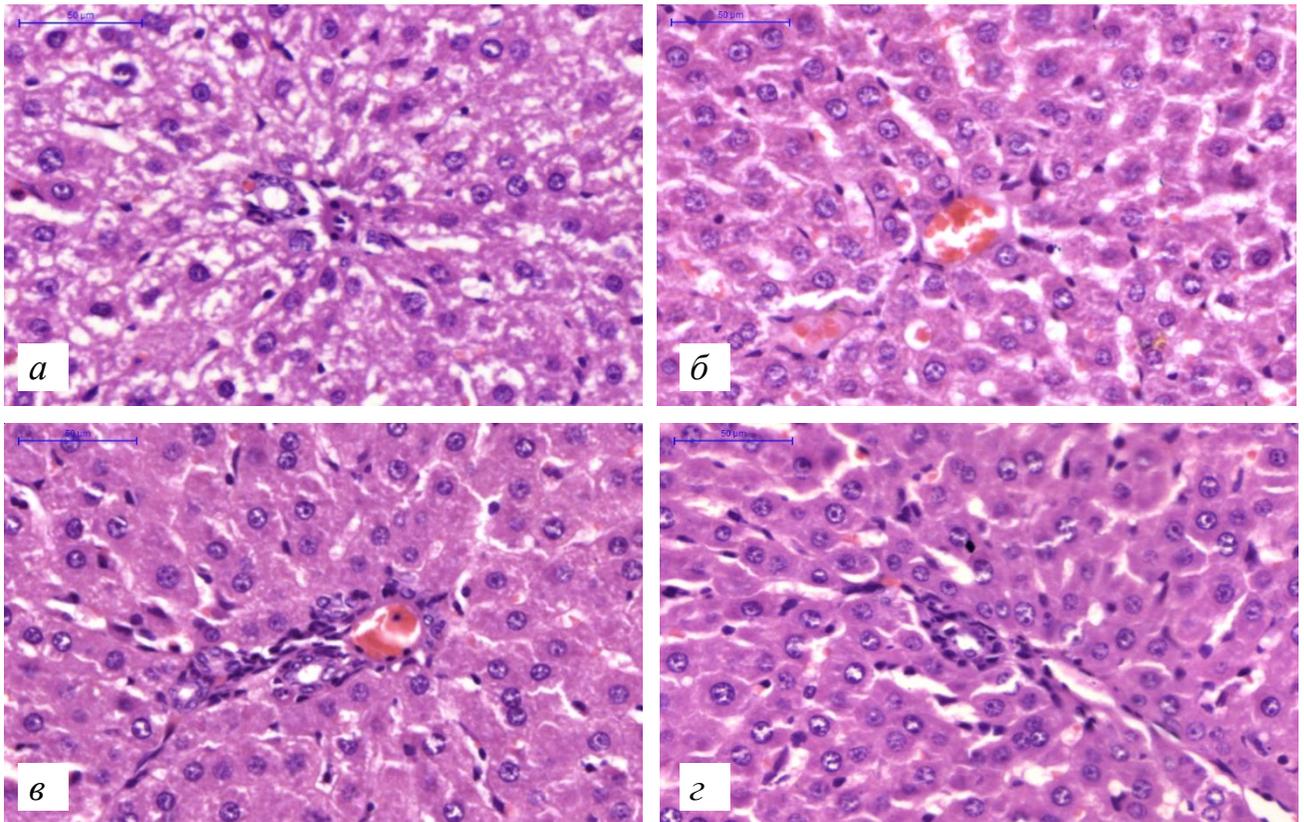


Рисунок 11 – Микрофотографии срезов печени крыс в условиях МИС (а) и на фоне введения селанка в дозах 100 (б), 300 (в) и 1000 (г) мг/кг (а, в, г – перипортальные отделы, б – центрлобулярный отдел печеночных долек).

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

Применение селанка на фоне МИС оказывало дозозависимое корректирующее влияние на морфофункциональное состояние гепатоцитов. Так, при ведении селанка в дозе 100 мг/кг отмечалось уменьшение зернистости и вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов преимущественно в перипортальных отделах долек. Однако в гепатоцитах центрoлoбулярного отдела зернистость цитоплазмы сохранялись (рисунок 11 б).

Таблица 11 – Действие селанка на ИМП и соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в условиях МИС ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Действие стресса			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
ИМП	42,5±2,9	39,1±1,6	34,5±1,8	34,2±2,0	34,2±2,0
Процентное соотношение гепатоцитов в перипортальных отделах					
Одноядерные	96,60±0,4	95,88±0,4	95,63±0,4	96,18±0,4	96,91±0,3*
Многоядерные	3,40±0,4	4,12±0,4	4,37±0,4	3,82±0,4	3,09±0,3*
Одноядрыш.	7,35±0,57	8,90±0,54 ¹	7,09±0,44*	7,30±0,41*	7,50±0,44*
Многоядрыш.	92,65±0,57	91,10±0,54 ¹	92,90±0,44*	92,70±0,41*	92,50±0,44*
Процентное соотношение гепатоцитов в центрoлoбулярных отделах					
Одноядерные	96,69±0,4	96,04±0,4	95,87±0,38	95,87±0,41	97,17±0,25*
Многоядерные	3,31±0,4	3,96±0,4	4,13±0,38	4,13±0,41	2,83±0,25*
Одноядрыш.	6,66±0,63	6,74±0,50	6,99±0,39	6,95±0,46	6,34±0,44
Многоядрыш.	93,34±0,63	93,26±0,50	93,01±0,39	93,05±0,46	93,66±0,44

Примечание – условные обозначения достоверности различий: * – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; ¹ – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; одноядрыш. – одноядрышковые; многоядрыш. – многоядрышковые.

Таблица 12 – Эффекты селанка на кариоплазматические показатели гепатоцитов в условиях моделирования МИС (Ме (Q₁; Q₃))

Показатель \ Группа	Контроль без стресса (n=10)	Воздействие стрессорного фактора			
		Контроль со стрессом (n=10)	Введение селанка в дозе:		
			100 мкг/кг (n=10)	300 мкг/кг (n=10)	1000 мкг/кг (n=10)
Показатели гепатоцитов периферического отдела					
S клетки, мкм ²	303,7 (256,6; 346,9)	311 (261,2; 368,4)	297,6 (245,6; 334,1)*	280 (244,1; 321,2)*	252,8 (212,1; 309,5)*
S ядра, мкм ²	52,7 (46,6; 58,1)	52,7 (43,6; 64,5)	53,9 (48,5; 59,6)*	56,7 (50,6; 63,1)*	56,3 (49,8; 63,9)*
S цитоплазмы, мкм ²	252 (204,5; 297,5)	256,3 (224,0; 318,2)	239,8 (197,8; 275,9)*	220,5 (188,2; 260,5)*	201,7 (158,5; 245,3)*
ЯЦО	0,205 (0,174; 0,243)	0,202 (0,161; 0,247)	0,227 (0,189; 0,265)*	0,253 (0,209; 0,298)*	0,276 (0,223; 0,328)*
Показатели гепатоцитов центральнобулярных отделов					
S клетки, мкм ²	362,6 (281,2; 418,5)	363,4 (311,3; 441,6)	292,7 (258,2; 330,8)*	306,4 (262,6; 356,0)*	260,3 (221,2; 317,0)*
S ядра, мкм ²	60,5 (51,1; 68,0)	65,1 (52,9; 73,2)	54,2 (49,3; 61,9)*	65,7 (57,1; 72,0)	61,3 (53,5; 68,8)
S цитоплазмы, мкм ²	298,4 (233,7; 348,8)	304,3 (252,4; 373,5)	240,7 (204,1; 276,8)*	238,8 (202,7; 283,8)*	201,6 (166,1; 250,6)*
ЯЦО	0,203 (0,170; 0,255)	0,209 (0,166; 0,248)	0,228 (0,188; 0,278)*	0,273 (0,220; 0,306)*	0,286 (0,246; 0,348)*

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; S – средняя площадь, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

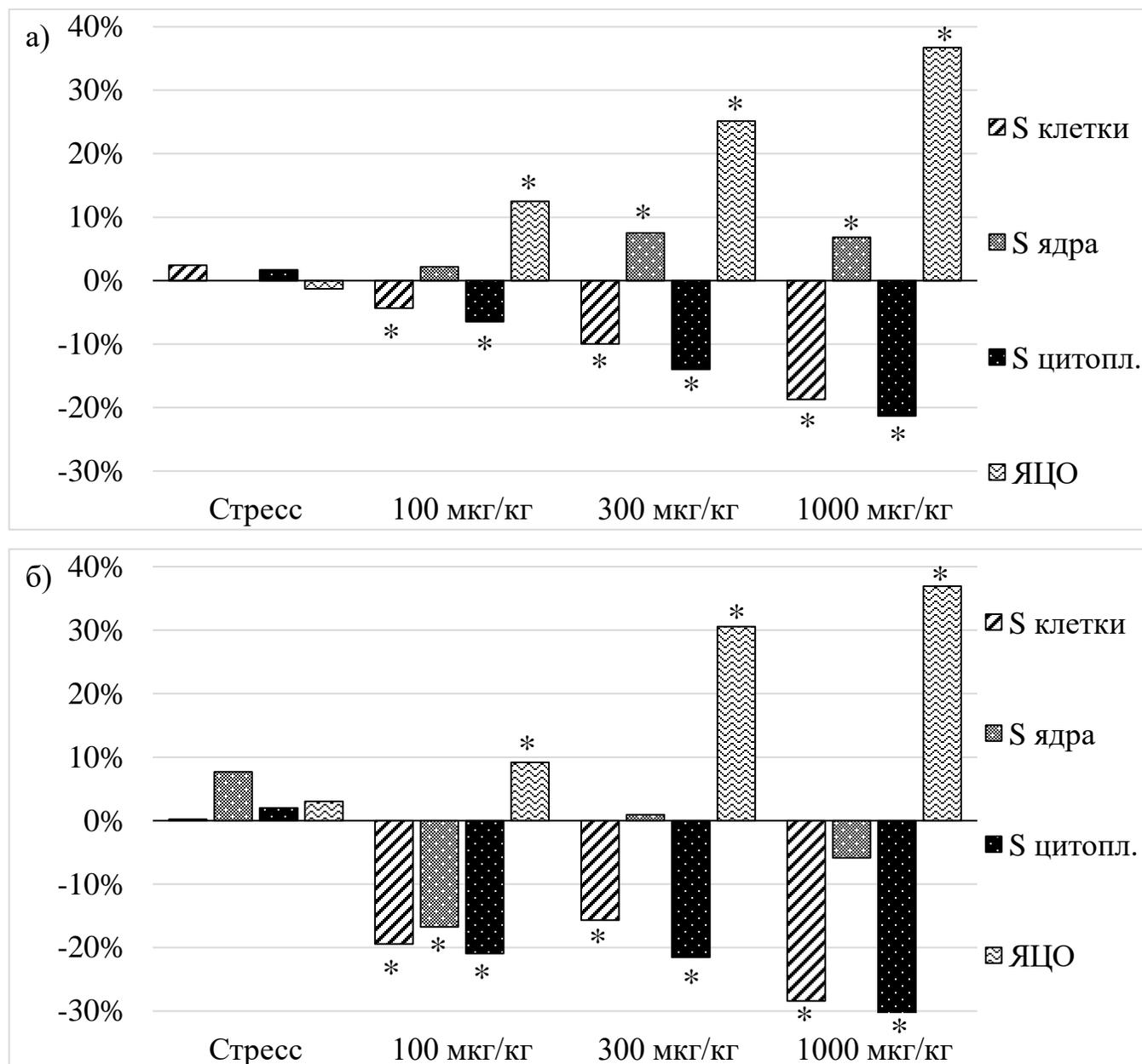


Рисунок 12 – Изменение морфометрических показателей гепатоцитов перипортальных (а) и центролобулярных (б) отделов печеночных долек при введении селанка на фоне МИС.

Примечание: ¹ – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, не подвергавшихся стрессу; * – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу.; S – средняя площадь; цитопл. – цитоплазма; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

При использовании селанка в дозе 300 мг/кг корректирующий эффект был более выраженным – отмечалась лишь умеренная зернистость цитоплазмы гепатоцитов преимущественно перипортальных отделов долек (рисунок 11 в). В случае увеличения вводимой дозы препарата до 1000 мг/кг признаки зернистости и вакуолизации цитоплазмы не обнаруживались (рисунок 11 г)

Селанк оказывал дозозависимое влияние на исследованные морфометрические показатели (таблицы 11, 12, рисунок 12). Так, введение селанка в дозе 1000 мкг/кг вызывало достоверное уменьшение числа многоядерных гепатоцитов как в перипортальных (на 1,0%, $p=0,021$), так и в центролобулярных (на 1,1%, $p=0,021$) отделах долек. Использование селанка во всех исследуемых дозах сопровождалось достоверным повышением до уровня нестрессированных животных числа многоядрышковых гепатоцитов в перипортальных отделах долек (на 1,8% ($p=0,013$), 1,6% ($p=0,023$), 1,4% ($p=0,050$) соответственно для доз 100, 300 и 1000 мкг/кг) (таблица 11), а также снижением площади гепатоцитов перипортальных и центролобулярных отделов долек на фоне уменьшения площади цитоплазмы и повышения ЯЦО (таблица 12, рисунок 12). Вышеуказанные изменения носили дозозависимый характер и были наиболее выражены при использовании селанка в дозе 1000 мкг/кг: в перипортальных отделах долек площадь гепатоцитов снизилась на 18,7% ($p < 0,001$), площадь цитоплазмы – на 21,3% ($p < 0,001$), ЯЦО увеличилось на 36,7% ($p < 0,001$); в центролобулярных отделах площадь гепатоцитов уменьшилась на 28,4% ($p < 0,001$), площадь их цитоплазмы – на 33,8% ($p < 0,001$), ЯЦО возросло на 36,9% ($p < 0,001$).

Применение селанка в дозах 300 и 1000 мкг/кг вело к увеличению площади ядер перипортальных гепатоцитов на 7,5% ($p=0,003$) и на 6,8% ($p=0,02$) соответственно, а в дозе 100 мкг/кг – к уменьшению площади ядер центролобулярных гепатоцитов на 16,7% ($p < 0,001$). Введение селанка во всех дозах сопровождалось снижением ИМП (на 11,7, 12,3 и 12,4% соответственно), однако изменения не достигали уровня достоверности.

Таким образом, селанк оказывал гепатопротекторное действие в условиях иммобилизационного стресса, проявляющееся снижением выраженности воспалительной инфильтрации при остром воздействии, уменьшал зернистость цитоплазмы при остром и многократном воздействии. Селанк в дозе 300 мкг/кг усиливал адаптационные возможности гепатоцитов за счет восстановления индуцированных ОИС изменений ЯЦО, на фоне увеличения площади цитоплазмы. Применение селанка во всех дозах в условиях МИС сопровождалось преобладанием клеток с высоким ЯЦО, при этом действие пептида нарастало с увеличением дозы.

3.3 Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени при введении селанка в условиях различных видов стресса

В настоящее время формируется новый подход к интерпретации данных современных медико-биологических исследований, заключающийся в отказе от редукционистской концепции, которая предполагает, что свойства целого организма можно познать через изучения свойств его частей. На смену ей приходит системный холистический подход, интегрирующий параметры функционирования организма и выявляющий его эмерджентные свойства, то есть свойства системы, превышающие совокупность свойств ее частей [84, 142]. Реакция организма на стрессорное воздействие запускает каскад регуляторных реакций, изменяющих аллостатическое состояние всех систем организма. Изучение взаимосвязей между параметрами при достижении аллостаза может быть осуществлено с помощью корреляционного анализа и представляет большой интерес и вносит вклад в системное понимание развития стрессорной реакции [33].

Для выявления и оценки силы и направленности взаимосвязей между морфофункциональными показателями печени в условиях различных стрессорных воздействий и при применении селанка нами был применен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Выбор метода определялся размером выборки и характером распределения признаков.

3.3.1 Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени при введении селанка в условиях острого эмоционально-болевого стресса

Корреляционные связи морфофункциональных показателей состояния печени в условиях ОЭБС на фоне применения селанка представлены на рисунках 13-16 и в таблицах 1-4 приложения I.

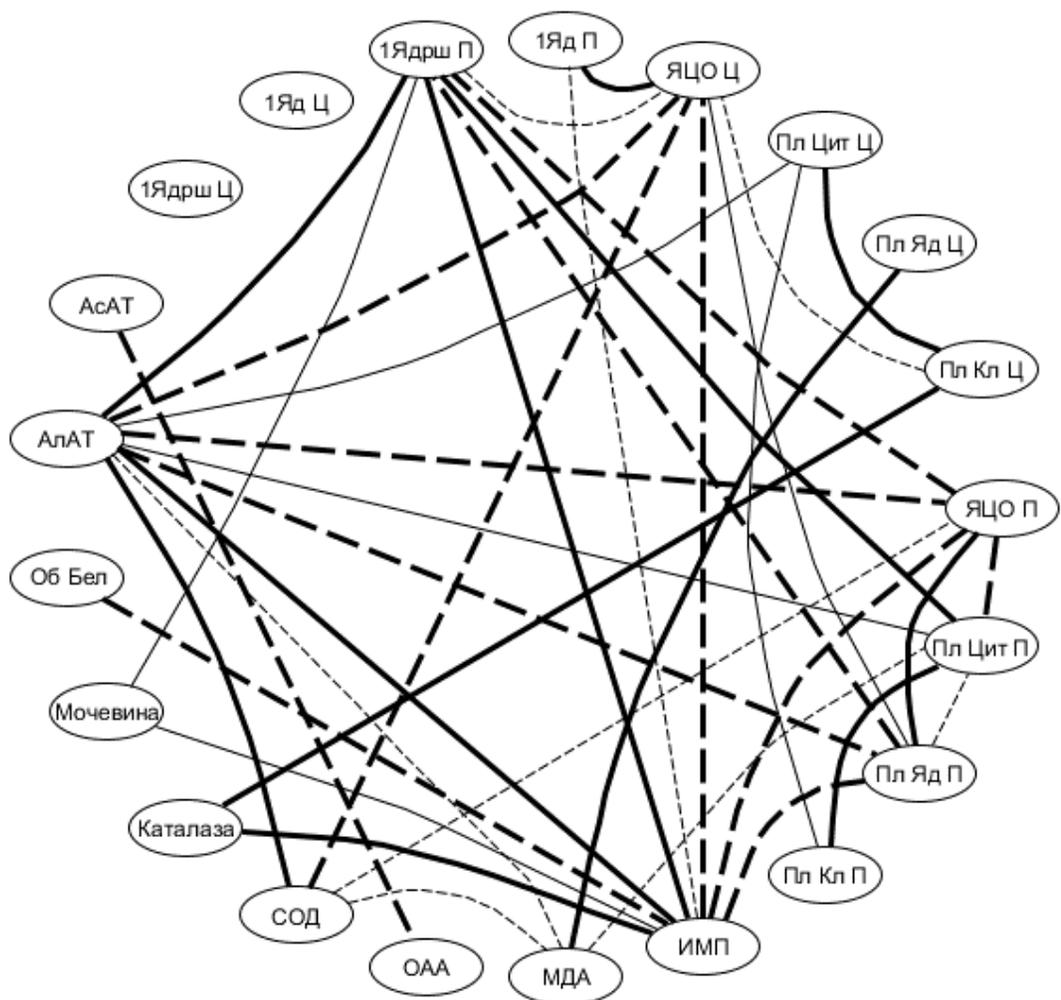


Рисунок 13 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени контрольных стрессированных животных в условиях ОЭБС.

Примечание – условные обозначения (здесь и на рисунках 14-28): непрерывная линия – прямая (положительная) связь, пунктирная линия – обратная (отрицательная) связь, широкая линия – сильная связь ($r_s \geq 0,70$), тонкая линия – умеренная связь ($0,30 < r_s < 0,70$), ИМП – индекс массы печени; Пл Кл П – средняя площадь гепатоцитов перипортальных отделов; Пл Яд П – средняя площадь ядер гепатоцитов перипортальных отделов; Пл Цит П – средняя площадь цитоплазмы гепатоцитов перипортальных отделов; ЯЦО П – ядерно-цитоплазматическое отношение гепатоцитов перипортальных отделов; Пл Кл Ц – средняя площадь гепатоцитов центрлобулярных отделов; Пл Яд Ц – средняя площадь ядер гепатоцитов

центролобулярных отделов; Пл Цит Ц – средняя площадь цитоплазмы гепатоцитов центролобулярных отделов; ЯЦО Ц – ядерно-цитоплазматическое отношение гепатоцитов центролобулярных отделов; 1яд П – процент одноядерных гепатоцитов в перипортальных отделах; 1ядрш П – процент одноядрышковых гепатоцитов в перипортальных отделах; 1яд Ц – процент одноядерных гепатоцитов в центролобулярных отделах; 1ядрш Ц – процент одноядрышковых гепатоцитов в центролобулярных отделах.

Рисунок 13 демонстрирует наличие большого числа достоверно значимых взаимосвязей между исследованными показателями печени контрольных стрессированных животных в условиях ОЭБС.

Так, были выявлены сильные достоверные связи между биохимическими показателями сыворотки крови и показателями оксидативного статуса печени: сильная отрицательная связь АсАТ и общей антиокислительной активностью гомогената печени ($r_s=-0,81$), концентрация АлАТ имела сильную положительную связь с активностью СОД ($r_s=0,70$) и умеренную отрицательную связь с уровнем МДА ($r_s=-0,62$). Концентрация АлАТ также имела большое число взаимосвязей с морфологическими показателями печени: сильные отрицательные со средней площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,88$), с ЯЦО ($r_s=-0,85$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=-0,88$ для центролобулярных), умеренные положительные с площадью цитоплазмы ($r_s=0,68$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=0,64$ для центролобулярных) и сильную положительную с долей одноядрышковых перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,82$). Последний показатель также умеренно прямо коррелировал с концентрацией мочевины ($r_s=0,61$).

Взаимосвязи внутри подгруппы показателей оксидативного статуса печени были представлены умеренной отрицательной связью между уровнем МДА и активностью СОД в гомогенате печени ($r_s=-0,66$).

Также наблюдалось умеренное количество взаимосвязей между показателями оксидативного статуса печени и морфологическими показателями гепатоцитов: активность каталазы имела сильную прямую связь с индексом массы печени ($r_s=0,76$) и сред-

ней площадью цитоплазмы гепатоцитов центрлобулярных отделов долек ($r_s=0,93$); активность СОД – сильную обратную связь с ЯЦО гепатоцитов центрлобулярных отделов ($r_s=-0,73$) и умеренную обратную связь с ЯЦО гепатоцитов перипортальных отделов ($r_s=-0,60$); уровень МДА гомогената печени отрицательно умеренно коррелировал со средней площадью цитоплазмы гепатоцитов перипортальных отделов ($r_s=-0,62$) и положительно сильно коррелировал со средней площадью ядер центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,80$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела были более выражены в подгруппе гепатоцитов перипортального отдела: сильные положительные связи площади гепатоцитов с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,94$), площади ядер с ЯЦО ($r_s=0,95$), умеренная отрицательная связь площади ядра с площадью цитоплазмы ($r_s=-0,63$) и сильная отрицательная связь площади цитоплазмы с ЯЦО ($r_s=-0,77$), доля одноядрышковых гепатоцитов имела сильные обратные связи одинаковой силы ($r_s=-0,84$) с площадью ядер и ЯЦО, а также сильную прямую связь с площадью цитоплазмы ($r_s=0,76$). Взаимосвязи между показателями гепатоцитов центрлобулярного отдела были представлены сильной прямой связью площади клеток и площади их цитоплазмы ($r_s=0,99$), умеренной обратной связью площади клеток с ЯЦО ($r_s=-0,65$).

Взаимосвязи между морфологическими параметрами гепатоцитов различных отделов проявлялись умеренными прямыми взаимосвязями площади перипортальных гепатоцитов с площадью цитоплазмы центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,64$), площади ядер перипортальных гепатоцитов с ЯЦО центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,65$), последний показатель также имел сильную прямую связь с долей одноядерных перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,72$) и умеренную обратную связь с долей одноядрышковых перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,65$).

Индекс массы печени имел большое число разнообразных взаимосвязей со показателями всех подгрупп. Взаимосвязи с биохимическими показателями сыворотки крови были представлены сильной прямой связью с концентрацией АлАТ ($r_s=0,84$),

сильной обратной связью с концентрацией общего белка ($r_s=-0,72$), умеренной положительной связью с концентрацией мочевины ($r_s=0,67$). ИМП был сильно положительно связан с активностью каталазы ($r_s=0,76$). Связи с морфологическими показателями гепатоцитов проявлялись сильными отрицательными связями с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,87$), ЯЦО ($r_s=-0,79$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=-0,81$ для центролобулярных), умеренной отрицательной связью с долей одноядерных перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,66$) и сильной прямой связью с долей одноядерных перипортальных гепатоцитов того же отдела ($r_s=0,85$). Достоверных связей между другими показателями выявлено не было.

Введение селанка в дозе 100 мкг/кг вело к значительному снижению числа связей и изменению их характера (рисунок 14). Наблюдается значительное снижение числа корреляционных связей биохимических показателей сыворотки крови, в особенности АлАТ. Так, взаимосвязи уровня АлАТ наблюдались только с уровнем АсАТ ($r_s=0,79$). Взаимосвязи биохимических показателей сыворотки с оксидативными показателями проявлялись только сильной обратной связью уровня АсАТ с концентрацией МДА ($r_s=-0,85$). Уровень общего белка имел связи с морфологическими показателями гепатоцитов: сильные обратные с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,71$) и с долей одноядерных перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,76$), умеренную положительную с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,69$). Взаимосвязи внутри подгруппы оксидативных показателей наблюдались только между активностью каталазы и СОД (сильная прямая $r_s=0,75$). Уровень МДА имел умеренную прямую связь с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,67$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела проявлялись сильными положительными связями между площадью клеток и площадью их цитоплазмы ($r_s=0,92$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=0,73$ для центролобулярных), площадью ядер и соответствующим ЯЦО ($r_s=0,88$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=0,82$ для центролобулярных), сильными отрицательными связями между площа-

дью цитоплазмы и соответствующим ЯЦО ($r_s=-0,77$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=-0,73$ для центролобулярных). Также наблюдалась сильная положительная связь площади цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов и долей одноядрышковых клеток среди них ($r_s=0,77$).

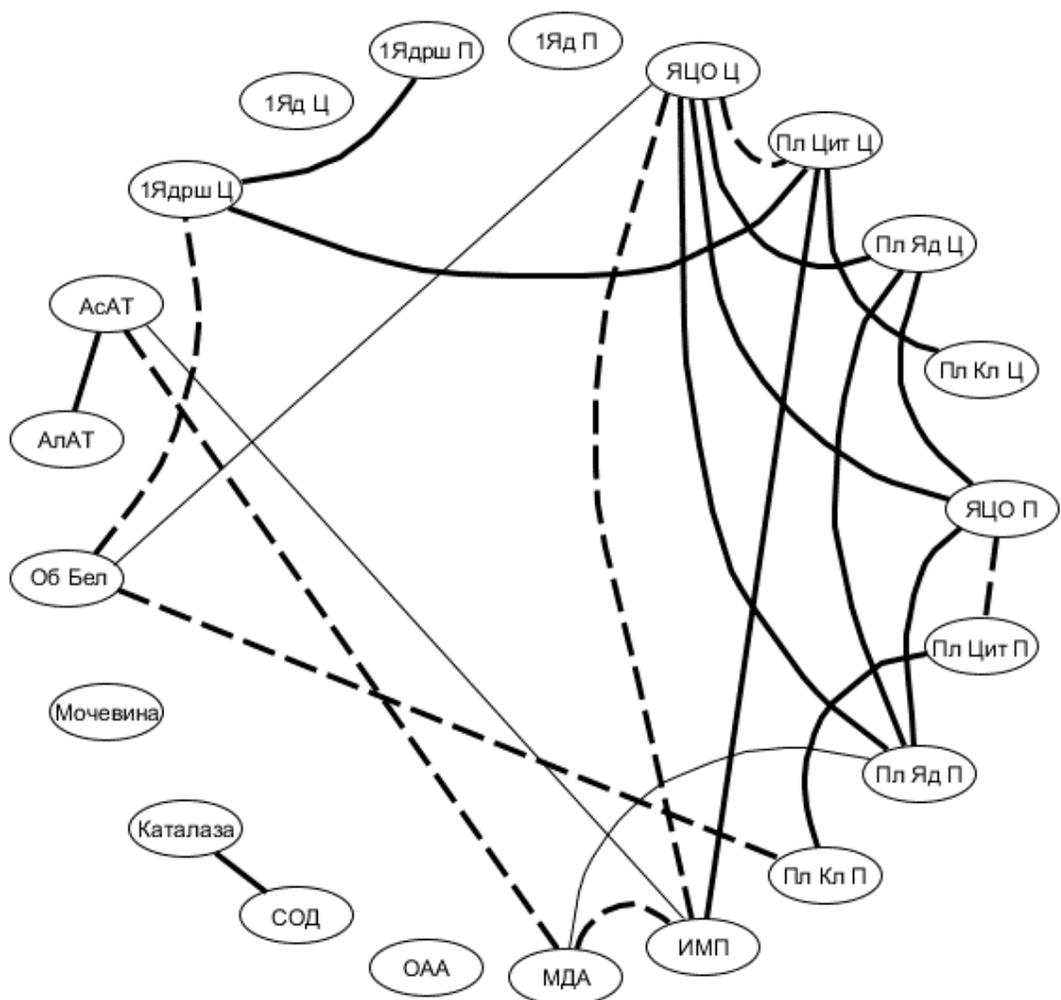


Рисунок 14 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне введения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях ОЭБС.

Корреляционные взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов различных отделов проявлялись сильными положительными связями между площадями ядер ($r_s=0,85$) и ЯЦО ($r_s=0,83$) перипортальных и центролобулярных гепатоцитов, а также долей одноядрышковых клеток ($r_s=0,75$) среди перипортальных и центро-

лобулярных гепатоцитов, между площадями ядер гепатоцитов и ЯЦО противоположного отдела ($r_s=0,82$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=0,95$ для центролобулярных).

Отмечалось снижение числа взаимосвязей ИМП с другими показателями: наблюдалась умеренная положительная связь ($r_s=0,69$) с уровнем АсАТ, сильная отрицательная с МДА ($r_s=-0,85$), сильная положительная с площадью цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,70$) и сильная отрицательная с ЯЦО того же отдела ($r_s=-0,82$)

Корреляционные взаимосвязи между исследованными параметрами при введении селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях острого эмоционально-болевого стресса были схожи с таковыми у контрольных стрессированных животных. Как видно из рисунка 15, уровень АлАТ в сыворотке крови имел много взаимосвязей в основном с морфологическими показателями: сильная положительная связь была обнаружена с со средней площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,72$) и их цитоплазмы ($r_s=0,87$), сильные отрицательные связи обнаружены с показателями ЯЦО гепатоцитов перипортальных ($r_s=-0,78$) и центролобулярных отделов ($r_s=-0,75$), средней площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,70$), умеренная отрицательная связь – со средней площадью ядер центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,68$).

Также уровень АлАТ сыворотки крови сильно отрицательно коррелировал с общей антиокислительной активностью ($r_s=-0,79$) и концентрацией МДА в гомогенате печени ($r_s=-0,88$). Уровень АсАТ был умеренно отрицательно связан с концентрацией общего белка в сыворотке крови ($r_s=-0,64$) и с общей антиокислительной активностью ($r_s=-0,64$), умеренно положительно – со средней площадью цитоплазмы перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,65$) Уровень общего белка также имел умеренную положительную связь со средней площадью цитоплазмы перипортальных отделов ($r_s=0,66$).

Помимо этого, обнаруживались умеренные положительные связи внутри подгруппы показателей оксидативного статуса печени: между активностью каталазы и СОД ($r_s=0,62$), активностью каталазы и общей антиокислительной активностью ($r_s=0,61$), общей антиокислительной активностью и концентрацией МДА ($r_s=0,64$). По-

казатели оксидативного статуса печени были взаимосвязаны с морфологическими показателями: активность каталазы сильно обратно коррелировала со средней площадью цитоплазмы центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,72$), уровень МДА сильно обратно коррелировал с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,77$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,77$), а также имел сильную прямую корреляцию с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,72$). Общая антиокислительная активность имела умеренные положительные связи со значениями ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,61$) и центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,62$), умеренную отрицательную взаимосвязь со средней площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,64$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела были представлены сильными прямыми связями средней площади гепатоцитов со средней площадью их цитоплазмы ($r_s=0,88$ для перипортальных гепатоцитов, $r_s=0,98$ для центрлобулярных гепатоцитов), средней площади ядер гепатоцитов с соответствующим ЯЦО ($r_s=0,87$ для перипортальных отделов, $r_s=0,86$ для центрлобулярных отделов), сильной обратной связью площади перипортальных гепатоцитов с соответствующим ЯЦО ($r_s=-0,76$). Доля одноядерных центрлобулярных гепатоцитов сильно прямо коррелировала с площадью ядер ($r_s=0,88$) и ЯЦО ($r_s=0,76$) соответствующего отдела.

Были выявлены сильные положительные взаимосвязи между средней площадью ядер ($r_s=0,94$) и показателями ЯЦО ($r_s=0,82$) гепатоцитов перипортальных и центрлобулярных отделов. ЯЦО центрлобулярных гепатоцитов также имело сильную положительную связь со средней площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,83$) и умеренно отрицательную – со средней площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,65$). Доля одноядерных центрлобулярных гепатоцитов имела сильную прямую связь со средней площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,82$).

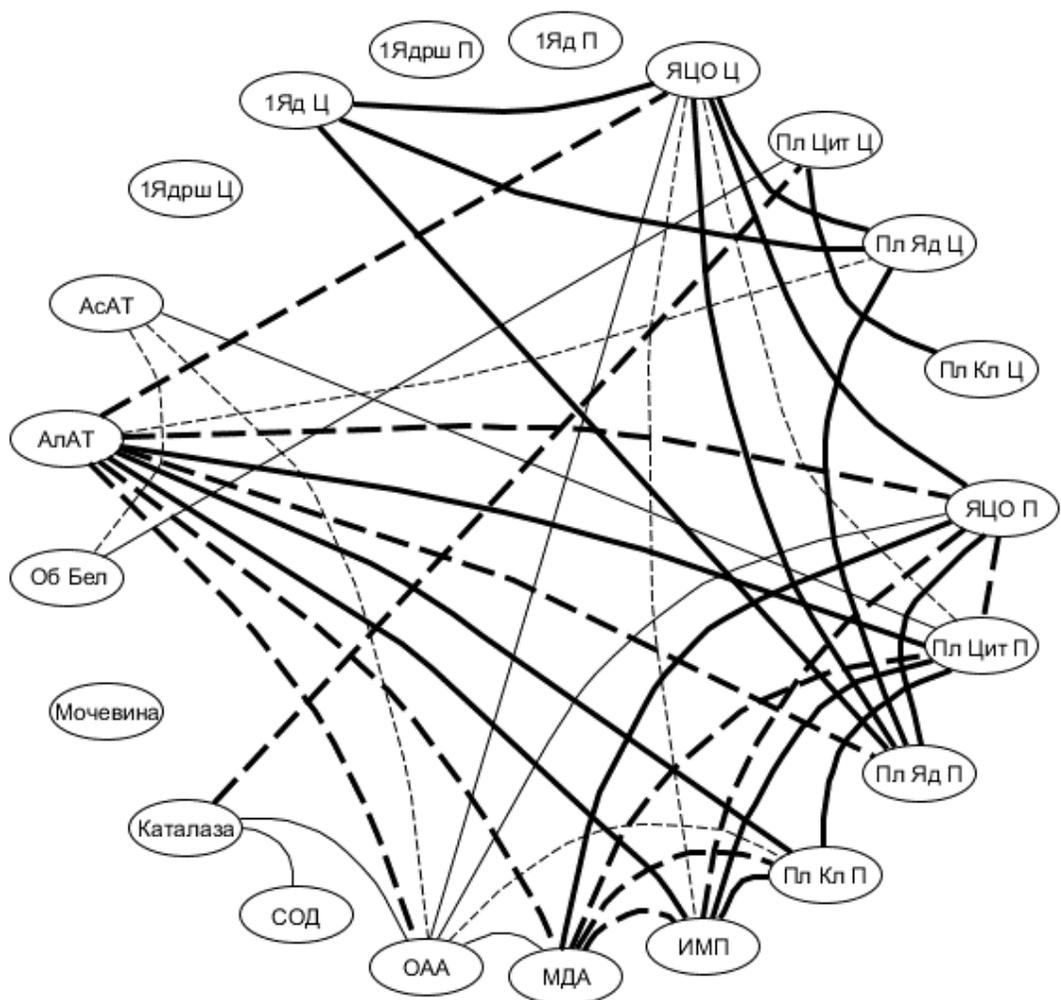


Рисунок 15 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне введения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях ОЭБС.

Индекс массы печени прямо сильно коррелировал со средней площадью гепатоцитов перипортальных отделов ($r_s=0,73$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=0,75$), обратно коррелировал с ЯЦО перипортальных ($r_s=-0,78$) и центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,61$), причем первая связь имела сильный характер, а последняя – умеренный. Также наблюдалась сильная прямая связь ИМП с уровнем АлАТ ($r_s=0,87$) и сильная обратная связь – с уровнем МДА ($r_s=-0,92$).

Увеличение дозы селанка до 1000 мкг/кг вело к уменьшению числа достоверных взаимосвязей между изучаемыми показателями. Как видно из рисунка 16, применение селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождается снижением числа достоверных взаимосвя-

зей как биохимических, так и морфологических показателей. Были выявлены достоверные взаимосвязи уровня АлАТ: сильные обратные с общей антиокислительной активностью ($r_s=-0,83$) и долей одноядерных централобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,76$), умеренная обратная с ЯЦО централобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,69$), а также сильная прямая связь с уровнем АсАТ ($r_s=0,79$). Концентрация мочевины сыворотки крови имела сильную обратную связь с уровнем МДА в гомогенате печени ($r_s=-0,70$) и ЯЦО централобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,73$).

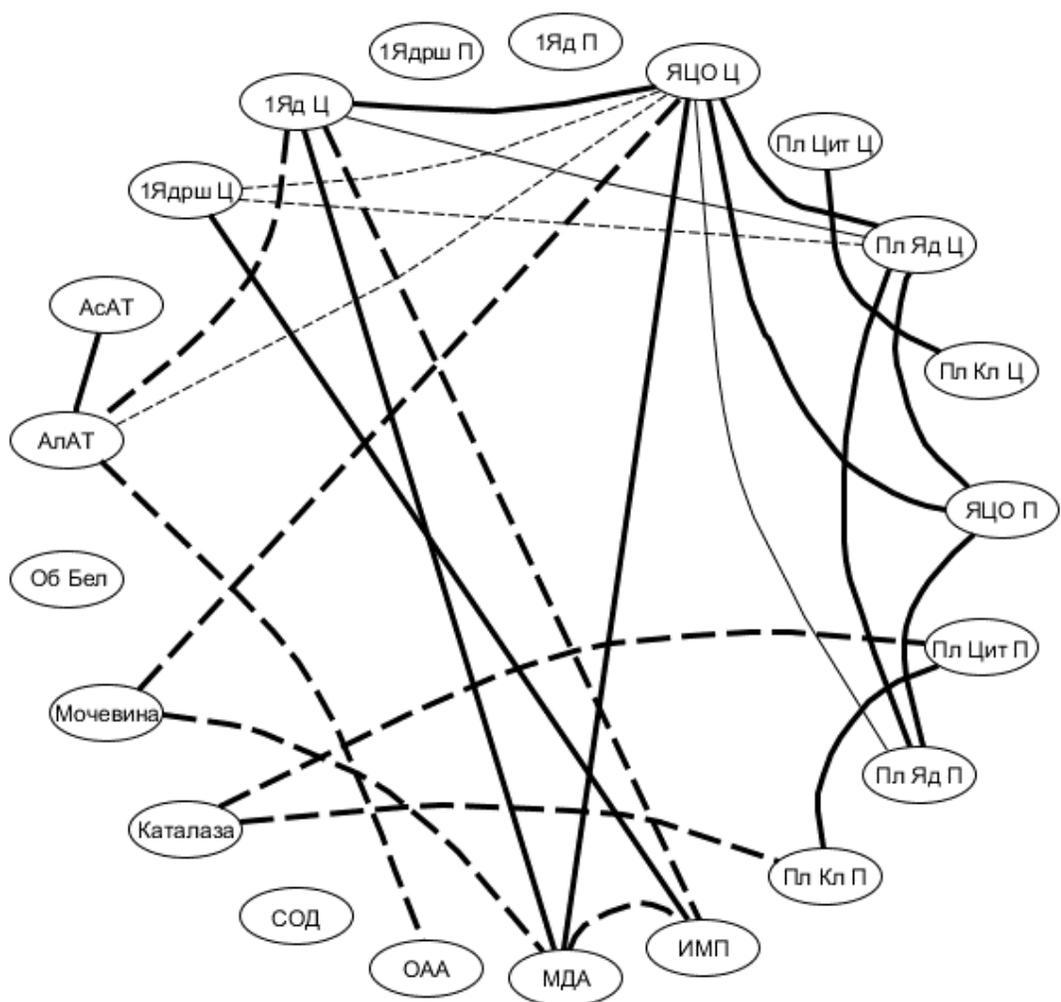


Рисунок 16 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне введения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях ОЭБС.

Также обнаруживались связи параметров оксидативного статуса печени с морфологическими показателями. Активность каталазы сильно отрицательно коррелировала

со средней площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,86$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,83$). Уровень МДА в гомогенате печени имел сильные прямые взаимосвязи с ЯЦО центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,75$) и долей одноядерных клеток среди них ($r_s=0,85$).

Связи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела были представлены, как и в других исследованных группах, сильными положительными взаимосвязями между площадью клетки и площадью ее цитоплазмы ($r_s=0,92$ для перипортальных отделов, $r_s=0,95$ для центролобулярных отделов), средняя площадь ядер гепатоцитов и ЯЦО гепатоцитов данного отдела ($r_s=0,89$ для перипортальных отделов, $r_s=0,79$ для центролобулярных отделов). Доля одноядерных центролобулярных гепатоцитов имела умеренную прямую связь с площадью ядер ($r_s=0,68$) и сильную прямую связь с ЯЦО ($r_s=0,73$) гепатоцитов соответствующего отдела. Доля одноядрышковых центролобулярных гепатоцитов имела умеренные обратные связи с площадью ядер ($r_s=-0,65$) и ЯЦО ($r_s=-0,66$) гепатоцитов соответствующего отдела.

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов различных отделов, как и в предыдущих группах, получавших селанк, были представлены сильными прямыми связями площадей ядер ($r_s=0,92$) и ЯЦО ($r_s=0,72$) гепатоцитов перипортальных и центролобулярных отделов. Также наблюдалась сильная положительная связь площади ядер центролобулярных гепатоцитов с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,83$) и умеренная положительная связь между площадью ядер перипортальных гепатоцитов и ЯЦО центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,66$).

Индекс массы печени имел сильную обратную взаимосвязь с уровнем МДА ($r_s=-0,77$), и долей одноядерных гепатоцитов центролобулярного отдела ($r_s=-0,71$), сильную положительную – с долей одноядрышковых гепатоцитов этого же отдела ($r_s=0,76$).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что применение селанка в дозах 100 и 1000 мкг/кг в условиях ОЭБС вело к снижению числа достоверных связей с биохимическими показателями сыворотки крови (в особенности с уровнем АлАТ), с

показателями оксидативного статуса печени и морфологическими показателями перипортальных гепатоцитов. Применение селанка во всех дозах снижало число взаимосвязей с индексом массы печени, увеличивало число взаимосвязей средней площади ядра и ЯЦО центролобулярных гепатоцитов. Применение селанка во всех дозах повышало число положительных взаимосвязей между морфологическими показателями ядер гепатоцитов одного отдела и различных отделов.

3.3.2 Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях многократного эмоционально-болевого стресса при введении селанка

Корреляционные связи показателей морфофункционального состояния печени на фоне введения селанка в условиях МЭБС представлены на рисунках 17-20 и в таблицах 5-8 приложения I.

Рисунок 17 демонстрирует появление у контрольных животных в условиях МЭБС многочисленных структурированных корреляционных взаимосвязей исследованных показателей печени.

Обращает на себя внимание почти полное отсутствие достоверных взаимосвязей с биохимическими показателями сыворотки крови, сильная обратная корреляционная связь была выявлена только между уровнем АЛАТ и активностью СОД в гомогенате печени ($r_s = -0,94$).

Большое число положительных сильных взаимосвязей наблюдается между всеми показателями оксидативного статуса печени: активность каталазы связана с активностью СОД ($r_s = 0,89$), ОАА ($r_s = 0,86$) и уровнем МДА ($r_s = 0,89$), активность СОД коррелирует с ОАА ($r_s = 0,88$) и уровнем МДА ($r_s = 0,79$), уровень МДА связан с ОАА ($r_s = 0,73$).

Показатели оксидативного статуса печени имели большое число обратных связей с морфологическими показателями печени, в основном размерами гепатоцитов и их ядер. Так, активность каталазы сильно отрицательно коррелирует с со средними площадями ядер гепатоцитов перипортальных ($r_s = -0,81$) и центролобулярных отделов

($r_s=-0,88$). Активность СОД имела сильную обратную связь со средней площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,88$), их ядер ($r_s=-0,74$) и цитоплазмы ($r_s=-0,88$), а также со средней площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,74$), их ядер ($r_s=-0,93$).

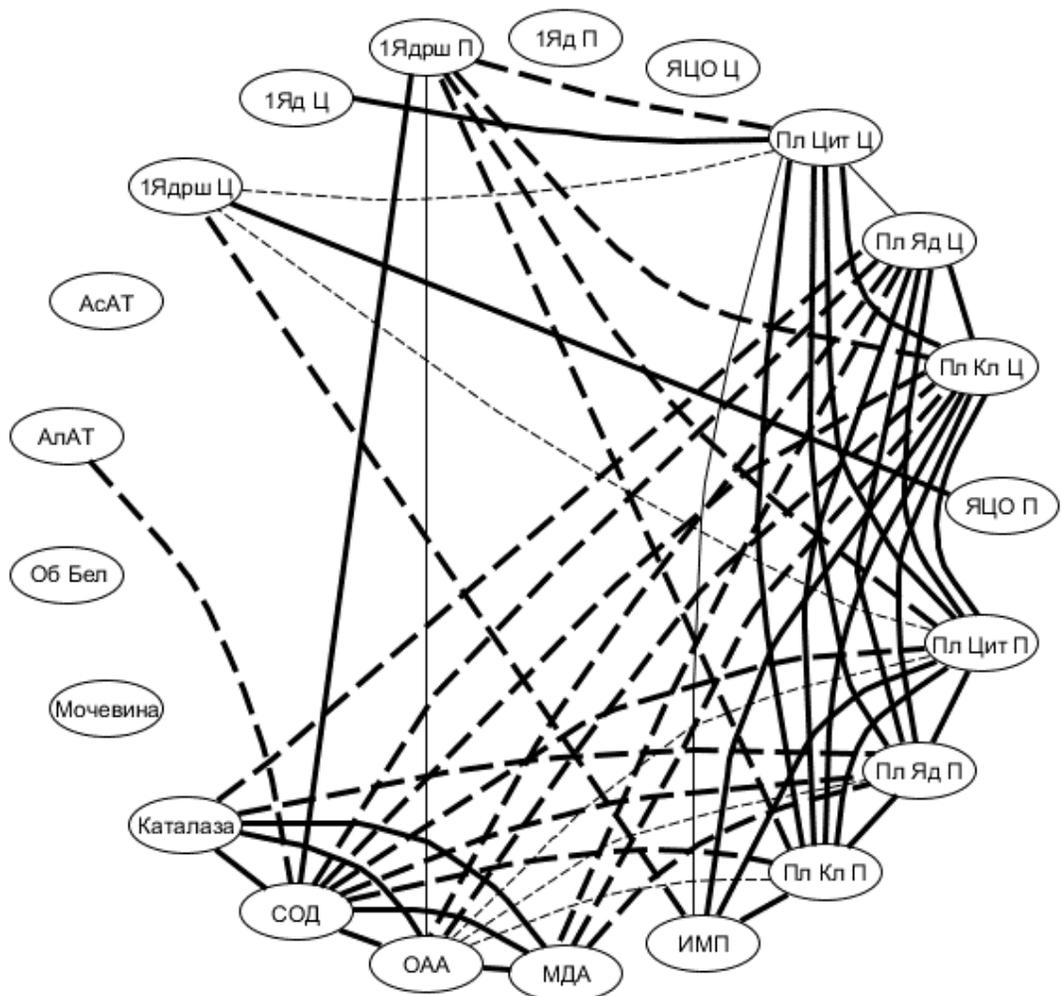


Рисунок 17 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени контрольных стрессированных животных в условиях МЭБС.

Аналогичные взаимосвязи наблюдались и для общей антиокислительной активности, однако имели умеренную силу для морфологических параметров перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,66$ для средней площади клетки, $r_s=-0,68$ для средней площади ядер и $r_s=-0,65$ для средней площади цитоплазмы), а связи со средней площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,80$) и площадью их ядер ($r_s=-0,74$) имели сильный характер.

Уровень МДА в гомогенате печени сильно обратно коррелировал со средними площадями ядер перипортальных ($r_s=-0,75$) и центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,87$), а также со средней площадью последних ($r_s=-0,73$). Также были выявлены положительные связи оксидативных показателей с долей одноядрышковых перипортальных гепатоцитов: сильная с активностью СОД ($r_s=0,74$) и умеренная связь с общей антиоксидательной активностью ($r_s=0,68$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела были представлены сильными прямыми связями площади гепатоцитов с площадью их ядер ($r_s=0,77$ для перипортальных и $r_s=0,87$ для центролобулярных гепатоцитов) и с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,99$ для перипортальных и $r_s=0,92$ для центролобулярных гепатоцитов). Помимо этого, были выявлены прямые связи различной силы площадей ядер с площадями цитоплазмы соответствующих гепатоцитов ($r_s=0,76$ для перипортальных и $r_s=0,65$ для центролобулярных гепатоцитов). Доля одноядерных перипортальных гепатоцитов имела сильную обратную корреляционную зависимость с площадью гепатоцитов данного отдела ($r_s=-0,72$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,76$). Площадь цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов имела сильную прямую взаимосвязь с долей одноядерных гепатоцитов среди них ($r_s=0,71$) и умеренную обратную – с долей одноядрышковых центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,64$).

Также наблюдалось большое число сильных положительных связей между размерными показателями гепатоцитов различных отделов: между площадями клеток ($r_s=0,78$), площадями ядер ($r_s=0,92$) и площадями цитоплазмы ($r_s=0,76$) гепатоцитов различных отделов, площадями гепатоцитов с площадями цитоплазмы гепатоцитов иного отдела ($r_s=0,75$ для перипортальных гепатоцитов и $r_s=0,79$ для центролобулярных гепатоцитов), площадями гепатоцитов с площадями ядер гепатоцитов иного отдела ($r_s=0,76$ для перипортальных гепатоцитов и $r_s=0,84$ для центролобулярных гепатоцитов), площадями цитоплазмы гепатоцитов с площадями ядер гепатоцитов иного отдела ($r_s=0,77$ для цитоплазмы перипортальных гепатоцитов и $r_s=0,73$ для цитоплазмы центролобу-

лярных гепатоцитов). Доля одноядрышковых перипортальных гепатоцитов сильно обратно коррелировала с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,75$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,78$). Доля одноядрышковых центролобулярных гепатоцитов имела умеренную обратную связь с площадью цитоплазмы перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,66$) и сильную прямую связь с их ЯЦО ($r_s=0,76$). Следует обратить внимание, что это единственная достоверная взаимосвязь с показателями ЯЦО.

Индекс массы печени имел сильные положительные связи со средней площадью гепатоцитов ($r_s=0,73$ для перипортальных и $r_s=0,70$ для центролобулярных гепатоцитов), сильную положительную связь со средней площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,76$) и умеренную положительную – со средней площадью ядер центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,65$). Сильная обратная связь наблюдалась между ИМП и долей одноядрышковых центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,78$).

Рисунок 18 демонстрирует увеличение числа связей биохимических показателей сыворотки крови при использовании селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях МЭБС. Так, уровень АсАТ имел сильную отрицательную связь с уровнем АлАТ ($r_s=-0,85$). Взаимосвязи биохимических показателей и показателей оксидативного статуса печени были представлены сильной положительной связью АсАТ с активностью каталазы в гомогенате печени ($r_s=0,74$) и сильными обратными связями АлАТ с МДА ($r_s=-0,70$), концентрации общего белка с МДА ($r_s=-0,83$) и с активностью СОД ($r_s=-0,75$).

Взаимосвязи биохимических показателей с морфологическими проявляются сильными прямыми связями АлАТ со средними площадями ядер гепатоцитов ($r_s=0,85$ для перипортальных и $r_s=0,78$ для центролобулярных гепатоцитов), ЯЦО центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,70$) и долей одноядерных гепатоцитов среди них ($r_s=0,82$). Взаимосвязи АсАТ имели противоположный по направленности характер: наблюдались умеренные отрицательные связи со средними площадями ядер гепатоцитов ($r_s=-0,68$ для перипортальных и $r_s=-0,67$ для центролобулярных гепатоцитов) и сильная обратная связь с долей одноядерных центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,80$).

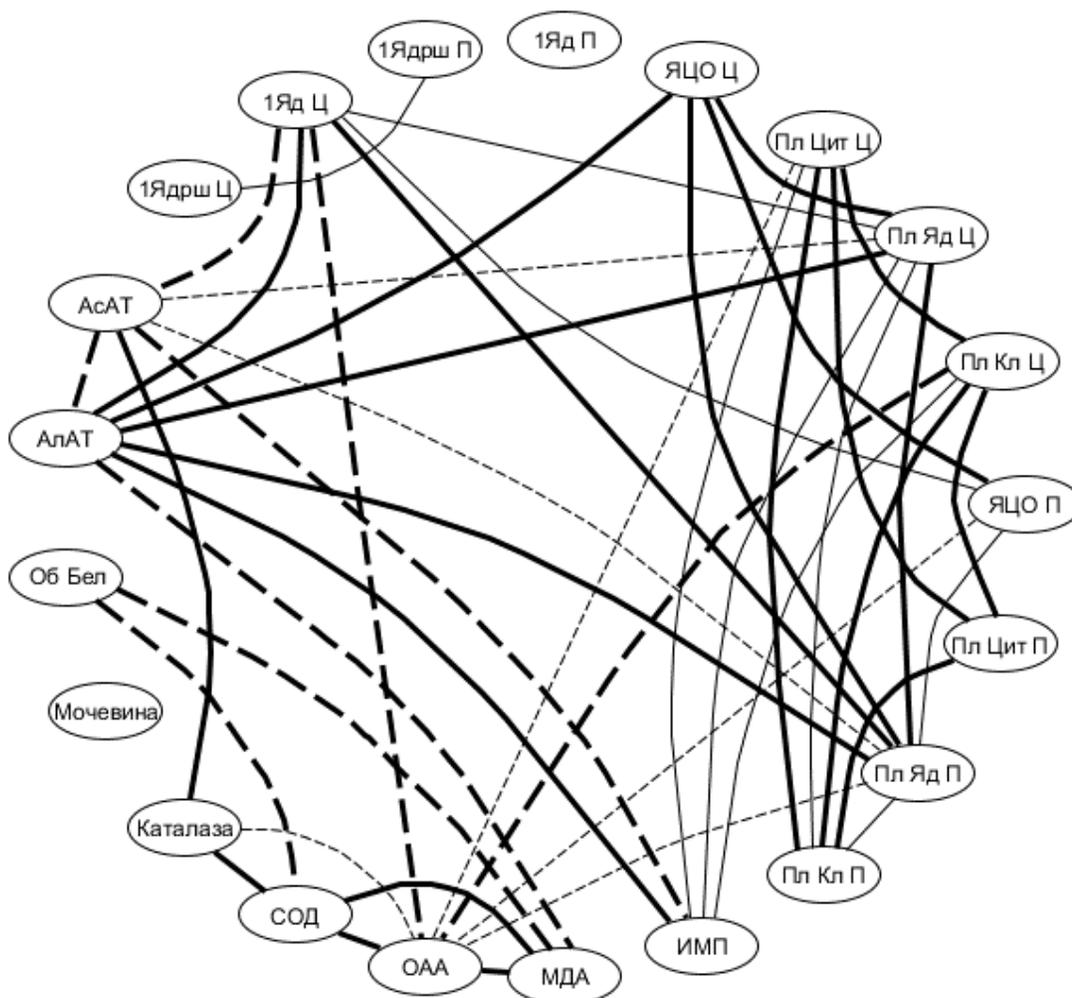


Рисунок 18 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях МЭБС.

Положительные сильные связи между показателями оксидативного статуса печени были аналогичны таковым у контрольной группы, однако отмечалось незначительное снижение числа и силы связей для активности каталазы: сильная связь с активностью СОД ($r_s=0,80$) и умеренная – с ОАА ($r_s=0,67$). Сильные положительные корреляционные связи наблюдались между активностью СОД и ОАА ($r_s=0,72$), активностью СОД и уровнем МДА ($r_s=0,77$), уровнем МДА и ОАА ($r_s=0,78$).

Обращает на себя внимание значительное уменьшение числа связей между показателями оксидативного статуса печени и морфологическими показателями; так, корреля-

ляционные взаимосвязи были выявлены только для ОАА: умеренные отрицательные с площадью ядра ($r_s=-0,67$) и ЯЦО ($r_s=-0,65$) перипортальных гепатоцитов, площадью цитоплазмы центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,65$), сильные отрицательные связи с площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,73$) и долей среди них одноядерных гепатоцитов ($r_s=-0,70$).

Также наблюдается снижение числа и силы связей между морфологическими параметрами гепатоцитов одного и различных отделов. Площадь гепатоцитов умеренно положительно связана с площадью их ядер только у перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,68$), площадь ядер умеренно положительно связана с соответствующим показателем ЯЦО у перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,67$) и сильно положительно связана у центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,85$). Как во многих случаях ранее, наблюдается сильная прямая связь между площадью гепатоцитов и их цитоплазмы ($r_s=0,95$ для перипортальных гепатоцитов и $r_s=0,96$ для центрлобулярных). Площадь ядер центрлобулярных гепатоцитов умеренно положительно связана с долей одноядерных клеток среди них ($r_s=0,64$).

Следует отметить снижение числа связей между морфологическими показателями перипортальных и центрлобулярных гепатоцитов: сохраняются сильные прямые взаимосвязи между площадями клеток ($r_s=0,81$), площадями ядер ($r_s=0,93$) и площадями цитоплазмы ($r_s=0,81$) гепатоцитов различных отделов, площадями гепатоцитов с площадями цитоплазмы гепатоцитов иного отдела ($r_s=0,75$ для перипортальных гепатоцитов и $r_s=0,82$ для центрлобулярных гепатоцитов). Связи между площадями ядер с морфологическими показателями иного отдела представлены умеренной прямой связью площади ядер центрлобулярных гепатоцитов с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,66$), сильными прямыми связями площади ядер перипортальных гепатоцитов с ЯЦО центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,83$) и с долей одноядерных центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,77$). По сравнению с контрольными животными появляются прямые взаимосвязи различной силы между показателями ЯЦО ($r_s=0,81$) и долей однояд-

рышковых гепатоцитов различных отделов ($r_s=0,68$), ЯЦО перипортальных гепатоцитов и долей одноядерных центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,65$).

ИМП сильно прямо взаимосвязан с уровнем АлАТ ($r_s=0,73$) и сильно обратно связан с уровнем АсАТ ($r_s=-0,72$). ИМП имеет умеренные положительные взаимосвязи с морфологическими показателями только центролобулярных гепатоцитов – площади клетки ($r_s=0,66$), площади ядра ($r_s=0,68$), площади цитоплазмы ($r_s=0,66$).

Введение селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях МЭБС незначительно меняло характер корреляционных взаимосвязей между исследованными показателями по сравнению с контрольными животными, что видно из рисунка 19.

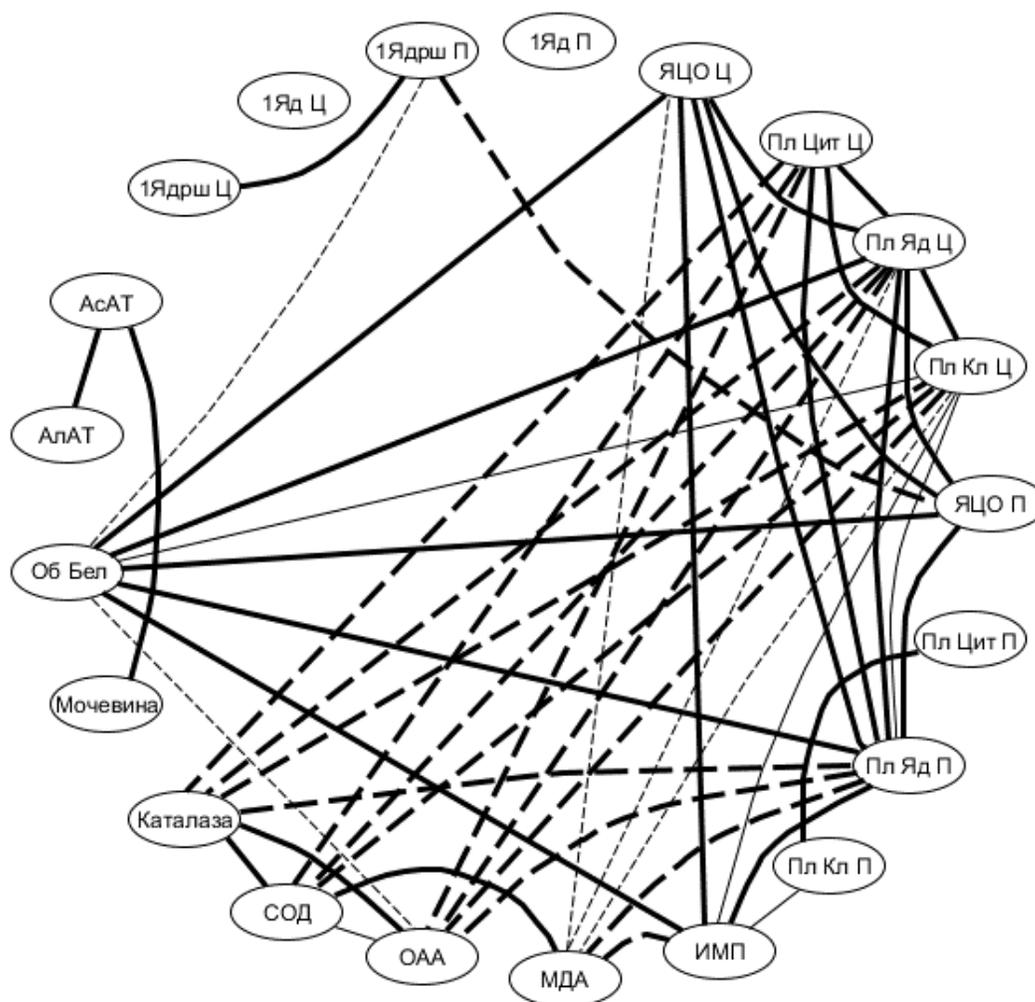


Рисунок 19 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях МЭБС.

В данной группе отмечался рост числа связей с биохимическими параметрами сыворотки крови. Наибольшее число связей было выявлено для концентрации общего белка в сыворотке крови: сильные прямые с ИМП ($r_s=0,73$), средней площадью ядер гепатоцитов ($r_s=0,89$ для перипортальных и $r_s=0,73$ для центролобулярных отделов), ЯЦО гепатоцитов ($r_s=0,76$ для перипортальных и $r_s=0,89$ для центролобулярных отделов), умеренная положительная связь со средней площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,64$) и умеренные отрицательные связи одинаковой силы ($r_s=-0,64$) с ОАА гомогената печени и долей одноядрышковых клеток среди перипортальных гепатоцитов. Также были обнаружены сильные прямые корреляционные взаимодействия уровня АсАТ с концентрацией АлАТ ($r_s=0,76$) и с концентрацией мочевины ($r_s=0,95$).

Отмечалось дальнейшее снижение числа и силы связей между показателями оксидативного статуса печени. Так, активность каталазы была сильно положительно связана с активностью СОД ($r_s=0,75$) и ОАА ($r_s=0,88$), активность СОД имела сильную положительную взаимосвязь с уровнем МДА ($r_s=0,73$) и умеренную положительную с ОАА ($r_s=0,67$).

Показатели окислительного статуса печени имели большое число сильных обратных связей с морфологическими показателями гепатоцитов, сравнимое с таковым у контрольных животных, однако по сравнению с контролем отмечалось уменьшение числа связей с показателями перипортальных гепатоцитов и увеличение числа связей с показателями центролобулярных гепатоцитов. Так, активность каталазы имела сильные обратные связи с площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,87$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,97$), площадями ядер перипортальных ($r_s=-0,90$) и центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,95$). Аналогичные связи наблюдались с показателем ОАА: с площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,86$) и их цитоплазмой ($r_s=-0,91$), с площадями ядер перипортальных ($r_s=-0,71$) и центролобулярных ($r_s=-0,75$) гепатоцитов. Активность СОД имела сильные обратные корреляции только с показателями центролобулярных гепатоцитов: с площадью гепатоцитов ($r_s=-0,85$), их ядер ($r_s=-0,73$) и цитоплазмы

($r_s=-0,87$). Уровень МДА в гомогенате печени сильно обратно коррелировал с ИМП ($r_s=-0,72$) и площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,73$), умеренная обратная корреляция наблюдалась для площадей центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,66$), их ядер ($r_s=-0,66$) и ЯЦО ($r_s=-0,65$).

Большое число взаимосвязей было обнаружено между морфологическими показателями печени. Как и во многих случаях ранее, наблюдается сильная прямая зависимость между площадями гепатоцитов и площадями их цитоплазмы ($r_s=0,96$ для перипортальных и центрлобулярных отделов), между площадью ядер гепатоцитов и их ЯЦО ($r_s=0,79$ для перипортальных и $r_s=0,72$ для центрлобулярных отделов). Средняя площадь ядер центрлобулярных гепатоцитов также имела прямую сильную связь с площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,76$) и их цитоплазмы ($r_s=0,82$). ЯЦО перипортальных гепатоцитов сильно обратно коррелировало с долей одноядрышковых клеток среди них ($r_s=-0,72$).

При этом обращает на себя внимание снижение числа взаимосвязей между показателями центрлобулярных и перипортальных гепатоцитов. Так, наблюдались сильные прямые связи между площадями ядер ($r_s=0,90$) и ЯЦО ($r_s=0,70$) гепатоцитов различных отделов, долей одноядрышковых клеток ($r_s=0,71$) среди гепатоцитов различных отделов. Площадь ядер перипортальных гепатоцитов имела умеренную положительную взаимосвязь с площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,68$) и сильные прямые взаимосвязи с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,70$) и ЯЦО ($r_s=0,85$). ЯЦО перипортальных гепатоцитов имело сильную прямую связь с площадью ядер центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,72$).

Индекс массы печени имел умеренные прямые взаимосвязи с площадями перипортальных ($r_s=0,65$) и центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,67$), сильные прямые взаимосвязи с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,73$) и ЯЦО центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,79$).

Как видно из рисунка 20, применение селанка в дозе 1000 в условиях многократного эмоционально-болевого стресса значительно меняет число, силу и характер корреляционных взаимосвязей исследованных показателей по сравнению с контрольными животными. Так, возрастает число связей с биохимическими показателями сыворотки крови. Уровень АсАТ сильно обратно связан с ИМП ($r_s=-0,75$), площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,98$), их ядер ($r_s=-0,88$) и цитоплазмы ($r_s=-0,90$). Концентрация общего белка имела сильную отрицательную связь с ОАА ($r_s=-0,77$), умеренные отрицательные связи с уровнем МДА в гомогенате печени ($r_s=-0,67$) и долей одноядерных клеток среди перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,58$), а также умеренные положительные связи с ЯЦО перипортальных ($r_s=0,59$) и центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,57$).

Обращает на себя внимание исчезновение большого числа сильных прямых связей между параметрами окислительного статуса печени, умеренная положительная связь обнаружена только между значениями МДА и ОАА ($r_s=0,59$). Также значительно снижаются число и сила отрицательных корреляций между параметрами окислительного статуса и морфологическими параметрами гепатоцитов. Наибольшее число взаимосвязей между этими двумя подгруппами обнаруживается с ОАА: умеренные отрицательные с ИМП ($r_s=-0,68$), площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,68$), площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,62$) и их ядер ($r_s=-0,69$), сильные отрицательные связи одинаковой силы ($r_s=-0,78$) наблюдаются с показателями ЯЦО перипортальных и центрлобулярных гепатоцитов. ЯЦО центрлобулярных гепатоцитов также имеет умеренные отрицательные связи с активностью СОД ($r_s=-0,64$) и уровнем МДА ($r_s=-0,67$), последний показатель, в свою очередь, также имеет умеренную обратную связь с площадью ядер центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,62$). Помимо этого, наблюдаются положительные связи параметров окислительного статуса печени с долей одноядерных гепатоцитов в перипортальных областях: умеренная связь с активностью СОД ($r_s=0,59$), сильные связи с ОАА ($r_s=0,84$) и уровнем МДА ($r_s=0,72$), а также умерен-

ная положительная связь последнего показателя с долей одноядрышковых центроробулярных гепатоцитов ($r_s=0,65$).



Рисунок 20 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях МЭБС.

Связи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела схожи с таковыми в других группах: выявлены сильные прямые взаимодействия между площадью гепатоцитов и площадью их цитоплазмы ($r_s=0,97$ для перипортальных и $r_s=0,93$ центроробулярных гепатоцитов), между площадью ядер и ЯЦО соответствующих гепатоцитов ($r_s=0,74$ для перипортальных и $r_s=0,84$ для центроробулярных гепатоцитов). Площадь ядер центроробулярных гепатоцитов имеет сильную прямую связь с площа-

дью гепатоцитов соответствующего отдела ($r_s=0,83$) и умеренную прямую связь с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,62$).

Обращает на себя внимание значительное снижение числа взаимосвязей между морфологическими параметрами перипортальных и центрлобулярных гепатоцитов: обнаруживаются умеренные положительные связи площади ядер центрлобулярных гепатоцитов с площадью ядер ($r_s=0,59$) и ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,69$), а также сильная прямая связь между ЯЦО гепатоцитов перипортальных и центрлобулярных отделов ($r_s=0,86$).

Интересно заметить появление большого числа обратных связей с долей одноядерных клеток среди перипортальных гепатоцитов: умеренные обратные связи с площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,62$) и их ядер ($r_s=-0,67$), сильные обратные связи с ЯЦО перипортальных ($r_s=-0,70$) и центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,76$), а также с ИМП ($r_s=-0,70$). Последний параметр также имеет сильные положительные связи с морфологическими показателями центрлобулярных гепатоцитов: площадью клеток ($r_s=0,73$), их ядер ($r_s=0,80$) и ЯЦО ($r_s=0,79$).

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что применение селанка в условиях многократного эмоционально-болевого стресса вело к дозозависимому снижению числа и силы прямых связей между показателями оксидативного статуса печени, снижению числа и силы обратных связей между показателями оксидативного статуса и морфологическими показателями гепатоцитов, более выраженному в дозах 100 и 1000 мкг/кг, дозозависимому снижению числа связей между морфологическими показателями гепатоцитов перипортальных и центрлобулярных отделов, повышению числа связей с биохимическими показателями сыворотки и показателем ЯЦО гепатоцитов.

3.3.3 Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях острого иммобилизационного стресса при введении селанка

Корреляционные связи между показателями морфофункционального состояния печени на фоне применения селанка в условиях ОИС представлены на рисунках 21-24 и в таблицах 9-12 приложения I.

Корреляционные взаимосвязи исследованных морфофункциональных показателей печени контрольных стрессированных животных в условиях ОИС представлены на рисунке 21.

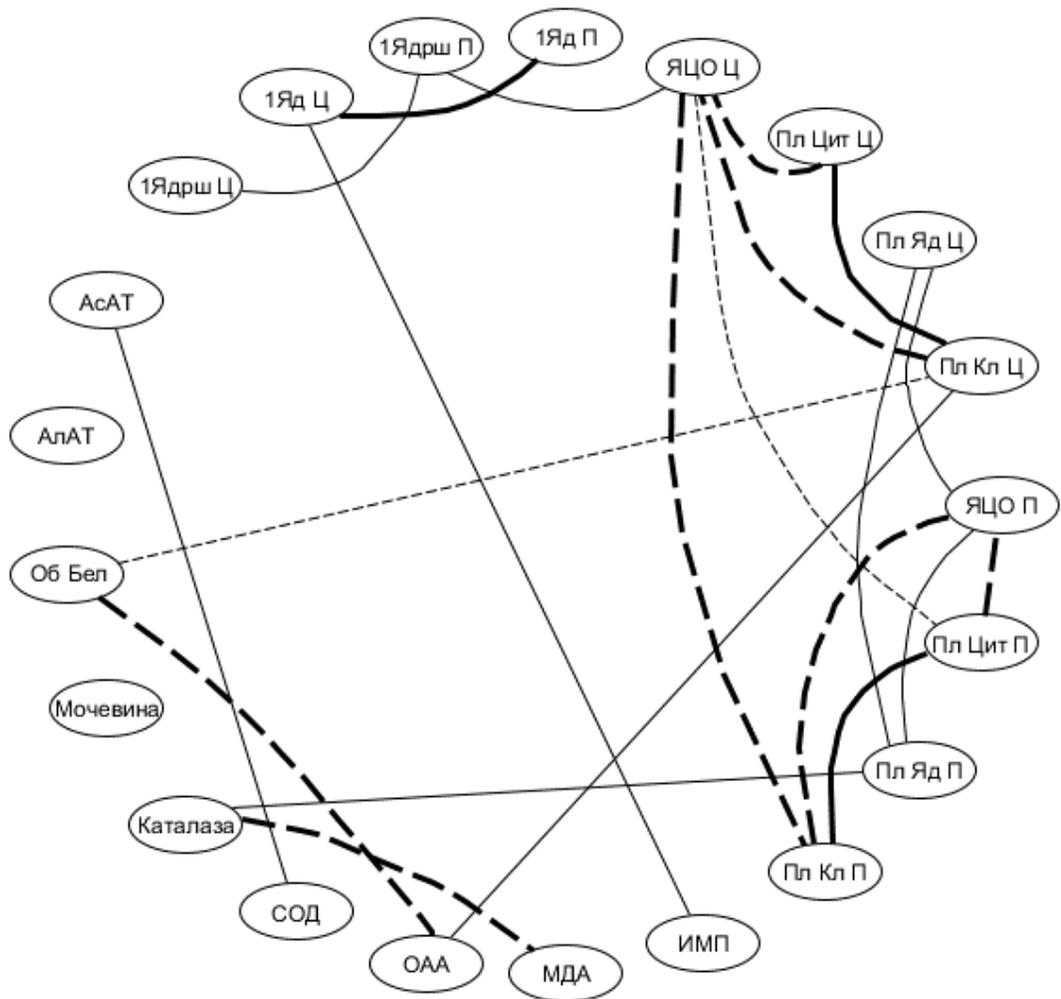


Рисунок 21 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени контрольных стрессированных животных в условиях ОИС.

Обращает на себя внимание достаточно малое число достоверных взаимосвязей. Так, среди биохимических показателей значимые корреляционные связи обнаруживались только между АсАТ и СОД (слабая прямая $r_s=0,66$), концентрацией общего белка и средней площадью центрлобулярных гепатоцитов (слабая обратная $r_s=-0,68$), уровень общего белка также имел сильную обратную связь с ОАА гомогената печени ($r_s=-0,84$). Внутри подгруппы параметров оксидативного статуса печени была выявлена только одна связь – активность каталазы сильно отрицательно коррелировала с уровнем МДА ($r_s=-0,85$). Взаимосвязи оксидативных параметров с морфологическими были представлены двумя умеренными прямыми связями: активность каталазы с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,62$) и общей антиокислительной активности с площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=0,65$).

Взаимосвязи между морфометрическими показателями гепатоцитов одного отдела были выражены сильной прямой корреляцией площади клетки с площадью ее цитоплазмы ($r_s=0,98$ для перипортальных и $r_s=0,96$ для центрлобулярных гепатоцитов), сильной обратной корреляцией площади клетки с ее ЯЦО ($r_s=-0,92$ для перипортальных и $r_s=-0,77$ для центрлобулярных гепатоцитов), а также площади цитоплазмы с соответствующим ЯЦО ($r_s=-0,93$ для перипортальных и $r_s=-0,73$ для центрлобулярных гепатоцитов). Помимо этого, наблюдалась умеренная прямая взаимосвязь между площадью ядер перипортальных гепатоцитов с соответствующим ЯЦО ($r_s=0,66$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов различных отделов проявлялись умеренными положительными взаимосвязями площади ядер центрлобулярных гепатоцитов с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,64$) и соответствующими ЯЦО ($r_s=0,62$), а также обратными связями различной силы ЯЦО центрлобулярных отделов с площадью перипортальных гепатоцитов (сильная $r_s=-0,70$) и соответствующего ЯЦО (умеренная $r_s=-0,64$). Помимо этого, наблюдались прямые связи умеренной силы между долей одноядерных центрлобулярных гепатоцитов и ИМП ($r_s=0,67$), долей одноядрышковых перипортальных гепатоцитов и ЯЦО цен-

тролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,64$), долей одноядрышковых гепатоцитов в центролобулярных и перипортальных отделах ($r_s=0,64$), сильная прямая взаимосвязь наблюдалась между долей одноядерных гепатоцитов в центролобулярных и перипортальных отделах ($r_s=0,72$).

Действие селанка в дозировке 100 мкг/кг на корреляционные взаимосвязи морфофункциональных показателей печени в условиях острого иммобилизационного стресса представлены на рисунке 22.

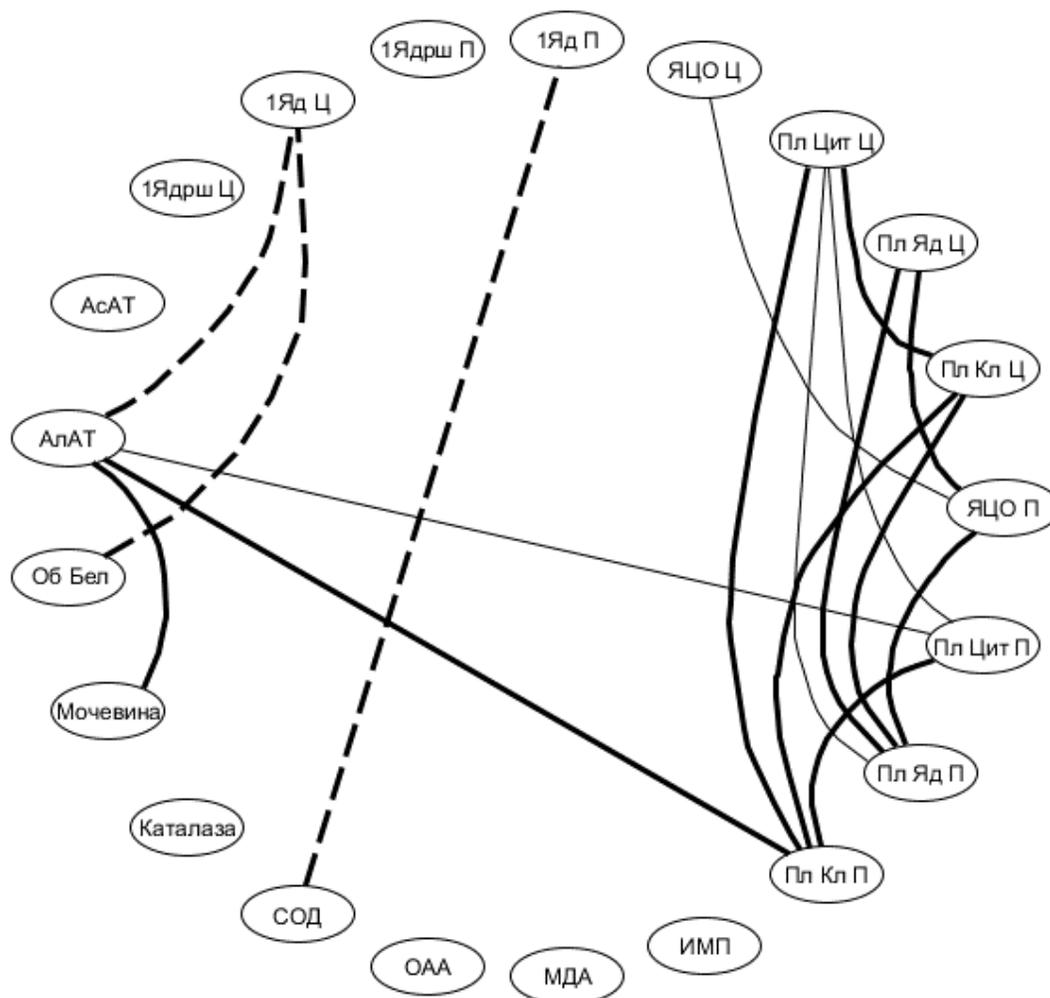


Рисунок 22 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне введения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях ОИС.

Следует отметить некоторое снижение числа связей и изменение их характера. Так, концентрация АлАТ имела сильные положительные связи с уровнем мочевины сы-

воротки крови ($r_s=0,77$) и площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,72$), умеренную положительную связь с цитоплазмой перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,66$). Сильные отрицательные взаимосвязи были обнаружены для доли одноядерных перипортальных гепатоцитов с уровнем АлАТ ($r_s=-0,70$) и концентрацией общего белка ($r_s=-0,73$)

Интересно заметить отсутствие взаимосвязей внутри подгруппы показателей оксидативного статуса печени, между оксидативными показателями и размерными показателями гепатоцитов. Единственная взаимосвязь оксидативных и морфометрических показателей проявлялась сильной отрицательной корреляцией активности СОД с долей одноядерных перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,72$).

Отмечалось снижение числа взаимосвязей между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела: сильные прямые связи имелись между площадью гепатоцитов и площадью их цитоплазмы ($r_s=0,94$ для перипортальных и $r_s=0,98$ для централобулярных гепатоцитов), площадью ядер перипортальных гепатоцитов и их ЯЦО ($r_s=0,73$). Наблюдался рост числа прямых связей между морфологическими показателями различных отделов; так, наблюдались сильные связи между площадями гепатоцитов ($r_s=0,71$), площадями ядер ($r_s=0,89$) гепатоцитов различных отделов, умеренные связи между площадями цитоплазмы ($r_s=0,64$) и ЯЦО ($r_s=0,66$) гепатоцитов различных отделов. ЯЦО перипортальных гепатоцитов имело сильную прямую корреляцию с площадью ядер централобулярных гепатоцитов ($r_s=0,71$). Площадь цитоплазмы централобулярных гепатоцитов имела сильную прямую связь с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,71$) и умеренную прямую связь с площадью их ядер ($r_s=0,64$), площадь ядер перипортальных гепатоцитов сильно прямо коррелировала с площадью централобулярных гепатоцитов ($r_s=0,75$), ЯЦО перипортальных гепатоцитов – с площадью ядер централобулярных гепатоцитов ($r_s=0,71$).

Влияние введения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях острого иммобилизационного стресса на корреляционные взаимосвязи морфофункциональных показателей печени представлено на рисунке 23.

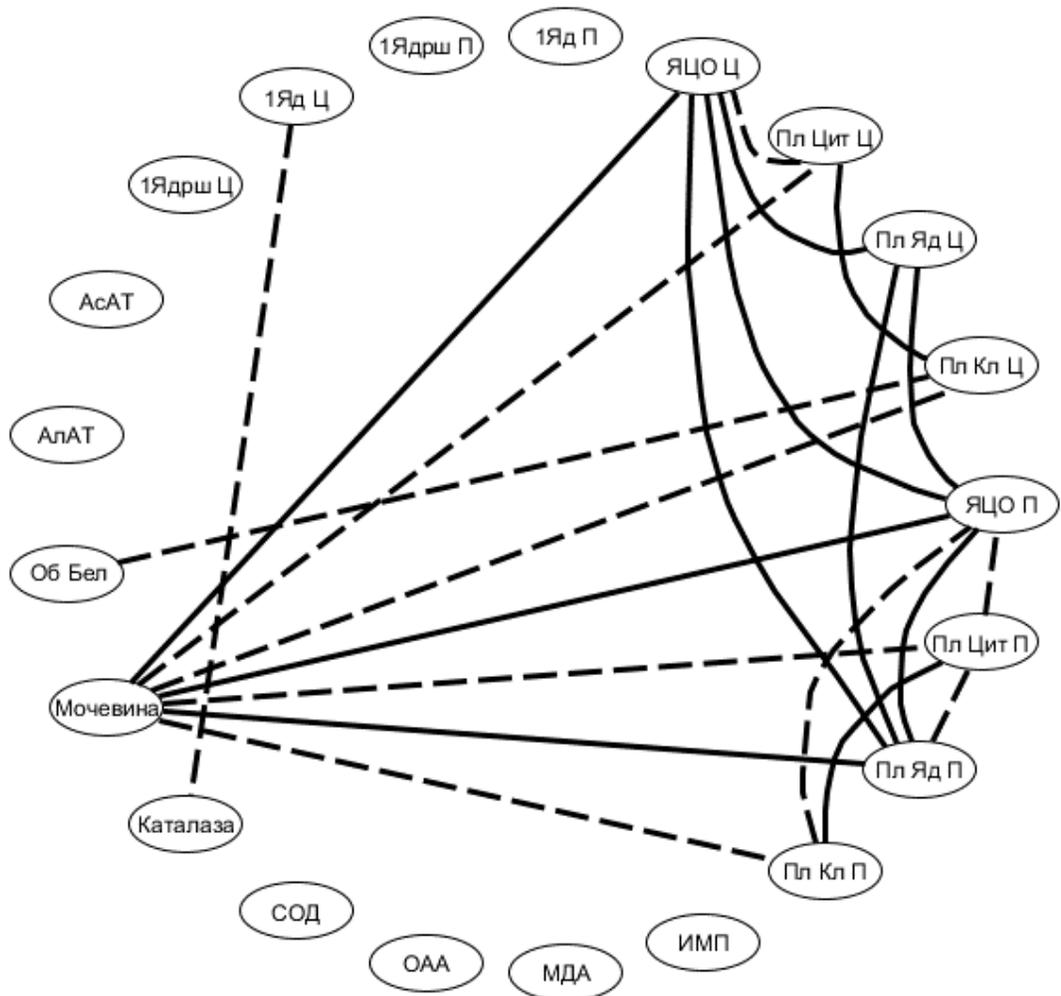


Рисунок 23 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях ОИС.

Обращает на себя внимание большое число сильных связей с показателем уровня мочевины сыворотки крови с морфологическими показателями: сильные обратные связи с площадями гепатоцитов и их цитоплазмы ($r_s = -0,75$ и $r_s = -0,72$ соответственно для перипортальных гепатоцитов, $r_s = -0,83$ и $r_s = -0,90$ соответственно для центролобулярных гепатоцитов), сильные прямые связи с ЯЦО ($r_s = 0,81$ для перипортальных и $r_s = 0,92$ для центролобулярных гепатоцитов) и с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s = 0,75$). Сильные отрицательные связи также наблюдаются между концентрацией общего белка в сыворотке крови и площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s = -0,74$),

между активностью каталазы в гомогенате печени и долей одноядерных центролобулярных гепатоцитов ($r_s = -0,85$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела были представлены сильными положительными связями между площадью гепатоцитов и площадью их цитоплазмы ($r_s = 0,98$ для перипортальных и $r_s = 0,93$ для центролобулярных гепатоцитов), площадью ядер гепатоцитов и ЯЦО ($r_s = 0,95$ для перипортальных и $r_s = 0,79$ для центролобулярных гепатоцитов), сильной отрицательной связью площади цитоплазмы и ЯЦО ($r_s = -0,88$ для перипортальных и $r_s = -0,81$ для центролобулярных гепатоцитов). В подгруппе параметров перипортальных гепатоцитов также наблюдались сильные отрицательные связи площади гепатоцитов и ЯЦО ($r_s = -0,86$), площади ядер и площади цитоплазмы ($r_s = -0,71$).

Взаимосвязи морфологических показателей гепатоцитов центролобулярных и перипортальных отделов были представлены сильными прямыми связями между площадями ядер гепатоцитов ($r_s = 0,76$), ЯЦО ($r_s = 0,79$), ЯЦО и площадями ядер гепатоцитов противоположного отдела ($r_s = 0,81$ для ядер перипортальных гепатоцитов и центролобулярного ЯЦО, $r_s = 0,76$ для ядер центролобулярных гепатоцитов и перипортального ЯЦО).

Как видно из рисунка 24, применение селанка в дозе 1000 мкг/кг вело к увеличению числа сильных связей биохимических показателей сыворотки крови с морфологическими показателями: уровень АсАТ сильно положительно коррелировал с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s = 0,71$) и долей одноядерных клеток среди них ($r_s = 0,83$), площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s = 0,80$), площадью их цитоплазмы ($r_s = 0,79$). Уровень АлАТ имел умеренную прямую взаимосвязь с площадью ядер перипортальных гепатоцитов ($r_s = 0,65$). Концентрация общего белка сильно положительно коррелировала с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s = 0,85$) и их цитоплазмы ($r_s = 0,78$), сильно отрицательно – с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s = -0,83$). Концентрация мочевины была сильно обратно связана с долей одноядрышковых клеток

($r_s=-0,80$) в перипортальных отделах и умеренно положительно – с долей одноядерных клеток в тех же отделах ($r_s=0,68$).

В подгруппе параметров оксидативного статуса печени достоверные взаимосвязи были выявлены только для ОАА: сильная обратная с концентрацией мочевины ($r_s=-0,79$) и сильная положительная с долей одноядрышковых перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,72$).

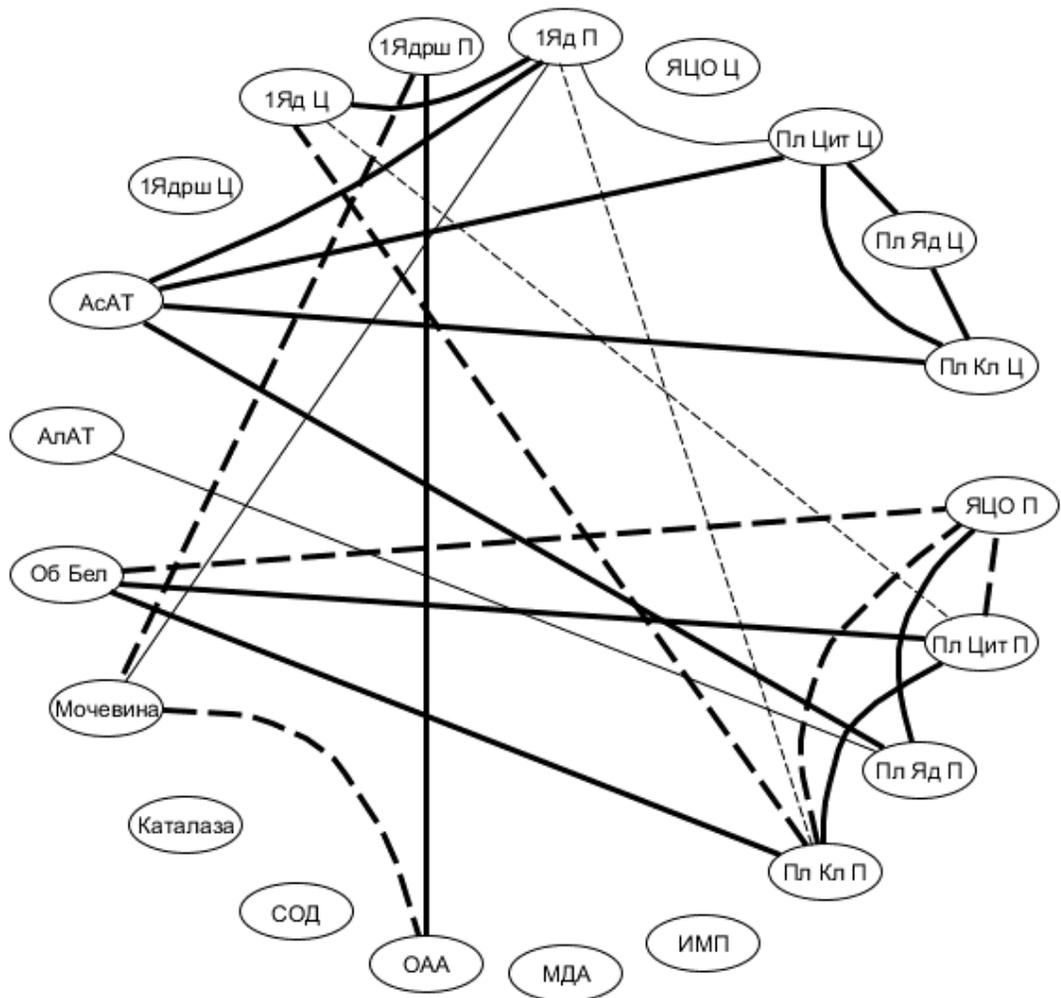


Рисунок 24 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях ОИС.

Взаимосвязи морфологических показателей гепатоцитов одного отдела отличались для перипортальных и центрлобулярных зон. Так, для гепатоцитов последней были характерны положительные сильные связи площади гепатоцитов с площадью их

ядер ($r_s=0,93$) и цитоплазмы ($r_s=0,97$), площади ядер и цитоплазмы также были сильно положительно связаны между собой ($r_s=0,87$). Взаимосвязи морфологических показателей перипортальных гепатоцитов были представлены сильными прямыми корреляциями между площадью гепатоцитов и их цитоплазмы ($r_s=0,95$), площадью ядер и соответствующим ЯЦО ($r_s=0,83$), а также сильными обратным взаимосвязями ЯЦО с площадью гепатоцитов ($r_s=-0,77$) и их цитоплазмы ($r_s=-0,82$), умеренная обратная связь наблюдалась между площадью гепатоцитов и долей одноядерных клеток среди них ($r_s=-0,67$).

Следует обратить внимание на отсутствие достоверных корреляций между размерными морфологическими показателями гепатоцитов различных отделов. Сильная положительная взаимосвязь имела место между долей одноядерных гепатоцитов перипортальных и центролобулярных отделов ($r_s=0,82$). Последний показатель также имел сильную обратную взаимосвязь с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,72$) и умеренную обратную – с площадью их ядер ($r_s=-0,67$). Доля одноядерных перипортальных гепатоцитов была умеренно прямо связана с площадью цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,68$).

На основании вышеизложенного можно заключить, что введение селанка в дозе 100 мкг/кг в значительной мере влияет на характер взаимосвязей морфологических параметров гепатоцитов одного отдела, устраняя отрицательные взаимосвязи с площадью клеток и их цитоплазмы с ЯЦО. Селанк в дозе 1000 мкг/кг изменяет взаимосвязи гепатоцитов одного отдела только для гепатоцитов центролобулярных отделов, а также значительно уменьшает число связей между морфологическими показателями гепатоцитов разных отделов.

3.3.4 Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния печени в условиях многократного иммобилизационного стресса при введении селанка

Корреляционные связи между показателями морфофункционального состояния печени на фоне применения селанка в условиях МИС представлены на рисунках 25-28 и в таблицах 13-16 приложения I.

Рисунок 25 демонстрирует формирование большого числа прямых связей между показателями оксидативного статуса печени в условиях МИС.

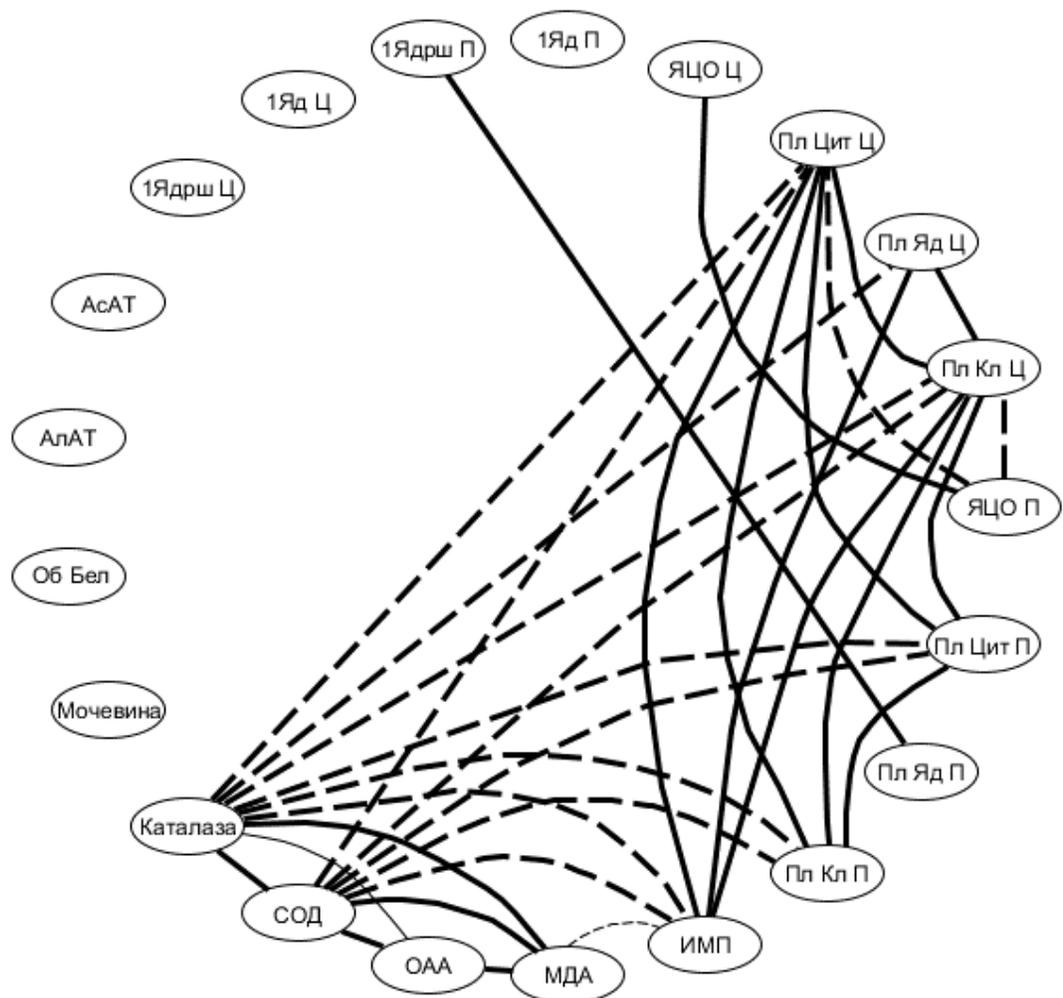


Рисунок 25 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени контрольных стрессированных животных в условиях МИС.

Так, выявлены сильные прямые связи МДА с активностью каталазы ($r_s=0,87$), СОД ($r_s=0,88$) и ОАА ($r_s=0,84$), активность СОД сильно прямо коррелировала с активностью каталазы ($r_s=0,93$) и ОАА ($r_s=0,71$), между последними двумя показателями обнаруживалась умеренная положительная связь ($r_s=0,64$). Также обращает на себя внимание большое число сильных обратных связей между активностью антиоксидантных ферментов и морфологическими показателями гепатоцитов: активность каталазы сильно отрицательно коррелировала с ИМП ($r_s=-0,85$), площадью гепатоцитов и их цитоплазмы ($r_s=-0,79$ и $r_s=-0,83$ соответственно для перипортальных, $r_s=-0,88$ и $r_s=-0,81$ для центрлобулярных гепатоцитов), с площадью ядер центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,83$); активность СОД сильно обратно коррелировала с ИМП ($r_s=-0,75$), площадью гепатоцитов и их цитоплазмы ($r_s=-1,00$ и $r_s=-1,00$ соответственно для перипортальных, $r_s=-0,83$ и $r_s=-0,83$ для центрлобулярных гепатоцитов). Уровень МДА был умеренно обратно связан с ИМП ($r_s=-0,65$).

Морфологические параметры гепатоцитов одного отдела имели между собой небольшое число положительных сильных связей: площадь перипортальных гепатоцитов коррелировала с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,98$), площадь центрлобулярных гепатоцитов – с площадью их ядер ($r_s=0,71$) и цитоплазмы ($r_s=0,98$), площадь ядер перипортальных гепатоцитов – с долей одноядрышковых клеток среди них ($r_s=0,96$).

Большое число связей обнаруживалось между показателями перипортальных и центрлобулярных гепатоцитов; так, сильные прямые связи между площадями гепатоцитов ($r_s=0,81$), площадями цитоплазмы ($r_s=0,90$) и ЯЦО ($r_s=0,74$) разных отделов, площадью гепатоцитов с площадью цитоплазмы гепатоцитов противоположного отдела ($r_s=0,88$ для перипортальных, $r_s=0,86$ для центрлобулярных гепатоцитов). ЯЦО перипортальных гепатоцитов имело сильные обратные связи с площадью центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,74$) и их цитоплазмы ($r_s=-0,71$). Также отмечались сильные прямые взаимосвязи ИМП с размерными показателями центрлобулярных гепатоцитов: площадью гепатоцитов ($r_s=0,86$), их ядер ($r_s=0,76$) и цитоплазмы ($r_s=0,76$).

Как видно из рисунка 26, введение селанка в дозе 100 мкг/кг снижает общее число связей и уменьшает их структурность. Так, полностью исчезают взаимосвязи внутри подгруппы показателей оксидативного статуса печени и значительно снижается число их связей с морфологическими показателями. Уровень МДА имел сильные отрицательные взаимосвязи с ЯЦО перипортальных ($r_s=-0,83$) и центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,81$), долей одноядерных клеток среди последних ($r_s=-0,71$), сильную положительную связь с площадью цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,71$). Сильная положительная связь также обнаруживалась между ОАА и долей одноядрышковых центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,74$).

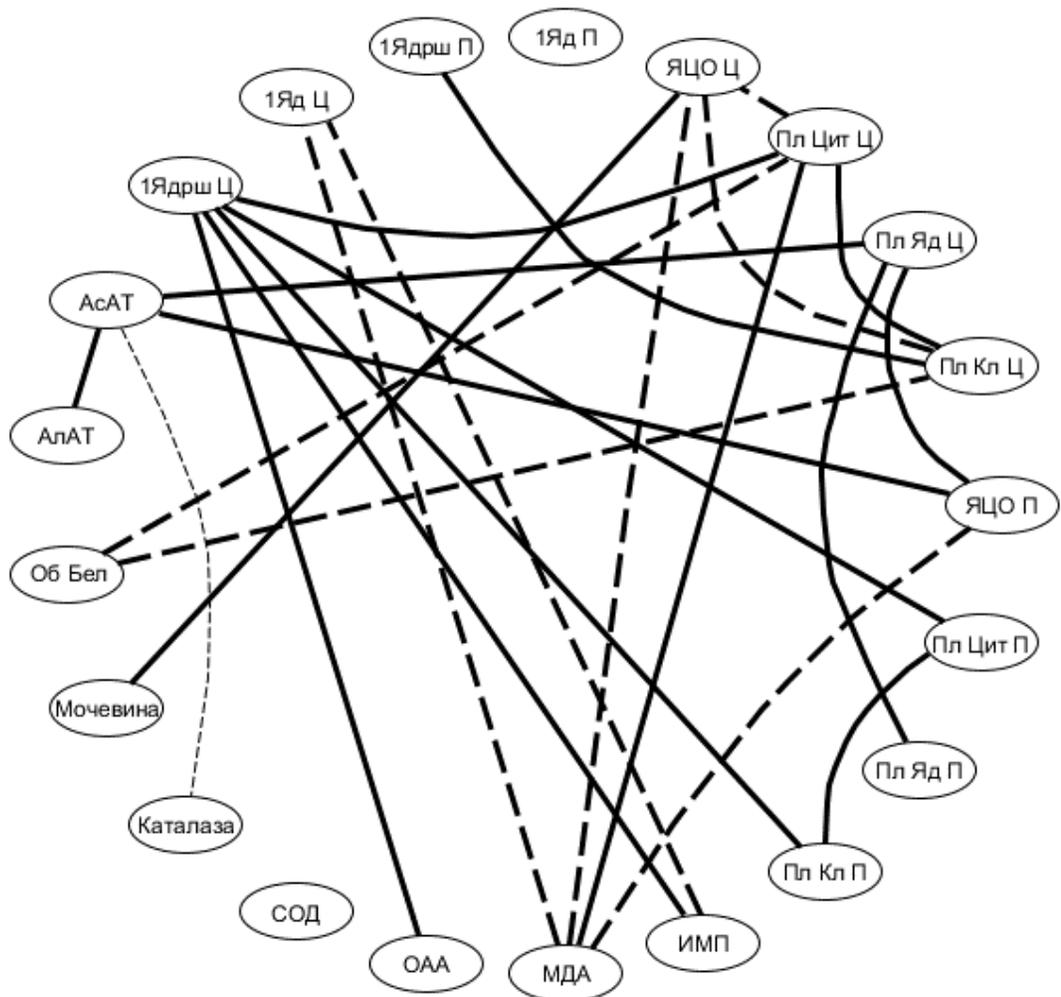


Рисунок 26 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях МИС.

По сравнению с контрольной группой проявляются взаимосвязи биохимических показателей сыворотки крови с морфологическими параметрами: уровень АсАТ с одинаковой силой ($r_s=0,86$) положительно коррелировал с ЯЦО перипортальных гепатоцитов и площадью ядер центролобулярных гепатоцитов, концентрация мочевины имела сильную положительную связь с ЯЦО центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,71$), уровень общего белка сильно обратно коррелировал с площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,81$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=-0,71$). В подгруппе биохимических показателей АсАТ был сильно положительно связан с АлАТ ($r_s=0,88$) и умеренно отрицательно – с активностью каталазы ($r_s=-0,67$).

Взаимосвязи между морфологическими параметрами гепатоцитов одного отдела представлены сильными прямыми корреляциями между площадью клеток и их цитоплазмы ($r_s=0,98$ для перипортальных, $r_s=0,90$ для центролобулярных гепатоцитов), площадью центролобулярных гепатоцитов и долей одноядрышковых клеток среди них ($r_s=0,71$), а также сильными отрицательными взаимосвязями ЯЦО центролобулярных гепатоцитов с площадью соответствующих клеток ($r_s=-0,81$) и их цитоплазмы ($r_s=-0,90$).

Взаимосвязи между морфологическими параметрами гепатоцитов различных отделов проявлялись сильными прямыми связями площади ядер перипортальных гепатоцитов с площадью ядер ($r_s=0,74$) и ЯЦО ($r_s=0,79$) центролобулярных гепатоцитов, доли одноядрышковых центролобулярных гепатоцитов с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,71$) и их цитоплазмы ($r_s=0,76$), доли одноядрышковых перипортальных гепатоцитов с площадью центролобулярных гепатоцитов ($r_s=0,81$). ИМП имел сильную обратную связь с долей одноядерных центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,74$) и сильную прямую связь с долей одноядрышковых клеток среди них ($r_s=0,93$).

Как видно из рисунка 27, применение селанка в дозе 300 мкг/кг также вело к уменьшению числа взаимосвязей, увеличению числа влияющих факторов и появлению небольшого числа взаимосвязей почти между всеми подгруппами параметров. Так, биохимические показатели сыворотки крови были связаны с показателями оксидативного

статуса печени: наблюдалась умеренная положительная связь между АсАТ и МДА ($r_s=0,67$), умеренная отрицательная – между концентрацией общего белка и активностью СОД ($r_s=-0,61$). Также были обнаружены корреляционные взаимосвязи с морфологическими показателями печени: уровень АлАТ умеренно прямо коррелировал с ИМП ($r_s=0,65$), уровень общего белка имел сильную обратную связь с площадью цитоплазмы центролобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,76$), концентрация мочевины была сильно прямо связана с долей одноядерных гепатоцитов в перипортальных ($r_s=0,76$) и центролобулярных отделах ($r_s=0,79$).

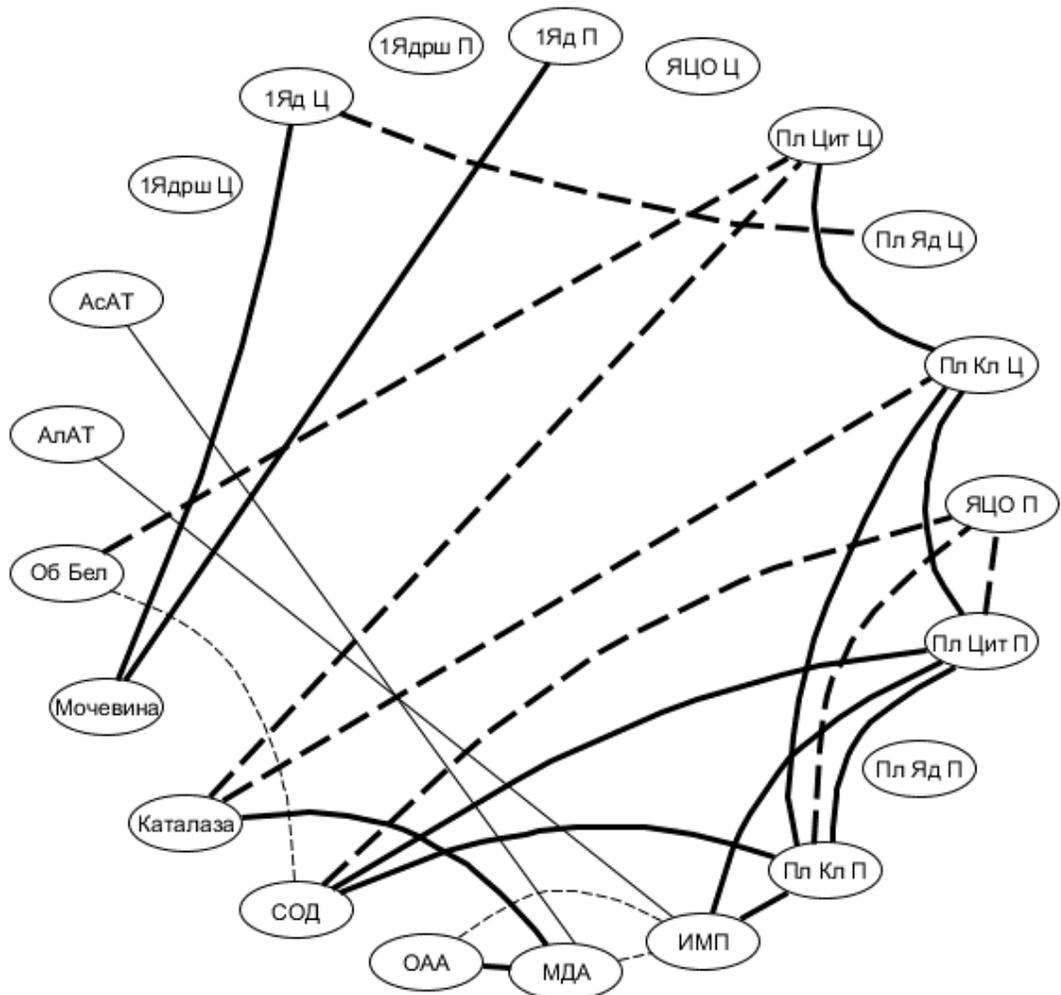


Рисунок 27 – Корреляционные взаимосвязи исследованных показателей печени на фоне применения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях МИС.

Взаимосвязи между показателями оксидативного статуса печени были представлены сильными прямыми связями МДА с активностью каталазы ($r_s=0,72$) и с ОАА ($r_s=0,76$). Корреляционные связи между оксидативными и морфологическими параметрами проявлялись сильными отрицательными связями активности каталазы с площадью центрoлoбулярных гепатоцитов ($r_s=-0,88$) и их цитоплазмы ($r_s=-0,81$), положительными сильными связями активности СОД с аналогичными показателями перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,74$ с площадью клетки, $r_s=0,86$ с площадью цитоплазмы), при этом ЯЦО перипортальных гепатоцитов имело сильную обратную связь ($r_s=-0,79$) с активностью СОД. Умеренные отрицательные взаимосвязи одинаковой силы ($r_s=-0,63$) наблюдались для ИМП с ОАА и с уровнем МДА. Взаимосвязи между морфологическими параметрами гепатоцитов одного отдела были представлены сильными прямыми связями площади гепатоцита и площади его цитоплазмы ($r_s=0,98$ для перипортальных, $r_s=0,93$ для центрoлoбулярных гепатоцитов), сильными обратными связями ЯЦО перипортальных гепатоцитов с площадью клеток ($r_s=-0,76$) и их цитоплазмы ($r_s=-0,81$), площади ядер центрoлoбулярных гепатоцитов с долей одноядерных клеток среди них ($r_s=-0,76$). Взаимосвязи между морфологическими параметрами гепатоцитов различных отделов проявлялись сильными прямыми связями площади центрoлoбулярных гепатоцитов с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,81$) и с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,74$). ИМП также имел сильную прямую корреляционную зависимость с площадью перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,79$) и с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,81$).

Рисунок 28 демонстрирует некоторое увеличение числа корреляционных связей между изучаемыми параметрами по сравнению с контрольной группой при применении селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях МИС.

Так, отмечалось появление большого числа связей биохимических показателей крови с морфологическими показателями гепатоцитов: уровень АсАТ имел сильные прямые связи с площадью центрoлoбулярных гепатоцитов ($r_s=0,94$) и площадью их цитоплазмы ($r_s=0,89$), а также площадью цитоплазмы перипортальных гепатоцитов

($r_s=0,83$), сильная отрицательная связь была выявлена с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=-0,83$). Концентрация общего белка имела противоположные по направленности связи: сильные отрицательные с площадями клеток и их цитоплазмы ($r_s=-0,90$ и $r_s=-0,95$ соответственно для перипортальных гепатоцитов, $r_s=-0,90$ и $r_s=-0,86$ соответственно для центрлобулярных гепатоцитов) и сильную положительную с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,88$). Сильная обратная связь наблюдалась между уровнями АсАТ и общего белка ($r_s=-0,90$). Уровень мочевины был сильно положительно связан с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,76$) и сильно отрицательно – с площадью цитоплазмы центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,71$). Также отмечалось снижение числа и силы взаимосвязей внутри подгруппы параметров оксидативного статуса печени, а также числа связей данных параметров с показателями других подгрупп. Уровень МДА имел умеренные прямые взаимосвязи одинаковой силы ($r_s=0,66$) с активностью каталазы и ОАА. Последние два показателя были сильно положительно связаны друг с другом ($r_s=0,71$). Активность СОД и МДА обратно коррелировали с показателями других подгрупп: СОД с уровнем АлАТ умеренно ($r_s=-0,66$) и ЯЦО перипортальных гепатоцитов сильно ($r_s=-0,93$), МДА с ИМП умеренно ($r_s=-0,68$).

Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов одного отдела были более выражены для клеток перипортального отдела: площадь гепатоцитов прямо сильно коррелировала с площадью их ядер ($r_s=0,79$) и цитоплазмы ($r_s=0,90$), ЯЦО обратно сильно коррелировало с площадью гепатоцитов ($r_s=-0,74$) и их цитоплазмы ($r_s=-0,93$). Для центрлобулярных гепатоцитов наблюдалась только сильная положительная связь площади клеток с площадью их цитоплазмы ($r_s=0,95$). Взаимосвязи между морфологическими показателями гепатоцитов различных отделов были схожи с такими в контрольной группе, однако более многочисленны и проявлялись сильными прямыми связями между площадями гепатоцитов ($r_s=0,76$), площадями ядер ($r_s=0,76$) и цитоплазмы ($r_s=0,83$) клеток разных отделов, площадь центрлобулярных гепатоцитов коррелировала с площадью цитоплазмы гепатоцитов перипортального отдела ($r_s=0,90$),

а площадь перипортальных гепатоцитов – с площадью ядер центрoлобулярных клеток ($r_s=0,79$). Так же, как и в контрольной группе, ЯЦО перипортальных гепатоцитов имело сильные обратные связи одинаковой силы ($r_s=-0,90$) с площадью центрoлобулярных гепатоцитов и их цитоплазмы. ИМП сильно положительно коррелировал с размерными показателями не только центрoлобулярных гепатоцитов (площадь гепатоцитов ($r_s=0,81$) и их цитоплазмы ($r_s=0,86$), но и с аналогичными показателями перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,71$ и $r_s=0,81$ соответственно), при этом сильная связь ИМП с ЯЦО перипортальных гепатоцитов носила обратный характер ($r_s=-0,90$).

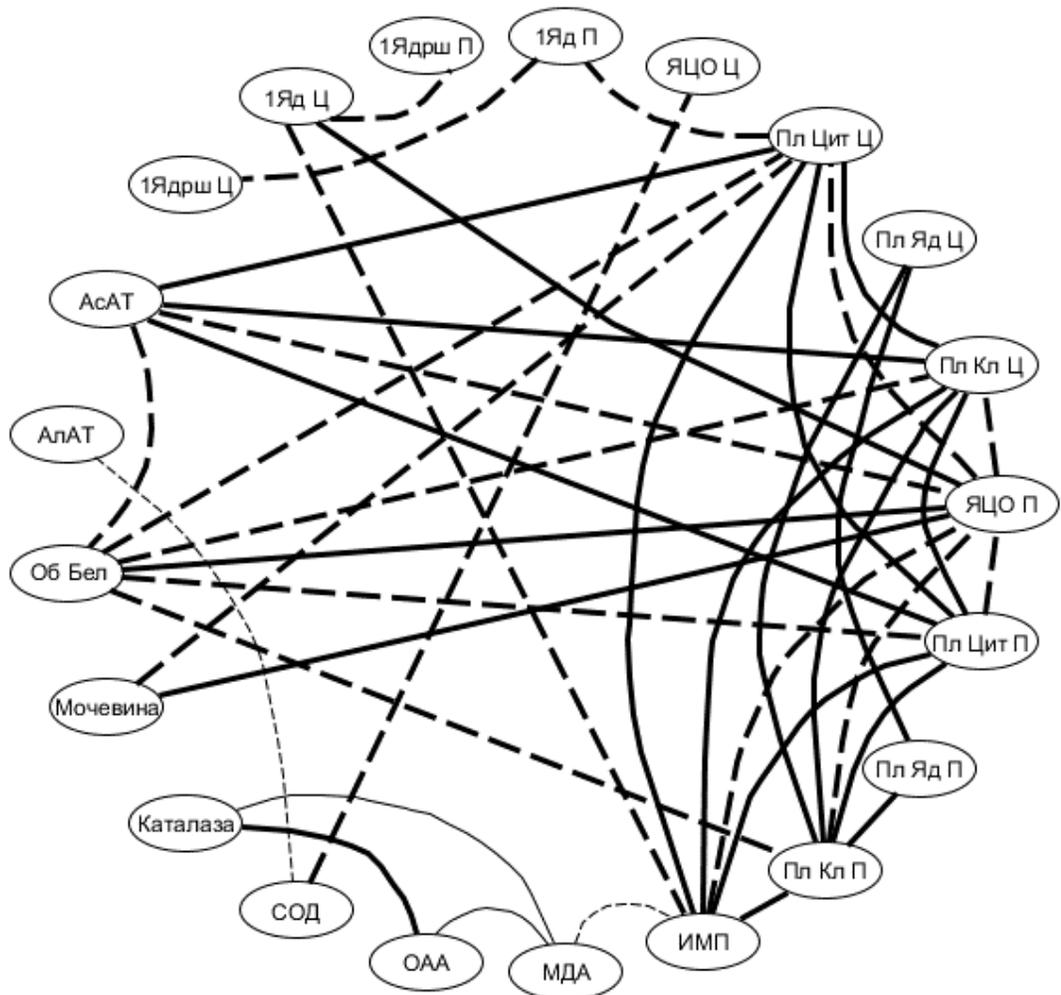


Рисунок 28 – Корреляционная взаимосвязь показателей морфофункционального состояния печени в условиях многократного иммобилизационного стресса на фоне введения селанка в дозе 1000 мкг/кг.

Также наблюдался рост числа взаимосвязей с долей одноядерных гепатоцитов: данный параметр центрлобулярных гепатоцитов имел сильные обратные связи с ИМП ($r_s=-0,83$) и долей одноядрышковых перипортальных клеток ($r_s=-0,76$), сильную положительную связь с ЯЦО перипортальных гепатоцитов ($r_s=0,79$); доля одноядерных гепатоцитов среди перипортальных клеток сильно обратно коррелировала с площадью цитоплазмы центрлобулярных гепатоцитов ($r_s=-0,74$) и с долей одноядрышковых клеток среди них ($r_s=-0,81$).

На основании вышеизложенного можно заключить, что применение селанка в условиях многократного иммобилизационного стресса вело к уменьшению корреляционных связей внутри подгруппы показателей оксидативного статуса печени, между оксидативными и морфологическими показателями, между морфологическими показателями гепатоцитов различных отделов, эффект уменьшения был более выражен при дозе 100 мкг/кг и снижался при увеличении дозы. Применение селанка во всех дозах вело к увеличению числа связей с биохимическими показателями сыворотки крови, причем дозы 100 и 300 мкг/кг вели к появлению умеренного числа связей, доза 1000 мкг/кг – значительного числа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный в работе комплекс биохимических, морфологических и морфометрических исследований состояния гепатоцитов позволил выявить гепатопротекторные эффекты селанка в условиях стресса различной модальности и продолжительности. Выбор стрессорных моделей был обусловлен развитием концепции гетерогенности профиля нейромедиаторного и гормонального ответа в зависимости от параметров стрессорного стимула, стадии стрессорной реакции, выраженности привыкания к гомотропным стимулам [173, 191, 200]. Эмоционально-болевым и иммобилизационным стрессам представляют собой признанные экспериментальные модели стресса, различающиеся по ряду параметров. Так, физический компонент ЭБС представлен альгическим воздействием, активирующим ноцицептивные нервные центры, тогда как физический компонент ИС в большей степени связан с гемодинамическими нарушениями и мышечным напряжением, запускающими периферические системные механизмы. Помимо этого, психологический компонент ЭБС характеризуется более активной по сравнению с ИС агрессивно-оборонительной реакцией [122, 123]. Активация различных нейронных цепей интегративных центров гипоталамуса в ответ на стимулы отличной модальности находит отражение в профиле нейрогуморального стрессорного ответа. Так, ЭБС характеризуется преобладанием выделения НА из синаптических терминалей, тогда как ИС ведет к более активной секреции АД из мозгового вещества надпочечников [188]. Вследствие различий сродства АД и НА к α_1 - и β_2 -АР [230] данные модели стресса могут вести к развитию различных по выраженности патологических процессов, в частности, нарушений микроциркуляции и ишемии, метаболических изменений [231, 268], истощения системы глутатиона печени [127], цитокинового ответа [217, 266, 257]. Помимо этого, ЭБС сопровождается более выраженным увеличением уровня АКТГ, но менее выраженным ростом секреции ГКС по сравнению с ИС [235]. Следствием специфичности профиля нейрогуморального стрессорного ответа является развитие различных каскадов патологических и адаптивных реакций в гепатоцитах и клетках микро-

окружения, что может сопровождаться некоторыми отличиям морфофункциональных изменений печени при действии стрессоров различной модальности. Для выявления специфичности стрессорного ответа печени были использованы упомянутые модели стресса.

Кроме того, ЭБС и ИС отличаются по выраженности процессов адаптации. ИС характеризуется быстрым наступлением адаптации организма, тогда как наступление адаптации к ЭБС до сих пор является предметом дискуссии [122, 234]. Исследование изменений морфофункционального состояния печени в условиях острого и многократного стресса различной модальности было проведено с целью изучения специфичности процессов адаптации гепатоцитов. Помимо этого, курсовое введение пептида оказывало иные эффекты по сравнению с однократным [28, 30, 90, 102], что послужило основанием для его исследования в экспериментах многократного стрессорного воздействия.

Выбор исследованных доз селанка был обусловлен данными литературы о его анксиолитическом [59, 95], антидепрессантном [1, 85], ноотропном [41, 61], церебропротекторном [106], иммуномодулирующем [34, 88] и стресспротекторном [2, 86] эффектах в спектре доз от 100 до 1000 мкг/кг. При этом для малых доз селанка (30-100 мкг/кг) также был описан антиагрессивный [67, 74] эффект, а для больших доз (1000 мкг/кг) выраженным антидепрессантный, психостимулирующий [83] и антикоагулянтный эффекты [20, 79], в связи с чем малые и большие дозы селанка могут запускать дополнительные механизмы, влияющие на развитие определенных стадий стрессорной реакции.

Выбор внутрибрюшинного способа введения препарата основан на большей концентрации пептида и продуктов его деградации в тканях печени по сравнению с интраназальным введением [60, 63, 75, 98], а также развитием более выраженного анксиолитического эффекта [95].

Для определения уровня цитолитического повреждения гепатоцитов были исследованы уровни сывороточных трансаминаз, повышение которых при действии стресса было многократно описано в литературе [27, 111, 155, 171, 172, 193, 274, 251, 265]. Помимо этого, ферментемия может свидетельствовать о напряженности метаболических процессов в печени [26].

Печень является основным местом синтеза белков плазмы крови и единственным местом синтеза мочевины из аммиака [167, 229], что позволяет использовать данные параметры для оценки синтетической функции печени. При этом стоит обратить внимание на выраженные изменения данных показателей при развитии стрессорной реакции и действии стрессорных медиаторов [25, 27, 203, 208, 211, 229, 258].

Учитывая, что развитие оксидативного стресса является важным повреждающим фактором стрессиндуцированного повреждения печени [87, 112, 138, 150, 171, 172, 274, 212, 215, 222, 223, 224, 238, 242], мы исследовали показатели оксидативного статуса в гепатоцитах. АФК и ПОЛ играют важную регуляторную роль во всех процессах жизнедеятельности клетки [148, 170], однако дисбаланс образования и дезактивации свободных радикалов ферментными и неферментными методами запускает каскад патологических и адаптивных реакций. Для адекватной оценки оксидативного статуса необходим анализ показателей, характеризующих как процессы образования, так и процессы дезактивации АФК. Многие патогенетические механизмы стресса напрямую ведут к усилению формирования АФК [113, 182, 192, 214, 271], однако непосредственное определение их уровня затруднительно из-за короткого периода их жизни вследствие их высокой реактивности с образованием продуктов окисления, также являющихся радикалами и запускающими цепную реакцию, в связи с чем определение уровня продуктов СРО, в частности МДА, часто используется в практике и отражает степень повреждающего действия АФК [112, 155, 171, 172, 222, 223, 224, 251].

Нами была исследована активность СОД и каталазы как ферментов первой линии антиоксидантной защиты. С учетом разнонаправленных изменений активностей дан-

ных ферментов при различных видах стресса [14, 17, 138, 150, 171, 224, 238, 242], ведущих к преимущественному формированию радикалов различных типов и, следовательно, различного типу гибели гепатоцитов [254], исследование вовлеченности СОД и каталазы в стрессорный ответ представляется важным для понимания механизмов повреждения печени. Определение ОАА, являющегося интегративным показателем, позволяет оценить совместную работу ферментативных и неферментативных систем антиоксидантной защиты печени.

Нарушение оксидативного статуса печени и развитие оксидативного стресса сопровождается повреждением гепатоцитов, наличие и выраженность которого определяли в результате морфологического исследования. При этом оценивались выраженность нарушений микроциркуляции, воспалительной инфильтрации, наличие очагов фокального некроза как проявлений патологических процессов, запускаемых стрессом, а также выраженность зернистости и вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, как проявления напряженности обменных процессов [71, 265].

Морфометрическое исследование позволяет сделать выводы об интенсивности и стадийности процессов регенерации печени. На основании площадей цитоплазмы можно оценить выраженность процессов гипертрофии, площади ядер коррелируют с уровнем транскрипции и репликацию ДНК, снижение числа многоядерных гепатоцитов, рост числа многоядрышковых гепатоцитов могут свидетельствовать об усилении пролиферативных процессов в регенерации [92, 105, 177, 195, 243]

Число и характер корреляционных связей позволяют сделать выводы о процессах адаптации к стрессорным воздействиям. Так, большое число разнообразных связей характеризует гиперактивацию регуляторных систем в процессе адаптации, наступление адаптированного состояния сопровождается малым число взаимосвязей. Полное отсутствие корреляционных связей может свидетельствовать о срыве адаптации и отсутствии ответа на регуляторные стимулы [33, 48, 73, 84, 142].

Выполненные исследования позволяют многосторонне оценить морфофункциональное состояние печени и комплекс патологических и адаптационных процессов, приведший к наблюдаемым изменениям.

Так, действие ОЭБС не вело к развитию выраженных изменений биохимических показателей сыворотки и гомогената печени, что согласуется с данными других исследований [13, 158] и может объясняться небольшой продолжительностью воздействия. При этом стоит обратить внимание на рост уровня мочевины под действием ОЭБС и снижение данного показателя до уровня нестрессированных животных при использовании селанка во всех исследованных дозах. Повышение уровня мочевины при остром стрессорном воздействии также было описано в литературе [25, 27] и может быть связано с симпатической стимуляцией, ведущей к дефициту энергии, усилению в гепатоцитах катаболизма белков с последующей интенсификацией глюконеогенеза и синтеза мочевины [211]. Также обращает на себя внимание незначительное увеличение активности каталазы на фоне отсутствия изменения активности СОД. Подобные изменения при ОЭБС были описаны в литературе [13, 18] и могут объясняться более быстрой активацией молекулы каталазы при помощи фосфорилирования тирозиновыми киназами семейства Abl в пероксисомах по сравнению с более длительным процессом активации СОД в цитоплазме, включающим присоединение иона меди с помощью цитоплазматического шаперона и последующей димеризации данного комплекса [145, 160].

Морфологические изменения при ОЭБС были более выражены по сравнению с биохимическими и представляли собой нарушения микроциркуляции, развитие воспалительной инфильтрации и зернистости цитоплазмы гепатоцитов, что может быть обусловлено быстрым симпатонейральным ответом, сопровождающимся выделением НА из синаптических терминалей и последующим развитием зависимых от НА процессов – сосудистой реакцией, мобилизацией иммунных клеток и усилением катаболических процессов в печени [135, 229]. Отсроченное повышение уровня ГКС и малая длительность стрессорного воздействия позволяют предположить отсутствие противовоспали-

тельных влияний ГКС и может объяснять выраженную воспалительную инфильтрацию. Зернистость цитоплазмы гепатоцитов могла развиваться как признак функциональной напряженности гепатоцитов при стимуляции α АР [71, 265].

Развитие ОЭБС также сопровождалось увеличением площадей ядер и цитоплазмы перипортальных и центрлобулярных гепатоцитов без изменения их ЯЦО. Данные изменения могут объясняться стрессиндуцированной активацией широкого спектра сигнальных путей с последующим усилением транскрипции целевых генов. Учитывая сильную положительную корреляцию между размером ядра, уровнем транскрипции РНК, размером клетки и степенью активации сигнальных путей [186, 243], можно предположить, что описанные изменения представляют нормальную компенсаторную реакцию гепатоцитов.

Таким образом, действие ОЭБС сопровождается активацией как патологических, как и адаптационно-компенсаторных механизмов.

Введение селанка во всех дозах вело к снижению уровня мочевины сыворотки до уровня контрольных животных, что может объясняться его анксиолитическими свойствами. Снижение выраженности стадии тревоги в развитии стрессорной реакции ведет к снижению уровня КА и к меньшему расходу гликогена печени, меньшему дефициту энергии и, следовательно, менее выраженному катаболизму белков, что отражается в снижении синтеза мочевины. Данное предположение также находит подтверждение в более высоком ИМП у получавших селанк животных, что может означать меньший расход гликогена, составляющего до 30% массы печени [129]. На снижении энергозатратности стрессорного ответа также указывает выраженное снижение числа корреляционных связей при использовании пептида в дозах 100 и 1000 мкг/кг, что может свидетельствовать и о более быстром наступлении адаптированного состояния. При применении селанка в дозе 300 мкг/кг изменения числа и характера корреляционных связей не наблюдается, при этом обращает на себя внимание достоверное увеличение активности каталазы. Можно предположить, что данная доза пептида ведет к более вы-

раженной адаптации оксидативного статуса печени к стрессорному воздействию. При этом селанк в данной дозе имел наиболее выраженный эффект в отношении зернистости и вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, тогда как в дозе 100 мкг/кг максимально корригировал воспалительную инфильтрацию, что может свидетельствовать о дозозависимых механизмах коррекции.

Размеры гепатоцитов при применении селанка не изменялись, что может объясняться его способностью не оказывать влияния на неизменные параметры и функции [43, 59, 90, 95, 214]. Увеличение площадей ядер гепатоцитов при использовании селанка в дозировке 100 мкг/кг может являться следствием усиления процессов транскрипции с учетом возможности регуляции пептидом экспрессии широкого спектра генов в различных типах клеток и тканей [28, 29, 102].

Таким образом, применение селанка в условиях ОЭБС усиливает процессы адаптации гепатоцитов к стрессорному воздействию и снижает выраженность патологических механизмов.

МЭБС вызывал более выраженные по сравнению с ОЭБС изменения показателей антиокислительной системы печени. Отмечалось повышение активности ферментов антиокислительной системы (СОД и каталазы) на фоне повышения содержания продуктов ПОЛ (МДА). Более высокий уровень ПОЛ по сравнению с ОЭБС может объясняться тем, что основным источником АФК в печени [271], являются КК, стрессиндуцированная активация которых является ГКС- и ЛПС-зависимой [182, 226, 271] и не успевает развиваться при ОЭБС.

Синхронный рост активностей СОД и каталазы наблюдался в других моделях стресса [14, 17, 138] и может быть объяснен стимулирующим действием АФК и ПОЛ на уровень активности антиоксидантных ферментов [145, 160] и интенсивностью их транскрипции, опосредованной ядерной транслокацией NFκB, а также непосредственным усилением активности и экспрессии СОД и каталазы под влиянием ГКС [138, 165, 199]. Однако регуляторные взаимоотношения уровня СРО и сигнальных путей ГКС и

NF-κB более сложны, что объясняет многообразие описанных в литературе изменений оксидативного статуса печени при многократном стрессорном воздействии. ГКС в основном ингибируют NF-κB, однако в определенных случаях наблюдается активация данного сигнального пути для поддержания отрицательной обратной связи и контроля воспаления [144]. В то же время усиление экспрессии NF-κB при длительном стрессе ведет к снижению уровня рецепторов к ГСК, что создает провоспалительный фенотип даже при нормальном уровне ГКС [108, 201].

Снижение уровня мочевины при многократном стрессорном воздействии может проявляться вследствие блокады ферментов синтеза мочевины высоким уровнем АФК (в частности H_2O_2) [114], несмотря на то, что синтез мочевины усиливается при влиянии ГКС и стимуляции β_2 -АР. Во время стресса происходит переключение гепатоцитов на метаболизм жиров, что сопровождается избытком НАДН и снижением окислительного дезаминирования глутамата, вследствие чего снижается образование аммиака и синтез мочевины [167].

МЭБС сопровождался менее выраженным развитием фокальных некрозов и воспалительной инфильтрации в сравнении с ОЭБС, что может объясняться противовоспалительным действием ГКС. В основе выраженных изменений цитоплазмы могут находиться следующие причины. Во-первых, многократный стресс сопровождается интенсификацией гомеостатической функции печени и напряжением обменных процессов гепатоцитов, морфологически проявляющимся зернистостью цитоплазмы гепатоцитов [54, 71, 265]. Во-вторых, многократный стресс сопровождается переходом гепатоцитов на использование липидов в качестве энергетического субстрата и увеличением их оксидации, что ведет к усиленной генерации АФК митохондриями и их дисфункции, проявляющейся набуханием и зернистостью цитоплазмы [54, 139, 192, 195]. Усиление генерации АФК митохондриями еще более усугубляет нарушения оксидативного баланса, способствует развитию оксидативного стресса и гибели некоторых гепатоцитов вследствие апоптоза или некроза [254].

Гибель гепатоцитов ведет к функциональному дефициту печени и запускает процессы регенерации [261]. Увеличение площади ядер и рост ЯЦО гепатоцитов может свидетельствовать о запуске процессов репликации ДНК и пролиферации. Однако отсутствие гипертрофии цитоплазмы и даже некоторое уменьшение ее площади свидетельствует о нарушении стадийности процессов регенераторной пролиферации. Рост числа многоядерных гепатоцитов также не согласуется с данными литературы о преимущественном делении многоядерных гепатоцитов в процессе регенераторной пролиферации [177], что может объясняться влиянием МЭБС на процессы регенерации.

Известно, что не все гепатоциты завершают клеточный цикл и это приводит к формированию полиплоидных и многоядерных гепатоцитов. Данный факт обусловлен меньшей энергозатратностью полиплоидизации по сравнению с завершенным митозом, включающим цитокинез, и большей стрессоустойчивостью полиплоидных клеток [163, 177]. Энергетический дефицит и оксидативный стресс, сопровождающие стрессорную реакцию, могут увеличивать число незавершенных митозов и вести к росту числа многоядерных гепатоцитов, увеличивая их плоидность [163]. Внутриклеточные включения играют важную роль в регенераторной гипертрофии цитоплазмы [177], отсутствие роста площади цитоплазмы и ее уменьшение могут возникать вследствие индуцированного КА истощения запасов гликогена [179, 193, 268] и усиления процессов аутофагии [125, 152]. Важно отметить, что при этом наблюдалось снижение ИМП, не достигшее, однако, достоверных различий. Учитывая рост энергетической эффективности гепатоцитов при увеличении их размеров и обратную связь между ЯЦО, количеством РНК на эквивалент ДНК и транскрипторными возможностями клетки [243], можно предположить, что данные изменения могут обуславливать нарушения синтетической функции.

Учитывая важную роль ГКС в развитии гипертрофии гепатоцитов [232], их стимулирующее влияние на синтез мочевины [204] и данные о снижении экспрессии рецепторов к ГКС при многократном стрессе [108, 138, 201], можно также предположить, что развитие определенных патологических процессов при МЭБС связано с недоста-

точностью влияний ГКС. При этом следует отметить, что недостаточность эффектов ГКС при повторном психоэмоциональном стрессе может иметь и центральные механизмы. Так, процесс нормальной адаптации к гомотропному стрессорному стимулу сопровождается снижением нейрогуморального ответа за счет механизмов отрицательной обратной связи, рост чувствительности которых в отдельных случаях ведет к развитию гипоактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [189], проявляющейся снижением секреции АКТГ [178], частичной диссоциацией АКТГ и ГКС [141] и даже отсутствием стрессиндуцированного подъема кортизола в сочетании с симптомами депрессии [189].

Таким образом, МЭБС сопровождается развитием повреждающих и адаптационных механизмов, при этом наблюдается нарушение адаптационных механизмов.

Применение селанка в дозе 300 мкг/кг корригировало стрессиндуцированное снижение уровня мочевины, предположительно за счет лимитирования процессов образования свободных радикалов, сопровождающегося снижением уровня ПОЛ и активностей СОД и каталазы. При применении селанка в дозе 100 мкг/кг достоверных значений достигало только снижение ПОЛ, тогда как в дозе 1000 мкг/кг – только снижение активностей СОД и каталазы, что сопровождалось повышением уровня мочевины, не достигавшим достоверных значений. Данные изменения могут свидетельствовать о комплексном регулирующем влиянии окислительно-восстановительного статуса печени на процессы синтеза мочевины. Менее выраженное действие данных дозировок на процессы СРО может объясняться дозозависимыми различиями анксиолитического действия, наличием антиагрессивного (в дозе 100 мкг/кг) и психостимулирующего (в дозе 1000 мкг/кг) эффектов пептида.

Корригирующее действие селанка в отношении оксидативных процессов в печени может объясняться его ингибирующим эффектом на энкефалиндеградирующие ферменты, потенциально снижающие уровень болевого раздражения [60], нормализующим действием в отношении метаболизма нейротрансмиттеров различных отделов

ГМ [6, 11, 19, 31, 32, 44, 58, 69, 96], модулирующим влиянием на рецепторы нейротрансмиттеров [28, 66, 95, 244], что проявляется анксиолитическим и антидепрессантным эффектами и может потенциально влиять на центральные процессы нейроадаптации к стрессу и изменять профиль нейрогуморального ответа. Нормализация профиля стрессиндуцированной секреции ГКС также может оказывать влияние на процессы синтеза мочевины [204].

Корректирующее действие селанка в отношении СРО сопровождалось снижением повреждающего действия АФК в отношении гепатоцитов, значительным снижением фокальных некрозов и воспалительной инфильтрации во всех использованных дозах, а также снижением зернистости цитоплазмы. При этом наблюдалась определенная корреляция между степенью коррекции морфологических изменений цитоплазмы и кариоцитоплазматическими показателями гепатоцитов. Так, действие селанка в дозе 100 мкг/кг не сопровождалось выраженной коррекцией зернистости цитоплазмы гепатоцитов и не влияло на их морфометрические показатели, однако наблюдалось снижение числа многоядерных перипортальных гепатоцитов, что свидетельствует об активации пролиферативных процессов и регенерации на периферии долек.

Применение пептида в дозах 1000 и 300 мкг/кг оказывало выраженный корригирующий эффект в отношении цитоплазматических изменений, а также вело к снижению ЯЦО и росту ИМП, при этом характер изменений кариоцитоплазматических показателей несколько отличался в зависимости от использованной дозы и зональной принадлежности гепатоцитов. Так, нормализация ЯЦО центрлобулярных гепатоцитов при использовании обеих доз сопровождалась ростом площади цитоплазмы, что может свидетельствовать о развитии гипертрофических процессов гепатоцитов и улучшении их синтетической и гомеостатической функции. Максимальная выраженность коррекции ЯЦО и гипертрофии цитоплазмы, сопровождающаяся ростом площади клетки, наблюдалась для перипортальных гепатоцитов при введении селанка в дозе 300 мкг/кг.

При использовании селанка в дозе 1000 мкг/кг снижение ЯЦО перипортальных гепатоцитов не сопровождалось достоверным ростом площади цитоплазмы, однако наблюдалось снижение площади ядра до значений нестрессированных животных, что может свидетельствовать об снижении стрессиндуцированной транскрипции и репликации ДНК.

Усиление гипертрофических процессов гепатоцитов может быть обусловлено нормализацией нейрогуморальных сдвигов под действием селанка. Так, анксиолитические эффекты пептида могут вести к снижению уровня симпатической стимуляции, сопровождающемуся меньшей потерей гликогена и, следовательно, менее выраженным снижением объема цитоплазмы. Уменьшение симпатической стимуляции также может объяснять отсутствие роста площади ядер, учитывая важную роль AP в процессах репликации ДНК [153, 208, 258]. ГКС в большей степени обуславливают усиление синтетических процессов и развитие гипертрофии гепатоцитов, более выраженные в перипортальных отделах долек [109, 203, 232]. Антидепрессантные эффекты селанка могут потенциально корректировать профиль ГКС, сниженный в результате повторного психоэмоционального стресса, и находиться в основе гипертрофического эффекта пептида. Следует отметить, что ГКС обладают ингибирующим действием в отношении прогрессии митоза гепатоцитов за счет снижения экспрессии циклиновых киназ [187, 232], что теоретически должно тормозить и митотическое деление многоядерных гепатоцитов. Однако при применении селанка в дозе 300 мкг/кг наблюдается снижение числа многоядерных гепатоцитов, более выраженное в перипортальных отделах, что свидетельствует об активации их митотического деления и может быть обусловлено влиянием селанка на пролиферативные процессы в печени.

Применение селанка во всех дозах вело к снижению числа и силы связей, что может свидетельствовать о более быстром наступлении адаптированного состояния, развитие которого затруднено при МЭБС. Использование селанка в дозах 100 и 1000 мкг/кг увеличивало число параметров, имеющих корреляционные связи, и в зна-

чительной степени меняло характер этих связей, что может быть обусловлено сменой стратегии стрессорной адаптации.

Таким образом, влияние селанка в условиях МЭБС имело адаптогенный характер, проявляющийся улучшением оксидативного статуса печени и усилением регенераторных процессов при максимальном эффекте в дозе 300 мкг/кг.

Действие ОИС сопровождалось ростом уровня сывороточных трансаминаз, однако рост АлАТ не достигал достоверных значений. Рост уровней АсАТ и АлАТ может служить не только маркером цитолитических процессов, но и указывать на адаптивные изменения метаболических процессов в различных тканях. Так, острая иммобилизация сопровождается достаточно интенсивной физической нагрузкой вследствие мышечного напряжения, которая может сопровождаться увеличением уровня АсАТ как показателя активации цикла трикарбоновых кислот и интеграции углеводного, белкового и липидного обменов, а также ростом АлАТ как маркера активации гликозаланинового шунта и усиления глюконеогенеза [26]. Таким образом, ферментемия, сопровождающая ОИС, может служить показателем стрессиндуцированной смены энергетического субстрата.

При этом отсутствие сочетанного повышения сывороточных трансаминаз не обязательно означает отсутствие патологических процессов в гепатоцитах, т. к. оксидативное повреждение супероксидным анионрадикалом запускает процессы апоптоза, не сопровождающиеся ферментемией, однако снижающие функциональные возможности печени [254]. Так, нарушение белоксинтетической функции печени проявлялось снижением уровня общего белка сыворотки на фоне увеличения числа ядрышек перипортальных гепатоцитов. Аналогичные изменения наблюдались при дезорганизации ядрышек вследствие действия гипоксии и оксидативного стресса. При этом общая площадь ядрышек снижалась, что вело к уменьшению транскрипторных возможностей гепатоцитов [105, 262].

Нарушения синтетической функции печени сопровождалось повышением уровня ПОЛ и компенсаторным ростом активностей ферментов антиоксидантой защиты. Механизмы данных сдвигов могут быть аналогичны таковым при МЭБС. Снижение уровня ОАА в ткани печени свидетельствует о преобладании оксидативных процессов и недостаточной активации антиоксидантной защиты.

Оксидативное повреждение гепатоцитов может служить одним из механизмов развития воспалительной инфильтрации и фокальных некрозов, при этом более выраженная зернистость цитоплазмы перипортальных гепатоцитов сопровождалась сдвигами кариоцитоплазматических показателей. Рост площади ядра при ОИС может объясняться стрессиндуцированной активацией транскрипторного ответа клетки, по механизму сходной с таковой при ОЭБС. Отсутствие согласованного роста площади цитоплазмы и ядра может вести к изменениям ЯЦО. Нарушения процессов гипертрофии цитоплазмы могут объясняться энергетическим дефицитом, сопровождающимся потерей включений гликогена, а также возможными нарушениями работы K^+ каналов из-за дефицита АТФ и избытка АФК [190]. Отсутствие достоверных изменений кариоцитоплазматических параметров центролобулярных гепатоцитов может объясняться различиями в рецепции КА и ГКС, устойчивости к оксидативному стрессу, оксидативном градиенте внутри дольки, профиле метаболической специализации в отношении метаболизма углеводов и липидов [131, 175, 229, 185].

ОИС характеризуется низким числом корреляционных связей между исследованными параметрами, что свидетельствует о быстром наступлении адаптации к данному виду стресса [123, 234].

На основании вышеизложенного можно заключить, что действие ОИС сопровождается развитием патологических и компенсаторных реакций, при этом наблюдается нарушение компенсаторных реакций.

Снижение АсАТ при использовании пептида в дозах 300 и 1000 мкг/кг может свидетельствовать о снижении метаболической нагрузки. Применение селанка в дозах 100

и 300 мкг/кг сопровождалось нормализацией оксидативных процессов в печени, проявляющейся снижением уровня ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов, увеличением ОАА, а также уменьшением дегенеративных изменений гепатоцитов и воспалительной инфильтрации тканей печени. В основе антиоксидантных эффектов селанка могут лежать его анксиолитические эффекты, сопровождающиеся снижением нейрогуморальной стимуляции и выраженностью индуцированных ими патологических процессов. Способность селанка изменять интерлейкиновый профиль иммунных клеток также может играть роль в коррекции процессов СРО [3, 34, 88]. Снижение синтеза провоспалительных цитокинов КК в ответ на стимуляцию КА потенциально может уменьшать мобилизацию иммунных клеток, воспалительное повреждение и оксидативное повреждение. Стимулирующее влияние селанка в дозе 1000 мкг/кг может объяснять усиление инфильтрации печеночной ткани и менее выраженную коррекцию оксидативных процессов в печени.

Селанк в дозе 100 мкг/кг увеличивал уровень общего белка сыворотки крови на фоне увеличения числа одноядрышковых гепатоцитов перипортальных и централобулярных отделов. Снижение выраженности оксидативного стресса ведет к сохранению структуры ядрышек и сохранению интенсивности транскрипции и синтетических процессов в печени. Применение селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождалось еще более выраженным ростом числа одноядрышковых гепатоцитов и усилением синтетических процессов в печени, проявляющихся увеличением общего белка и мочевины сыворотки, несмотря на менее выраженную коррекцию процессов СРО. Учитывая тот факт, что введение селанка в дозе 1000 мкг/кг также вызвало выраженную коррекцию изменений цитоплазмы гепатоцитов, можно предположить, что стрессиндуцированные патологические процессы в печени запускаются не только СРО, но и другими метаболическими нарушениями. При этом селанк обладает дозозависимыми эффектами в отношении различных патологических процессов, развивающихся при стрессорном ответе.

Применение пептида в дозе 300 мкг/кг не оказывало влияние на выраженность зернистости цитоплазмы гепатоцитов, однако корригировало оксидативный статус печени и изменения кариоцитоплазматических показателей гепатоцитов. При этом наблюдалось развитие гипертрофических процессов как перипортальных, так и центрлобулярных гепатоцитов со снижением ЯЦО и ростом ИМП, а также снижение числа многоядерных центрлобулярных гепатоцитов, что может свидетельствовать об их редукционном делении.

Снижение площади ядра перипортальных гепатоцитов при дозе 1000 мкг/кг может быть следствием некоторого уменьшения стрессорной активации транскрипции генов раннего ответа. Сочетанное уменьшение площади ядра и цитоплазмы центрлобулярных гепатоцитов на фоне отсутствия изменений кариоцитоплазматических показателей стрессированных животных может свидетельствовать о редукционном митотическом делении полиплоидных гепатоцитов с образованием анеуплоидных дочерних клеток. Увеличение числа анеуплоидных клеток является стрессиндуцированным адаптивным механизмом печени, увеличивающим генетическое разнообразие гепатоцитов и способствующим повышению устойчивости к повреждающим факторам за счет изменения экспрессии генов в дочерних клетках. Редукционное деление является вариантом нормы для гепатоцитов вследствие одинаковой жизнеспособности и пролиферативной способности эу- и анеуплоидных гепатоцитов. При этом редукционное деление является более быстрым (3 часа по сравнению 21 часом для цикла с репликацией ДНК [220]) и более энергоэффективным процессом по сравнению с митотическим делением [119, 263]. Кариоцитоплазматические изменения центрлобулярных гепатоцитов при использовании селанка в дозе 100 мкг/кг также могут быть вызваны редукционным делением, несколько менее частым, чем в группе, получавшей селанк в дозе 1000 мкг/кг.

Применение пептида во всех дозах не меняло число корреляционных связей, однако вело к некоторому увеличению силы и изменению их характера, что свидетельствует об изменении стратегии стрессорной адаптации.

Таким образом, селанк в условиях ОИС оказывал адаптогенное влияние, имевшее дозозависимый характер как в отношении патологических, так и в отношении приспособительных механизмов стрессорной реакции.

Развитие МИС сопровождалось изменением меньшего числа исследованных параметров по сравнению с ОИС, однако наблюдаемые сдвиги были более выражены. Так, наблюдалось увеличение содержания АсАТ сыворотки, уровня МДА и активности СОД в гомеогенате печени. Изолированный рост АсАТ может объясняться оксидативным повреждением мышечной ткани при дистрофии, вызванной иммобилизацией [248]. Обращает на себя внимание отсутствие роста активности каталазы, что потенциально ведет к накоплению H_2O_2 и усилению прооксидантных влияний. Аналогичный дисбаланс антиоксидантных ферментов при длительном и интенсивном стрессе описаны в литературе [17, 138, 150, 238, 242]. Преобладание активности СОД над каталазой может объясняться, большей стабильностью активированного димера СОД и диссоциацией тирозиновых киназ семейства Abl, активирующих каталазу при высоких концентрациях H_2O_2 , что ведет к ускорению накопления H_2O_2 и гибели клетки [145, 160]. Помимо этого, описано менее выраженное усиление транскрипции каталазы по сравнению с ростом транскрипции СОД при действии оксидативного стресса [184].

Интенсификация процессов СРО и метаболических процессов подтверждается развитием выраженной зернистости и вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов. Отсутствие воспалительной инфильтрации может объясняться противовоспалительным влиянием ГКС, а отсутствие выраженных изменений морфометрических параметров гепатоцитов – развитием процессов адаптации [123, 234]. В отличие от группы ОИС, рост числа одноядрышковых гепатоцитов не сопровождался изменением уровня общего белка сыворотки.

Большое число однотипных сильных корреляционных связей между оксидативными и морфометрическими параметрами может свидетельствовать о напряженных процессах адаптации гепатоцитов к интенсифицирующимся процессам СРО. Отсут-

ствие корреляционных связей биохимических показателей сыворотки, зависящих от функционирования гепатоцитов, может говорить об истощении адаптационных ресурсов печени и отсутствии подстройки гомеостатической функции к потребностям организма.

Применение пептида во всех исследованных дозах имело схожий эффект в отношении биохимических показателей сыворотки и гомогената – наблюдалось снижение уровня АсАТ, содержания МДА и активности СОД, сопровождающееся уменьшением выраженности дегенеративных изменений гепатоцитов. При этом селанк в дозе 100 мкг/кг имел наибольший корректирующий эффект в отношении АсАТ, а в дозе 1000 мкг/кг – в отношении параметров СРО и выраженности зернистости, что также свидетельствует о дозозависимых эффектах в отношении различных патологических процессов.

Введение всех исследованных доз пептида сопровождалось сходными изменениями морфометрических показателей гепатоцитов, при этом наблюдались тенденция к увеличению сдвигов при увеличении дозы и некоторые зональные различия в изменениях площадей ядер. Так, перипортальные гепатоциты демонстрировали увеличение площади ядер, уменьшение площади цитоплазмы и клетки на фоне роста ЯЦО и увеличения числа многоядрышковых клеток. Данные изменения могут свидетельствовать об активации репликации и митотических процессов. Известно, что увеличение числа ядрышек коррелирует с ростом числа пролиферирующих клеток, вероятно, по причине их дезинтеграции перед клеточным делением [92, 262]. Применение селанка в дозе 1000 мкг/кг также сопровождалось снижением числа многоядерных клеток во всех отделах долек, что также свидетельствует об активации митозов среди данного пула гепатоцитов.

Изменения кариоцитоплазматических показателей центрлобулярных гепатоцитов имели несколько иной характер. Так, уменьшение площадей гепатоцитов и их цитоплазмы на фоне роста ЯЦО, не сопровождалось ростом площади ядра, характерным

для нормального митотического деления. Наблюдаемое снижение (селанк в дозе 100 мкг/кг) или отсутствие изменений площадей ядер более характерно для редукционного деления полиплоидных клеток и может свидетельствовать о зональных различиях адаптационных стратегий. Учитывая некоторое снижение ИМП, сопровождающее снижение площадей гепатоцитов, возникает вопрос о возможном неблагоприятном влиянии селанка на гомеостатической функции печени, однако достоверных изменений биохимических показателей сыворотки, зависящих от функционального состояния гепатоцитов, обнаружено не было.

Влияние селанка на процессы пролиферации может объясняться как центральными, так и периферическими механизмами. Центральные механизмы действия селанка могут вести к изменениям профиля стрессорных медиаторов, оказывающих выраженное влияние на все фазы регенерации печени. При этом возможен рост уровня 5НТ и экспрессии его рецепторов в ГМ при различных моделях регенерации печени [241]. Учитывая выраженные эффекты селанка на центральный обмен серотонина [11, 30, 90, 96, 244], можно предположить центральные механизмы стимулирующих эффектов селанка в отношении пролиферации. Также серотонин является периферическим медиатором, усиливающим пролиферативные процессы в печени. При гепатэктомии наблюдается усиление синтеза серотонина тучными клетками фиброзных перегородок [241] и повышается экспрессия гепатоцитами 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2В} рецепторов [218], активация которых усиливает аутокринную секрецию ТФР α с последующей активацией синтеза ДНК и пролиферации [245, 250]. Тромбоцитарный серотонин отсрочивает терминацию пролиферации гепатоцитов за счет ингибирования рецепции ими ТФР β [246].

Учитывая способность селанка влиять на синтез серотонина и экспрессии рецепторов к нему, правомочно предположить его как периферический механизм действия пептида на пролиферативные процессы в печени. Однако для подтверждения данного предположения необходимо исследование влияния пептида на данные процессы в тромбоцитах и культуре клеток гепатоцитов.

Еще одним возможным периферическим механизмом действия селанка в отношении пролиферативных процессов может быть его иммуномодулирующая функция, учитывая роль ИЛ-6 и ФНО- α , секретируемых КК, в запуске процессов регенерации и смену ее фаз [261].

Введение всех доз пептида сопровождалось уменьшением числа и силы корреляционных связей, увеличением их разнообразия и исчезновением жестко структурированных связей оксидативных и морфологических показателей, что может интерпретироваться как изменение адаптационных стратегий реакции на стресс.

Таким образом, применение селанка в условиях МЭБС имело адаптогенный эффект в отношении оксидативных процессов и усиливало регенераторные возможности гепатоцитов.

Способность селанка влиять на обмен и рецепцию серотонина может обуславливать и периферические эффекты пептида вследствие того, что серотонин участвует в регуляции многих физиологических и патологических процессов в печени. Так, серотонин улучшает печеночную микроциркуляцию [247], обладает протективными свойствами в отношении оксидативного стресса и эндоплазматического ретикулума, тормозит JNK-индуцированный апоптоз [246]. Усиление синтеза серотонина и экспрессии рецепторов типов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B} гепатоцитами играет роль в развитии стрессиндуцированной жировой дистрофии за счет влияния на метаболизм в печени – подавляет глюконеогенез, усиливает гликогенолиз и липогенез, и формирования АФК при деградации серотонина MAO [196, 205, 247]. Кроме того, серотонин усиливает прогрессирование фиброза печени [137].

Учитывая способность селанка аллостерически модифицировать ГАМК рецепторы, а также тот факт, что гепатоциты также экспрессируют ГАМК рецепторы, синтезируют ГАМК и имеют механизмы ауто- и паракринной сигнализации между гепатоцитами и холангиоцитами [225], можно предположить еще один механизм периферического влияния на стрессиндуцированные процессы в печени. Подобно серотонину,

ГАМК участвует в развитии как адаптивных, так и патологических процессов. Применение ГАМК и стимуляция ГАМК рецепторов сопровождается снижением цитотоксического повреждения гепатоцитов галактозамином, фтором, этанолом, за счет уменьшения выраженности оксидативного стресса и апоптоза, что сопровождается улучшением функций печени [221, 225, 236,]. Активация ГАМК А и Б рецепторов клеток Ито предотвращала их активацию и защищала от фиброза в моделях цирроза [161, 259]. При этом ГАМК усиливала процессы воспаления в модели неалкогольной жировой болезни печени, за счет активации транскрипции и экспрессии провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ 6 [162].

На основании вышеизложенного можно заключить, что введение селанка оказывало дозозависимое влияние как на патологические, так и на адаптационные процессы, запускаемые стрессорным воздействием различной модальности и продолжительности. Гепатопротекторное действие селанка проявлялось противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, усилением регенераторных процессов в печени и нормализацией метаболических процессов. Учитывая фармакологические эффекты пептида, можно предположить как центральные, так и периферические механизмы действия селанка. Центральные механизмы действия пептида могут основываться на его комплексном влиянии на обмен и рецепцию нейромедиаторов в ГМ и изменение центральных механизмов всех стадий стрессорной реакции и, следовательно, профиль нейрогуморального ответа, регулирующий каскад патологических и адаптационных реакций в печени. Способность селанка действовать на некоторые звенья каскада данных реакций (изменять спектр синтеза цитокинов, влиять на метаболизм и рецепцию 5НТ и ГАМК) может обуславливать и периферические механизмы действия селанка в отношении стресс-индуцированных нарушений в печени.

ВЫВОДЫ

1. Селанк оказывает плеiotропное гепатопротекторное влияние на морфофункциональное состояние гепатоцитов крыс в условиях стресса различной модальности и продолжительности за счет изменения активности перекисного окисления, регенеративных процессов и синтетической функции гепатоцитов. Выраженность и направленность эффектов пептида зависят от используемой дозы, модальности и продолжительности стрессорного воздействия.

2. Острый эмоционально-болевого стресс вызывает напряжение адаптационных механизмов гепатоцитов, многократное эмоционально-болевое воздействие – их истощение. Селанк в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг оказывает адаптогенное влияние на морфофункциональное состояние гепатоцитов с наибольшим эффектом в условиях ОЭБС в дозе 100 мкг/кг, при МЭБС – в дозе 300 мкг/кг.

3. В условиях острого и многократного иммобилизационного стресса селанк во всех использованных дозах оказывает адаптогенное воздействие на морфофункциональное состояние гепатоцитов. При ОИС селанк в дозе 300 мкг/кг усиливает гипертрофию гепатоцитов, в дозах 100 и 1000 мкг/кг корригирует оксидативные процессы, улучшает синтетическую функцию гепатоцитов. В условиях МИС наибольшие адаптогенные эффекты селанка наблюдаются в дозе 1000 мкг/кг в виде активации пролиферации гепатоцитов.

4. Характер корреляционных взаимосвязей исследованных показателей зависит от модальности и длительности стрессорного воздействия. Эмоционально-болевое воздействие характеризуется большим числом связей по сравнению с иммобилизацией. При многократном воздействии по сравнению с острым формируется большее число однотипных связей между оксидативными и морфологическими параметрами и ослабевают корреляции с биохимическими показателями сыворотки.

5. Корреляционные взаимоотношения между функциональными и морфологическими характеристиками гепатоцитов после введения селанка свидетельствуют об адаптогенном и стресс-лимитирующем характере эффектов пептида.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При использовании селанка у больных со стрессорным воздействием следует учитывать гепатотропные эффекты препарата. Рекомендовать исследование гепатопротекторных эффектов селанка в клинической практике.

2. Использовать в учебном процессе медицинских и биологических вузов данные об эффектах селанка как пример биологической полифункциональности регуляторных пептидов, их роли в развитии адаптивных реакций организма и плейотропности фармакологических эффектов препаратов, созданных на основе пептидов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	– аденозиндифосфат
АКТГ	– адренкортикотропный гормон
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АР	– адренорецептор
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
АТФ	– аденозинтрифосфат
АФК	– активные формы кислорода
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГКС	– глюкокортикостероидные гормоны
ГМ	– головной мозг
ДА	– дофамин
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	– жирные кислоты
ИЛ	– интерлейкин
ИМП	– индекс массы печени
ИС	– иммобилизационный стресс
КА	– катехоламины
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПС	– липополисахариды
МДА	– малоновый диальдегид
МИС	– многократный иммобилизационный стресс
МЭБС	– многократный эмоционально-болевого стресс
НА	– норадrenalин
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОАА	– общая антиокислительная активность
ОИС	– острый иммобилизационный стресс
ОЭБС	– острый эмоционально-болевого стресс
ПВЯ	– перивентрикулярные ядра
ПОЛ	– продукты окисления липидов
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СОД	– супероксиддисмутаза
СРО	– свободнорадикальное окисление
ТФР	– трансформирующий фактор роста
ФНО- α	– фактор некроза опухолей альфа
ФРГ	– фактор роста гепатоцитов
ЭБС	– эмоционально-болевого стресс
ЭПС	– эндоплазматическая сеть
ЭФР	– эпидермальный фактор роста
ЭЭГ	– электроэнцефалография

ЯЦО	–	ядерно-цитоплазматическое отношение
4-HNE	–	4-гидроксиноненал
5HT	–	5-гидрокситриптофан
BDNF	–	нейротрофический фактор мозга
H ₂ O ₂	–	перекись водорода
HGF	–	фактор роста гепатоцитов
IgG	–	иммуноглобулин G
iNO _s	–	индуцибельная NO-синтаза
NFκB	–	ядерный фактор каппа Б
NMDA	–	N-метил-D-аспартат
NOS	–	NO-синтаза
SOCS3	–	ингибитор цитокиновых сигналов 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптивное поведение и состояние функциональной активности эндогенной опиоидной системы / А. В. Зуйков [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2009. – Т. 9, № 1-2. – С. 2510-2516.
2. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование / А. К. Петровский [и др.] // Мед. альманах. – 2017. – № 1 (46). – С. 114-118.
3. Активность иммуномодулятора селанка при экспериментальной гриппозной инфекции / Ф. И. Ершов [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2009. – Т. 54, № 5. – С. 19-24.
4. Активность основных карбоксипептидаз нервной системы крыс при физической работе и при введении семакса и селанка / В. Б. Соловьев [и др.] // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 70-75.
5. Ашмарин, И. П. Глипролины в составе регуляторных трипептидов / И. П. Ашмарин // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 1. – С. 5-7.
6. Блолируемый налоксоном депримирующий эффект анксиолитика селанка на апоморфин индуцированные поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы / В. К. Мешавкин [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 545-548.
7. Буеверов, А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А. О. Буеверов // РЖГГК. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 21-25.
8. Вербенко, В. А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата Селанк при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства / В. А. Вербенко, Т. А. Шакина // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 32. – С. 21-26.
9. Вербенко, В. А. Эффективность аналога эндогенного пептида тафтцина при терапии расстройств пищевого поведения / В. А. Вербенко // Лечение и профилактика. – 2017. – № 3. – С. 49-57.

10. Влияние гептапептида Селанка на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в структурах мозга крыс Вистар / В. Б. Наркевич [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1563-1567.
11. Влияние гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей линий BALB/С и С57BL/6: сравнительное изучение / В. Б. Наркевич [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 8-12.
12. Влияние глюкокортикоидного антагониста на карбонилирование белков в печени крыс при ежедневных одночасовых иммобилизациях / В. Э. Цейликман [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 38-40.
13. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на функциональное состояние гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе / А. Е. Белых [и др.] // Физиол. жур. им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 6. – С. 700-707.
14. Влияние дельта-сон-индуцирующего пептида на функциональное состояние гепатоцитов крыс при иммобилизационном стрессе / И. И. Бобынцев [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2015. – Т. 160, № 10. – С. 416-419.
15. Влияние нейропептида селанка на выработку адаптивного навыка пространственной зрительной ориентировки у крыс с нарушением мнестических функций / Ф. Ю. Белозерцев [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2009. – Т. 9, № 3-4. – С. 2591-2597.
16. Влияние олигопептидов на спонтанный канцерогенез у мышей / В. К. Мешавкин [и др.] // Докл. АН. – 2013. – Т. 449, № 4. – С. 480-483.
17. Влияние пептида АКТГ 4-7-ППП на перекисное окисление липидов в печени крыс и активность сывороточных трансминаз в условиях иммобилизационного стресса / И. И. Бобынцев [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2015. – Т. 78, № 8. – С. 18-21.

18. Влияние пептида АКТГ 4-7-ППП на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе / И. И. Бобынцев [и др.] // Физиол. жур. им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 171-179.
19. Влияние селанка на когнитивные процессы при повреждении катехоламинергической системы мозга животных в ранние сроки онтогенетического развития / Т. П. Семенова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 531-534.
20. Влияние селанка на параметры гемостаза, липидный профиль и уровень сахара крови при развитии экспериментального метаболического синдрома / Н. Ф. Мясоедов [и др.] // Докл. АН. – 2014. – Т. 458, № 1. – С. 112-115.
21. Влияние синтетических пептидов на функциональную межполушарную асимметрию в норме и при патологии / И. В. Латынова [и др.] // Изв. вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 3 (27). – С. 11-19.
22. Влияние синтетического анксиолитика селанка на кровоток в стенке желудка и сократительную активность лимфатических сосудов брыжейки наркотизированных крыс / Т. С. Павлов [и др.] // Физиол. Журн. им. И. М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 2. – С. 178-183.
23. Ганьшина, Т. С. Влияние пептидного анксиолитика селанка на сердечно-сосудистую систему и дыхание / Т. С. Ганьшина, И. И. Козловский // Эксперим. и клин. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 4. – С. 33-35.
24. Григорьев, С. Е. Коррекция синдрома постспленэктомического гипоспленизма тафцинсодержащими препаратами в раннем послеоперационном периоде [Электронный ресурс] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 17 ; 14. 03. 03 / С. Е. Григорьев. – Томск, 2013. – 23 с. // Электронная библиотека РГБ / Российская государственная библиотека. – Режим доступа: https://dlib.rsl.ru/viewer/01005542679#?_page=1, свободный.

25. Давыдов, В. В. Состояние адениловой системы в печени взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе / В. В. Давыдов, И. В. Захарченко, В. Г. Овсянников // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 522-526.

26. Ермолаева, Е. Н. Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности / Е. Н. Ермолаева, Л. В. Кривохижина // Фундам. исследования. – 2015. – № 1. – С. 1815–1821.

27. Зарубина, И. В. Влияние острого гипокинетического стресса на функции печени / И. В. Зарубина, И. А. Юнусов, П. Д. Шабанов // Мед. -биол. и соц. -психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2013. – № 4. – С. 61-65.

28. Изменение транскрипционного профиля гиппокампа в ответ на введение аналога тафтцина селанка / Т. А. Коломин [и др.] // Журн. высш. нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2013. – Т. 63, № 3. – С. 365-365.

29. Изменение экспрессии генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов под действием селанка и его фрагментов / Т. А. Коломин [и др.] // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 711-714.

30. Изучение влияния пептидного анксиолитика селанка на содержание моноаминов в структурах мозга беспородных крыс в условиях алкогольной депривации / В. С. Кудрин [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2018. – Т. 81, спец. вып. – С. 131.

31. Изучение эффектов гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар / П. М. Клодт [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 984-988.

32. Изучение эффектов совместного введения налоксона и селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей линий Balb/C и C57/B1 / П. М. Клодт [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2007. – Т. 7, № 4, Ч. 1. – С. 1727.

33. Ильин, В. П. Корреляционный анализ количественных данных в медико-биологических исследованиях / В. П. Ильин // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отделения РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 125-130.
34. Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами / О. Н. Учакина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 5. – С. 71-75.
35. Ингибирующее действие семакса и селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека / Н. В. Кост [и др.] // Биоорг. химия. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 180-183.
36. Исследование противовирусных свойств структурных фрагментов пептида Селанк / Л. А. Андреева [и др.] // Докл. АН. – 2010. – Т. 431, № 3. – С. 414-418.
37. Исследование токсических эффектов ряда биологически активных пептидов на модели эмбриональных стволовых клеток мыши / А. Г. Кобылянский [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 6. – С. 696-701.
38. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник : в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.
39. Катикова, О. Ю. Влияние мексидола на функции и структуру печени, параметры перекисного окисления липидов при длительной гиподинамии / О. Ю. Катикова // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 51-54.
40. Ключников, С. А. Нейродегенеративные заболевания и регуляторные пептиды / С. А. Ключников, И. А. Вереютина, С. Н. Иллариошкин // Нерв. болезни. – 2017. – № 1. – С. 41-46.
41. Козловский, И. И. Оптимизирующее действие синтетического пептида селанка на условный рефлекс активного избегания у крыс / И. И. Козловский, Н. Д. Данчев // Журн. высш. нерв. деят. – 2002. – Т. 52, № 5. – С. 579-584.
42. Колик, Л. Г. Эффективность пептидного анксиолитика селанка при моделировании синдрома отмены у крыс с устойчивой алкогольной мотивацией / Л. Г. Ко-

лик, А. В. Надорова, М. М. Козловская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 1. – С. 61-65.

43. Колик, Л. Г. Селанк ослабляет индуцированную этанолом гиперлокомоторную реакцию и проявление поведенческой сенсibilизации у мышей линии DBA/2 / Л. Г. Колик, А. В. Надорова, С. Б. Середенин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 7. – С. 67-71.

44. Компенсация с помощью селанка у взрослых крыс показателей интегративной деятельности мозга и уровня биогенных аминов, нарушенных антенатальной гипоксией / Т. П. Семенова [и др.] // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 11. – С. 1332-1338.

45. Королева, С. В. Разработка и применение экспертной системы анализа функционального континуума регуляторных пептидов / С. В. Королева, И. П. Ашмарин // Биоорг. химия. – 2006. – Т. 32, № 3. – С. 249-257.

46. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88-91.

47. Купирование тревожных расстройств в общемедицинской практике пептидным препаратом Селанк / О. Н. Терещенко [и др.] // Архивъ внутрен. медицины. – 2016. – Спец. вып. – С. 115-116.

48. Куприянов, Р. В. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь / Р. В. Куприянов, Р. И. Жданов // Журн. высшей нервн. деятельности им. И. П. Павлова. – 2014. – Т. 64, № 1. – С. 21-31.

49. Лалаян, Т. Селанк в лечении болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника / Т. Лалаян, Н. Коржавина // Фармакология. – 2014. – № 9. – С. 30-34.

50. Майстренко, Е. С. Роль коротких пролинсодержащих пептидов в процессах полимеризации фибрина / Е. С. Майстренко, Л. А. Ляпина // *Соврем. технологии в медицине.* – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 319-321.
51. Мастицкий, С. Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R : черно-белое издание / С. Э. Мастицкий, В. К. Шитиков. – М. : ДМК Пресс, 2015. – 496 с.
52. Медицинские лабораторные технологии : справочник : в 2 т. / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656с.
53. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // *Лаб. дело.* – 1988. – Т. 1. – С. 16-19.
54. Нарушение обменных процессов в печени крыс под действием стресса / С. Е. Фоменко [и др.] // *Тихоокеан. мед. журнал.* – 2013. – № 2 (52). – С. 67-70.
55. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия / В. Г. Скребицкий [и др.] // *Нерв. болезни.* – 2016. – № 4. – С. 52-56.
56. Нейропсихологические расстройства при дрожательной форме болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: возможности коррекции новым пептидным препаратом селанк / Н. Ф. Мясоедов [и др.] // *Клин. фармакология и терапия.* – 2013. – Т. 22, № 5. – С. 81-84.
57. Нейротропный пептид, обладающий антивирусной активностью в отношении гриппа человека и птиц и герпес-вирусной инфекции / М. В. Мезенцева [и др.] // *Инфекция и иммунитет.* – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 81-84.
58. О компенсаторных свойствах селанка при мнестических нарушениях функций, вызванных нейротоксическим воздействием на норадренергическую систему мозга крыс / И. И. Козловский [и др.] // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 3-7.

59. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка / И. И. Козловский [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 10-13.

60. Однородно меченый тритием [Leu]энкефалин в исследовании ингибирующего действия селанка на энкефалиндеградирующие ферменты плазмы крови человека / Ю. А. Золотарев [и др.] // Биоорганич. химия. – 2004. – Т. 30, № 3. – С. 234-240.

61. Оптимизация процессов обучения и памяти в эксперименте с помощью селанка / Т. П. Семенова [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2010. – Т. 73, № 8. – С. 2-5.

62. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом селанк / В. Э. Медведев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 33-40.

63. Павлов, Т. С. Противоязвенные эффекты селанка и его фрагментов [Электронный ресурс] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03. 00. 13 ; 02. 00. 10 / Т. С. Павлов. – Москва, 2006. – 23 с. // Электронная библиотека РГБ / Российская государственная библиотека. – Режим доступа: https://dlib.rsl.ru/viewer/01003291788#?_page=1, свободный.

64. Пептид селанк регулирует экспрессию BDNF в гиппокампе крысы *in vivo* при интраназальном введении / Л. С. Иноземцева [и др.] // Докл. АН. – 2008. – Т. 421, № 6. – С. 842-844.

65. Пептидная нейропротекция препаратом «Селанк, капли назальные 0,15%» у пациентов на ранней стадии с болезнью Паркинсона / Н. Ф. Мясоедов [и др.] // Вест. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 6. – С. 86-95.

66. Пептидная регуляция специфического лиганд-рецепторного взаимодействия ГАМК с плазматическими мембранами нервных клеток / Т. В. Вьюнова [и др.] // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 4. – С. 300-306.

67. Пептидные биорегуляторы семакс и селанк в компенсации нарушенных когнитивных функций и межполушарной асимметрии у приматов / Т. Н. Соллертинская [и др.] // Асимметрия. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 53-65.

68. Пептидный анксиолитик селанк препятствует этанол-индуцированному повышению BDNF в префронтальной коре и гиппокампе крыс в условиях алкогольной абстиненции / Т. А. Антипова [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2018. – Т. 81, спец. вып. – С. 16.

69. Пептиды семакс и селанк влияют на поведение крыс в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона / П. А. Сломинский [и др.] // Докл. АН. – 2017. – Т. 474, № 2. – С. 264-267.

70. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью / Л. А. Андреева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 171-176.

71. Пострезекционная регенерация печени при ретрорсин-индуцированном поражении / А. Г. Скуратов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1 (47). – С. 66-72.

72. Протективное действие селанка при нарушении мнестических функций, вызванном в эксперименте фармакологической блокадой синтеза белка / И. И. Козловский [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 12. – С. 3-7.

73. Прохоренко, И. О. Гормоны стресса. Психофизиологические корреляции у пациентов старших возрастных групп [Электронный ресурс] / И. О. Прохоренко // Современ. проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/pdf/2013/2/21.pdf>, свободный (дата обращения 19. 06. 2016).

74. Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов / П. Д. Шабанов [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2009. – Т. 9, № 1-2. – С. 2517-2523.

75. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодеградации *in vivo* и *in vitro* / Ю. А. Золотарев [и др.] // Биоорган. химия. – 2006. – Т. 32, № 2. – С. 183-191.

76. Рагино, Ю. Н. Резистентность к окислению гепариносажженных β -липопротеидов сыворотки крови при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Рагино, М. И. Душкин // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 11. – С. 3-5.

77. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка / Е. С. Телешова [и др.] // Психиатрия. – 2010. – Т. 24. – С. 26-35.

78. Рогозинская, Э. Я. Противосвертывающие эффекты аргининсодержащих пептидов глипролинового ряда (His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) по данным тромбоэластографического исследования / Э. Я. Рогозинская, М. Г. Ляпина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 8. – С. 197-200.

79. Роль пептидов тафцина и селанка в регуляции первичного и плазменного гемостаза / Л. А. Ляпина [и др.] // Изв. РАН. Сер. биол. – 2017. – № 2. – С. 202-205.

80. Роль серотонинергического компонента в формировании противотревожного действия синтетического аналога тафтсина / С. Б. Середенин [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 6. – С. 3-6.

81. Самонина, Г. Е. Трипептид Pro-Gly-Pro и гомеостаз слизистой оболочки желудка / Г. Е. Самонина, Г. Н. Копылова, Б. А. Умарова // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 128-131.

82. Санжиева, Л. Ц. Модуляция сократительной активности лимфатических сосудов регуляторными пептидами / Л. Ц. Санжиева // Вест. Бурят. гос. ун-та. – 2012. – № 4. – С. 216-220.

83. Саркисова, К. Ю. Эффекты гептапептида селанка на генетически обусловленные и ситуационно вызванные симптомы депрессии в поведении у крыс линии WAG/Rij и Wistar и у мышей линии BALB/c / К. Ю. Саркисова, И. И. Козловский,

М. М. Козловская // Журн. высш. нерв. деятельности им. И. П. Павлова. – 2008. – Т. 58, № 2. – С. 226-237.

84. Свердлов, Е. Д. Биологический редукционизм уходит? Что дальше? / Е. Д. Свердлов // Вест. РАН. – 2006. – Т. 76, № 8. – С. 707-721.

85. Сезонные особенности влияния Селанка на поведение гибернирующих животных / Т. П. Семенова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 12. – С. 658-660.

86. Селанк и его метаболиты поддерживают гомеостаз слизистой оболочки желудка / Т. С. Павлов [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 57-59.

87. Сирота, Т. В. Активность цитоплазматической супероксиддисмутазы – чувствительный показатель состояния антиоксидантной системы печени и мозга крыс / Т. В. Сирота, М. В. Захарченко, М. Н. Кондрашова // Биомед. химия. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 63-71.

88. Скрининг *ex vivo* перспективных лекарственных препаратов пептидной природы: новые подходы / Л. А. Андреева [и др.] // Докл. АН. – 2010. – Т. 434, № 4. – С. 562-566.

89. Солин, А. В. Влияние опиоидных пептидов на содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной системы в печени крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу / А. В. Солин, Ю. Д. Ляшев // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2012. – Т. 153, № 6. – С. 803-805.

90. Соотношение анксиолитического действия селанка и уровня серотонина в отдельных структурах мозга при моделировании алкогольной абстиненции у крыс / А. В. Надорова [и др.] // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 147-153.

91. Соотношение между липопероксидацией и окислительной модификацией белка в печени в динамике тридцатисуточной гипокинезии / Т. Г. Тимофеева [и др.] // Фундам. исслед. – 2012. – № 2. – С. 143-146.

92. Состояние активности ядрышковых организаторов в гепатоцитах крыс после индукции четыреххлористым углеродом цирроза печени и лечения / В. Е. Рябинин [и др.] // Фундам. исслед. – 2012. – № 11. – С. 1055-1058.
93. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. П. Галактионова [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – Т. 6. – С. 10-14.
94. Сравнение анксиолитического эффекта и переносимости селанка и феназема при терапии тревожных расстройств / В. Э. Медведев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 7. – С. 17-22.
95. Сравнение фармакологических эффектов гептапептида селанка при внутрибрюшинном и интраназальном введении мышам BALB/C и C57BL/6 / Е. В. Васильева [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 9. – С. 3-11.
96. Сравнительная оценка влияния селанка и тафтсина на обмен серотонина в мозге крыс в условиях блокады его синтеза / Т. П. Семенова [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 4. – С. 6-8.
97. Сравнительный анализ поведенческих эффектов селанка и его действия на активность энкефалиндеградирующих ферментов плазмы крови мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / О. Ю. Соколов [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 158-161.
98. Сравнительный анализ распределения глипролинов при разных способах введения / И. П. Ашмарин [и др.] // Биоорган. химия. – 2008. – Т. 34, № 4. – С. 464-470.
99. Сравнительный анализ структурно-функциональных особенностей пептидного препарата селанк / М. М. Козловская [и др.] // Психофармакология и биол. наркология. – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 203–210.
100. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса / И. С. Выборова [и др.] // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 30-33.

101. Структурно-функциональное исследование глицин-и пролинсодержащих пептидов (глипролинов) как потенциальных нейропротекторов / К. В. Мартынова [и др.] // Биоорган. химия. – 2009. – Т. 35, № 2. – С. 165-171.

102. Транскриптомный ответ клеток гиппокампа и селезенки крысы на однократное и курсовое введение пептида селанка / Т. А. Коломин [и др.] // Докл. АН. – 2010. – Т. 430, № 1. – С. 127-129.

103. Трипептид Pro-Gly-Pro влияет на транскриптом коры головного мозга крыс в условиях фокальной ишемии / Е. В. Медведева [и др.] // Молекуляр. биология. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 277-287.

104. Удвал, Х. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана / Х. Удвал, Л. С. Васильева, И. С. Выборова // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2004. – Т. 48, № 7. – С. 22-23.

105. Чучкова, Н. Н. Морфофункциональная оценка нуклеолярного аппарата гепатоцитов и лимфоцитов брыжеечных лимфоузлов крыс при измененном характере питания / Н. Н. Чучкова, Н. В. Кормилина, П. В. Смирнов // Вест. Удмур. ун-та «Биол. науки о Земле». – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 98-104.

106. Экспериментальный геморрагический инсульт: исследование нейропептидов (МИФ, Селанк) при внутрибрюшинном введении / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 12. – С. 22-28.

107. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении / А. А. Зозуля [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 4. – С. 38-48.

108. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF- κ B signaling / G. E. Miller [et al.] // Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 64, N 6. – P. 266-271.

109. Activation of nucleolar DNA expression in hepatocytes by glucocorticoids and high-density lipoproteins / L. E. Panin [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2002. – Vol. 81, N 1. – P. 69-76.
110. Acute mild footshock alters ethanol drinking and plasma corticosterone levels in C57BL/6J male mice, but not DBA/2J or A/J male mice / D. B. Matthews [et al.] // *Alcohol.* – 2008. – Vol. 42, N 6. – P. 469-476.
111. Acute stress-induced tissue injury in mice: differences between emotional and social stress / O. Sánchez [et al.] // *Cell Stress Chaperones.* – 2002. – Vol. 7, N 1. – P. 36-46.
112. Adaptogenic potential of royal jelly in liver of rats exposed to chronic stress [Электронный ресурс] / D. C. Caixeta [et al.] // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13, N 1. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788357/>, (15.06.2018).
113. Adrenaline (via α 1B-adrenoceptors) and ethanol stimulate OH radical production in isolated rat hepatocytes / M. Castrejón-Sosa [et al.] // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71, N 21. – P. 2469-2474.
114. Adrenaline stimulates H₂O₂ generation in liver via NADPH oxidase / A. Díaz-Cruz [et al.] // *Free Radic Res.* – 2007. – Vol. 41, N 6. – P. 663-672.
115. Agrawal, S. Assessment of liver damage in male albino rats after repetitive heat stress of moderate level / S. Agrawal, D. Gupta // *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 147-152.
116. Alpha-1 adrenergic receptor transactivates signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) through activation of Src and epidermal growth factor receptor (EGFR) in hepatocytes / C. Han [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 216, N 2. – P. 486-497.
117. Altered expression of hepatic β -adrenergic receptors in aging rats: implications for age-related metabolic dysfunction in liver / Y. Shi [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2017. – Vol. 314, N 4. – P. 574-583.

118. Analogues of muramyl dipeptide (MDP) and tuftsin limit infection and inflammation in murine model of sepsis / A. Wardowska [et al.] // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 369-374.

119. Aneuploidy as a mechanism for stress-induced liver adaptation / A. W. Duncan [et al.] // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122, N 9. – P. 3307-3315.

120. Astaxanthin intake attenuates muscle atrophy caused by immobilization in rats [Электронный ресурс] / T. Shibaguchi [et al.] // *Physiol Rep*. – 2016. – Vol. 4, N 15. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985550/>, (15.06.2018).

121. Ayala, A. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [Электронный ресурс] / A. Ayala, M. F. Muñoz, S. Argüelles // *Oxid Med Cell Longev*. – 2014. – Vol. 2014. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066722/>, (11.10.2017).

122. Bali, A. Electric foot shock stress adaptation: Does it exist or not? / A. Bali, A. S. Jaggi // *Life sciences*. – 2015. – Vol. 130. – P. 97-102.

123. Bali, A. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 746. – P. 282-292.

124. Beta-2-adrenergic receptor-mediated in vitro regulation of human hepatic drug transporter expression by epinephrine / A. Mayati [et al.] // *Eur J Pharm Sci*. – 2017. – Vol. 106. – P. 302-312.

125. Beta-adrenergic agonist and antagonist regulation of autophagy in HepG2 cells, primary mouse hepatocytes, and mouse liver [Электронный ресурс] / B. L. Farah [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, N 6. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098155>, (17.05.2018)

126. Beta-adrenergic induction of lipolysis in hepatocytes is inhibited by ethanol exposure / M. B. Schott [et al.] // *J Biol Chem*. – 2017. – Vol. 292, N 28. – P. 11815-11828.

127. Beta-adrenoceptors activate hepatic glutathione efflux through an unreported pathway / D. Matuz-Mares [et al.] // *Arch Biochem Biophys*. – 2018. – Vol. 644. – P. 47-56.

128. Bhasin, M. Modulation of microglial/macrophage activation by macrophage inhibitory factor (TKP) or tuftsin (TKPR) attenuates the disease course of experimental autoimmune encephalomyelitis [Электронный ресурс] / M. Bhasin, M. Wu, S. E. Tsirka // BMC Immunol. – 2007. – Vol. 8, N 10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937009/>, (25. 01. 2018).
129. Biochemistry : textbook / J. M. Berg [et al.]. – 7th ed. – N.Y. : W. H. Freeman and Company, 2015. – 1227 p.
130. Bondy, S. C. Contribution of hepatic cytochrome P450 systems to the generation of reactive oxygen species / S. C. Bondy, S. Naderi // Biochem Pharmacol. – 1994. – Vol. 48, N 1. – P. 155-159.
131. Cardani, R. Immunohistochemical localization of beta-1-adrenergic receptors in the liver of male and female F344 rat / R. Cardani, T. Zavanella // Histochem Cell Biol. – 2001. – Vol. 116, N 5. – P. 441-445.
132. Catecholamines decrease nitric oxide production by cytokine-stimulated hepatocytes / J. L. Collins [et al.] // Surgery. – 2001. – Vol. 130, N 2. – P. 256-264.
133. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes / C. Aninat [et al.] // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36, N 3. – P. 848-854.
134. Chen, H. Chronic nicotine self-administration augments hypothalamic–pituitary–adrenal responses to mild acute stress / H. Chen, Y. Fu, B. M. Sharp // Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 33, N 4. – P. 721-730.
135. Chida, Y. Does stress exacerbate liver diseases? / Y. Chida, N. Sudo, C. Kubo // J Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 202-208.
136. Chronic restraint stress massively alters the expression of genes important for lipid metabolism and detoxification in liver / H. Y. Ha [et al.] // Toxicol Lett. – 2003. – Vol. 146, N 1. – P. 49-63.
137. Chronic restraint stress reduces carbon tetrachloride-induced liver fibrosis / M. Li [et al.] // Exp Ther Med. – 2016. – Vol. 11, N 6. – P. 2147-2152.

138. Chronic stress differentially affects antioxidant enzymes and modifies the acute stress response in liver of Wistar rats / J. Djordjevic [et al.] // *Physiol Res.* – 2010. – Vol. 59, N 5. – P. 729-736.

139. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice [Электронный ресурс] / Y. Z. Liu [et al.] // *BMC gastroenterology.* – 2014. – Vol. 14, N 1. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070165/> , (15.06.2018).

140. Cichoż-Lach, H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases / H. Cichoż-Lach, A. Michalak // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 25. – P. 8082-8091.

141. Comparison of the effects of single and daily repeated immobilization stress on resting activity and heterotypic sensitization of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis / N. Daviu [et al.] // *Stress.* – 2014. – Vol. 17, N 2. – P. 176-185.

142. Computational modelling of biological systems: tools and visions [Электронный ресурс] / P. Kohl [et al.] // *Philosophical Trans: Mathem, Physic Engineer Sci.* – 2000. – Vol. 358, N 1766. – P. 579-610. – URL: <https://www.jstor.org/stable/2666870> , (20.09.2018).

143. Consequences of psychophysiological stress on cytochrome P-450-catalyzed drug metabolism / M. Konstandi [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2014. – Vol. 45. – P. 149-167.

144. Context-dependent cooperation between Nuclear Factor κ B (NF- κ B) and the glucocorticoid receptor at a TNFAIP3 intronic enhancer: A mechanism to maintain negative feedback control of inflammation / M. O. Altonsy [et al.] // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, N 12. – P. 8231-8239.

145. Controlled elimination of intracellular H_2O_2 : regulation of peroxiredoxin, catalase, and glutathione peroxidase via post-translational modification / S. G. Rhee [et al.] // *Antiox Redox Signal.* – 2005. – Vol. 7, N 5-6. – P. 619-626.

146. Crawley, M. J. *The R Book* / M. J. Crawley. – 2nd ed. – New Jersey : John Wiley & Sons Ltd., 2012. – 1076 p.

147. Cytokines, endotoxin, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes / D. A. Geller [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1993. – Vol. 90, N 2. – P. 522-526.
148. Czaja, M. J. Cell signaling in oxidative stress-induced liver injury / M. J. Czaja // *Semin Liver Dis.* – 2007. – Vol. 27, N 4. – P. 378-389.
149. Demonstration of noradrenaline-immunoreactive nerve fibers in the liver / Y. Fukuda [et al.] // *J Int Med Res.* – 1996. – Vol. 24, N 6. – P. 466-472.
150. Devaki, M. Chronic stress-induced oxidative damage and hyperlipidemia are accompanied by atherosclerotic development in rats / M. Devaki, R. Nirupama, H. N. Yajurvedi // *Stress.* – 2013. – Vol. 16, N 2. – P. 233-243.
151. Dexamethasone attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand in Kupffer cells / S. D. Wei [et al.] // *Hepato Res.* – 2011. – Vol. 41, N 10. – P. 989-999.
152. Dysfunction of liver regeneration in aged liver after partial hepatectomy / C. Enkhbold [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 30, N 7. – P. 1217-1224.
153. Effect of aging on norepinephrine-related proliferative response in primary cultured periportal and perivenous hepatocytes / T. Kobayashi [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 7. – P. 861-869.
154. Effect of chronic psychosocial stress on nonalcoholic steatohepatitis in mice / B. Czech [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2013. – Vol. 6, N 8. – P. 1585-1593.
155. Effect of dietary vitamin E supplementation on liver oxidative damage in rats with water-immersion restraint stress / Y. Ohta [et al.] // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* – 2015. – Vol. 61, N 2. – P. 113-122.
156. Effects of early and late adverse experiences on morphological characteristics of Sprague-Dawley rat liver subjected to stress during adulthood / B. Vásquez [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – Vol. 7, N 8. – P. 4627-4635.

157. Effects of repeated restraint stress on gastric motility in rats / J. Zheng [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 5. – P. 1358-1365.
158. Electric foot shock stress-induced exacerbation of α -galactosylceramide-triggered apoptosis in mouse liver / Y. Chida [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 1131-1140.
159. Elpek, G. Ö. Neuropilins and liver / G. Ö. Elpek // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 23. – P. 7065-7073.
160. Furukawa, Y. Oxygen-induced maturation of SOD1: a key role for disulfide formation by the copper chaperone CCS / Y. Furukawa, A. S. Torres, T. V. O'Halloran // *EMBO J.* – 2004. – Vol. 23, N 14. – P. 2872-2881.
161. Gamma-aminobutyric acid B receptor improves carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats / W. Fan [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2013. – Vol. 58, N 7. – P. 1909-19015.
162. Gamma-aminobutyric acid promotes methionine-choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis / Y. S. Roh [et al.] // *J Biomed Res.* – 2017. – Vol. 31, N 1. – P. 65-73.
163. Gentric, G. Hepatocytes polyploidization and cell cycle control in liver physiopathology [Электронный ресурс] / G. Gentric, C. Desdouets, S. Celton-Morizur // *Int J Hepatol.* – 2012. – Vol. 2012. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485502/>, (20.09.2018).
164. Glucocorticoid receptor regulates organic cation transporter 1 (OCT1, SLC22A1) expression via HNF4 α upregulation in primary human hepatocytes / A. Rulcova [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2013. – Vol. 65, N 5. – P. 1322-1335.
165. Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks [Электронный ресурс] / P. P. Le [et al.] // *PLoS Genet.* – 2005. – Vol. 1, N 2. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1186734/>, (09.06.2018).

166. Glucocorticoids increase interleukin-6–dependent gene induction by interfering with the expression of the suppressor of cytokine signaling 3 feedback inhibitor / A. Dittrich [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, N 1. – P. 256-266.

167. Glycine and urea kinetics in non-alcoholic steatohepatitis in human: effect of intralipid infusion / S. Dasarathy [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2009. – N 297. – P. 567–575.

168. Glycogen content in hepatocytes is related with their size in normal rat liver but not in cirrhotic one / N. N. Bezborodkina [et al.] // *Cytometry A*. – 2016. – Vol. 89, N 4. – P. 57-364.

169. Goldstein, D. S. Evolution of concepts of stress / D. S. Goldstein, I. J. Kopin // *Stress*. – 2007. – Vol. 10, N 2. – P. 109-120.

170. Granger, D. N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept / D. N. Granger, P. R. Kvietys // *Redox Biol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 524-551.

171. Hepatoprotective and antioxidant effects of Myelophil on restraint stress-induced liver injury in BALB/c mice / H. G. Kim [et al.] // *J Ethnopharmacol*. – 2012. – Vol. 142, N 1. – P. 113-120.

172. Hepatoprotective effect of blocking N-methyl-D-aspartate receptors in male albino rats exposed to acute and repeated restraint stress / S. N. Amin [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2017. – Vol. 95, N 6. – P. 721-731.

173. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity / K. Pacak [et al.] // *Am J Physiol*. – 1998. – Vol. 275, N 4. – P. 1247-1255.

174. High sucrose intake ameliorates the accumulation of hepatic triacylglycerol promoted by restraint stress in young rats / A. Corona-Pérez [et al.] // *Lipids*. – 2015. – Vol. 50, N 11. – P. 1103-1113.

175. Hormone receptor gradients supporting directional Ca²⁺ signals: direct evidence in rat hepatocytes / C. Clair [et al.] // *J Hepatol*. – 2003. – Vol. 39, N 4. – P. 489-495.

176. Hranilovic, D. Emotional response in dopamine D2L receptor-deficient mice / D. Hranilovic, M. Bucan, Y. Wang // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 195, N 2. – P. 246-250.
177. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration / Y. Miyaoka [et al.] // *Curr Bio.* – 2012. – Vol. 22, N 13. – P. 1166-1175.
178. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress / M. M. Ostrander [et al.] // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, N 4. – P. 2008-2017.
179. Immobilization stress induces c-Fos accumulation in liver / G. Fernández [et al.] // *Cell Stress Chaperones.* – 2000. – Vol. 5, N 4. – P. 306-312.
180. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease with occupational stress in Chinese policemen: A 4-year cohort study [Электронный ресурс] / C. Li [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, N 46. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120923/>, (21.09.2018).
181. Inhibition of cystathionine β -synthase is associated with glucocorticoids over-secretion in psychological stress-induced hyperhomocystinemia rat liver / Y. Zhao [et al.] // *Cell Stress Chaperones.* – 2013. – Vol. 18, N 5. – P. 631-641.
182. Jaeschke, H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts / H. Jaeschke // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 173-179.
183. Kaiser, M. J. T. Close apposition of dynorphin-positive nerve fibers to lymphocytes in the liver suggests opioidergic neuroimmunomodulation / M. J. T. Kaiser, G. Tiegs, W. L. Neuhuber // *Histochem Cell Biol.* – 2003. – Vol. 120, N 3. – P. 213-221.
184. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses / K. Dobashi [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2000. – Vol. 205, N 1-2. – P. 1-11.
185. Kietzmann, T. Metabolic zonation of the liver: the oxygen gradient revisited / T. Kietzmann // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 622-630.
186. Kim, R. D. Impact of cell swelling on proliferative signal transduction in the liver / R. D. Kim, G. S. Stein, R. S. Chari // *J Cell Biochem.* – 2001. – Vol. 83, N 1. – P. 56-69.

187. Kimura, M. inhibitory effects of dexamethasone on hepatocyte growth factor-induced DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes / M. Kimura, H. Moteki, M. Ogihara // *Biol Pharm Bull.* – 2011. – Vol. 115, N 3. – P. 390-398.
188. Kvetnansky, R. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches / R. Kvetnansky, E. L. Sabban, M. Palkovits // *Physiol Rev.* – 2009. – Vol. 89, N 2. – P. 535-606.
189. Lack of elevations in glucocorticoids correlates with dysphoria-like behavior after repeated social defeat / N. Bowens [et al.] // *Physiol Behav.* – 2012. – Vol. 105, N 4. – P. 958-965.
190. Lang, F. Mechanisms and significance of cell volume regulation / F. Lang // *J Am Coll Nutr.* – 2007. – Vol. 26, N sup5. – P. 613-623.
191. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations / R. McCarty // *Stress.* – 2016. – Vol. 19, N 5. – P. 449-475.
192. Lipid oxidation products in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / F. Bellanti [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 111. – P. 173-185.
193. Liver injury after an aggressive encounter in male mice / O. Sánchez [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2007. – Vol. 293, N 5. – P. 1908-1916.
194. Liver innervation and hepatic function: new insights / A. N. Kandilis [et al.] // *J Surg Res.* – 2015. – Vol. 194, N 2. – P. 511-519.
195. Liver regeneration is dependent on the extent of hepatectomy / M. Meier [et al.] // *J Surg Res.* – 2016. – Vol. 205, N 1. – P. 76-84.
196. Long-term stress with hyperglucocorticoidemia-induced hepatic steatosis with VLDL overproduction is dependent on both 5-HT₂ receptor and 5-HT synthesis in liver / J. Fu [et al.] // *Int J Biol Sci.* – 2016. – Vol. 12, N 2. – P. 219-234.
197. Lu, S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830, N 5. – P. 3143-3153.

198. McEwen, B. S. Stress-and allostasis-induced brain plasticity / B. S. McEwen, P. J. Gianaros // Annual review of medicine. – 2011. – Vol. 62. – P. 431-445.

199. McIntosh, L. J. Glucocorticoids may alter antioxidant enzyme capacity in the brain: baseline studies / L. J. McIntosh, K. E. Hong, R. M. Sapolsky // Brain Res. – 1998. – Vol. 791, N 1-2. – P. 209-214.

200. Mechanisms of stress in the brain / B. S. McEwen [et al.] // Nature neuroscience. – 2015. – Vol. 18, N 10. – P. 1353-1363.

201. Miller, G. E. Harsh family climate in early life presages the emergence of a pro-inflammatory phenotype in adolescence / G. E. Miller, E. Chen // Psychol Sci. – 2010. – Vol. 21, N 6. – P. 848-856.

202. Moldovan, L. Oxygen free radicals and redox biology of organelles / L. Moldovan, N. I. Moldovan // Histochem Cell Biol. – 2004. – Vol. 122, N 4. – P. 395-412.

203. Morphological and biochemical effects of glucocorticoids in chick embryo hepatocytes during development / R. Vento [et al.] // Mech Ageing Dev. – 1988. – Vol. 42, N 3. – P. 239-252.

204. Namkung, J. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis / J. Namkung, H. Kim, S. Park // Mol Cells. – 2015. – Vol. 38, N 12. – P. 1023-1028.

205. Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease / E. Fehér [et al.] // Cell Tissue Res. – 2013. – Vol. 354, N 2. – P. 543-550.

206. Nirupama, R. Chronic stress and carbohydrate metabolism: persistent changes and slow return to normalcy in male albino rats / R. Nirupama, M. Devaki, H. N. Yajurvedi // Stress. – 2012. – Vol. 15, N 3. – P. 262-271.

207. Nissen, J. C. Tuftsin signals through its receptor neuropilin-1 via the transforming growth factor beta pathway / J. C. Nissen, D. L. Selwood, S. E. Tsirka // J Neurochem. – 2013. – Vol. 127, N 3. – P. 394-402.

208. Norepinephrine modulates the zonally different hepatocyte proliferation through the regulation of transglutaminase activity / Y. Ohtake [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N 1. – P. 106-114.

209. Norepinephrine stimulates interleukin-6 mRNA expression in primary cultured rat hepatocytes / B. D. Jung [et al.] // *J Biochem.* – 2000. – Vol. 127, N 2. – P. 205-210.

210. Norepinephrine-induced hepatocellular dysfunction in early sepsis is mediated by activation of α 2-adrenoceptors / S. Yang [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281, N 4. – P. 1014-1021.

211. NOX2 activated by α 1-adrenoceptors modulates hepatic metabolic routes stimulated by β -adrenoceptors / A. Díaz-Cruz [et al.] // *Free Radic Res.* – 2011. – Vol. 45, N 11-12. – P. 1366-1378.

212. Oishi, K. Different effects of immobilization stress on the mRNA expression of antioxidant enzymes in rat peripheral organs / K. Oishi, K. Machida // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2002. – Vol. 62, N 2. – P. 115-121.

213. Panuganti, S. D. Enhanced xenobiotic-induced hepatotoxicity and Kupffer cell activation by restraint-induced stress / S. D. Panuganti, F. D. Khan, C. K. Svensson // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2006. – Vol. 318, N 1. – P. 26-34.

214. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats [Электронный ресурс] / A. Kasian [et al.] // *Behav Neurol.* – 2017. – Vol. 2017. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322660/>, (04. 12. 2017).

215. Phenolic-rich lychee (*Litchi chinensis* Sonn.) pulp extracts offer hepatoprotection against restraint stress-induced liver injury in mice by modulating mitochondrial dysfunction / D. Su [et al.] // *Food Funct.* – 2016. – Vol. 7, N 1. – P. 508-515.

216. Pisoschi, A. M. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review / A. M. Pisoschi, A. Pop // *Eur J Med Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 55-74.

217. Pivotal role of the α 2A-adrenoceptor in producing inflammation and organ injury in a rat model of sepsis [Электронный ресурс] / M. Miksa [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N 5. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005504>, (17.08.2018).
218. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration / M. Lesurtel [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 312, N 5770. – P. 104-107.
219. Polis, S. Impact of physical and psychological factors on health-related quality of life in adult patients with liver cirrhosis: a systematic review protocol / S. Polis, R. Fernandez // JBI Database System Rev Implement Rep. – 2015. – Vol. 13, N 1. – P. 39-51.
220. Post, J. The replication time and pattern of the liver cell in the growing rat / J. Post, C. Y. Huang, J. Hoffman // J Cell Bio. – 1963. – Vol. 18, N 1. – P. 1-12.
221. Protective effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) against cytotoxicity of ethanol in isolated rat hepatocytes involves modulations in cellular polyamine levels / T. Norikura [et al.] // Amino Acids. – 2007. – Vol. 32, N 3. – P. 419-423.
222. Protective effect of L-ascorbic acid against oxidative damage in the liver of rats with water-immersion restraint stress / S. Kaida [et al.] // Redox Rep. – 2010. – Vol. 15, N 1. – P. 11-19.
223. Protective effects of carvacrol against oxidative stress induced by chronic stress in rat's brain, liver, and kidney [Электронный ресурс] / S. Samarghandian [et al.] // Biochem Res Int. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745576/>, (15.03.2017).
224. Protective effects of Crocus sativus L. extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats / A. R. Bandegi [et al.] // Adv Pharm Bull. – 2014. – Vol. 4, N Suppl 2. – P. 493-439.
225. Protective roles of hepatic GABA signaling in acute liver injury of rats / S. Wang [et al.] // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2017. – Vol. 312, N 3. – P 208-218.

226. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism / T. Vanuytsel [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, N 8. – P. 1293-1299.
227. Psychosocial stress and liver disease status / C. C. Vere [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15, N 24. – P. 2980-2986.
228. Psychosocial stress, personality, and the severity of chronic hepatitis C / J. Nagano [et al.] // *Psychosomatics*. – 2004. – Vol. 45, N 2. – P. 100-106.
229. Püschel, G. P. Control of hepatocyte metabolism by sympathetic and parasympathetic hepatic nerves / G. P. Püschel // *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. – 2004. – Vol. 280, N 1. – P. 854-867.
230. Rang and Dale's Pharmacology / H. P. Rang [et al.]. – 8th ed. – Elsevier, 2016. – 723 p.
231. Rasouli, M. Suppression of VLDL associated triacylglycerol secretion by both α - and β -adrenoceptor agonists in isolated rat hepatocytes / M. Rasouli, M. Zahraie // *Eur J Pharmacol*. – 2006. – Vol. 545, N 2-3. – P. 109-114.
232. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat / P. Nagy [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, N 2. – P. 339-345.
233. Regulation of cytokine production in carcinoembryonic antigen stimulated Kupffer cells by β -2 adrenergic receptors: implications for hepatic metastasis / P. Thomas [et al.] // *Cancer Lett*. – 2004. – Vol. 209, N 2. – P. 251-257.
234. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response / J. P. Herman [et al.] // *Compr Physiol*. – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 603-621.
235. Repeated exposure to immobilization or two different footshock intensities reveals differential adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / C. Rabasa [et al.] // *Physiol Behav*. – 2011. – Vol. 103, N 2. – P. 125-133.
236. Rescuing fluoride-induced damages in liver with gamma aminobutyric acid / H. Yang [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2017. – Vol. 491, N 1. – P. 19-24.

237. Research on stress-induced apoptosis of natural killer cells and the alteration of their killing activity in mouse liver / Z. Ma [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 37. – P. 6258-6264.
238. Response of liver antioxidant defense system to acute and chronic physical and psychological stresses in male rats / M. Jafari [et al.] // *EXCLI journal.* – 2014. – Vol. 13. – P. 161-171.
239. Role of capsaicin-sensitive nerves in gastric and hepatic injury induced by cold-restraint stress / N. Erin [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 1889-1899.
240. Role of PPAR α and HNF4 α in stress-mediated alterations in lipid homeostasis [Электронный ресурс] / M. Konstandi [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070675> , (15.012.2017).
241. Role of the sympathetic nervous system in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and systemic inflammation [Электронный ресурс] / J. C. Lin [et al.] // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10, N 3. – URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0121365> , (15.12.2017).
242. Ruddell, R. G. The function of serotonin within the liver / R. G. Ruddell, D. A. Mann, G. A. Ramm // *J Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, N 4. – P. 666-675.
243. Şahin, E. Immobilization stress in rat tissues: alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system / E. Şahin, S. Gümüşlü // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* – 2007. – Vol. 144, N 4. – P. 342-347.
244. Selank administration affects the expression of some genes involved in GABAergic neurotransmission [Электронный ресурс] / A. Volkova [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7, N 31. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757669/> , (20.07.2018).
245. Serotonin 5-HT_{2B} receptor-stimulated DNA synthesis and proliferation are mediated by autocrine secretion of transforming growth factor- α in primary cultures of adult rat hepatocytes / K. Naito [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2016. – Vol. 39, N 4. – P. 570-577.

246. Serotonin deficiency exacerbates acetaminophen-induced liver toxicity in mice [Электронный ресурс] / J. Zhang [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309973/>, (15.09.2018).
247. Serotonin: a double-edged sword for the liver? / M. Lesurtel [et al.] // *Surgeon.* – 2012. – Vol. 10, N 2. – P. 107-113.
248. Serum enzyme profiles differentiate five types of muscular dystrophy [Электронный ресурс] / Y. Zhu [et al.] // *Dis Markers.* – 2015. – Vol. 2015. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429213/>, (15.09.2018).
249. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 180-183.
250. Signal transduction mechanism for serotonin 5-HT_{2B} receptor-mediated DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes / K. Naito [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2016. – Vol. 39, N 1. – P. 121-129.
251. Silymarin prevents restraint stress-induced acute liver injury by ameliorating oxidative stress and reducing inflammatory response [Электронный ресурс] / S. H. Kim [et al.] // *Molecules.* – 2016. – Vol. 21, N 4. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274117/>, (20.07.2018).
252. Stress is a critical player in CYP3A, CYP2C, and CYP2D regulation: role of adrenergic receptor signaling pathways / E. P. Daskalopoulos [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 303, N 1. – P. 40-54.
253. Stress, coping, and hepatitis B antibody status / V. E. Burns [et al.] // *Psychosom Med.* – 2002. – Vol. 64, N 2. – P. 287-293.
254. Superoxide anions and hydrogen peroxide induce hepatocyte death by different mechanisms: involvement of JNK and ERK MAP kinases / L. C. de la Rosa [et al.] // *J Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, N 5. – P. 918-929.
255. Suppression of the Nrf2-dependent antioxidant response by glucocorticoids and 11 β -HSD1-mediated glucocorticoid activation in hepatic cells [Электронный ресурс] /

D. V. Kratschmar [et al.] // PloS one. – 2012. – Vol. 7, N 5. – URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036774> , (20.07.2018).

256. Sympathetic nervous system control of carbon tetrachloride-induced oxidative stress in liver through α -adrenergic signaling [Электронный ресурс] / J. C. Lin [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2016. – Vol. 2016. – URL:<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/3190617/> , (17.08.2018).

257. Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells / H. Huan [et al.] // Brain Behav Immun. – 2017. – Vol. 59. – P. 118-134.

258. Sympathetic neurotransmitters promote the process of recellularization in decellularized liver matrix via activating the IL-6/Stat3 pathway [Электронный ресурс] / X. Wen [et al.] // Biomed Mater. – 2016. – Vol. 11, N 6. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-6041/11/6/065007/meta> , (17.08.2018).

259. The evidence on the possible interleukin-1 alpha tuftsin competition / I. Z. Siemion [et al.] // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 1991. – Vol. 39, N 5-6. – P. 605-611.

260. The GABA B receptor inhibits activation of hepatic stellate cells / F. Xiao [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – Vol. 55, N 2. – P. 261-267.

261. The liver: biology and pathobiology / I. M. Arias [et al.]. – 5th ed. – John Wiley & Sons, 2011. – 1242 p.

262. The nucleolus under stress / S. Boulon [et al.] // Mol Cell. – 2010. – Vol. 40, N 2. – P. 216-227.

263. The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation / A. W. Duncan [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 467, N 7316. – P. 707 –710.

264. The role of adrenergic agonists on glycogenolysis in rat hepatocyte cultures and possible involvement of NO / J. Hodis [et al.] // Physiol Res. – 2007. – Vol. 56, N 4. – P. 419-425.

265. The role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in restraint stress-induced liver injury in mice [Электронный ресурс] / Q. Zhu [et al.] // PLoS one. – 2014. – Vol. 9, N 3. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092125> , (17.08.2018).
266. The role of Kupffer cell α 2-adrenoceptors in norepinephrine-induced TNF- α production / M. Zhou [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2001. – Vol. 1537, N 1. – P. 49-57.
267. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases / S. Li [et al.] // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16, N 11. – P. 26087-26124.
268. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism / C. X. Yi [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2010. – Vol. 1802, N 4. – P. 416-431.
269. Tuftsin promotes an anti-inflammatory switch and attenuates symptoms in experimental autoimmune encephalomyelitis [Электронный ресурс] / M. Wu [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 4. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034933> , (18.07.2018).
270. Turrens, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species / J. F. Turrens // J Physiol. – 2003. – Vol. 552, N 2. – P. 335-344.
271. Vrba, J. Oxidative burst of Kupffer cells: target for liver injury treatment / J. Vrba, M. Modriansky // Biomed Papers. – 2002. – Vol. 146, N 2. – P. 15-20.
272. Wang, S. W. J. Effects of restraint stress and serotonin on macronutrient selection: a rat model of stress-induced anorexia / S. W. J. Wang // Eat Weight Disord. – 2002. – Vol. 7, N 1. – P. 23-31.
273. Weydert, C. J. Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue / C. J. Weydert, J. J. Cullen // Nat Protoc. – 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 51-66.
274. Zaidi, S. M. K. R. Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver / S. M. K. R. Zaidi, T. M. Al-Qirim, N. Banu // Drugs R D. – 2005. – Vol. 6, N 3. – P. 157-165.

ПРИЛОЖЕНИЕ I (информационное)

Таблица 1 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов у контрольных крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,38	-0,14	0,57	-0,09	-0,04	-0,81	0,00	0,55	-0,02	-0,49	0,19	-0,38	0,00	0,12	-0,02	-0,33	-0,52	0,62	-0,40	-0,26
АлАТ	0,38	1,00	-0,67	0,50	0,67	0,70	-0,55	-0,62	0,84	0,52	-0,88	0,68	-0,85	0,60	-0,37	0,64	-0,88	-0,60	0,82	-0,25	0,22
Общий белок	-0,14	-0,67	1,00	-0,42	-0,48	-0,24	0,33	0,29	-0,72	-0,18	0,75	-0,32	0,67	-0,30	0,32	-0,32	0,53	0,47	-0,54	0,22	-0,37
Мочевина	0,57	0,50	-0,42	1,00	0,60	0,26	-0,34	0,19	0,67	-0,03	-0,58	0,08	-0,39	0,42	0,26	0,38	-0,60	-0,32	0,61	-0,07	0,18
Каталаза	-0,09	0,67	-0,48	0,60	1,00	0,51	0,13	-0,28	0,76	0,60	-0,48	0,45	-0,40	0,93	0,19	0,93	0,67	-0,31	0,57	-0,29	0,43
СОД	-0,04	0,70	-0,24	0,26	0,51	1,00	-0,21	-0,66	0,40	0,46	-0,47	0,57	-0,60	0,45	-0,36	0,53	-0,73	-0,21	-0,21	-0,20	0,02
ОАА	-0,81	-0,55	0,33	-0,34	0,13	-0,21	1,00	0,28	-0,32	0,13	0,49	-0,05	0,31	-0,14	0,22	-0,09	0,44	0,57	-0,41	-0,07	0,61
МДА	0,00	-0,62	0,29	0,19	-0,28	-0,66	0,28	1,00	-0,23	-0,43	0,40	-0,62	0,57	-0,07	0,80	-0,16	0,41	0,30	-0,37	-0,13	-0,17
ИМП	0,55	0,84	-0,72	0,67	0,76	0,40	-0,32	-0,23	1,00	0,35	-0,87	0,48	-0,79	0,48	-0,16	0,50	-0,81	-0,66	0,85	-0,48	0,36
S Кл П	-0,02	0,52	-0,18	-0,03	0,60	0,46	0,13	-0,43	0,35	1,00	-0,44	0,94	-0,58	0,60	0,05	0,64	-0,27	0,18	0,60	-0,37	0,56
S Яд П	-0,49	-0,88	0,75	-0,58	-0,48	-0,47	0,49	0,40	-0,87	-0,44	1,00	-0,63	0,95	-0,38	0,32	-0,38	0,65	0,43	-0,84	0,40	-0,33
S Цит П	0,19	0,68	-0,32	0,08	0,45	0,57	-0,05	-0,62	0,48	0,94	-0,63	1,00	-0,77	0,49	-0,19	0,54	-0,39	0,01	0,76	-0,35	0,53
ЯЦО П	-0,38	-0,85	0,67	-0,39	-0,40	-0,60	0,31	0,57	-0,79	-0,58	0,95	-0,77	1,00	-0,30	0,44	-0,33	0,60	0,33	-0,84	0,48	-0,39
S Кл Ц	0,00	0,60	-0,30	0,42	0,93	0,45	-0,14	-0,07	0,48	0,60	-0,38	0,49	-0,30	1,00	0,41	0,99	-0,65	-0,18	0,47	-0,19	0,18
S Яд Ц	0,12	-0,37	0,32	0,26	0,19	-0,36	0,22	0,80	-0,16	0,05	0,32	-0,19	0,44	0,41	1,00	0,32	0,21	0,42	-0,10	0,10	0,02
S Цит Ц	-0,02	0,64	-0,32	0,38	0,93	0,53	-0,09	-0,16	0,50	0,64	-0,38	0,54	-0,33	0,99	0,32	1,00	-0,70	-0,21	0,49	-0,20	0,22
ЯЦО Ц	-0,33	-0,88	0,53	-0,60	0,67	-0,73	0,44	0,41	-0,81	-0,27	0,65	-0,39	0,60	-0,65	0,21	-0,70	1,00	0,72	-0,65	0,24	-0,03
1яд П	-0,52	-0,60	0,47	-0,32	-0,31	-0,21	0,57	0,30	-0,66	0,18	0,43	0,01	0,33	-0,18	0,42	-0,21	0,72	1,00	-0,39	0,13	0,21
1ядрш П	0,62	0,82	-0,54	0,61	0,57	-0,21	-0,41	-0,37	0,85	0,60	-0,84	0,76	-0,84	0,47	-0,10	0,49	-0,65	-0,39	1,00	-0,38	0,48
1яд Ц	-0,40	-0,25	0,22	-0,07	-0,29	-0,20	-0,07	-0,13	-0,48	-0,37	0,40	-0,35	0,48	-0,19	0,10	-0,20	0,24	0,13	-0,38	1,00	-0,04
1ядрш Ц	-0,26	0,22	-0,37	0,18	0,43	0,02	0,61	-0,17	0,36	0,56	-0,33	0,53	-0,39	0,18	0,02	0,22	-0,03	0,21	0,48	-0,04	1,00

Примечание. Условные обозначения: полужирным шрифтом выделены статистически достоверные взаимосвязи ($p \leq 0,05$); ИМП – индекс массы печени; S Кл П – средняя площадь гепатоцитов перипортальных отделов; S Яд П – средняя площадь ядер гепатоцитов перипортальных отделов; S Цит П – средняя площадь цитоплазмы гепатоцитов перипортальных отделов; ЯЦО П – ядрено-цитоплазматическое отношение гепатоцитов перипортальных отделов; S Кл Ц – средняя площадь гепатоцитов центрлобулярных отделов; S Яд Ц – средняя площадь ядер гепатоцитов центрлобулярных отделов; S Цит Ц – средняя площадь цитоплазмы гепатоцитов центрлобулярных отделов; ЯЦО Ц – ядрено-цитоплазматическое отношение гепатоцитов центрлобулярных отделов; 1яд П – процент одноядерных гепатоцитов в перипортальных отделах; 1ядрш П – процент одноядрышковых гепатоцитов в перипортальных отделах; 1яд Ц – процент одноядерных гепатоцитов в центрлобулярных отделах; 1ядрш Ц – процент одноядрышковых гепатоцитов в центрлобулярных отделах.

Таблица 2 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях острого эмоционально-болевого стресса (rs).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	Пл Кл П	С Яд П	С Цит П	ЯЦО П	С Кл Ц	С Яд Ц	С Цит Ц	ЯЦО Ц	1 яд П	1 ядрш П	1 яд Ц	1 ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,79	-0,10	0,24	-0,33	-0,46	-0,55	-0,85	0,69	0,43	-0,68	0,32	-0,64	0,21	-0,71	0,54	-0,57	-0,64	0,00	-0,32	0,43
АлАТ	0,79	1,00	0,19	-0,10	0,24	0,05	-0,57	-0,20	0,43	-0,57	-0,43	-0,39	-0,25	0,25	-0,43	0,29	-0,29	-0,68	0,46	-0,36	0,36
Общий белок	-0,10	0,19	1,00	0,32	-0,02	-0,14	-0,07	0,28	-0,43	-0,71	0,26	-0,62	0,52	0,07	0,57	-0,60	0,69	0,21	-0,48	0,19	-0,76
Мочевина	0,24	-0,10	0,32	1,00	-0,12	-0,49	0,05	-0,26	-0,05	-0,10	0,26	-0,24	-0,24	-0,10	-0,24	-0,10	0,07	0,26	-0,31	0,64	-0,21
Каталаза	-0,33	0,24	-0,02	-0,12	1,00	0,75	-0,28	0,60	-0,22	-0,30	-0,02	-0,33	0,03	-0,02	-0,23	-0,33	0,02	0,15	0,28	-0,15	-0,05
СОД	-0,46	0,05	-0,14	-0,49	0,75	1,00	-0,38	0,61	-0,40	-0,03	0,23	-0,10	0,08	-0,47	-0,13	-0,52	0,12	-0,05	0,23	-0,15	-0,05
ОАА	-0,55	-0,57	-0,07	0,05	-0,28	-0,38	1,00	0,19	-0,03	-0,26	0,62	-0,19	0,57	0,14	0,64	0,19	0,33	0,26	0,33	0,29	0,17
МДА	-0,85	-0,20	0,28	-0,26	0,60	0,61	0,19	1,00	-0,85	-0,60	0,67	-0,55	0,64	0,00	0,60	-0,62	0,64	0,14	0,21	0,38	-0,29
ИМП	0,69	0,43	-0,43	-0,05	-0,22	-0,40	-0,03	-0,85	1,00	0,33	-0,70	0,35	-0,58	0,28	-0,57	0,70	-0,82	-0,13	0,12	-0,50	0,48
С Кл П	0,43	-0,57	-0,71	-0,10	-0,30	-0,03	-0,26	-0,60	0,33	1,00	-0,27	0,92	-0,57	-0,28	-0,48	0,27	-0,53	0,00	-0,17	-0,08	0,30
С Яд П	-0,68	-0,43	0,26	0,26	-0,02	0,23	0,62	0,67	-0,70	-0,27	1,00	-0,45	0,88	-0,23	0,85	-0,43	0,82	0,15	0,27	0,62	-0,20
С Цит П	0,32	-0,39	-0,62	-0,24	-0,33	-0,10	-0,19	-0,55	0,35	0,92	-0,45	1,00	-0,77	-0,22	-0,63	0,35	-0,63	-0,22	-0,17	-0,17	0,42
ЯЦО П	-0,64	-0,25	0,52	-0,24	0,03	0,08	0,57	0,64	-0,58	-0,57	0,88	-0,77	1,00	0,03	0,95	-0,38	0,83	0,27	0,15	0,45	-0,38
С Кл Ц	0,21	0,25	0,07	-0,10	-0,02	-0,47	0,14	0,00	0,28	-0,28	-0,23	-0,22	0,03	1,00	0,08	0,73	-0,32	-0,27	0,22	-0,02	0,35
С Яд Ц	-0,71	-0,43	0,57	-0,24	-0,23	-0,13	0,64	0,60	-0,57	-0,48	0,85	-0,63	0,95	0,08	1,00	-0,28	0,82	0,20	0,00	0,45	-0,38
С Цит Ц	0,54	0,29	-0,60	-0,10	-0,33	-0,52	0,19	-0,62	0,70	0,27	-0,43	0,35	-0,38	0,73	-0,28	1,00	-0,73	-0,48	0,35	-0,13	0,77
ЯЦО Ц	-0,57	-0,29	0,69	0,07	0,02	0,12	0,33	0,64	-0,82	-0,53	0,82	-0,63	0,83	-0,32	0,82	-0,73	1,00	0,37	-0,12	0,53	-0,63
1 яд П	-0,64	-0,68	0,21	0,26	0,15	-0,05	0,26	0,14	-0,13	0,00	0,15	-0,22	0,27	-0,27	0,20	-0,48	0,37	1,00	-0,42	-0,05	-0,62
1 ядрш П	0,00	0,46	-0,48	-0,31	0,28	0,23	0,33	0,21	0,12	-0,17	0,27	-0,17	0,15	0,22	0,00	0,35	-0,12	-0,42	1,00	0,33	0,75
1 яд Ц	-0,32	-0,36	0,19	0,64	-0,15	-0,15	0,29	0,38	-0,50	-0,08	0,62	-0,17	0,45	-0,02	0,45	-0,13	0,53	-0,05	0,33	1,00	0,02
1 ядрш Ц	0,43	0,36	-0,76	-0,21	-0,05	-0,05	0,17	-0,29	0,48	0,30	-0,20	0,42	-0,38	0,35	-0,38	0,77	-0,63	-0,62	0,75	0,02	1,00

Таблица 3 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях острого эмоционально-болевого стресса (rs).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,53	-0,64	0,20	-0,47	0,04	-0,64	-0,33	0,53	0,48	-0,35	0,65	-0,43	0,05	-0,42	0,01	-0,44	0,31	0,28	-0,27	-0,31
АлАТ	0,53	1,00	-0,13	0,43	-0,38	-0,28	-0,79	-0,88	0,87	0,72	-0,70	0,87	-0,78	0,20	-0,68	0,23	-0,75	0,43	0,15	-0,33	-0,17
Общий белок	-0,64	-0,13	1,00	-0,24	-0,23	-0,40	0,19	0,27	-0,46	-0,33	0,20	-0,38	0,31	0,56	0,27	0,66	0,07	0,04	0,05	0,19	0,23
Мочевина	0,20	0,43	-0,24	1,00	0,15	-0,15	-0,13	-0,38	0,37	0,02	-0,50	0,15	-0,28	-0,38	-0,45	-0,35	-0,13	0,42	-0,03	-0,33	0,43
Каталаза	-0,47	-0,38	-0,23	0,15	1,00	0,62	0,61	0,05	0,00	-0,32	-0,16	-0,35	-0,13	-0,72	-0,13	-0,72	-0,72	-0,19	0,09	-0,09	0,40
СОД	0,04	-0,28	-0,40	-0,15	0,62	1,00	0,30	0,10	0,15	0,03	-0,12	-0,02	-0,35	-0,38	-0,15	-0,47	0,03	-0,09	0,49	0,03	0,27
ОАА	-0,64	-0,79	0,19	-0,13	0,61	0,30	1,00	0,64	-0,60	-0,64	0,50	-0,83	0,61	-0,31	0,42	-0,33	0,62	-0,07	-0,10	0,35	0,36
МДА	-0,33	-0,88	0,27	-0,38	0,05	0,10	0,64	1,00	-0,92	-0,77	0,53	-0,77	0,72	-0,12	0,47	-0,10	0,58	-0,37	0,06	0,24	0,28
ИМП	0,53	0,87	-0,46	0,37	0,00	0,15	-0,60	-0,92	1,00	0,73	-0,55	0,75	-0,78	0,09	-0,50	0,03	-0,61	0,49	0,14	-0,22	-0,37
S Кл П	0,48	0,72	-0,33	0,02	-0,32	0,03	-0,64	-0,77	0,73	1,00	-0,19	0,88	-0,55	0,32	-0,28	0,24	-0,44	0,13	-0,10	-0,08	-0,32
S Яд П	-0,35	-0,70	0,20	-0,50	-0,16	-0,12	0,50	0,53	-0,55	-0,19	1,00	-0,53	0,87	0,25	0,94	0,13	0,83	-0,07	-0,58	0,82	-0,24
S Цит П	0,65	0,87	-0,38	0,15	-0,35	-0,02	-0,83	-0,77	0,75	0,88	-0,53	1,00	-0,76	0,14	-0,57	0,13	-0,65	0,07	0,18	-0,35	-0,18
ЯЦО П	-0,43	-0,78	0,31	-0,28	-0,13	-0,35	0,61	0,72	-0,78	-0,55	0,87	-0,76	1,00	0,08	0,82	0,04	0,82	-0,12	-0,56	0,58	-0,05
S Кл Ц	0,05	0,20	0,56	-0,38	-0,72	-0,38	-0,31	-0,12	0,09	0,32	0,25	0,14	0,08	1,00	0,23	0,98	-0,24	0,38	-0,01	0,25	-0,44
S Яд Ц	-0,42	-0,68	0,27	-0,45	-0,13	-0,15	0,42	0,47	-0,50	-0,28	0,94	-0,57	0,82	0,23	1,00	0,12	0,86	-0,04	-0,58	0,88	-0,31
S Цит Ц	0,01	0,23	0,66	-0,35	-0,72	-0,47	-0,33	-0,10	0,03	0,24	0,13	0,13	0,04	0,98	0,12	1,00	-0,33	0,32	0,07	0,10	-0,35
ЯЦО Ц	-0,44	-0,75	0,07	-0,13	-0,72	0,03	0,62	0,58	-0,61	-0,44	0,83	-0,65	0,82	-0,24	0,86	-0,33	1,00	-0,16	-0,53	0,76	0,09
1яд П	0,31	0,43	0,04	0,42	-0,19	-0,09	-0,07	-0,37	0,49	0,13	-0,07	0,07	-0,12	0,38	-0,04	0,32	-0,16	1,00	0,18	0,25	-0,24
1ядрш П	0,28	0,15	0,05	-0,03	0,09	0,49	-0,10	0,06	0,14	-0,10	-0,58	0,18	-0,56	-0,01	-0,58	0,07	-0,53	0,18	1,00	-0,35	0,37
1яд Ц	-0,27	-0,33	0,19	-0,33	-0,09	0,03	0,35	0,24	-0,22	-0,08	0,82	-0,35	0,58	0,25	0,88	0,10	0,76	0,25	-0,35	1,00	-0,25
1ядрш Ц	-0,31	-0,17	0,23	0,43	0,40	0,27	0,36	0,28	-0,37	-0,32	-0,24	-0,18	-0,05	-0,44	-0,31	-0,35	0,09	-0,24	0,37	-0,25	1,00

Таблица 4 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях острого эмоционально-болевого стресса (rs).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,79	0,24	0,54	0,17	-0,05	-0,51	-0,52	-0,04	0,01	-0,52	0,19	-0,48	-0,43	-0,47	-0,28	-0,50	0,43	-0,20	-0,56	-0,15
АлАТ	0,79	1,00	0,10	0,57	0,36	0,43	-0,83	-0,68	0,38	-0,50	-0,64	-0,21	-0,48	0,10	-0,60	0,21	-0,69	0,33	0,21	-0,76	0,05
Общий белок	0,24	0,10	1,00	0,02	-0,02	-0,18	-0,71	-0,23	0,07	0,21	-0,04	0,04	0,12	-0,48	0,16	-0,53	0,26	0,09	0,27	-0,12	-0,22
Мочевина	0,54	0,57	0,02	1,00	-0,33	0,05	-0,58	-0,70	0,42	0,26	-0,22	0,43	-0,18	0,37	-0,38	0,43	-0,73	0,38	-0,16	-0,56	0,20
Каталаза	0,17	0,36	-0,02	-0,33	1,00	0,07	0,02	0,07	-0,14	-0,86	0,05	-0,83	0,14	-0,31	0,12	-0,19	0,12	0,38	-0,02	-0,29	-0,10
СОД	-0,05	0,43	-0,18	0,05	0,07	1,00	0,10	-0,38	0,39	-0,09	-0,27	-0,10	-0,37	0,26	-0,29	0,21	-0,44	-0,10	0,48	-0,13	0,61
ОАА	-0,51	-0,83	-0,71	-0,58	0,02	0,10	1,00	0,23	-0,19	0,10	0,13	0,14	-0,04	-0,04	0,00	-0,08	0,28	-0,38	-0,12	0,35	0,06
МДА	-0,52	-0,68	-0,23	-0,70	0,07	-0,38	0,23	1,00	-0,77	-0,40	0,27	-0,37	0,35	-0,10	0,48	-0,15	0,75	-0,57	-0,07	0,85	-0,60
ИМП	-0,04	0,38	0,07	0,42	-0,14	0,39	-0,19	-0,77	1,00	0,07	-0,22	0,14	-0,33	0,54	-0,33	0,59	-0,58	0,47	0,26	-0,71	0,76
S Кл П	0,01	-0,50	0,21	0,26	-0,86	-0,09	0,10	-0,40	0,07	1,00	0,28	0,92	0,12	-0,03	0,18	-0,14	0,03	-0,07	-0,33	0,15	-0,03
S Яд П	-0,52	-0,64	-0,04	-0,22	0,05	-0,27	0,13	0,27	-0,22	0,28	1,00	0,01	0,89	0,22	0,92	0,07	0,66	0,15	-0,59	0,59	-0,48
S Цит П	0,19	-0,21	0,04	0,43	-0,83	-0,10	0,14	-0,37	0,14	0,92	0,01	1,00	-0,21	0,07	-0,10	0,04	-0,30	-0,03	-0,32	-0,02	0,13
ЯЦО П	-0,48	-0,48	0,12	-0,18	0,14	-0,37	-0,04	0,35	-0,33	0,12	0,89	-0,21	1,00	0,10	0,83	-0,08	0,72	-0,03	-0,33	0,58	-0,56
S Кл Ц	-0,43	0,10	-0,48	0,37	-0,31	0,26	-0,04	-0,10	0,54	-0,03	0,22	0,07	0,10	1,00	0,09	0,95	-0,36	0,16	-0,02	-0,04	0,39
S Яд Ц	-0,47	-0,60	0,16	-0,38	0,12	-0,29	0,00	0,48	-0,33	0,18	0,92	-0,10	0,83	0,09	1,00	-0,09	0,79	0,10	-0,43	0,68	-0,65
S Цит Ц	-0,28	0,21	-0,53	0,43	-0,19	0,21	-0,08	-0,15	0,59	-0,14	0,07	0,04	-0,08	0,95	-0,09	1,00	-0,53	0,27	-0,07	-0,22	0,50
ЯЦО Ц	-0,50	-0,69	0,26	-0,73	0,12	-0,44	0,28	0,75	-0,58	0,03	0,66	-0,30	0,72	-0,36	0,79	-0,53	1,00	-0,27	-0,10	0,73	-0,66
1яд П	0,43	0,33	0,09	0,38	0,38	-0,10	-0,38	-0,57	0,47	-0,07	0,15	-0,03	-0,03	0,16	0,10	0,27	-0,27	1,00	-0,50	-0,59	-0,02
1ядрш П	-0,20	0,21	0,27	-0,16	-0,02	0,48	-0,12	-0,07	0,26	-0,33	-0,59	-0,32	-0,33	-0,02	-0,43	-0,07	-0,10	-0,50	1,00	-0,15	0,42
1яд Ц	-0,56	-0,76	-0,12	-0,56	-0,29	-0,13	0,35	0,85	-0,71	0,15	0,59	-0,02	0,58	-0,04	0,68	-0,22	0,73	-0,59	-0,15	1,00	-0,54
1ядрш Ц	-0,15	0,05	-0,22	0,20	-0,10	0,61	0,06	-0,60	0,76	-0,03	-0,48	0,13	-0,56	0,39	-0,65	0,50	-0,66	-0,02	0,42	-0,54	1,00

Таблица 5 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов у контрольных крыс в условиях многократного эмоционально-болевого стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	-0,14	-0,04	0,20	0,26	0,43	0,47	0,70	-0,32	-0,39	-0,25	-0,39	0,61	-0,32	-0,36	-0,25	0,46	0,54	0,64	0,18	0,43
АлАТ	-0,14	1,00	-0,38	0,21	-0,61	-0,94	-0,62	-0,49	0,43	0,62	0,40	0,64	-0,57	0,62	0,64	0,31	0,24	-0,48	-0,60	-0,19	-0,17
Общий белок	-0,04	-0,38	1,00	-0,45	-0,24	0,14	-0,13	-0,14	0,21	-0,30	-0,14	-0,28	-0,04	-0,14	-0,05	-0,27	-0,19	0,44	0,36	-0,05	0,09
Мочевина	0,20	0,21	-0,45	1,00	-0,11	0,09	0,18	-0,03	-0,48	-0,26	0,02	-0,14	0,43	-0,05	0,14	-0,07	0,21	-0,33	-0,07	-0,50	0,40
Каталаза	0,26	-0,61	-0,24	-0,11	1,00	0,89	0,86	0,89	-0,26	-0,67	-0,81	-0,67	0,29	-0,69	-0,88	-0,38	0,21	-0,24	0,64	0,10	-0,10
СОД	0,43	-0,94	0,14	0,09	0,89	1,00	0,88	0,79	-0,52	-0,88	-0,74	-0,88	0,40	-0,74	-0,93	-0,52	0,29	0,24	0,74	-0,10	0,21
ОАА	0,47	-0,62	-0,13	0,18	0,86	0,88	1,00	0,73	-0,53	-0,66	-0,68	-0,65	0,27	-0,80	-0,74	-0,59	0,49	-0,16	0,68	-0,25	0,20
МДА	0,70	-0,49	-0,14	-0,03	0,89	0,79	0,73	1,00	-0,65	-0,68	-0,75	-0,68	0,35	-0,73	-0,87	-0,49	0,12	0,26	0,47	-0,05	0,12
ИМП	-0,32	0,43	0,21	-0,48	-0,26	-0,52	-0,53	-0,65	1,00	0,73	0,49	0,76	-0,59	0,70	0,61	0,65	-0,10	-0,24	-0,44	0,55	-0,78
S Кл П	-0,39	0,62	-0,30	-0,26	-0,67	-0,88	-0,66	-0,68	0,73	1,00	0,77	0,99	-0,52	0,78	0,76	0,75	-0,26	-0,37	-0,72	0,42	-0,62
S Яд П	-0,25	0,40	-0,14	0,02	-0,81	-0,74	-0,68	-0,75	0,49	0,77	1,00	0,76	0,04	0,84	0,92	0,73	-0,27	-0,12	-0,54	0,43	-0,18
S Цит П	-0,39	0,64	-0,28	-0,14	-0,67	-0,88	-0,65	-0,68	0,76	0,99	0,76	1,00	-0,54	0,79	0,77	0,76	-0,27	-0,41	-0,76	0,38	-0,66
ЯЦО П	0,61	-0,57	-0,04	0,43	0,29	0,40	0,27	0,35	-0,59	-0,52	0,04	-0,54	1,00	-0,21	-0,09	-0,24	0,18	0,20	0,47	0,03	0,76
S Кл Ц	-0,32	0,62	-0,14	-0,05	-0,69	-0,74	-0,80	-0,73	0,70	0,78	0,84	0,79	-0,21	1,00	0,87	0,92	-0,28	-0,05	-0,75	0,55	-0,45
S Яд Ц	-0,36	0,64	-0,05	0,14	-0,88	-0,93	-0,74	-0,87	0,61	0,76	0,92	0,77	-0,09	0,87	1,00	0,65	-0,10	-0,27	-0,53	0,26	-0,19
S Цит Ц	-0,25	0,31	-0,27	-0,07	-0,38	-0,52	-0,59	-0,49	0,65	0,75	0,73	0,76	-0,24	0,92	0,65	1,00	-0,38	-0,03	-0,78	0,71	-0,64
ЯЦО Ц	0,46	0,24	-0,19	0,21	0,21	0,29	0,49	0,12	-0,10	-0,26	-0,27	-0,27	0,18	-0,28	-0,10	-0,38	1,00	-0,27	0,62	-0,10	0,25
1яд П	0,54	-0,48	0,44	-0,33	-0,24	0,24	-0,16	0,26	-0,24	-0,37	-0,12	-0,41	0,20	-0,05	-0,27	-0,03	-0,27	1,00	0,16	0,22	0,26
1ядрш П	0,64	-0,60	0,36	-0,07	0,64	0,74	0,68	0,47	-0,44	-0,72	-0,54	-0,76	0,47	-0,75	-0,53	-0,78	0,62	0,16	1,00	-0,21	0,56
1яд Ц	0,18	-0,19	-0,05	-0,50	0,10	-0,10	-0,25	-0,05	0,55	0,42	0,43	0,38	0,03	0,55	0,26	0,71	-0,10	0,22	-0,21	1,00	-0,50
1ядрш Ц	0,43	-0,17	0,09	0,40	-0,10	0,21	0,20	0,12	-0,78	-0,62	-0,18	-0,66	0,76	-0,45	-0,19	-0,64	0,25	0,26	0,56	-0,50	1,00

Таблица 6 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях многократного эмоционально-болевого стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	-0,85	-0,23	0,19	0,74	0,48	0,60	0,50	-0,72	-0,45	-0,68	-0,28	-0,65	-0,48	-0,67	-0,40	-0,62	-0,20	0,10	-0,80	-0,18
АлАТ	-0,85	1,00	0,38	0,19	-0,57	-0,48	-0,63	-0,70	0,73	0,48	0,85	0,32	0,62	0,47	0,78	0,30	0,70	0,08	-0,03	0,82	0,15
Общий белок	-0,23	0,38	1,00	0,43	-0,52	-0,75	-0,61	-0,83	0,26	0,49	0,27	0,45	-0,08	0,48	0,04	0,50	-0,22	-0,01	-0,38	0,32	-0,04
Мочевина	0,19	0,19	0,43	1,00	-0,21	-0,52	-0,03	-0,37	-0,43	-0,13	0,08	-0,25	-0,18	-0,42	-0,25	-0,40	-0,13	0,30	0,08	0,23	-0,07
Каталаза	0,74	-0,57	-0,52	-0,21	1,00	0,80	0,67	0,47	-0,25	-0,23	-0,37	-0,02	-0,60	-0,18	-0,27	-0,18	-0,18	0,22	0,08	-0,60	-0,17
СОД	0,48	-0,48	-0,75	-0,52	0,80	1,00	0,72	0,77	0,07	-0,35	-0,37	-0,18	-0,48	-0,35	-0,15	-0,27	-0,05	0,02	0,05	-0,58	-0,17
ОАА	0,60	-0,63	-0,61	-0,03	0,67	0,72	1,00	0,78	-0,53	-0,54	-0,67	-0,38	-0,65	-0,73	-0,49	-0,65	-0,41	-0,08	0,35	-0,70	0,25
МДА	0,50	-0,70	-0,83	-0,37	0,47	0,77	0,78	1,00	-0,38	-0,42	-0,49	-0,33	-0,28	-0,59	-0,31	-0,50	-0,12	-0,21	0,25	-0,60	-0,05
ИМП	-0,72	0,73	0,26	-0,43	-0,25	0,07	-0,53	-0,38	1,00	0,58	0,56	0,53	0,30	0,66	0,68	0,66	0,41	-0,13	-0,45	0,48	-0,08
S Кл П	-0,45	0,48	0,49	-0,13	-0,23	-0,35	-0,54	-0,42	0,58	1,00	0,68	0,95	0,12	0,81	0,66	0,75	0,27	-0,13	-0,19	0,41	-0,03
S Яд П	-0,68	0,85	0,27	0,08	-0,37	-0,37	-0,67	-0,49	0,56	0,68	1,00	0,45	0,67	0,52	0,93	0,33	0,83	-0,09	-0,09	0,77	-0,03
S Цит П	-0,28	0,32	0,45	-0,25	-0,02	-0,18	-0,38	-0,33	0,53	0,95	0,45	1,00	-0,14	0,82	0,48	0,81	0,03	-0,04	-0,30	0,21	-0,04
ЯЦО П	-0,65	0,62	-0,08	-0,18	-0,60	-0,48	-0,65	-0,28	0,30	0,12	0,67	-0,14	1,00	0,22	0,61	0,05	0,81	-0,09	0,24	0,65	0,02
S Кл Ц	-0,48	0,47	0,48	-0,42	-0,18	-0,35	-0,73	-0,59	0,66	0,81	0,52	0,82	0,22	1,00	0,52	0,96	0,19	0,15	-0,43	0,41	-0,16
S Яд Ц	-0,67	0,78	0,04	-0,25	-0,27	-0,15	-0,49	-0,31	0,68	0,66	0,93	0,48	0,61	0,52	1,00	0,35	0,85	-0,16	0,16	0,64	0,12
S Цит Ц	-0,40	0,30	0,50	-0,40	-0,18	-0,27	-0,65	-0,50	0,66	0,75	0,33	0,81	0,05	0,96	0,35	1,00	0,01	0,14	-0,58	0,26	-0,24
ЯЦО Ц	-0,62	0,70	-0,22	-0,13	-0,18	-0,05	-0,41	-0,12	0,41	0,27	0,83	0,03	0,81	0,19	0,85	0,01	1,00	-0,09	0,31	0,59	-0,04
1яд П	-0,20	0,08	-0,01	0,30	0,22	0,02	-0,08	-0,21	-0,13	-0,13	-0,09	-0,04	-0,09	0,15	-0,16	0,14	-0,09	1,00	-0,33	0,35	-0,26
1ядрш П	0,10	-0,03	-0,38	0,08	0,08	0,05	0,35	0,25	-0,45	-0,19	-0,09	-0,30	0,24	-0,43	0,16	-0,58	0,31	-0,33	1,00	-0,15	0,68
1яд Ц	-0,80	0,82	0,32	0,23	-0,60	-0,58	-0,70	-0,60	0,48	0,41	0,77	0,21	0,65	0,41	0,64	0,26	0,59	0,35	-0,15	1,00	-0,02
1ядрш Ц	-0,18	0,15	-0,04	-0,07	-0,17	-0,17	0,25	-0,05	-0,08	-0,03	-0,03	-0,04	0,02	-0,16	0,12	-0,24	-0,04	-0,26	0,68	-0,02	1,00

Таблица 7 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях многократного эмоционально-болевого стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,76	0,05	0,95	-0,13	0,10	-0,07	0,23	0,08	-0,05	-0,02	0,10	-0,35	-0,23	-0,10	-0,10	-0,20	0,12	0,32	-0,45	-0,13
АлАТ	0,76	1,00	0,10	0,68	-0,61	-0,33	0,01	-0,15	0,25	-0,15	0,25	-0,13	0,03	-0,03	0,17	0,05	-0,03	-0,38	0,20	-0,60	0,00
Общий белок	0,05	0,10	1,00	0,14	-0,66	-0,32	-0,64	-0,55	0,73	0,42	0,89	0,38	0,76	0,64	0,73	0,56	0,89	0,20	-0,64	0,16	-0,36
Мочевина	0,95	0,68	0,14	1,00	-0,64	-0,14	-0,19	-0,10	0,48	0,19	0,36	0,40	-0,19	0,07	0,21	0,24	0,07	-0,24	0,17	-0,40	-0,05
Каталаза	-0,13	-0,61	-0,66	-0,64	1,00	0,75	0,88	0,50	-0,65	-0,35	-0,90	-0,41	-0,60	-0,87	-0,95	-0,97	-0,49	-0,26	0,37	-0,34	0,54
СОД	0,10	-0,33	-0,32	-0,14	0,75	1,00	0,67	0,73	-0,60	-0,33	-0,55	-0,33	-0,47	-0,85	-0,73	-0,87	-0,32	-0,02	0,23	-0,13	0,22
ОАА	-0,07	0,01	-0,64	-0,19	0,88	0,67	1,00	0,50	-0,42	-0,32	-0,71	-0,40	-0,59	-0,86	-0,75	-0,91	-0,38	-0,42	0,39	-0,30	0,40
МДА	0,23	-0,15	-0,55	-0,10	0,50	0,73	0,50	1,00	-0,72	-0,41	-0,73	-0,32	-0,60	-0,66	-0,66	-0,61	-0,65	0,38	0,07	0,13	-0,25
ИМП	0,08	0,25	0,73	0,48	-0,65	-0,60	-0,42	-0,72	1,00	0,65	0,73	0,61	0,42	0,67	0,60	0,59	0,79	-0,28	-0,30	-0,09	-0,21
S Кл П	-0,05	-0,15	0,42	0,19	-0,35	-0,33	-0,32	-0,41	0,65	1,00	0,44	0,96	-0,03	0,55	0,53	0,54	0,56	0,16	0,05	0,37	-0,05
S Яд П	-0,02	0,25	0,89	0,36	-0,90	-0,55	-0,71	-0,73	0,73	0,44	1,00	0,44	0,79	0,68	0,90	0,70	0,85	0,07	-0,45	0,25	-0,10
S Цит П	0,10	-0,13	0,38	0,40	-0,41	-0,33	-0,40	-0,32	0,61	0,96	0,44	1,00	-0,08	0,55	0,53	0,59	0,47	0,25	0,07	0,41	-0,10
ЯЦО П	-0,35	0,03	0,76	-0,19	-0,60	-0,47	-0,59	-0,60	0,42	-0,03	0,79	-0,08	1,00	0,55	0,72	0,50	0,70	0,05	-0,72	0,22	-0,19
S Кл Ц	-0,23	-0,03	0,64	0,07	-0,87	-0,85	-0,86	-0,66	0,67	0,55	0,68	0,55	0,55	1,00	0,76	0,96	0,55	0,14	-0,44	0,31	-0,45
S Яд Ц	-0,10	0,17	0,73	0,21	-0,95	-0,73	-0,75	-0,66	0,60	0,53	0,90	0,53	0,72	0,76	1,00	0,82	0,72	0,24	-0,39	0,48	-0,14
S Цит Ц	-0,10	0,05	0,56	0,24	-0,97	-0,87	-0,91	-0,61	0,59	0,54	0,70	0,59	0,50	0,96	0,82	1,00	0,45	0,22	-0,33	0,38	-0,38
ЯЦО Ц	-0,20	-0,03	0,89	0,07	-0,49	-0,32	-0,38	-0,65	0,79	0,56	0,85	0,47	0,70	0,55	0,72	0,45	1,00	-0,04	-0,54	0,25	-0,13
1яд П	0,12	-0,38	0,20	-0,24	-0,26	-0,02	-0,42	0,38	-0,28	0,16	0,07	0,25	0,05	0,14	0,24	0,22	-0,04	1,00	-0,24	0,58	-0,35
1ядрш П	0,32	0,20	-0,64	0,17	0,37	0,23	0,39	0,07	-0,30	0,05	-0,45	0,07	-0,72	-0,44	-0,39	-0,33	-0,54	-0,24	1,00	-0,39	0,71
1яд Ц	-0,45	-0,60	0,16	-0,40	-0,34	-0,13	-0,30	0,13	-0,09	0,37	0,25	0,41	0,22	0,31	0,48	0,38	0,25	0,58	-0,39	1,00	-0,25
1ядрш Ц	-0,13	0,00	-0,36	-0,05	0,54	0,22	0,40	-0,25	-0,21	-0,05	-0,10	-0,10	-0,19	-0,45	-0,14	-0,38	-0,13	-0,35	0,71	-0,25	1,00

Таблица 8 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях многократного эмоционально-болевого стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,30	-0,04	-0,02	0,12	0,47	0,58	0,49	-0,75	-0,13	-0,52	-0,08	-0,55	-0,98	-0,88	-0,90	-0,52	0,56	-0,24	0,28	0,30
АлАТ	0,30	1,00	0,17	0,54	-0,36	-0,27	-0,10	-0,46	0,20	-0,38	-0,46	-0,29	-0,28	0,02	-0,07	-0,04	0,12	-0,11	-0,34	0,42	-0,22
Общий белок	-0,04	0,17	1,00	-0,29	-0,32	-0,21	-0,77	-0,67	0,31	-0,17	0,45	-0,37	0,59	0,26	0,42	0,10	0,57	-0,58	0,39	0,29	-0,31
Мочевина	-0,02	0,54	-0,29	1,00	-0,20	0,07	0,31	-0,33	0,18	-0,22	-0,47	-0,10	-0,31	0,03	-0,01	-0,04	-0,01	0,05	-0,48	-0,41	-0,43
Каталаза	0,12	-0,36	-0,32	-0,20	1,00	0,09	0,24	0,58	0,02	0,27	0,01	0,25	0,02	-0,25	-0,13	-0,18	-0,01	0,28	0,05	-0,05	0,54
СОД	0,47	-0,27	-0,21	0,07	0,09	1,00	0,50	0,52	-0,47	0,28	-0,04	0,31	-0,44	-0,42	-0,55	-0,27	-0,64	0,59	-0,19	-0,36	0,15
ОАА	0,58	-0,10	-0,77	0,31	0,24	0,50	1,00	0,59	-0,68	-0,08	-0,68	0,08	-0,78	-0,62	-0,69	-0,48	-0,78	0,84	-0,58	-0,35	0,24
МДА	0,49	-0,46	-0,67	-0,33	0,58	0,52	0,59	1,00	-0,54	0,43	-0,17	0,51	-0,45	-0,57	-0,62	-0,41	-0,67	0,72	-0,01	-0,03	0,65
ИМП	-0,75	0,20	0,31	0,18	0,02	-0,47	-0,68	-0,54	1,00	0,23	0,40	0,17	0,54	0,73	0,80	0,53	0,79	-0,70	0,45	-0,03	-0,10
S Кл П	-0,13	-0,38	-0,17	-0,22	0,27	0,28	-0,08	0,43	0,23	1,00	0,51	0,97	-0,02	0,27	0,11	0,24	-0,11	0,20	0,54	0,09	0,40
S Яд П	-0,52	-0,46	0,45	-0,47	0,01	-0,04	-0,68	-0,17	0,40	0,51	1,00	0,38	0,74	0,45	0,59	0,34	0,52	-0,35	0,52	0,12	-0,17
S Цит П	-0,08	-0,29	-0,37	-0,10	0,25	0,31	0,08	0,51	0,17	0,97	0,38	1,00	-0,19	0,22	0,02	0,22	-0,23	0,34	0,35	0,09	0,40
ЯЦО П	-0,55	-0,28	0,59	-0,31	0,02	-0,44	-0,78	-0,45	0,54	-0,02	0,74	-0,19	1,00	0,32	0,69	0,13	0,86	-0,70	0,44	-0,03	-0,35
S Кл Ц	-0,98	0,02	0,26	0,03	-0,25	-0,42	-0,62	-0,57	0,73	0,27	0,45	0,22	0,32	1,00	0,83	0,93	0,51	-0,62	0,42	0,08	-0,12
S Яд Ц	-0,88	-0,07	0,42	-0,01	-0,13	-0,55	-0,69	-0,62	0,80	0,11	0,59	0,02	0,69	0,83	1,00	0,62	0,84	-0,67	0,41	-0,03	-0,27
S Цит Ц	-0,90	-0,04	0,10	-0,04	-0,18	-0,27	-0,48	-0,41	0,53	0,24	0,34	0,22	0,13	0,93	0,62	1,00	0,26	-0,50	0,29	0,08	-0,07
ЯЦО Ц	-0,52	0,12	0,57	-0,01	-0,01	-0,64	-0,78	-0,67	0,79	-0,11	0,52	-0,23	0,86	0,51	0,84	0,26	1,00	-0,76	0,32	0,07	-0,38
1яд П	0,56	-0,11	-0,58	0,05	0,28	0,59	0,84	0,72	-0,70	0,20	-0,35	0,34	-0,70	-0,62	-0,67	-0,50	-0,76	1,00	-0,52	-0,01	0,23
1ядрш П	-0,24	-0,34	0,39	-0,48	0,05	-0,19	-0,58	-0,01	0,45	0,54	0,52	0,35	0,44	0,42	0,41	0,29	0,32	-0,52	1,00	0,13	0,48
1яд Ц	0,28	0,42	0,29	-0,41	-0,05	-0,36	-0,35	-0,03	-0,03	0,09	0,12	0,09	-0,03	0,08	-0,03	0,08	0,07	-0,01	0,13	1,00	0,19
1ядрш Ц	0,30	-0,22	-0,31	-0,43	0,54	0,15	0,24	0,65	-0,10	0,40	-0,17	0,40	-0,35	-0,12	-0,27	-0,07	-0,38	0,23	0,48	0,19	1,00

Таблица 9 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов у контрольных крыс в условиях острого иммобилизационного стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,43	-0,25	0,15	0,59	0,66	0,40	-0,59	0,15	0,53	0,25	0,57	-0,47	0,25	0,20	0,15	-0,12	-0,18	0,33	0,00	0,02
АлАТ	0,43	1,00	-0,50	0,52	0,17	-0,10	0,43	-0,42	0,50	0,50	-0,31	0,50	-0,48	0,62	-0,16	0,57	-0,64	-0,12	0,07	0,24	0,67
Общий белок	-0,25	-0,50	1,00	-0,54	-0,04	0,21	-0,84	0,36	-0,24	-0,13	-0,16	-0,09	-0,02	-0,68	-0,43	-0,58	0,36	0,21	0,15	-0,31	-0,01
Мочевина	0,15	0,52	-0,54	1,00	0,37	0,21	0,53	-0,44	0,19	-0,19	0,18	-0,07	0,04	0,07	0,24	0,03	0,10	-0,10	0,58	0,36	0,45
Каталаза	0,59	0,17	-0,04	0,37	1,00	0,42	0,35	-0,85	0,35	0,00	0,62	0,09	0,07	0,21	0,30	0,29	-0,13	-0,24	0,37	0,21	-0,05
СОД	0,66	-0,10	0,21	0,21	0,42	1,00	0,19	-0,30	0,13	0,34	0,02	0,41	-0,38	-0,16	-0,16	-0,24	-0,07	0,09	0,41	-0,05	0,00
ОАА	0,40	0,43	-0,84	0,53	0,35	0,19	1,00	-0,59	0,31	0,19	0,28	0,16	-0,03	0,65	0,29	0,54	-0,54	-0,39	-0,15	0,12	-0,19
МДА	-0,59	-0,42	0,36	-0,44	-0,85	-0,30	-0,59	1,00	-0,24	-0,20	-0,45	-0,23	0,15	-0,40	-0,29	-0,47	0,27	0,46	-0,35	-0,05	-0,08
ИМП	0,15	0,50	-0,24	0,19	0,35	0,13	0,31	-0,24	1,00	0,25	-0,05	0,27	-0,08	0,60	0,24	0,55	-0,44	0,43	-0,18	0,67	0,18
S Кл П	0,53	0,50	-0,13	-0,19	0,00	0,34	0,19	-0,20	0,25	1,00	-0,49	0,98	-0,92	0,50	-0,41	0,47	-0,70	0,27	-0,20	0,10	0,02
S Яд П	0,25	-0,31	-0,16	0,18	0,62	0,02	0,28	-0,45	-0,05	-0,49	1,00	-0,44	0,66	0,03	0,64	0,03	0,25	-0,43	0,14	0,07	-0,41
S Цит П	0,57	0,50	-0,09	-0,07	0,09	0,41	0,16	-0,23	0,27	0,98	-0,44	1,00	-0,93	0,43	-0,43	0,39	-0,64	0,32	-0,07	0,19	0,10
ЯЦО П	-0,47	-0,48	-0,02	0,04	0,07	-0,38	-0,03	0,15	-0,08	-0,92	0,66	-0,93	1,00	-0,21	0,62	-0,21	0,52	-0,24	-0,05	0,03	-0,28
S Кл Ц	0,25	0,62	-0,68	0,07	0,21	-0,16	0,65	-0,40	0,60	0,50	0,03	0,43	-0,21	1,00	0,29	0,96	-0,77	0,13	-0,50	0,50	-0,26
S Яд Ц	0,20	-0,16	-0,43	0,24	0,30	-0,16	0,29	-0,29	0,24	-0,41	0,64	-0,43	0,62	0,29	1,00	0,27	0,34	0,00	0,17	0,43	-0,08
S Цит Ц	0,15	0,57	-0,58	0,03	0,29	-0,24	0,54	-0,47	0,55	0,47	0,03	0,39	-0,21	0,96	0,27	1,00	-0,73	0,10	-0,44	0,48	-0,22
ЯЦО Ц	-0,12	-0,64	0,36	0,10	-0,13	-0,07	-0,54	0,27	-0,44	-0,70	0,25	-0,64	0,52	-0,77	0,34	-0,73	1,00	-0,02	0,64	-0,14	0,35
1яд П	-0,18	-0,12	0,21	-0,10	-0,24	0,09	-0,39	0,46	0,43	0,27	-0,43	0,32	-0,24	0,13	0,00	0,10	-0,02	1,00	-0,03	0,72	0,14
1ядрш П	0,33	0,07	0,15	0,58	0,37	0,41	-0,15	-0,35	-0,18	-0,20	0,14	-0,07	-0,05	-0,50	0,17	-0,44	0,64	-0,03	1,00	0,03	0,64
1яд Ц	0,00	0,24	-0,31	0,36	0,21	-0,05	0,12	-0,05	0,67	0,10	0,07	0,19	0,03	0,50	0,43	0,48	-0,14	0,72	0,03	1,00	0,12
1ядрш Ц	0,02	0,67	-0,01	0,45	-0,05	0,00	-0,19	-0,08	0,18	0,02	-0,41	0,10	-0,28	-0,26	-0,08	-0,22	0,35	0,14	0,64	0,12	1,00

Таблица 10 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях острого иммобилизационного стресса (rs).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,50	-0,13	0,55	0,07	0,60	0,50	0,45	-0,05	0,43	-0,03	0,52	-0,30	0,10	-0,21	0,13	-0,21	-0,55	0,42	-0,02	0,32
АлАТ	0,50	1,00	0,59	0,77	0,02	0,16	0,45	-0,17	-0,25	0,72	-0,04	0,66	-0,35	0,16	0,03	0,16	0,12	0,09	0,45	-0,70	0,52
Общий белок	-0,13	0,59	1,00	0,49	0,20	-0,60	-0,17	-0,08	0,19	0,26	-0,12	0,06	-0,07	-0,05	0,11	-0,09	0,33	0,44	0,35	-0,73	-0,07
Мочевина	0,55	0,77	0,49	1,00	-0,08	0,06	0,05	0,20	-0,18	0,55	0,12	0,38	0,04	0,21	0,18	0,14	0,21	0,10	0,54	-0,61	0,37
Каталаза	0,07	0,02	0,20	-0,08	1,00	-0,26	-0,16	-0,08	0,63	0,00	-0,20	0,08	-0,28	-0,30	-0,05	-0,23	-0,15	0,05	0,12	0,25	-0,62
СОД	0,60	0,16	-0,60	0,06	-0,26	1,00	0,40	-0,07	-0,23	0,35	0,04	0,55	-0,22	0,13	-0,28	0,20	-0,36	-0,72	0,31	0,40	0,60
ОАА	0,50	0,45	-0,17	0,05	-0,16	0,40	1,00	-0,10	-0,35	0,34	0,06	0,46	-0,31	0,06	-0,01	0,07	0,01	-0,23	-0,12	-0,10	0,42
МДА	0,45	-0,17	-0,08	0,20	-0,08	-0,07	-0,10	1,00	0,30	-0,18	-0,05	-0,19	0,03	0,08	-0,23	0,02	-0,30	-0,31	-0,05	0,04	-0,12
ИМП	-0,05	-0,25	0,19	-0,18	0,63	-0,23	-0,35	0,30	1,00	0,10	0,26	0,07	0,19	0,15	0,12	0,13	-0,16	-0,35	0,24	0,21	-0,60
S Кл П	0,43	0,72	0,26	0,55	0,00	0,35	0,34	-0,18	0,10	1,00	0,48	0,94	-0,12	0,71	0,38	0,71	-0,14	-0,13	0,32	-0,53	0,31
S Яд П	-0,03	-0,04	-0,12	0,12	-0,20	0,04	0,06	-0,05	0,26	0,48	1,00	0,28	0,73	0,75	0,89	0,64	0,33	-0,14	0,07	-0,14	-0,12
S Цит П	0,52	0,66	0,06	0,38	0,08	0,55	0,46	-0,19	0,07	0,94	0,28	1,00	-0,36	0,59	0,13	0,64	-0,37	-0,27	0,25	-0,32	0,37
ЯЦО П	-0,30	-0,35	-0,07	0,04	-0,28	-0,22	-0,31	0,03	0,19	-0,12	0,73	-0,36	1,00	0,21	0,71	0,05	0,66	-0,04	0,18	0,10	-0,19
S Кл Ц	0,10	0,16	-0,05	0,21	-0,30	0,13	0,06	0,08	0,15	0,71	0,75	0,59	0,21	1,00	0,61	0,98	-0,21	-0,02	-0,15	-0,44	0,04
S Яд Ц	-0,21	0,03	0,11	0,18	-0,05	-0,28	-0,01	-0,23	0,12	0,38	0,89	0,13	0,71	0,61	1,00	0,50	0,55	0,27	-0,03	-0,35	-0,28
S Цит Ц	0,13	0,16	-0,09	0,14	-0,23	0,20	0,07	0,02	0,13	0,71	0,64	0,64	0,05	0,98	0,50	1,00	-0,32	-0,04	-0,16	-0,41	0,03
ЯЦО Ц	-0,21	0,12	0,33	0,21	-0,15	-0,36	0,01	-0,30	-0,16	-0,14	0,33	-0,37	0,66	-0,21	0,55	-0,32	1,00	0,24	0,33	-0,18	-0,08
1яд П	-0,55	0,09	0,44	0,10	0,05	-0,72	-0,23	-0,31	-0,35	-0,13	-0,14	-0,27	-0,04	-0,02	0,27	-0,04	0,24	1,00	-0,47	-0,58	-0,24
1ядрш П	0,42	0,45	0,35	0,54	0,12	0,31	-0,12	-0,05	0,24	0,32	0,07	0,25	0,18	-0,15	-0,03	-0,16	0,33	-0,47	1,00	0,02	0,22
1яд Ц	-0,02	-0,70	-0,73	-0,61	0,25	0,40	-0,10	0,04	0,21	-0,53	-0,14	-0,32	0,10	-0,44	-0,35	-0,41	-0,18	-0,58	0,02	1,00	-0,19
1ядрш Ц	0,32	0,52	-0,07	0,37	-0,62	0,60	0,42	-0,12	-0,60	0,31	-0,12	0,37	-0,19	0,04	-0,28	0,03	-0,08	-0,24	0,22	-0,19	1,00

Таблица 11 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях острого иммобилизационного стресса (rs).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	-0,04	0,43	0,59	-0,57	0,63	0,11	0,26	0,11	-0,43	0,26	-0,43	0,26	-0,43	-0,09	-0,66	0,49	0,14	0,09	0,43	-0,26
АлАТ	-0,04	1,00	-0,72	-0,15	-0,23	0,09	0,08	-0,18	-0,33	-0,07	-0,40	0,02	-0,24	0,57	-0,21	0,64	-0,55	0,10	-0,24	-0,44	0,17
Общий белок	0,43	-0,72	1,00	0,46	-0,15	-0,07	-0,17	0,30	0,65	0,02	0,40	-0,02	0,29	-0,74	0,07	-0,62	0,57	-0,10	0,02	0,59	-0,52
Мочевина	0,59	-0,15	0,46	1,00	0,05	0,60	-0,08	-0,42	-0,10	-0,75	0,75	-0,72	0,81	-0,83	0,61	-0,90	0,92	0,13	0,14	0,07	-0,40
Каталаза	-0,57	-0,23	-0,15	0,05	1,00	-0,23	0,50	-0,47	-0,35	-0,60	0,29	-0,62	0,45	0,00	0,31	-0,05	0,05	-0,62	-0,24	-0,85	0,19
СОД	0,63	0,09	-0,07	0,60	-0,23	1,00	-0,29	-0,24	-0,38	-0,30	0,07	-0,26	0,13	-0,34	0,49	-0,49	0,54	0,36	0,16	0,12	-0,36
ОАА	0,11	0,08	-0,17	-0,08	0,50	-0,29	1,00	-0,03	0,12	-0,24	-0,12	-0,21	0,02	-0,10	-0,43	-0,05	-0,38	-0,52	-0,57	-0,55	0,12
МДА	0,26	-0,18	0,30	-0,42	-0,47	-0,24	-0,03	1,00	0,47	0,54	-0,57	0,47	-0,60	0,01	-0,54	0,16	-0,35	-0,24	-0,25	0,33	-0,48
ИМП	0,11	-0,33	0,65	-0,10	-0,35	-0,38	0,12	0,47	1,00	0,60	-0,31	0,64	-0,43	-0,33	-0,69	-0,07	-0,21	0,05	-0,43	0,68	-0,31
S Кл П	-0,43	-0,07	0,02	-0,75	-0,60	-0,30	-0,24	0,54	0,60	1,00	-0,67	0,98	-0,86	0,43	-0,62	0,55	-0,60	0,17	-0,05	0,57	0,12
S Яд П	0,26	-0,40	0,40	0,75	0,29	0,07	-0,12	-0,57	-0,31	-0,67	1,00	-0,71	0,95	-0,40	0,76	-0,57	0,81	0,05	0,57	-0,08	0,17
S Цит П	-0,43	0,02	-0,02	-0,72	-0,62	-0,26	-0,21	0,47	0,64	0,98	-0,71	1,00	-0,88	0,38	-0,69	0,52	-0,62	0,29	-0,14	0,61	0,10
ЯЦО П	0,26	-0,24	0,29	0,81	0,45	0,13	0,02	-0,60	-0,43	-0,86	0,95	-0,88	1,00	-0,45	0,76	-0,60	0,79	-0,07	0,38	-0,30	0,05
S Кл Ц	-0,43	0,57	-0,74	-0,83	0,00	-0,34	-0,10	0,01	-0,33	0,43	-0,40	0,38	-0,45	1,00	-0,14	0,93	-0,69	0,02	0,26	-0,30	0,67
S Яд Ц	-0,09	-0,21	0,07	0,61	0,31	0,49	-0,43	-0,54	-0,69	-0,62	0,76	-0,69	0,76	-0,14	1,00	0,36	0,79	0,02	0,62	-0,24	0,07
S Цит Ц	-0,66	0,64	-0,62	-0,90	-0,05	-0,49	-0,05	0,16	-0,07	0,55	-0,57	0,52	-0,60	0,93	0,36	1,00	-0,81	-0,10	-0,02	-0,23	0,45
ЯЦО Ц	0,49	-0,55	0,57	0,92	0,05	0,54	-0,38	-0,35	-0,21	-0,60	0,81	-0,62	0,79	-0,69	0,79	-0,81	1,00	0,14	0,40	0,18	-0,31
1яд П	0,14	0,10	-0,10	0,13	-0,62	0,36	-0,52	-0,24	0,05	0,17	0,05	0,29	-0,07	0,02	0,02	-0,10	0,14	1,00	0,43	0,60	0,26
1ядрш П	0,09	-0,24	0,02	0,14	-0,24	0,16	-0,57	-0,25	-0,43	-0,05	0,57	-0,14	0,38	0,26	0,62	-0,02	0,40	0,43	1,00	0,18	0,55
1яд Ц	0,43	-0,44	0,59	0,07	-0,85	0,12	-0,55	0,33	0,68	0,57	-0,08	0,61	-0,30	-0,30	-0,24	-0,23	0,18	0,60	0,18	1,00	-0,22
1ядрш Ц	-0,26	0,17	-0,52	-0,40	0,19	-0,36	0,12	-0,48	-0,31	0,12	0,17	0,10	0,05	0,67	0,07	0,45	-0,31	0,26	0,55	-0,22	1,00

Таблица 12 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях острого иммобилизационного стресса (rs).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,60	-0,33	0,48	0,26	0,27	-0,10	0,31	-0,40	-0,48	0,71	-0,38	0,52	0,80	0,62	0,79	0,02	0,83	-0,19	0,57	0,40
АлАТ	0,60	1,00	-0,29	0,10	0,65	0,12	0,14	0,23	-0,25	-0,50	0,65	-0,47	0,63	0,18	0,13	0,17	-0,53	0,50	-0,27	0,60	0,38
Общий белок	-0,33	-0,29	1,00	0,07	-0,14	0,11	-0,43	-0,63	-0,29	0,85	-0,51	0,78	-0,83	0,15	0,30	0,00	0,17	-0,48	0,00	-0,70	-0,38
Мочевина	0,48	0,10	0,07	1,00	-0,47	0,20	-0,79	0,13	0,02	-0,20	0,14	-0,30	0,13	0,53	0,47	0,57	0,38	0,68	-0,80	0,57	-0,07
Каталаза	0,26	0,65	-0,14	-0,47	1,00	-0,07	0,66	0,62	0,10	-0,24	0,37	0,02	0,17	0,24	0,14	0,26	-0,10	0,31	0,43	0,21	0,55
СОД	0,27	0,12	0,11	0,20	-0,07	1,00	-0,22	0,27	-0,21	0,02	0,05	-0,12	0,20	0,41	0,17	0,50	0,33	0,10	0,13	0,02	0,23
ОАА	-0,10	0,14	-0,43	-0,79	0,66	-0,22	1,00	0,28	0,09	-0,17	-0,08	0,05	0,06	-0,32	-0,44	-0,31	-0,19	-0,23	0,72	-0,07	0,33
МДА	0,31	0,23	-0,63	0,13	0,62	0,27	0,28	1,00	0,63	-0,32	0,21	-0,20	0,35	0,26	0,03	0,40	0,47	0,47	0,07	0,57	0,62
ИМП	-0,40	-0,25	-0,29	0,02	0,10	-0,21	0,09	0,63	1,00	0,02	-0,28	0,05	-0,07	-0,34	-0,42	-0,25	0,33	-0,05	-0,20	0,27	0,18
S Кл П	-0,48	-0,50	0,85	-0,20	-0,24	0,02	-0,17	-0,32	0,02	1,00	-0,48	0,95	-0,77	0,10	0,17	-0,05	0,13	-0,67	0,25	-0,72	0,02
S Яд П	0,71	0,65	-0,51	0,14	0,37	0,05	-0,08	0,21	-0,28	-0,48	1,00	-0,49	0,83	0,40	0,47	0,41	-0,37	0,54	-0,05	0,45	0,46
S Цит П	-0,38	-0,47	0,78	-0,30	0,02	-0,12	0,05	-0,20	0,05	0,95	-0,49	1,00	-0,82	0,15	0,20	0,00	0,22	-0,58	0,38	-0,67	0,10
ЯЦО П	0,52	0,63	-0,83	0,13	0,17	0,20	0,06	0,35	-0,07	-0,77	0,83	-0,82	1,00	0,06	0,00	0,15	-0,38	0,52	-0,13	0,65	0,40
S Кл Ц	0,80	0,18	0,15	0,53	0,24	0,41	-0,32	0,26	-0,34	0,10	0,40	0,15	0,06	1,00	0,93	0,97	0,44	0,59	0,00	0,22	0,42
S Яд Ц	0,62	0,13	0,30	0,47	0,14	0,17	-0,44	0,03	-0,42	0,17	0,47	0,20	0,00	0,93	1,00	0,87	0,32	0,52	-0,05	0,07	0,23
S Цит Ц	0,79	0,17	0,00	0,57	0,26	0,50	-0,31	0,40	-0,25	-0,05	0,41	0,00	0,15	0,97	0,87	1,00	0,55	0,68	-0,02	0,30	0,38
ЯЦО Ц	0,02	-0,53	0,17	0,38	-0,10	0,33	-0,19	0,47	0,33	0,13	-0,37	0,22	-0,38	0,44	0,32	0,55	1,00	0,30	0,02	0,05	-0,02
1яд П	0,83	0,50	-0,48	0,68	0,31	0,10	-0,23	0,47	-0,05	-0,67	0,54	-0,58	0,52	0,59	0,52	0,68	0,30	1,00	-0,43	0,82	0,22
1ядрш П	-0,19	-0,27	0,00	-0,80	0,43	0,13	0,72	0,07	-0,20	0,25	-0,05	0,38	-0,13	0,00	-0,05	-0,02	0,02	-0,43	1,00	-0,53	0,30
1яд Ц	0,57	0,60	-0,70	0,57	0,21	0,02	-0,07	0,57	0,27	-0,72	0,45	-0,67	0,65	0,22	0,07	0,30	0,05	0,82	-0,53	1,00	0,40
1ядрш Ц	0,40	0,38	-0,38	-0,07	0,55	0,23	0,33	0,62	0,18	0,02	0,46	0,10	0,40	0,42	0,23	0,38	-0,02	0,22	0,30	0,40	1,00

Таблица 13 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов у контрольных крыс в условиях многократного иммобилизационного стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	-0,65	-0,35	0,20	0,19	0,54	0,10	0,56	0,08	-0,31	-0,36	-0,40	0,19	-0,26	-0,05	-0,31	0,05	-0,04	0,14	-0,36	0,54
АлАТ	-0,65	1,00	0,50	-0,15	-0,20	-0,31	-0,15	-0,07	0,03	0,20	-0,09	0,43	-0,37	0,71	0,60	0,60	0,14	0,60	-0,80	0,60	-0,70
Общий белок	-0,35	0,50	1,00	0,22	-0,29	-0,35	-0,41	-0,37	-0,01	-0,24	-0,19	-0,29	0,19	-0,17	0,07	-0,19	0,50	-0,14	-0,46	-0,14	-0,50
Мочевина	0,20	-0,15	0,22	1,00	-0,01	0,39	0,01	0,32	-0,17	0,19	-0,07	0,05	-0,07	0,10	0,05	0,14	-0,24	0,14	0,11	0,00	0,39
Каталаза	0,19	-0,20	-0,29	-0,01	1,00	0,93	0,64	0,87	-0,85	-0,79	-0,43	-0,83	0,50	-0,88	-0,83	-0,81	0,19	-0,04	-0,36	0,11	-0,71
СОД	0,54	-0,31	-0,35	0,39	0,93	1,00	0,71	0,88	-0,75	-1,00	-0,49	-1,00	0,54	-0,83	-0,49	-0,83	0,49	0,10	-0,10	0,00	-0,30
ОАА	0,10	-0,15	-0,41	0,01	0,64	0,71	1,00	0,84	-0,45	-0,24	0,14	-0,31	0,48	-0,24	0,05	-0,19	0,00	0,75	0,46	-0,04	0,36
МДА	0,56	-0,07	-0,37	0,32	0,87	0,88	0,84	1,00	-0,65	-0,39	-0,50	-0,50	0,18	-0,36	-0,32	-0,36	-0,07	0,60	-0,20	0,14	0,09
ИМП	0,08	0,03	-0,01	-0,17	-0,85	-0,75	-0,45	-0,65	1,00	0,64	0,21	0,69	-0,62	0,86	0,76	0,76	-0,26	-0,04	0,11	-0,43	0,71
S Кл П	-0,31	0,20	-0,24	0,19	-0,79	-1,00	-0,24	-0,39	0,64	1,00	0,71	0,98	-0,43	0,81	0,55	0,88	-0,48	0,14	0,57	0,21	0,61
S Яд П	-0,36	-0,09	-0,19	-0,07	-0,43	-0,49	0,14	-0,50	0,21	0,71	1,00	0,67	0,29	0,31	0,45	0,45	0,02	0,07	0,96	0,14	0,43
S Цит П	-0,40	0,43	-0,29	0,05	-0,83	-1,00	-0,31	-0,50	0,69	0,98	0,67	1,00	-0,50	0,86	0,57	0,90	-0,45	0,18	0,46	0,32	0,50
ЯЦО П	0,19	-0,37	0,19	-0,07	0,50	0,54	0,48	0,18	-0,62	-0,43	0,29	-0,50	1,00	-0,74	-0,14	-0,71	0,74	-0,14	0,57	-0,04	-0,11
S Кл Ц	-0,26	0,71	-0,17	0,10	-0,88	-0,83	-0,24	-0,36	0,86	0,81	0,31	0,86	-0,74	1,00	0,71	0,98	-0,52	0,43	0,07	0,07	0,61
S Яд Ц	-0,05	0,60	0,07	0,05	-0,83	-0,49	0,05	-0,32	0,76	0,55	0,45	0,57	-0,14	0,71	1,00	0,62	0,12	0,39	0,46	-0,21	0,71
S Цит Ц	-0,31	0,60	-0,19	0,14	-0,81	-0,83	-0,19	-0,36	0,76	0,88	0,45	0,90	-0,71	0,98	0,62	1,00	-0,62	0,46	0,14	0,18	0,57
ЯЦО Ц	0,05	0,14	0,50	-0,24	0,19	0,49	0,00	-0,07	-0,26	-0,48	0,02	-0,45	0,74	-0,52	0,12	-0,62	1,00	-0,32	0,07	-0,04	-0,43
1яд П	-0,04	0,60	-0,14	0,14	-0,04	0,10	0,75	0,60	-0,04	0,14	0,07	0,18	-0,14	0,43	0,39	0,46	-0,32	1,00	0,00	0,36	0,11
1ядрш П	0,14	-0,80	-0,46	0,11	-0,36	-0,10	0,46	-0,20	0,11	0,57	0,96	0,46	0,57	0,07	0,46	0,14	0,07	0,00	1,00	-0,07	0,57
1яд Ц	-0,36	0,60	-0,14	0,00	0,11	0,00	-0,04	0,14	-0,43	0,21	0,14	0,32	-0,04	0,07	-0,21	0,18	-0,04	0,36	-0,07	1,00	-0,54
1ядрш Ц	0,54	-0,70	-0,50	0,39	-0,71	-0,30	0,36	0,09	0,71	0,61	0,43	0,50	-0,11	0,61	0,71	0,57	-0,43	0,11	0,57	-0,54	1,00

Таблица 14 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 100 мкг/кг в условиях многократного иммобилизационного стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,88	0,27	0,30	-0,67	-0,26	0,01	-0,59	0,16	-0,21	0,57	-0,21	0,86	-0,57	0,86	-0,61	0,68	0,04	0,14	0,36	-0,14
АлАТ	0,88	1,00	-0,19	0,02	-0,35	-0,05	0,48	-0,34	0,25	0,21	0,68	0,21	0,46	-0,11	0,68	-0,07	0,21	-0,14	0,54	-0,21	0,43
Общий белок	0,27	-0,19	1,00	0,43	-0,53	-0,08	-0,53	-0,52	0,26	-0,48	0,00	-0,43	0,67	-0,81	0,52	-0,71	0,67	-0,12	-0,52	0,31	-0,31
Мочевина	0,30	0,02	0,43	1,00	-0,06	-0,03	0,01	-0,40	-0,34	0,04	0,10	-0,04	0,23	-0,42	0,22	-0,56	0,71	0,37	-0,16	0,53	-0,26
Каталаза	-0,67	-0,35	-0,53	-0,06	1,00	0,43	0,25	0,52	-0,34	-0,14	-0,45	-0,10	-0,40	0,26	-0,52	0,36	-0,40	0,38	-0,12	-0,02	0,02
СОД	-0,26	-0,05	-0,08	-0,03	0,43	1,00	0,14	0,38	0,20	0,12	0,31	0,29	-0,07	0,02	0,21	0,36	-0,21	-0,36	0,07	-0,43	0,57
ОАА	0,01	0,48	-0,53	0,01	0,25	0,14	1,00	0,53	0,08	0,69	-0,10	0,62	-0,57	0,64	-0,14	0,50	-0,45	0,05	0,64	-0,40	0,74
МДА	-0,59	-0,34	-0,52	-0,40	0,52	0,38	0,53	1,00	0,44	0,40	-0,50	0,48	-0,83	0,57	-0,62	0,71	-0,81	-0,33	0,19	-0,71	0,67
ИМП	0,16	0,25	0,26	-0,34	-0,34	0,20	0,08	0,44	1,00	0,50	0,31	0,60	-0,29	0,40	0,21	0,60	-0,50	-0,52	0,50	-0,74	0,93
S Кл П	-0,21	0,21	-0,48	0,04	-0,14	0,12	0,69	0,40	0,50	1,00	0,31	0,98	-0,62	0,55	-0,05	0,50	-0,21	-0,21	0,60	-0,14	0,71
S Яд П	0,57	0,68	0,00	0,10	-0,45	0,31	-0,10	-0,50	0,31	0,31	1,00	0,29	0,38	0,14	0,74	0,10	0,24	0,17	0,57	0,19	0,26
S Цит П	-0,21	0,21	-0,43	-0,04	-0,10	0,29	0,62	0,48	0,60	0,98	0,29	1,00	-0,67	0,50	-0,10	0,55	-0,26	-0,36	0,50	-0,24	0,76
ЯЦО П	0,86	0,46	0,67	0,23	-0,40	-0,07	-0,57	-0,83	-0,29	-0,62	0,38	-0,67	1,00	-0,60	0,79	-0,69	0,64	0,24	-0,17	0,43	-0,50
S Кл Ц	-0,57	-0,11	-0,81	-0,42	0,26	0,02	0,64	0,57	0,40	0,55	0,14	0,50	-0,60	1,00	-0,26	0,90	-0,81	0,29	0,81	-0,36	0,62
S Яд Ц	0,86	0,68	0,52	0,22	-0,52	0,21	-0,14	-0,62	0,21	-0,05	0,74	-0,10	0,79	-0,26	1,00	-0,36	0,50	0,10	0,31	0,26	0,07
S Цит Ц	-0,61	-0,07	-0,71	-0,56	0,36	0,36	0,50	0,71	0,60	0,50	0,10	0,55	-0,69	0,90	-0,36	1,00	-0,90	0,00	0,62	-0,55	0,71
ЯЦО Ц	0,68	0,21	0,67	0,71	-0,40	-0,21	-0,45	-0,81	-0,50	-0,21	0,24	-0,26	0,64	-0,81	0,50	-0,90	1,00	0,05	-0,43	0,69	-0,57
1яд П	0,04	-0,14	-0,12	0,37	0,38	-0,36	0,05	-0,33	-0,52	-0,21	0,17	-0,36	0,24	0,29	0,10	0,00	0,05	1,00	0,33	0,50	-0,33
1ядрш П	0,14	0,54	-0,52	-0,16	-0,12	0,07	0,64	0,19	0,50	0,60	0,57	0,50	-0,17	0,81	0,31	0,62	-0,43	0,33	1,00	-0,21	0,67
1яд Ц	0,36	-0,21	0,31	0,53	-0,02	-0,43	-0,40	-0,71	-0,74	-0,14	0,19	-0,24	0,43	-0,36	0,26	-0,55	0,69	0,50	-0,21	1,00	-0,67
1ядрш Ц	-0,14	0,43	-0,31	-0,26	0,02	0,57	0,74	0,67	0,93	0,71	0,26	0,76	-0,50	0,62	0,07	0,71	-0,57	-0,33	0,67	-0,67	1,00

Таблица 15 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 300 мкг/кг в условиях многократного иммобилизационного стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	S Кл П	S Яд П	S Цит П	ЯЦО П	S Кл Ц	S Яд Ц	S Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	0,63	0,10	-0,33	0,30	0,57	0,50	0,67	0,03	0,07	-0,29	0,29	-0,39	-0,43	-0,50	-0,46	0,14	-0,36	0,46	-0,18	0,68
АлАТ	0,63	1,00	0,26	-0,39	-0,22	0,18	-0,15	0,03	0,65	0,32	-0,54	0,43	-0,39	-0,11	-0,18	-0,21	-0,11	0,07	-0,14	-0,21	0,46
Общий белок	0,10	0,26	1,00	0,50	0,25	-0,61	-0,42	0,08	0,24	-0,29	-0,69	-0,33	0,02	-0,60	-0,64	-0,76	0,14	0,55	0,05	0,67	-0,05
Мочевина	-0,33	-0,39	0,50	1,00	0,50	-0,50	0,16	0,40	-0,48	-0,21	-0,60	-0,33	0,05	-0,31	-0,62	-0,43	-0,33	0,76	-0,02	0,79	-0,19
Каталаза	0,30	-0,22	0,25	0,50	1,00	-0,23	0,36	0,72	-0,38	-0,55	-0,21	-0,43	0,02	-0,88	-0,43	-0,81	0,45	0,38	-0,10	0,07	-0,05
СОД	0,57	0,18	-0,61	-0,50	-0,23	1,00	0,34	0,14	0,02	0,74	-0,07	0,86	-0,79	0,48	-0,17	0,40	-0,29	-0,69	0,40	-0,36	0,31
ОАА	0,50	-0,15	-0,42	0,16	0,36	0,34	1,00	0,76	-0,63	-0,31	-0,10	-0,21	0,17	-0,60	-0,10	-0,43	0,14	0,36	0,24	-0,31	0,43
МДА	0,67	0,03	0,08	0,40	0,72	0,14	0,76	1,00	-0,63	-0,33	-0,29	-0,24	0,02	-0,69	-0,26	-0,60	0,19	0,45	0,05	-0,14	0,26
ИМП	0,03	0,65	0,24	-0,48	-0,38	0,02	-0,63	-0,63	1,00	0,79	-0,05	0,81	-0,52	0,64	0,52	0,50	0,10	-0,62	-0,12	-0,64	0,14
S Кл П	0,07	0,32	-0,29	-0,21	-0,55	0,74	-0,31	-0,33	0,79	1,00	-0,31	0,98	-0,76	0,81	0,14	0,62	-0,45	-0,40	0,10	-0,33	0,17
S Яд П	-0,29	-0,54	-0,69	-0,60	-0,21	-0,07	-0,10	-0,29	-0,05	-0,31	1,00	-0,26	0,52	0,14	0,50	0,45	0,10	-0,38	0,19	-0,40	-0,02
S Цит П	0,29	0,43	-0,33	-0,33	-0,43	0,86	-0,21	-0,24	0,81	0,98	-0,26	1,00	-0,81	0,74	0,10	0,57	-0,38	-0,52	0,17	-0,40	0,24
ЯЦО П	-0,39	-0,39	0,02	0,05	0,02	-0,79	0,17	0,02	-0,52	-0,76	0,52	-0,81	1,00	-0,38	0,33	-0,14	0,24	0,29	0,10	0,05	0,12
S Кл Ц	-0,43	-0,11	-0,60	-0,31	-0,88	0,48	-0,60	-0,69	0,64	0,81	0,14	0,74	-0,38	1,00	0,38	0,93	-0,60	-0,45	0,10	-0,29	0,07
S Яд Ц	-0,50	-0,18	-0,64	-0,62	-0,43	-0,17	-0,10	-0,26	0,52	0,14	0,50	0,10	0,33	0,38	1,00	0,50	0,24	-0,14	-0,29	-0,76	0,00
S Цит Ц	-0,46	-0,21	-0,76	-0,43	-0,81	0,40	-0,43	-0,60	0,50	0,62	0,45	0,57	-0,14	0,93	0,50	1,00	-0,60	-0,45	0,21	-0,43	0,14
ЯЦО Ц	0,14	-0,11	0,14	-0,33	0,45	-0,29	0,14	0,19	0,10	-0,45	0,10	-0,38	0,24	-0,60	0,24	-0,60	1,00	-0,05	-0,40	-0,21	-0,26
1яд П	-0,36	0,07	0,55	0,76	0,38	-0,69	0,36	0,45	-0,62	-0,40	-0,38	-0,52	0,29	-0,45	-0,14	-0,45	-0,05	1,00	-0,40	0,36	-0,33
1ядрш П	0,46	-0,14	0,05	-0,02	-0,10	0,40	0,24	0,05	-0,12	0,10	0,19	0,17	0,10	0,10	-0,29	0,21	-0,40	-0,40	1,00	0,00	0,76
1яд Ц	-0,18	-0,21	0,67	0,79	0,07	-0,36	-0,31	-0,14	-0,64	-0,33	-0,40	-0,40	0,05	-0,29	-0,76	-0,43	-0,21	0,36	0,00	1,00	-0,26
1ядрш Ц	0,68	0,46	-0,05	-0,19	-0,05	0,31	0,43	0,26	0,14	0,17	-0,02	0,24	0,12	0,07	0,00	0,14	-0,26	-0,33	0,76	-0,26	1,00

Таблица 16 – Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов крыс на фоне введения селанка в дозе 1000 мкг/кг в условиях многократного иммобилизационного стресса (r_s).

Показатель	АсАТ	АлАТ	Общий белок	Мочевина	Каталаза	СОД	ОАА	МДА	ИМП	Пл Кл П	Пл Яд П	Пл Цит П	ЯЦО П	Пл Кл Ц	Пл Яд Ц	Пл Цит Ц	ЯЦО Ц	1яд П	1ядрш П	1яд Ц	1ядрш Ц
АсАТ	1,00	-0,62	-0,90	-0,38	-0,12	0,45	-0,07	-0,39	0,28	0,71	0,31	0,83	-0,83	0,94	0,26	0,89	-0,66	-0,31	-0,03	-0,43	-0,20
АлАТ	-0,62	1,00	0,38	0,55	-0,06	-0,66	0,17	0,02	-0,14	-0,36	0,07	-0,57	0,57	-0,75	-0,32	-0,71	0,39	0,46	0,04	-0,11	-0,32
Общий белок	-0,90	0,38	1,00	0,22	-0,13	-0,44	-0,18	0,07	-0,16	-0,90	-0,52	-0,95	0,88	-0,90	-0,57	-0,86	0,40	0,60	-0,24	0,62	-0,33
Мочевина	-0,38	0,55	0,22	1,00	0,02	0,04	0,48	0,52	-0,45	-0,36	0,05	-0,64	0,76	-0,62	-0,26	-0,71	0,21	0,31	-0,48	0,48	-0,17
Каталаза	-0,12	-0,06	-0,13	0,02	1,00	0,06	0,71	0,66	-0,55	-0,52	-0,33	-0,57	0,60	-0,64	0,00	-0,60	0,55	0,33	0,05	0,48	0,17
СОД	0,45	-0,66	-0,44	0,04	0,06	1,00	0,32	0,12	0,34	0,36	-0,21	0,29	-0,39	0,54	-0,18	0,57	-0,93	-0,57	0,00	-0,39	0,57
ОАА	-0,07	0,17	-0,18	0,48	0,71	0,32	1,00	0,66	-0,37	-0,17	0,00	-0,45	0,48	-0,55	0,02	-0,60	0,31	0,29	0,05	0,00	0,19
МДА	-0,39	0,02	0,07	0,52	0,66	0,12	0,66	1,00	-0,68	-0,14	0,00	-0,43	0,46	-0,36	0,11	-0,32	-0,07	0,21	-0,64	0,68	0,14
ИМП	0,28	-0,14	-0,16	-0,45	-0,55	0,34	-0,37	-0,68	1,00	0,71	0,19	0,81	-0,90	0,81	0,29	0,86	-0,55	-0,64	0,48	-0,83	0,50
Пл Кл П	0,71	-0,36	-0,90	-0,36	-0,52	0,36	-0,17	-0,14	0,71	1,00	0,79	0,90	-0,74	0,76	0,79	0,64	-0,17	-0,26	0,10	-0,55	0,10
Пл Яд П	0,31	0,07	-0,52	0,05	-0,33	-0,21	0,00	0,00	0,19	0,79	1,00	0,55	-0,24	0,29	0,76	0,10	0,31	0,26	-0,21	-0,17	-0,40
Пл Цит П	0,83	-0,57	-0,95	-0,64	-0,57	0,29	-0,45	-0,43	0,81	0,90	0,55	1,00	-0,93	0,90	0,69	0,83	-0,26	-0,50	0,33	-0,64	0,24
ЯЦО П	-0,83	0,57	0,88	0,76	0,60	-0,39	0,48	0,46	-0,90	-0,74	-0,24	-0,93	1,00	-0,90	-0,45	-0,90	0,43	0,62	-0,52	0,79	-0,38
Пл Кл Ц	0,94	-0,75	-0,90	-0,62	-0,64	0,54	-0,55	-0,36	0,81	0,76	0,29	0,90	-0,90	1,00	0,45	0,95	-0,62	-0,71	0,17	-0,50	0,38
Пл Яд Ц	0,26	-0,32	-0,57	-0,26	0,00	-0,18	0,02	0,11	0,29	0,79	0,76	0,69	-0,45	0,45	1,00	0,26	0,31	-0,05	0,17	-0,29	0,07
Пл Цит Ц	0,89	-0,71	-0,86	-0,71	-0,60	0,57	-0,60	-0,32	0,86	0,64	0,10	0,83	-0,90	0,95	0,26	1,00	-0,69	-0,74	0,24	-0,52	0,45
ЯЦО Ц	-0,66	0,39	0,40	0,21	0,55	-0,93	0,31	-0,07	-0,55	-0,17	0,31	-0,26	0,43	-0,62	0,31	-0,69	1,00	0,67	0,17	0,17	-0,43
1яд П	-0,31	0,46	0,60	0,31	0,33	-0,57	0,29	0,21	-0,64	-0,26	0,26	-0,50	0,62	-0,71	-0,05	-0,74	0,67	1,00	-0,33	0,33	-0,81
1ядрш П	-0,03	0,04	-0,24	-0,48	0,05	0,00	0,05	-0,64	0,48	0,10	-0,21	0,33	-0,52	0,17	0,17	0,24	0,17	-0,33	1,00	-0,76	0,48
1яд Ц	-0,43	-0,11	0,62	0,48	0,48	-0,39	0,00	0,68	-0,83	-0,55	-0,17	-0,64	0,79	-0,50	-0,29	-0,52	0,17	0,33	-0,76	1,00	-0,31
1ядрш Ц	-0,20	-0,32	-0,33	-0,17	0,17	0,57	0,19	0,14	0,50	0,10	-0,40	0,24	-0,38	0,38	0,07	0,45	-0,43	-0,81	0,48	-0,31	1,00