

УДК 616.85-056.4

<https://doi.org/10.17816/MAJ19079>

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ СОСТАВ КРОВИ КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И.Г. Шалагинова¹, В.В. Шеремет¹, Д.А.-А. Хлебаева², А.И. Вайдо², Н.А. Дюжикова²¹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград;² ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шалагинова И.Г., Шеремет В.В., Хлебаева Д.А.-А., и др. Влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на лейкоцитарный состав крови крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 67–74. <https://doi.org/10.17816/MAJ19079>

Поступила: 11.10.2019

Одобрена: 06.11.2019

Принята: 27.11.2019

Актуальность. Постстрессорные состояния у животных и человека сопровождаются развитием нейро- и периферического воспаления. Механизмы подобных иммунных дисфункций, их вклад в патогенез заболеваний, связанных со стрессом, а также зависимость интенсивности постстрессорного воспаления от генетически детерминированных особенностей нервной системы не выяснены.

Цель — оценить динамику развития постстрессорного воспаления по изменению лейкоцитарного состава крови в зависимости от генетически детерминированного уровня возбудимости нервной системы крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах крыс двух линий, селектированных по порогу возбудимости нервной системы — линия ВП (высокий порог возбудимости) и НП (низкий порог возбудимости). В качестве модели хронического стресса использовали протокол длительного эмоционально-болевого воздействия по Гехту. Для отслеживания динамики изменений лейкоцитарной формулы были выбраны три временные точки: 24 ч, 7 дней и 24 дня после окончания действия стрессора. Морфологический анализ крови выполняли с целью определения лейкограммы, для чего подсчитывали лейкоциты в мазке крови, окрашенной по Романовскому — Гимзе.

Результаты. Длительное стрессорное воздействие приводит к увеличению индекса сдвига лейкоцитов только в экспериментальной группе высоковозбудимых крыс линии НП по сравнению с контрольными животными той же линии. Значимость различий подтверждается на 7-й день после окончания действия стрессора. Межлинейных различий в показателях соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у интактных животных линий НП и ВП не обнаружено.

Заключение. У крыс с генетически детерминированным высоким уровнем возбудимости нервной системы (линия НП) постстрессорное воспаление проявляется через 7 дней после окончания действия стрессора. У животных с низким уровнем возбудимости нервной системы (линия ВП) признаки постстрессорного воспаления на всем протяжении наблюдений отсутствовали. В статье обсуждены возможные механизмы обнаруженных иммунных дисфункций у животных в связи с высокой возбудимостью центральной нервной системы.

Ключевые слова: стресс; воспаление; соотношение нейтрофилов и лейкоцитов; возбудимость нервной системы.

EFFECT OF LONG-TERM EMOTIONAL-PAINFUL STRESS ON THE LEUKOCYTE COMPOSITION OF BLOOD IN RATS WITH DIFFERENT LEVELS OF EXCITABILITY OF THE NERVOUS SYSTEM

I.G. Shalaginova¹, V.V. Sheremet¹, D.A.-A. Khlebaeva², A.I. Vajdo², N.A. Dyuzhikova²¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;² Pavlov Institute of Physiology of the RAS, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shalaginova IG, Sheremet VV, Khlebaeva DA-A, et al. Effect of long-term emotional-painful stress on the leukocyte composition of blood in rats with different levels of excitability of the nervous system. *Medical Academic Journal*. 2019;19(4):67-74. <https://doi.org/10.17816/MAJ19079>

Received: October 11, 2019

Revised: November 6, 2019

Accepted: November 27, 2019

Post-stress states in animals and humans are accompanied by the development of neuro- and peripheral inflammation. The mechanisms of such immune dysfunctions, their contribution to the pathogenesis of stress-related diseases, as well as the dependence of the intensity of poststress inflammation on genetically determined features of the nervous system, have not been clarified.

Aim: to assess the dynamics of the development of poststress inflammation depending on the genetically determined level of excitability of the nervous system in rats.

Список сокращений

ВП — высокий порог; НП — низкий порог; ДЭБС — длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие; ИСЛ — индекс сдвига лейкоцитов.

Materials and methods. The study was carried out on male rats of two lines, selected by the threshold of excitability of the nervous system—the line HT (high threshold of excitability) and LT (low threshold of excitability). As a model of chronic stress, the Protocol of long-term emotional and pain exposure according to Hecht was used. To investigate the dynamics of changes in the leukocyte formula, three time points were selected: 24 hours, 7 days and 24 days after the stressor. Morphological analysis of blood was carried out to determine the leukogram, for which the leukocytes were counted in a blood smear stained by Romanovsky-Gimza.

Results. Chronic stress leads to an increase in the leukocyte shift index only in the experimental group of highly excitable rats of the LT line compared with control animals of the same line. The significance of the differences is confirmed on day 7 after the end of the stressor. No interline differences in neutrophil/lymphocyte ratios were found in intact animals of LT and HT lines.

Conclusion. In rats with a genetically determined high level of excitability of the nervous system, post-stressor systemic inflammation appears 7 days after the end of the stressor. Animals with a low level of excitability of the nervous system had no signs of post-stress inflammation throughout the observations. The article discusses the possible mechanisms of detected immune dysfunctions in animals due to high excitability of the central nervous system.

Keywords: stress; inflammation; neutrophils to lymphocytes ratio; excitability of the nervous system.

Введение

Многие неврологические и психические расстройства, такие как болезнь Паркинсона, депрессия, шизофрения, посттравматическое стрессовое расстройство, сопровождаются признаками нейровоспаления, которое опосредовано цитокинами, хемокинами, активными формами кислорода и вторичными мессенджерами [1]. Основным источником этих провоспалительных медиаторов в мозге — активированная микроглия [2]. Клетки микроглии происходят от макрофагов, мигрируют в мозг во время пренатального развития и обеспечивают адаптивный иммунный ответ в нервной ткани [3]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов и активация микроглии обнаружены как у пациентов, страдающих психическими расстройствами, так и у животных (крысы, мыши), у которых моделируются симптомы данных патологий [4].

Известно, что постстрессорные патологические состояния у животных и человека также сопровождаются системным «стерильным воспалением», при котором отсутствует и возбудитель, и открытое повреждение тканей [5]. На наличие постстрессорного системного воспаления указывает то, что в крови у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством по сравнению с контролем и с лицами, перенесшими травму без симптомов заболевания, значимо повышены уровни таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1b, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли [1]. На животных моделях посттравматических патологий выявлены схожие признаки развития системного воспаления [6]. Одним из известных показателей синдрома системного воспалительного ответа является также изменение количества и состава лейкоцитов крови [5, 6].

Механизмы подобных постстрессорных иммунных дисфункций, их вклад в патогенез заболеваний, обусловленных стрессом, а также

связь интенсивности воспаления с генетически детерминированными особенностями нервной системы на текущий момент не выяснены.

Ранее показано, что селектированные в лаборатории генетики ВНД Института физиологии им. И.П. Павлова РАН линии крыс с контрастной возбудимостью нервной системы отличаются поведенческими реакциями на стресс, а также характеризуются молекулярно-генетическими и цитологическими особенностями нервной ткани в норме и в постстрессорных состояниях. У животных линии ВП (высокий порог, низкая возбудимость) длительное действие стрессора вызывает углубление депрессивно-подобного состояния, рост возбудимости, агрессивности, нарушение пластических процессов, у крыс линии НП (низкий порог, высокая возбудимость) — появление и сохранение стереотипии, компульсивных движений [7]. Генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы также определяет специфику aberrantных эпигенетических изменений, имеющих разную направленность и динамику в структурах мозга, связанных с эмоциональной регуляцией. В силу этого низкий и высокий уровни возбудимости нервной системы можно рассматривать как факторы риска развития постстрессорных патологических состояний [8]. Изучение влияния генетически детерминированного уровня возбудимости нервной системы на особенности развития иммунных дисфункций в ответ на действие стрессоров позволит приблизиться к пониманию природы индивидуальных различий в патогенезе постстрессорных состояний.

Цель данной работы — оценить динамику развития постстрессорного воспаления по изменению лейкоцитарного состава крови в зависимости от генетически детерминированного уровня возбудимости нервной системы крыс.

Материал и методы

Исследование проводили на самцах крыс двух линий в возрасте 5–6 мес., селектированных по величине порога возбудимости нервной системы: линии ВП и НП из Биокolleкции ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН (ИФ РАН) (№ ГЗ 0134-2016-0002). Крыс содержали в стандартных условиях вивария лаборатории генетики высшей нервной деятельности ИФ РАН со свободным доступом к воде и пище. При проведении экспериментов соблюдали требования, сформулированные в директивах Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований. Протоколы опытов были утверждены комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Работа выполнена на 82 животных (40 — линии ВП, 42 — линии НП). Было сформировано по три опытные группы каждой линии крыс (по 6–12 животных в каждой группе), которые подвергались длительному эмоционально-болевному стрессорному воздействию (ДЭБС) по схеме К. Гехта: ежедневно в течение 15 дней по 13 мин с одномоментным межсигнальным интервалом в прозрачную камеру с электрифицированным решетчатым полом подавали 6 неподкрепляемых (10 с) и 6 подкрепляемых током (2,5 мА, 2 мс) световых сигналов с вероятностью подкрепления 0,5 [7]. Контрольными служили животные, не подвергавшиеся стрессированию.

Для отслеживания динамики изменений лейкоцитарной формулы были выбраны три временные точки: 24 ч, 7 дней и 24 дня после окончания действия стрессора. Забор крови производили в утренние часы во время декапитации животных. Дифференциальный подсчет лейкоцитов выполняли на препаратах крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе. Изготавливали не менее двух препаратов от каждого животного. На каждом препарате подсчитывали 100 клеток (200 клеток в мазке каждого животного). Анализировали индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) крови по И.И. Яблчанскому [9], используя следующую формулу:

$$\text{ИСЛ} = (\text{Э} + \text{Б} + \text{Н}) / (\text{М} + \text{Л}),$$

где Э — эозинофилы; Б — базофилы; Н — нейтрофилы; М — моноциты; Л — лимфоциты.

Повышение данного индекса свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности. Его увеличение связано со снижением числа лимфоцитов и повышением количества нейтрофилов. Индекс сдвига лейкоцитов является маркером

Лейкограммы крыс линий ВП и НП в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия
Leukograms of rat strains HT and LT at different terms after a long emotional-painful stress

Группа	Нейтрофилы, %			Эозинофилы, %			Базофилы, %			Моноциты, %			Лимфоциты, %		
	24 ч	7 дней	24 дня	24 ч	7 дней	24 дня	24 ч	7 дней	24 дня	24 ч	7 дней	24 дня	24 ч	7 дней	24 дня
Высокий порог, контрольные	27,9 ± 2,3	28,4 ± 2,6	25,8 ± 4,1	3,6 ± 0,4	0	0,1 ± 0,1	0	0	0,1 ± 0,1	3,9 ± 0,6	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	64,6 ± 2,1	71,4 ± 2,5	73,9 ± 4,1
Высокий порог, опытные	27,1 ± 2,9	23,0 ± 3,9	20,1 ± 2,4	3,3 ± 0,5	0	0,3 ± 0,2	0	0	0	2,1 ± 0,4*	0	0,2 ± 0,1	67,6 ± 3,4	77,0 ± 3,9	79,4 ± 2,5
Низкий порог, контрольные	25,2 ± 2,1	22,5 ± 2,9	18,1 ± 1,2	5,3 ± 0,7	0	0,8 ± 0,5	0	0	0	1,3 ± 0,3	0	0	68,2 ± 2,2	77,5 ± 2,9	81,1 ± 1,1
Низкий порог, опытные	35,2 ± 3,9*	35,0 ± 2,3**	20,3 ± 1,5	3,9 ± 0,8	0,8 ± 0,8	1,1 ± 0,4	0	0	0	3,8 ± 1,5	0,8 ± 0,8	0	57,2 ± 4,7	64,8 ± 2,4**	78,0 ± 1,6

Примечание. Представлены среднее арифметическое значение количества клеток крови и стандартная ошибка (%); * различия с контрольной группой той же линии достоверны; ** $p < 0,05$, *** $p < 0,01$.

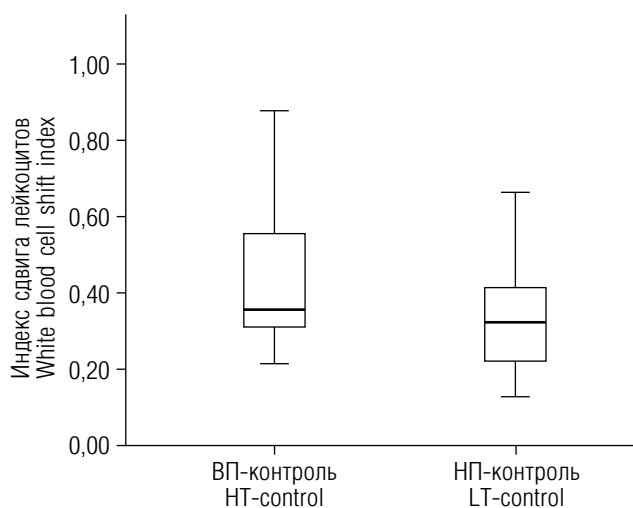


Рис. 1. Значения индекса сдвига лейкоцитов у интактных животных линий ВП и НП (на графиках представлены значения медиан, границ квартилей, максимальное и минимальное значения в анализируемых выборках)

Fig. 1. Values of the leukocyte shift index in intact animals of two lines HT and LT (the graphs show the values of medians, quartile boundaries, and maximum and minimum values in the analyzed samples)

реактивности организма при остром и хроническом воспалительном процессе.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 21.

Для оценки характера распределения применяли критерий Колмогорова – Смирнова, для оценки межлинейных различий индекса сдвига лейкоцитов – непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и критерий Манна – Уитни.

Результаты

Показатели лейкограмм и значения ИСЛ у интактных крыс двух линий представлены в таблице на с. 69 и на рис. 1 соответственно. Индекс сдвига лейкоцитов и процентное содержание лейкоцитов различных популяций в мазке крови не различаются у крыс линий ВП и НП, что свидетельствует в пользу отсутствия межлинейных различий по этим показателям у контрольных животных.

Значимое снижение количества лимфоцитов и увеличение количества нейтрофилов у экспериментальных животных линии НП по сравнению с контролем через 7 дней после окончания действия стрессора также продемонстрировано в таблице. Кроме того, критерий Манна – Уитни выявил значимое увеличение числа нейтрофилов у опытных животных линии НП по сравнению с контролем через 24 ч после окончания ДЭБС, но при этом количество лимфоцитов не снижалось. Данные

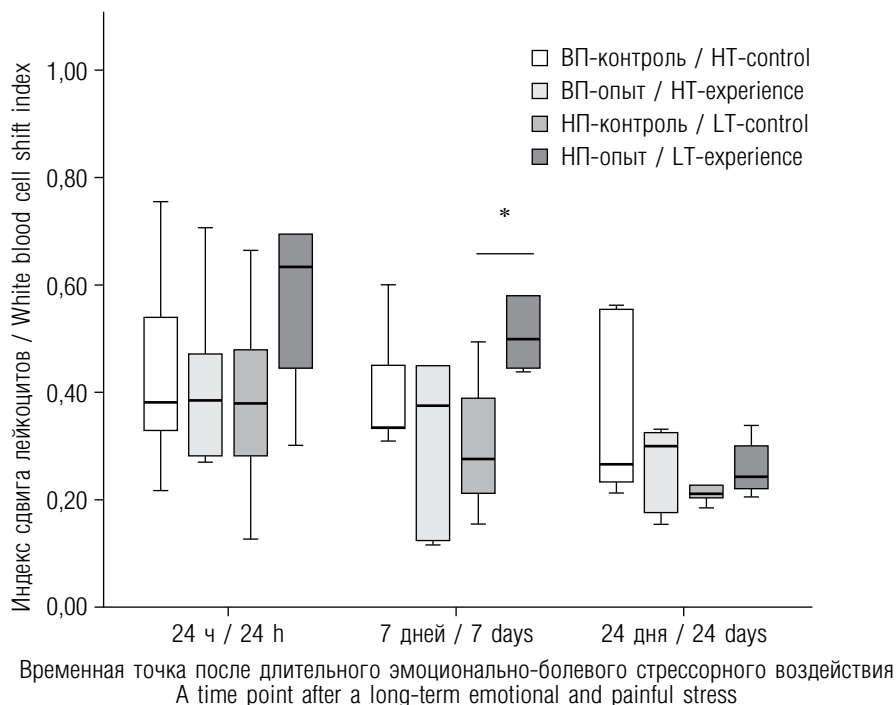


Рис. 2. Значения индекса сдвига лейкоцитов у крыс линий ВП и НП в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия. Обозначения те же, что и на рис. 1. Указаны достоверные различия между группами: * $p < 0,05$ (критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни)

Fig. 2. Values of leukocyte shift index in rats of HT and LT lines in different terms after long-term emotional and pain stressor. The symbols are the same as in Fig. 1. There are significant differences between the groups * $p < 0.05$ (criteria Kruskal – Wallis and Mann – Whitney)

лейкограмм крыс линии ВП показывают отсутствие значимых изменений количества лейкоцитов различных популяций в ответ на стресс, за исключением снижения числа моноцитов в опытной группе по сравнению с контролем через 24 ч после окончания действия стрессора.

Значения ИСЛ у крыс линий ВП и НП в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия представлены на рис. 2. Под влиянием ДЭБС существенно повышался ИСЛ только у крыс высоковозбудимой линии НП и только через 7 дней после окончания стрессорного воздействия. Увеличение ИСЛ у экспериментальных животных линии НП через 24 ч после окончания стрессорного воздействия и снижение через 24 дня статистически не значимы.

Обсуждение

Известно, что длительное действие стрессоров приводит к выбросу глюкокортикоидов и, как следствие, к иммуносупрессии, которая отражается в изменениях соотношений популяций лейкоцитов [10]. У мышей и крыс обнаружено увеличение количества нейтрофилов и в некоторых случаях снижение числа лимфоцитов через 1–2 ч после действия стрессора, а также после введения кортикостерона [11].

В последнее десятилетие получено достаточно доказательств тому, что нейтрофилы способны продуцировать как про-, так и противовоспалительные цитокины [12–14]. Безусловно, отдельный нейтрофильный гранулоцит экспрессирует меньшее количество цитокинов, чем дендритная клетка, лимфоцит или моноцит. Однако во время хронического воспаления число нейтрофилов превышает количество всех прочих лейкоцитов, что позволяет считать существенным вклад нейтрофилов в общую продукцию циркулирующих в кровеносном русле цитокинов [15].

Известно, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови коррелирует с другими традиционными маркерами воспаления (цитокины, хемокины, некоторые пептиды), и поэтому индекс сдвига лейкоцитов можно использовать в качестве удобного периферического индикатора воспаления и хронического стресса [16, 17]. Последние исследования показывают, что ИСЛ может быть маркером воспалительного процесса, сопровождающего некоторые психические расстройства (депрессия, биполярное расстройство) [18]. Получены данные, согласно которым в случае хронического стресса показатель сдвига лейкоцитарной формулы является более надежным маркером стресса, чем уровень глюкокорти-

коидов в плазме крови. На мышцах и крысах показано, что длительное действие стрессора может привести к «адаптации» гипоталамо-адреноренальной системы и снижению уровня глюкокортикоидов в крови, в то время как повышение ИСЛ наблюдается и через неделю после окончания действия стрессора [19].

В данной работе установлено, что через 7 дней после ДЭБС индекс сдвига лейкоцитов у крыс линии НП увеличивается по сравнению с контрольными животными. Межлинейных различий в показателях соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у интактных животных НП и ВП не выявлено.

Значимое увеличение данного индекса после ДЭБС у крыс линии НП свидетельствует об уязвимости животных с высоким генетически детерминированным уровнем возбудимости нервной системы к постстрессорному воспалению.

Для животных линии НП характерна более высокая возбудимость не только большеберцового нерва (основной признак, по которому ведется отбор), но и ретикулярной формации среднего мозга, а также миндалина, которая связана с эмоциональной регуляцией и стресс-реакцией [7]. Известно, что подкожное введение мышам кортикостерона на протяжении 14 дней приводит к гиперактивности миндалины, а также нарушениям опосредованной миндалиной памяти о травматичном событии [20]. Для линий высоковозбудимых крыс с низким порогом чувствительности к электрическому току по сравнению с низковоозбудимыми характерны повышенная стресс-реактивность гипоталамо-адреноренальной системы, ускоренное развитие гормонального ответа и сниженная чувствительность гипоталамо-адреноренальной системы к сигналам обратной связи [21], что делает животных данной линии более подверженными иммунным дисфункциям в ответ на хронический стресс и может вызывать чрезмерную активацию миндалевидного тела.

В данном исследовании постстрессорное увеличение ИСЛ произошло за счет снижения числа лимфоцитов и увеличения числа нейтрофилов в крови у крыс с генетически детерминированным высоким уровнем возбудимости нервной системы в противоположность животным с низким уровнем возбудимости нервной системы, которые не имели признаков постстрессорного воспаления на всем протяжении наблюдений. Таким образом, наследственно обусловленная высокая возбудимость нервной системы является фактором риска развития воспаления под влиянием психоэмоционального стресса, что необходимо учитывать при

разработке средств профилактики и коррекции постстрессорных патологий в медицинской практике.

Дополнительная информация

Работа выполнена при поддержке программы Президиума РАН № 18 «Биомедицинские технологии: инновационные разработки».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 65).

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при учреждении Российской академии наук Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Institutional Animal Care and Use Committee — IACUC), заключение № 04/03 от 4 марта 2019 г.

Литература

- Deslauriers J, Powell S, Risbrough VB. Immune signaling mechanisms of PTSD risk and symptom development: insights from animal models. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;14:123-132. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.01.005>.
- DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 2:136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>.
- Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1637-1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>.
- Reus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141-154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018>.
- Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):36-45. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.125>.
- Speer K, Upton D, Semple S, McKune A. Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *J Inflamm Res*. 2018;11:111-121. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>.
- Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б., и др. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 3. – С. 12–22. [Vaido AI, Shiryayeva NV, Pavlova MB, et al. Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2018;(3):12-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2018-03-02>.
- Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 4–26. [Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological genetics*. 2018;16(1):4-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/ecogen1614-26>.
- Яблучанский Н.И., Пилипенко В.А., Кондратенко П.Г. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. – 1983. – № 1. – С. 60–61. [Yabluchanskiy NI, Piliipenko VA, Kondratenko PG. Indeks sdviga leykotsitov krovi kak marker reaktivnosti organizma pri ostrom vospalenii. *Laboratornoe delo*. 1983;(1):60-61. (In Russ.)]
- Swan MP, Hickman DL. Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio as a measure of distress in rats. *Lab Anim (NY)*. 2014;43(8):276-282. <https://doi.org/10.1038/labam.529>.
- Christensen UB, Mauricio D, Reimers JI, et al. Linomide increases plasma corticosterone in normal rats, but does not prevent the inhibitory action of IL-1 on beta-cells *in vivo* or *ex vivo*. *Autoimmunity*. 1996;23(4):257-268. <https://doi.org/10.3109/08916939608995348>.
- Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1618-1631. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq045>.
- Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Soehnlein O. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019;40(7):648-664. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003>.
- Lelifeld PH, Wessels CM, Leenen LP, et al. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit Care*. 2016;20:73. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1250-4>.
- Ley K, Hoffman HM, Kubes P, et al. Neutrophils: New insights and open questions. *Sci Immunol*. 2018;3(30). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat4579>.
- Davis AK, Maney DL, Maerz JC. The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Funct Ecol*. 2008;22(5):760-772. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2008.01467.x>.
- Bustan Y, Drapisz A, Ben Dor DH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis. *Psychiatry Res*. 2018;262:149-153. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.002>.
- Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharma-*

- col Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):229-236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>.
19. Davis AK, Maney DL, Leder E. The use of glucocorticoid hormones or leucocyte profiles to measure stress in vertebrates: What's the difference? *Methods Ecol Evol*. 2018;9(6):1556-1568. <https://doi.org/10.1111/2041-210x.13020>.
20. Inagaki R, Moriguchi S, Fukunaga K. Aberrant amygdala-dependent fear memory in corticosterone-treated mice. *Neuroscience*. 2018;388:448-459. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.004>.
21. Ордян Н.Э., Вайдо А.И., Ракицкая В.В., и др. Функционирование гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс, селектированных по порогу чувствительности к электрическому току // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т. 125. — № 4. — С. 443–445. [Ordyan NE, Vaido AI, Rakitskaya VV, et al. Funktsionirovanie gipofizarno-adrenokortikal'noy sistemy u kryss, selektirovannykh po porogu chuvstvitel'nosti k elektricheskomu toku. *Biull Eksp Biol Med*. 1998;125(4):443-445. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Ирина Геннадьевна Шалагинова — старший преподаватель Института живых систем, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград. <https://orcid.org/0000-0002-0140-3077>. SPIN-код: 1160-1915. E-mail: shalaginova_i@mail.ru.

Вера Викторовна Шеремет — преподаватель Института живых систем, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград. E-mail: VSHeremet@kantiana.ru.

Irina G. Shalaginova — Senior Lecturer, School of Life Science, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0140-3077>. SPIN-code: 1160-1915. E-mail: shalaginova_i@mail.ru.

Vera V. Sheremet — Senior Lecturer, School of Life Science, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia. E-mail: VSHeremet@kantiana.ru.

Диана Азрет-Алиевна Хлебаева — младший научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности, ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург. E-mail: khlebaevad@infran.ru.

Александр Иванович Вайдо — главный научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности, ФГБУН «Института физиологии имени И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-62099902>. SPIN-код: 1323-5153. E-mail: vaidoai@infran.ru.

Наталья Алековна Дюзжикова — заведующая лабораторией генетики высшей нервной деятельности, ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7550-118X>. SPIN-код: 6206-3889. E-mail: dyuzhikova@infran.ru.

Diana Khlebaeva — senior scientists, Laboratory Genetics of High Nervous Activity, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: khlebaevad@infran.ru.

Alexander I. Vaido — Dr. Sci. (Biol.), Chief Research Scientist, Laboratory Genetics of High Nervous Activity, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-62099902>. SPIN-code: 1323-5153. E-mail: vaidoai@infran.ru.

Natalia A Dyuzhikova — Head of Laboratory Genetics of High Nervous Activity, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7550-118X>. SPIN-code: 6206-3889. E-mail: dyuzhikova@infran.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Ирина Геннадьевна Шалагинова / *Irina G. Shalaginova*
E-mail: shalaginova_i@mail.ru