

УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ КРЫС С РАЗНОЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ МНОГОКРАТНЫХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

© А.Ю. Абрамова^{1,2}, Е.В. Коплик¹, И.В. Алексеева¹, С.С. Перцов^{1,2}

ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии
имени П.К. Анохина, Москва, Россия (1)

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия (2)

Цель. Изучение характера влияния повторных стрессорных воздействий на содержание глюкозы в крови крыс с разными поведенческими характеристиками, имеющих различную чувствительность к развитию негативных последствий отрицательных эмоциогенных воздействий. **Материалы и методы.** Животных предварительно тестировали в открытом поле для вычисления индекса активности. В качестве модели стресса использовали ежедневную иммобилизацию крыс в индивидуальных пластиковых пеналах на 4 ч. в течение 8 сут. Концентрацию глюкозы в крови определяли (контроль, 1-е, 3-и и 8-е сут. многократного стресса) с помощью глюкометра. **Результаты.** В исходных условиях содержание глюкозы у поведенчески активных крыс, прогностически устойчивых к стрессорным нагрузкам, меньше, чем у предрасположенных к стрессу, пассивных особей. Выявлено, что повторные стрессорные воздействия у крыс сопровождаются развитием гипергликемии. Однако, в этих условиях динамика концентрации глюкозы в крови была различной у особей с разными параметрами поведения. Наиболее выраженное увеличение содержания глюкозы у активных животных наблюдалось уже после однократной иммобилизации. К 3-м и 8-м сут. стрессорных воздействий уровень глюкозы у этих крыс прогрессивно снижался по сравнению с 1-ми сут. наблюдений, но оставался выше исходного показателя. Пассивные особи характеризовались увеличением содержания глюкозы в крови после однократного и особенно трехкратного иммобилизационного стресса. К 8-м сут. наблюдений уровень глюкозы у этих животных несколько уменьшался по сравнению с таковым в предыдущие периоды, но превышал исходное значение. **Заключение.** Динамика нарушений углеводного обмена, в частности, колебания уровня глюкозы крови, при хронических эмоциогенных нагрузках отличается у особей с разной устойчивостью к стрессогенным факторам. Представленные данные иллюстрируют важность индивидуального подхода к изучению патофизиологических механизмов формирования и развития стресс-индуцированных расстройств.

Ключевые слова: многократные стрессорные воздействия, динамика глюкозы в крови, поведенчески пассивные и активные крысы, индивидуальная устойчивость к стрессу.

BLOOD GLUCOSE LEVEL IN RATS WITH DIFFERENT BEHAVIORAL ACTIVITY IN THE DYNAMICS OF REPEATED STRESS EXPOSURES

A.Yu. Abramova^{1,2}, E.V. Koplík¹, I.V. Alekseeva¹, S.S. Pertsov^{1,2}

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia (1)

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (2)

Aim. To study the effect of repeated stress on blood glucose level in rats with various behavioral characteristics and with different resistance to the development of adverse consequences of



negative emotiogenic exposures. **Materials and Methods.** The animals were initially subjected to open field test to calculate the index of activity. Daily 4-h immobilization of rats in individual plastic cages for 8 days was used as a model of stress. Blood glucose concentration was measured with a glucometer (control measurement and on the 1st, 3rd and 8th days of repeated stress). **Results.** The basal level of glucose in behaviorally active (stress-resistant) rats was lower than in passive (stress-predisposed) specimens. Repeated exposure of rats to stress resulted in development of hyperglycemia. However, the dynamics of blood glucose concentration was different in specimens with different parameters of behavior. The increase in glucose concentration in active animals was most pronounced after a single exposure. By the 3rd and 8th days of stress exposures, glucose level in these rats progressively decreased (as compared to the 1st day), but remained above the basal level. Passive specimens were characterized by the increase in blood glucose concentration after a single and, particularly, after three-time restraint stress. Glucose content in these animals slightly decreased by the 8th day (as compared to the previous periods), but was above the basal level. **Conclusion.** The dynamics of abnormalities in carbohydrate metabolism (in particular, changes in blood glucose level) during chronic emotiogenic exposures differed in specimens with different resistance to stress factors. These data illustrate the importance of an individual approach to studying the pathophysiological mechanisms of progression and development of stress-induced disorders.

Keywords: repeated stress exposures, dynamics of blood glucose, behaviorally passive and active rats, individual resistance to stress.

Состояние стресса представляет собой совокупность адаптационных реакций млекопитающих на воздействие физических или психологических стрессорных факторов, нарушающих гомеостаз организма. Физиологические, психологические и социальные исследования указывают на то, что в неизбежно возникающих при этом конфликтных ситуациях суммируются вегетативные и неврологические нарушения, сопровождающие эмоциональный стресс [1,2].

Выраженность нарушений физиологических функций в условиях отрицательных эмоциогенных нагрузок значительно различается у разных индивидуумов [1,3-5]. В исследованиях на крысах тестирование в открытом поле широко используется для прогнозирования чувствительности животных к отрицательным последствиям стрессорных воздействий. Установлено, что выживаемость поведенчески активных особей при стрессе выше по сравнению с соответствующим показателем у пассивных крыс [6]. Следовательно, стрессорный ответ организма при однотипных нагрузках проявляется различно у устойчивых и предрасположенных к стрессу особей. Данный

подход к изучению стресса и связанных с ним психосоматических заболеваний перспективен в плане разработки новых методов персонализированной медицины [7].

В современной научной литературе накоплен большой фактический материал, иллюстрирующий характер изменений в организме живых существ при острых стрессорных воздействиях. Часто наблюдающиеся несоответствия результатов разных исследований в области физиологии стресса во многом связаны с отсутствием индивидуального подхода к изучению системных механизмов регуляции жизненно важных процессов у млекопитающих [8]. Кроме этого, современные условия жизни характеризуются часто повторяющимися воздействиями на людей разнообразных стрессоров. Следовательно, изучение влияния многократных стрессорных нагрузок на системную организацию физиологических функций позволит максимально приблизить экспериментальные исследования стресса к реальным условиям существования человека. Наиболее актуальным представляется выяснение особенностей индивидуальной реакции на

стрессогенные факторы у особей с исходной разной чувствительностью к стрессу.

Известно, что психоэмоциональный стресс играет важную роль в развитии и последующем прогрессировании обменных расстройств. Нарушение метаболизма глюкозы – распространенное последствие воздействия стрессогенных факторов на организм человека. Установлено наличие прямых взаимосвязей между стрессовыми нагрузками и устойчивым, пролонгированным увеличением концентрации глюкозы в крови, часто приводящим к развитию сахарного диабета 2-го типа [9,10].

Несмотря на повышенный интерес к изучению процессов формирования метаболических нарушений при стрессорных воздействиях, многие аспекты этой проблемы не изучены. В современной научной литературе не рассматривается возможность специфики сдвига метаболизма углеводов у индивидуумов с различной устойчивостью к отрицательным эмоциональным нагрузкам. Мало исследованы изменения уровня глюкозы в крови при хроническом стрессе.

Целью нашей работы явилось изучение влияния многократных стрессорных нагрузок на уровень глюкозы в крови крыс с различными параметрами поведения в тесте «открытое поле», имеющих разную восприимчивость к формированию негативных последствий отрицательных эмоциональных воздействий.

Материалы и методы

Работа выполнена на 76 крысах-самцах *Wistar* массой тела $255,6 \pm 2,8$ г. Исследования выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина (протокол №1 от 03 сентября 2005 г.), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Животных содержали в клетках (по 4-5 особей в каждой) при температуре

$20-22^{\circ}\text{C}$ на стандартном пищевом рационе в искусственных условиях освещения (9:00-21:00 – свет, 21:00-9:00 – темнота). После доставки в лабораторию крысы проходили адаптацию к лабораторным условиям в течение 5 дней. Животных ежедневно подвергали процедуре хэндлинга – неоднократно взятию в руки на протяжении 15 мин. – для предотвращения стрессорной реакции на взятие в руки экспериментатора.

Поведение животных предварительно изучали в тесте «открытое поле» на протяжении 3 мин. [6]. Для определения индекса активности крыс сумму числа пересеченных периферических и центральных квадратов, периферических и центральных стоек, исследованных объектов делили на сумму латентных периодов 1-го движения и выхода в центр экспериментальной камеры. В зависимости от показателей поведения в открытом поле животные были разделены на пассивных ($n=40$, средний индекс активности – $0,44 \pm 0,02$) и активных особей ($n=36$, средний индекс активности – $2,73 \pm 0,55$).

Крыс подвергали ежедневному иммобилизационному стрессу в индивидуальных пластиковых пеналах на 4 ч. в одно и то же время суток (10:00-14:00). Концентрацию глюкозы в крови определяли с помощью глюкометра (Contour TS, Bayer) в контроле, а также на 1-е, 3-и и 8-е сут. повторных иммобилизаций. Ранее нами выявлено, что колебания ряда физиологических показателей у крыс на указанной модели стрессорной нагрузки проявляются именно в этих временных периодах многократных стрессорных воздействий [11,12]. При выборе сроков наблюдений мы принимали во внимание и сведения о том, что наиболее серьезные физиологические нарушения у животных проявляются в конце стадии тревоги (38-40 ч. после эмоциональной нагрузки), а в начале стадии резистентности (4-е сут.) и через 7 сут. после воздействия в организме отчетливо выражены признаки компенсаторных реакций [13,14].

Результаты эксперимента обрабатывали с использованием пакетов программ

STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2010. Так как распределение полученных значений отличалось от нормального, анализ различий между переменными проводили с применением критерия Friedman ANOVA. В случае наличия статистически значимых различий между вариационными рядами проводили апостериорный ана-

лиз с помощью Wilcoxon matched pairs test с последующим FDR-контролем групповой вероятности ошибки I рода.

Результаты и их обсуждение

В условиях контроля содержание глюкозы в крови поведенчески активных крыс было меньше, чем у пассивных особей (на 7,6%, $p < 0,05$; рис. 1).

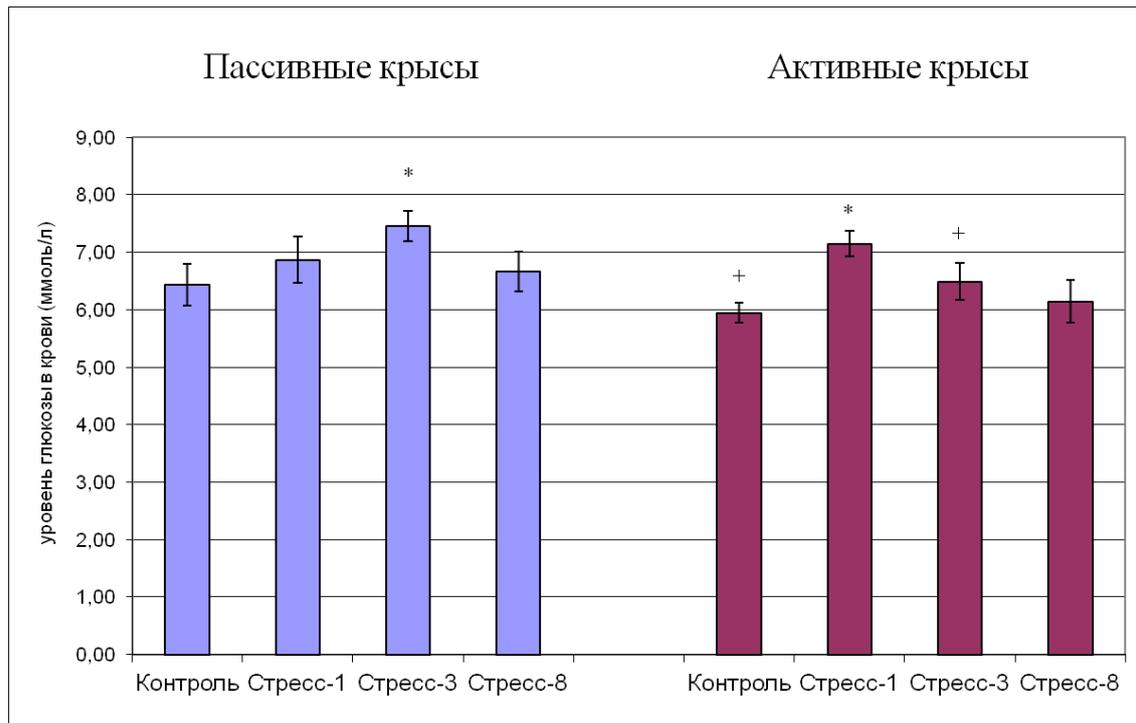


Рис. 1. Концентрация глюкозы в крови поведенчески пассивных и активных крыс в исходном состоянии («Контроль») и на 1-е («Стресс-1»), 3-и («Стресс-3») и 8-е сут. («Стресс-8») ежедневного 4-х часового иммобилизационного стресса.

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем; + $p < 0,05$ по сравнению с пассивными крысами

У пассивных животных выявлено увеличение концентрации глюкозы в крови после однократного (на 6,8%) и особенно 3-кратного иммобилизационного стресса (на 16,0%, $p < 0,05$ по сравнению с контролем). К 8-м сут. повторных стрессорных нагрузок уровень глюкозы у этих крыс снижался по сравнению с таковым в предыдущие периоды, но оставался выше исходного.

Изменения содержания глюкозы у поведенчески активных особей в динамике многократных стрессорных воздействий отличались от таковых у пассивных крыс.

Статистически значимое увеличение данного показателя у активных животных – на 20,2% по сравнению с контролем ($p < 0,05$; рис. 1) – обнаружено уже после однократной иммобилизации. Уровень глюкозы в крови этих крыс к 3-м и 8-м сут. повторных стрессорных нагрузок снижался по сравнению с 1-ми сут. опыта, но оставался выше исходного значения. Существенно, что на 3-и сут. наблюдений исследуемый параметр у активных животных был на 13,0% меньше, чем у пассивных крыс ($p < 0,05$).

Таким образом, в наших опытах выявлены различия базального уровня глюкозы в крови крыс с разными параметрами поведения в тесте «открытое поле». Полученные данные существенно расширяют имеющиеся сведения об особенностях показателей углеводного обмена. Обнаружено, в частности, что экспрессия глюкозных транспортеров (GLUT), опосредующих перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер к нейронам и глиальной ткани, существенно зависит от пола и возраста животных [15].

Нами обнаружено, что повторные стрессорные нагрузки у животных на модели ежедневной 4-часовой иммобилизации приводят к формированию гипергликемии. Это дополняет результаты наших предыдущих экспериментов, продемонстрировавших характер колебаний уровня глюкозы в крови крыс с разной поведенческой активностью после острой стрессорной нагрузки, вызванной 1-часовой иммобилизацией [16].

Следует отметить, что в современной научной литературе представлены данные о характере влияния стрессорных нагрузок на обмен углеводов у млекопитающих. Например, продемонстрировано, что острый стресс у мышей на модели неизбежного электрокожного раздражения приводит к стойкому повышению уровня глюкозы крови в тестах на толерантность к глюкозе и инсулину с сопутствующим нарушением процессов инсулинового сигналинга в печени [17]. В экспериментах на крысах, подвергнутых стрессу электроболевого раздражения, выявлено увеличение содержания кортикостерона в плазме крови, что сопровождается повышением уровня глюкозы [18]. Кроме этого, обнаружено, что стрессорное воздействие у крыс на модели 15-минутного принудительного плавания приводит к рассогласованию регионального кровотока и скорости утилизации глюкозы в ряде структур головного мозга [19].

Известно, что стрессорные нагрузки различной длительности и интенсивности оказывают специфическое влияние на показатели обмена веществ. Например, вы-

явлена зависимость глюкозного профиля крови от продолжительности действия стрессорного фактора. В опытах на мышах показано, что иммобилизация в течение 30 мин. или 1 ч. сопровождается выраженным увеличением концентрации глюкозы в крови [20]. Однако уровень глюкозы остается неизменным при 2-х или 4-часовом иммобилизационном стрессе. Некоторые авторы полагают, что метаболические расстройства в условиях острого стресса более выражены, чем при хронических эмоциональных нагрузках [21].

Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что хронические стрессорные воздействия также вызывают значимые нарушения углеводного обмена у млекопитающих. Выявлено, что моделирование хронического непредсказуемого стресса у крыс на протяжении 28 сут. приводит к росту уровня инсулина, нарушению толерантности к глюкозе и повышению концентрации кортикостероидов в сыворотке крови. Указанный биохимический профиль сохраняется и в период восстановления после стрессорной нагрузки, несмотря на восстановление базальной концентрации кортикостероидов. Нарушение толерантности к глюкозе в этих условиях является одним из этиологических факторов развития сахарного диабета 2-го типа, или так называемого метаболического синдрома [22]. В наблюдениях на людях установлено, что формирование метаболического синдрома сопровождается выраженными психонейроиммунными нарушениями, в т.ч. развитием психологического дистресса, дисфункцией автономной нервной системы и иммунной системы [23].

Выраженность метаболических нарушений при длительном стрессе может различаться в зависимости от силы и/или частоты предъявления стрессогенного фактора [24]. В частности, уменьшение прироста массы тела у крыс выявлено на начальных стадиях хронического прерывистого стресса умеренной интенсивности, но не в последующие периоды стрессирования. Толерантность к глюкозе оставалась

неизменной в указанных условиях отрицательного эмоциогенного воздействия.

Имеются разные точки зрения относительно патофизиологических механизмов, лежащих в основе метаболических эффектов стресса. Например, считается, что данные эффекты связаны с изменением активности ренин-ангиотензиновой системы. В опытах на мышах обнаружено, что блокада рецепторов ангиотензина II снижает выраженность инсулиновой резистентности при стрессорном воздействии, вызванном периодической иммобилизацией на протяжении 2 недель [25]. Большинство авторов полагают, что глюкокортикоиды, активно высвобождающиеся в условиях стресса, не только влияют на синаптическую пластичность, но и нарушают метаболизм глюкозы в головном мозге и снижают чувствительность к инсулину. При этом многие постстрессорные расстройства обусловлены изменением активности основных ферментов метаболизма и уменьшением чувствительности инсулиновых рецепторов в ЦНС [26]. Показана роль ряда центральных пептидов в развитии стресс-индуцированного метаболического синдрома. Например, гипоталамический нейропептид орексин играет ключевую роль в предупреждении формирования «патологического круга» между депрессивным поведением и нарушением метаболизма глюкозы в условиях хронического стресса у мышей [27]. Кроме этого, эксперименты на крысах продемонстрировали, что колебания уровня глюкозы крови при хроническом стрессе могут быть обусловлены особенностями процессов всасывания в кишечнике, а также изменением активности пищеварительных ферментов – мальтазы, сахаразы и лактазы [28].

В наших экспериментах впервые установлена специфика изменений показателей обмена глюкозы у животных с разными типами поведения в открытом поле, характеризующихся различной устойчивостью к негативным последствиям стресса. У пассивных крыс, предрасположенных к отрицательным эмоциогенным нагрузкам,

повышение уровня глюкозы в крови было наиболее заметно на 3-и сут. ежедневной 4-часовой иммобилизации. В отличие от этих животных, у активных крыс, устойчивых к экстремальным воздействиям, выраженность гипергликемии была наибольшей после однократного стресса. Концентрация глюкозы в крови поведенчески пассивных и активных особей незначительно уменьшалась к 8-м сут. повторных стрессорных нагрузок (по сравнению с таковой в предыдущие периоды), но оставалась больше исходного значения.

Полученные результаты расширяют имеющиеся взгляды на специфику обмена веществ у млекопитающих в разных условиях. Ранее охарактеризованы гендерные особенности последствий хронического и острого стресса, как одного из основных этиологических факторов формирования метаболического синдрома. В частности, установлено, что изменения ряда биохимических показателей крови у самцов крыс – содержания глюкозы, С-реактивного белка, мочевой кислоты и холестерина – более значимы в условиях острых стрессорных нагрузок, чем при хроническом стрессе. Противоположные результаты получены в экспериментах на самках животных [29].

Недавно разработана новая модель хронического психосоциального стресса [30]. Выявлено, что в этих экспериментальных условиях «доминантные» по поведению мыши характеризуются нормальным метаболическим фенотипом, тогда как «подчиненные» особи предрасположены к нарушениям обмена веществ в организме. Обнаружено, что специфика функциональных связей, определяющих инсулиновую чувствительность, поддержание постоянного уровня глюкозы и липидов вносит вклад в особенности метаболических процессов у этих животных.

Результаты проведенных нами экспериментов указывают на то, что динамика нарушений углеводного обмена, в частности, уровня глюкозы крови, при повторных стрессорных нагрузках отличается у особей с различными показателями поведения,

имеющих разную чувствительность к отрицательным эмоциогенным воздействиям.

Заключение

Таким образом, животные с разными показателями поведения в открытом поле, имеющие различную чувствительность к негативным последствиям отрицательных эмоциогенных нагрузок, характеризуются рядом особенностей обмена углеводов. В условиях физиологической нормы содержание глюкозы в крови у поведенчески активных крыс, устойчивых к стрессорным воздействиям, меньше, чем у предрасположенных к стрессу, пассивных особей.

Обнаружено, что многократные стрессорные нагрузки на модели ежедневной 4-часовой иммобилизации у крыс со-

провожаются развитием гипергликемии. Однако в этих условиях динамика концентрации глюкозы в крови различна у животных с разными характеристиками поведения. У активных особей увеличение содержания глюкозы в крови наиболее выражено после однократной иммобилизации, а у пассивных крыс – на 3-и сут. хронического стресса. К окончанию наблюдений – 8-е сут. – анализируемый показатель остается выше базального уровня как у поведенчески пассивных, так и у активных животных.

Представленные нами данные указывают на необходимость индивидуального подхода к исследованию механизмов формирования и развития постстрессорных нарушений физиологических функций.

Литература

1. Судаков С.К., Анохин К.В. Избранные труды. Т. 3. Эмоции и эмоциональный стресс. М.; 2012.
2. Bibbey A., Carroll D., Ginty A.T., et al. Cardiovascular and Cortisol Reactions to Acute Psychological Stress Under Conditions of High Versus Low Social Evaluative threat: Associations With the Type D Personality Construct // *Psychosomatic Medicine*. 2015. Vol. 77, №5. P. 599-608. doi:10.1097/PSY.000000000000194
3. Перцов С.С. Поведение крыс при смещении светового режима и введении мелатонина // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2005. Т. 91, №7. С. 802-809.
4. Hyland N.P., O'Mahony S.M., O'Malley D., et al. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction // *Neurogastroenterology & Motility*. 2015. Vol. 27, №1. P. 105-113. doi:10.1111/nmo.12486
5. Pertsov S.S., Koplík E.V., Stepanyuk V.L., et al. Blood Cytokines in Rats with Various Behavioral Characteristics during Emotional Stress and Treatment with Interleukin-1 β // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009. Vol. 148, №2. P. 196-199. doi:10.1007/s10517-009-0668-y
6. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу // *Вестник новых медицинских технологий*. 2002. Т. 9, №1. С. 16-18.
7. Судаков К.В., Котов А.В., Перцов С.С. Экспериментальные подходы к индивидуальной медицине: зависимость эффектов фармакологического воздействия от характера поведения животных // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2004. №1. С. 51-57.
8. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калинин Л.С., и др. Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов в крови крыс с разными характеристиками поведения при остром эмоциональном стрессе // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014. Т. 100, №6. С. 759-766.
9. Egede L.E., Dismuke C.E. Serious Psychological Distress and Diabetes: A Review of the Literature // *Current Psychiatry Reports*. 2012. Vol. 14, №1. P. 15-22. doi:10.1007/s11920-011-0240-0
10. Joshi S.K., Shrestha S. Diabetes mellitus: A review of its associations with different environmental factors // *Kathmandu University Medical Journal*. 2010. Vol. 8, №29. P. 109-115. doi:10.3126/kumj.v8i1.3233
11. Козлов А.Ю., Абрамова А.Ю., Цатрян В.В., и др. Влияние мелатонина на ноцицептивную чувствительность у крыс при изменении иммунного статуса под действием липополисахарида // *Российский журнал боли*. 2013. №4. С. 8-11.
12. Перцов С.С., Григорчук О.С., Коплик Е.В., и др. Состояние органов-маркеров стресса у крыс с разной поведенческой активностью при многократных стрессорных воздействиях // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 160, №7. С. 25-29.
13. Выборова И.С., Ханджав Удвал, Васильева Л.С., и др. Структура печени в динамике иммобилизационного стресса // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2005. Т. 52, №3. С. 30-33.
14. Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в крови и печени

- крыс при многократных стрессорных воздействиях // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, №11. С. 1294-1299.
15. Kelly S.D., Harrell C.S., Neigh G.N. Chronic Stress Modulates Regional Cerebral Glucose Transporter Expression in an Age-Specific and Sexually-Dimorphic Manner // *Physiology & Behavior*. 2014. Vol. 126. P. 39-49. doi:10.1016/j.physbeh.2013.12.002
 16. Калиниченко Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Уровень глюкозы в крови крыс с разной устойчивостью к стрессорным нагрузкам: эффекты цитокинов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2013. Т. 1, №30. С. 117-118.
 17. Li L., Li X., Zhou W., et al. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance // *Journal of Endocrinology*. 2013. Vol. 217, №2. P. 175-184. doi:10.1530/JOE-12-0559
 18. Rostamkhani F., Zardooz H., Goshadrou F., et al. Stress increased ghrelin secretion from pancreatic isolated islets in male rats // *General Physiology & Biophysics*. 2016. Vol. 35, №1. P. 109-117. doi:10.4149/gpb_2015037
 19. Kameno Y., Suzuki K., Takagai S., et al. Mismatch in cerebral blood flow and glucose metabolism after the forced swim stress in rats // *Acta Neuropsychiatrica*. 2016. Vol. 28, №6. P. 352-356. doi:10.1017/neu.2016.24
 20. Kang Y.J., Sim Y.B., Park S.H., et al. Involvement of $\alpha(2)$ -adrenergic receptor in the regulation of the blood glucose level induced by immobilization stress // *Archives of Pharmacal Research*. 2015. Vol. 38, №5. P. 921-929. doi:10.1007/s12272-014-0430-5
 21. Rostamkhani F., Zardooz H., Zahediasl S., et al. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats // *Journal of Zhejiang University – SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2012. Vol. 13, №11. P. 904-912. doi:10.1631/jzus.B1100383
 22. Pereira V.H., Marques F., Lages V., et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue // *Cardiovascular Diabetology*. 2016. Vol. 15, №1. P. 114. doi:10.1186/s12933-016-0433-2
 23. Chen Y.J., Lin C.L., Li C.R., et al. Associations among integrated psychoneuroimmunological factors and metabolic syndrome // *Psychoneuroendocrinology*. 2016. Vol. 74. P. 342-349. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.09.027
 24. Thompson A.K., Fourman S., Packard A.E., et al. Metabolic consequences of chronic intermittent mild stress exposure // *Physiology & Behavior*. 2015. Vol. 150. P. 24-30. doi:10.1016/j.physbeh.2015.02.038
 25. Hayashi M., Takeshita K., Uchida Y., et al. Angiotensin II Receptor Blocker Ameliorates Stress-Induced Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, №12. P. e116163. doi:10.1371/journal.pone.0116163
 26. Detka J., Kurek A., Basta-Kaim A., et al. Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes // *Pharmacological Reports*. 2013. Vol. 65, №6. P. 1591-1600.
 27. Tsuneki H., Tokai E., Sugawara C., et al. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice // *Neuropeptides*. 2013. Vol. 47, №3. P. 213-219. doi:10.1016/j.npep.2013.02.002
 28. Toyoda A., Iio W., Matsukawa N., et al. Influence of Chronic Social Defeat Stress on Digestive System Functioning in Rats // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*. 2015. Vol. 61, №3. P. 280-284. doi:10.3177/jnsv.61.280
 29. Balog M., Mlinarević D., Šerić V., et al. Plasma Content of Glucose, C-reactive Protein, Uric Acid and Cholesterol in Male, Female and Ovariectomized Rats upon Acute and Chronic Stress – a Path for Development of Cardiovascular Diseases // *Collegium Antropologicum*. 2015. Vol. 39, №2. P. 385-392.
 30. Sanghez V., Cubuk C., Sebastián-Leon P., et al. Chronic subordination stress selectively downregulates the insulin signaling pathway in liver and skeletal muscle but not in adipose tissue of male mice // *Stress*. 2016. Vol. 19, №2. P. 214-224. doi:10.3109/10253890.2016.1151491

References

1. Sudakov SK, Anokhin KV. *Izbrannyye trudy*. Vol. 3. Emotsii i emotsional'nyy stress. Moscow; 2012. (In Russ).
2. Bibbey A, Carroll D, Ginty AT, et al. Cardiovascular and Cortisol Reactions to Acute Psychological Stress Under Conditions of High Versus Low Social Evaluative Threat: Associations With the Type D Personality Construct. *Psychosomatic Medicine*. 2015; 77(5):599-608. doi:10.1097/PSY.0000000000000194
3. Pertsov SS. Behavior of rats kept under conditions of a shifted light/dark regimen and receiving melatonin. *Russian Journal of Physiology*. 2005;91(7): 802-9. (In Russ).
4. Hyland NP, O'Mahony SM, O'Malley D, et al. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015;27(1):105-13. doi:10.1111/nmo.12486
5. Pertsov SS, Koplík EV, Stepanyuk VL, et al. Blood Cytokines in Rats with Various Behavioral Characteristics during Emotional Stress and Treatment with Interleukin-1 β . *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(2):196-9. doi:10.1007/s10517-009-0668-y
6. Koplík EV. Metod opredeleniya kriteriya ustoychivosti krysa k emotsional'nomu stressu. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2002;9(1):16-8. (In Russ).
7. Sudakov KV, Kotov AV, Pertsov SS. Eksperimental'nye podkhody k individual'noy meditsine: zavi-

- simost' effektivov farmakologicheskogo vozdeystviya ot kharaktera povedeniya zhivotnykh. *Vestnik Ural'skoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*. 2004;1:51-7. (In Russ).
8. Pertsov SS, Koplík EV, Kalinichenko LS, et al. Effect of melatonin on lipid peroxidation in the blood of rats with various behavioral characteristics during acute emotional stress. *Russian Journal of Physiology*. 2014;100(6):759-66. (In Russ).
 9. Egede LE, Dismuke CE. Serious Psychological Distress and Diabetes: A Review of the Literature. *Current Psychiatry Reports*. 2012;14(1):15-22. doi:10.1007/s11920-011-0240-0
 10. Joshi SK, Shrestha S. Diabetes mellitus: A review of its associations with different environmental factors. *Kathmandu University Medical Journal*. 2010; 8(29):109-15. doi:10.3126/kumj.v8i1.3233
 11. Kozlov Alu, Abramova Alu, Tsatrian VV, et al. Melatonin impact on rats' nociceptive sensitivity in case of the immune status change after lipopolysaccharide treatment. *Russian Journal of Pain*. 2013; 4:8-11. (In Russ).
 12. Pertsov SS, Grigorchuk OS, Koplík EV, et al. Sos-toyanie organov-markerov stressa u kryss s raznoy povedencheskoy aktivnost'yu pri mnogokratnykh stressornykh vozdeystviyakh. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(7):25-9. (In Russ).
 13. Vyborova IS, Handgav Udval, Vasilyeva LS, et al. The hepatic structure in the dynamics of the immobilization stress. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2005;52(3):30-3. (In Russ).
 14. Serikov VS, Lyashev YuD. The influence of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity during multiply repetitive stress actions. *Russian Journal of Physiology*. 2013;99(11): 1294-9. (In Russ).
 15. Kelly SD, Harrell CS, Neigh GN. Chronic Stress Modulates Regional Cerebral Glucose Transporter Expression in an Age-Specific and Sexually-Dimorphic Manner. *Physiology & Behavior*. 2014; 126:39-49. doi:10.1016/j.physbeh.2013.12.002
 16. Kalinichenko LS, Pertsov SS, Koplík EV. Uroven' glyukozy v krovi kryss s raznoy ustoychivost'yu k stressornym nagruzkam: efekty tsitokinov. *Byulleten' Severnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2013;1(30):117-8. (In Russ).
 17. Li L, Li X, Zhou W, et al. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *Journal of Endocrinology*. 2013;217(2): 175-84. doi:10.1530/JOE-12-0559
 18. Rostamkhani F, Zardooz H, Goshadrou F, et al. Stress increased ghrelin secretion from pancreatic isolated islets in male rats. *General Physiology & Biophysics*. 2016;35(1):109-17. doi:10.4149/gpb_2015037
 19. Kameno Y, Suzuki K, Takagai S, et al. Mismatch in cerebral blood flow and glucose metabolism after the forced swim stress in rats. *Acta Neuropsychiatrica*. 2016;28(6):352-6. doi:10.1017/neu.2016.24
 20. Kang YJ, Sim YB, Park SH, et al. Involvement of $\alpha(2)$ -adrenergic receptor in the regulation of the blood glucose level induced by immobilization stress. *Archives of Pharmacal Research*. 2015; 38(5):921-9. doi:10.1007/s12272-014-0430-5
 21. Rostamkhani F, Zardooz H, Zahediasl S, et al. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. *Journal of Zhejiang University – SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2012;13(11):904-12. doi:10.1631/jzus.B1100383
 22. Pereira VH, Marques F, Lages V, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):114. doi:10.1186/s12933-016-0433-2
 23. Chen YJ, Lin CL, Li CR, et al. Associations among integrated psychoneuroimmunological factors and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:342-9. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.09.027
 24. Thompson AK, Fourman S, Packard AE, et al. Metabolic consequences of chronic intermittent mild stress exposure. *Physiology & Behavior*. 2015;150: 24-30. doi:10.1016/j.physbeh.2015.02.038
 25. Hayashi M, Takeshita K, Uchida Y, et al. Angiotensin II Receptor Blocker Ameliorates Stress-Induced Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *PLoS One*. 2014;9(12):e116163. doi: 10.1371/journal.pone.0116163
 26. Detka J, Kurek A, Basta-Kaim A, et al. Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes. *Pharmacological Reports*. 2013;65(6):1591-600.
 27. Tsuneki H, Tokai E, Sugawara C, et al. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice. *Neuropeptides*. 2013;47(3):213-9. doi:10.1016/j.npep.2013.02.002
 28. Toyoda A, Iio W, Matsukawa N, et al. Influence of chronic social defeat stress on digestive system functioning in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*. 2015;61(3):280-4. doi: 10.3177/jnsv.61.280
 29. Balog M, Mlinarević D, Šerić V, et al. Plasma content of glucose, C-reactive protein, uric acid and cholesterol in male, female and ovariectomized rats upon acute and chronic stress – a path for development of cardiovascular diseases. *Collegium Antropologicum*. 2015;39(2):385-92.
 30. Sanghez V, Cubuk C, Sebastián-Leon P, et al. Chronic subordination stress selectively downregulates the insulin signaling pathway in liver and skeletal muscle but not in adipose tissue of male mice. *Stress*. 2016;19(2):214-24. doi:10.3109/10253890.2016.1151491

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России. [**Financing of study.** P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Абрамова А.Ю. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, Коплик Е.В. – сбор и обработка материала, Алексеева И.В. – сбор и обработка материала, Перцов С.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. [**Participation of authors.** A.Yu. Abramova – design of the study, acquisition and processing of the material, statistical processing, E.V. Koplík – acquisition and processing of the material, I.V. Alekseeva – acquisition and processing of the material, S.S. Pertsov – concept and design of the study, writing the text, editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

Абрамова Анастасия Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия; старший преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. [**Anastasiya Yu. Abramova** – Senior Researcher of the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; Senior Lecturer of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.]
SPIN: 1790-3941, ORCID ID: 0000-0001-5940-3056, Researcher ID: E-4592-2018.

Коплик Елена Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия. [**Elena V. Koplík** – Leading Researcher of the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia.]
SPIN: 3890-3334, ORCID ID: 0000-0003-3898-8133, Researcher ID: E-4802-2018.

Алексеева Ирина Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия. [**Irina V. Alekseyeva** – Research Laboratory Assistant of the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia.]
SPIN: 3539-5592, ORCID ID: 0000-0001-9236-5143, Researcher ID: E-4837-2018.

***Перцов Сергей Сергеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, заведующий лабораторией системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия; заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. [**Sergey S. Pertsov** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.]
SPIN: 3876-0513, ORCID ID: 0000-0001-5530-4990, Researcher ID: A-6697-2017. E-mail: s.pertsov@mail.ru

Цитировать: Абрамова А.Ю., Коплик Е.В., Алексеева И.В., Перцов С.С. Уровень глюкозы в крови крыс с разной поведенческой активностью в динамике многократных стрессорных воздействий // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №1. С. 10-19. doi:10.23888/PAVLOVJ201927110-19

To cite this article: Abramova AYu, Koplík EV, Alekseeva IV, Pertsov SS. Blood glucose level in rats with different behavioral activity in the dynamics of repeated stress exposures. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019;27(1):10-9. doi:10.23888/PAVLOVJ201927110-19

Поступила/Received: 02.03.2018
Принята в печать/Accepted: 15.03.2019