

## ОГРАНИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К СТРЕССУ

ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 41-53.

## THE RESTRICTION OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM ACTIVITY AND THE BODY'S RESISTANCE TO STRESS

GUSAKOVA E.A., GORODETSKAYA I.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):41-53.

### Резюме.

На основании анализа монографий, результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, а также представленных на интернет – ресурсах (поисковые системы Google, Pubmed, eLIBRARY, отбор литературных источников по ключевым словам – глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы), установлено, что симпатэктомия (химическая – введение препаратов, тормозящих передачу возбуждения в синапсах симпатической нервной системы, например, гуанетидина, 6-гидроксидофамина, резерпина и др.; хирургическая – удаление симпатических ганглиев; иммунная – введение антител к фактору роста нервов) снижает резистентность организма к стрессу, поскольку значительно ослабляет ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой систем, делая невозможной реализацию адаптивных эффектов гормонов их эффекторного звена в этих условиях. Установлены следующие механизмы снижения стрессоустойчивости при блокаде передачи возбуждения в адренергических синапсах: интенсификация перекисного окисления липидов и протеолиза; нарушения белкового и углеводного обмена, вызывающие появление дистрофических изменений в различных тканях; нарушение функции сердца, которое обеспечивает деятельность всех систем, осуществляющих адаптацию к стрессорным воздействиям.

*Ключевые слова: устойчивость к стрессу, дефицит симпатических нервных влияний.*

### Abstract.

Based on the analysis of monographs, results published in physiological and medical journals, as well as presented on Internet resources (search engines Google, Pubmed, eLIBRARY, selection of literature sources by key words – glucocorticoids, thyroid hormones), it has been found out that the sympathectomy (chemical – the introduction of drugs that inhibit the transmission of excitation in the synapses of the sympathetic nervous system, for example, guanethidine, 6-hydroxydopamine, reserpine, etc.; surgical – the removal of the sympathetic ganglia; immune – the introduction of antibodies to the nerve growth factor) reduces the body's resistance to stress, since it considerably weakens the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathoadrenal systems making it impossible to implement the adaptive effects of their hormones under these conditions. The following mechanisms of decreasing stress resistance during blockade of transmission of excitation in adrenergic synapses have been established: intensification of lipid peroxidation and proteolysis, impaired protein and carbohydrate metabolism, causing the appearance of dystrophic changes in various tissues; the heart function disturbance, that ensures the activity of all systems making an adaptation to stress.

*Key words: stress resistance, deficiency of sympathetic nerve effects.*

Согласно классической концепции стресса Г. Селье, в формировании целостной реакции организма в ответ на воздействие экстремальных

факторов среды важное значение имеет симпатоадреналовая система. При этом долговременное повышение уровня катехоламинов оказывает зна-

чительный повреждающий эффект:

– на миокард: нарушение функции и морфологии [1]; роста и развития кардиомиоцитов [2], аритмии [3], спазм коронарных сосудов и тромбообразование в них [4];

– на кровеносную систему: гиперкоагуляция (вследствие повышения уровня ингибитора активатора плазминогена), повреждение эндотелия (из-за окислительного стресса), застой крови и агрегация тромбоцитов, сужение сосудов, прогрессирование атеросклеротических изменений в их стенках. У пациентов с артериальной гипертензией, связанной с избытком катехоламинов, увеличенное сопротивление току крови и повреждение стенки кровеносных сосудов приводят к атеросклерозу [4];

– на печень: ингибирование роста ее ткани, не связанное, в отличие от ткани сердца, с влиянием адреналина на бета1-адренорецепторы [2].

Механизмами повреждающего действия катехоламинов могут служить:

1. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности антиоксидантной системы, что подтверждается следующими фактами:

– стимуляцией активации ПОЛ при иммобилизационном стрессе (обездвиживание крыс зрелого и старого возраста в пластиковых пеналах на 12 часов) в опытах *in vivo* (подкожно 0,1 мг/кг адреналина – в крови и костном мозге) и *in vitro* (в культуре миелокариоцитов при их инкубации ( $4 \times 10^7$  клеток/мл) с адреналина гидрохлоридом ( $1,6 \times 10^8$  молекул/мл) [5];

– увеличением содержания малонового диальдегида в крови на 23%, и, напротив, падением активности супероксиддисмутазы на 29% у пациентов с повышенным уровнем адреналина и норадреналина (при гестационном сахарном диабете на 64 и 52%) [6];

– повышением уровня гидроперекисей липидов в крови на 15 и 22% и, напротив, уменьшением антиоксидантной активности на 9 и 10%, активности каталазы на 6 и 4% при возрастании содержания адреналина и норадреналина у лиц с разным уровнем физической подготовленности (спортсмены высокой спортивной квалификации (на 25 и 24%) и студенты (на 64 и 17%)) в условиях применения инспираторной резистивной дыхательной нагрузки величиной  $60\%P_{m_{max}}$  от максимального внутриротового давления. Концентрация малонового диальдегида в этих условиях повышалась только у студентов (на 5%). При

использовании нагрузки величиной  $40\%P_{m_{max}}$  от максимального внутриротового давления уровень адреналина и норадреналина увеличивался только у студентов – на 31 и 11%. При этом содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида снижалось на 16 и 5%, что обусловлено возрастанием антиоксидантной активности и активности каталазы – на 14 и 15% [7].

2. Изменение баланса активности протеолитических ферментов и их ингибиторов:

– в условиях ступенчатого применения возрастающих величин дополнительного респираторного сопротивления при использовании нагрузки величиной  $40\%P_{m_{max}}$  от максимального внутриротового давления, вызывающей, как уже указывалось, повышение уровня адреналина и норадреналина только в крови у студентов (на 31 и 11%), – снижение активности  $\alpha_2$ -макроглобулина и  $\alpha_1$ -антитрипсина на 11%, величиной  $60\%P_{m_{max}}$ , определяющей рост концентрации адреналина и норадреналина в крови студентов (на 64 и 17%) и спортсменов (на 25 и 24%) – повышение уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина и  $\alpha_1$ -антитрипсина на 7 и 8% у студентов и содержания только  $\alpha_2$ -макроглобулина (на 14%) у спортсменов, что, возможно, является ответом системы протеиназы/ингибиторы в ответ на стимуляцию протеолиза [7].

3. Ухудшение митохондриального дыхания:

– инкубация изолированных митохондрии печени свиней с норадреналином в течение 1 часа нарушает эффективность функционирования митохондриальных респираторных комплексов [8].

4. Дисбаланс гуморального иммунитета:

– при метаболическом синдроме, характеризующемся повышением содержания всех фракций катехоламинов у пациентов, особенно норадреналина, возрастает уровень фактора некроза опухолей и интерлейкинов-6. При этом обнаружена прямая корреляция между концентрацией интерлейкинов-6, с одной стороны, и повышенным уровнем артериального давления и индексом массы тела, с другой, а также между содержанием указанного показателя гуморального иммунитета и фактора некроза опухолей с усиление суточной экскреции норадреналина [9].

5. Нарушение клеточного иммунитета: при черепно-мозговой травме, сопровождающейся увеличением концентрации норадреналина и адреналина, содержание субпопуляций CD3+ (маркер зрелых лимфоцитов), CD4+ (маркер Т-хелперов), CD8+ (маркер цитотоксических

лимфоцитов), CD16+ (маркер естественных киллеров) лимфоцитов снижалось [10].

Характер влияния на органы-мишени адренергической стресс-реализующей системы определяется, в том числе интенсивностью влияний со стороны стресс-лимитирующей системы. В настоящее время развивается представление о роли йодсодержащих гормонов щитовидной железы (ЙГЩЖ) в этом процессе [11].

Если верно предположение о возможности их стимулирующего влияния на центральное звено стресс-лимитирующей системы, сделанное на основании факта об ограничении ЙГЩЖ напряженности стресс-реакции при воздействии стрессоров различной природы и сложности [12, 13], встает вопрос о последствиях влияния ограничения активности симпатoadреналовой системы на резистентность организма к стрессу. В экспериментальных условиях такая ситуация может быть смоделирована за счет десимпатизации.

Цель работы – установить воздействие снижения симпатических влияний на устойчивость организма к стрессу и проанализировать его механизмы на основании анализа данных литературы.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами был использован аналитический метод – анализ монографий, результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, а также представленных на интернет – ресурсах (поисковые системы Google, Pubmed, eLIBRARY, отбор литературных источников по ключевым словам – глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы).

## Результаты

Осуществление десимпатизации возможно различными методами:

1) химическим (введение препаратов, тормозящих передачу возбуждения в синапсах симпатической нервной системы);

2) хирургическим (удаление симпатических ганглиев);

3) иммунным (введение антител к фактору роста нервов) [14].

Для химической десимпатизации наиболее часто используются:

– гуанетидин – подавляет выделение норадреналина в адренергических синапсах путем

экзоцитоза, не влияя при этом на входящий ток ионов кальция через потенциал-зависимые Ca<sup>2+</sup>-каналы пресинаптической мембраны симпатических нейронов [15]. Поступает в пресинаптические окончания по механизму обратного захвата, накапливается и конкурирует с норадреналином за места для хранения в виде гранул, замещая медиатор и таким образом уменьшая его количество, способное к высвобождению. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего не действует на центральные симпатические нейроны [16];

– 6-гидроксидофамин – вызывает селективную дегенерацию катехоламинергических структур за счет 1) воздействия активных форм кислорода, образующихся как при его аутоокислении, так и в результате активации НАДФН-оксидазы; 2) ингибирования дыхательной цепи митохондрий; 3) активации микроглии, фагоцитирующей дофаминергические нейроны [17, 18];

– резерпин – стимулирует высвобождение норадреналина из везикул в пресинаптических окончаниях постганглионарных волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы с одновременным нарушением его транспорта, что быстро истощает запасы медиатора. Обладает центральным действием, приводя к снижению содержания дофамина, серотонина и других нейромедиаторов в нейронах головного мозга [19].

Ниже представлен анализ результатов влияния введения симпатолитиков на уровень катехоламинов (табл. 1).

Применение симпатолитиков изменяет не только содержание катехоламинов, но и активность ферментов, участвующих в обмене катехоламинов, ультраструктуру надпочечников:

– гуанетидин (в течение 21 дня, начиная с 1 дня жизни крысят) – замедление прироста содержания адреналина в сердце к 10-недельному возрасту. У 3- и 10-недельных десимпатизированных животных норадреналин в сердце не обнаруживался, его концентрация в крови значительно падала. Уровень адреналина в крови увеличивался у крыс обеих возрастных групп. Несмотря на это, суммарная концентрация катехоламинов в крови и у 3-, и у 10-недельных десимпатизированных крысят была значительно ниже, чем у интактных животных соответствующего возраста [26];

– гуанетидин (в течение 8 недель) – уменьшение содержания адреналина и норадреналина в надпочечниках, сердце, печени, гипоталамусе, коре больших полушарий головного мозга крыс

Таблица 1 – Влияние симпатолитиков на содержание катехоламинов в крови и органах

Препарат	Адреналин	Норадреналин	Ссылка
6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг)	Нет изменения в надпочечниках	↑ на 36% в надпочечниках ↓ на 97% в предсердиях ↓ на 87% в почке	[20]
6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг 2 дня)	↑ на 54% в надпочечниках	↑ на 54% в надпочечниках ↓ на 98% в предсердиях ↓ на 90% в почке	[20]
6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг 7 дней)	↑ на 9% в надпочечниках	↑ на 13% в надпочечниках ↓ на 95% в предсердиях ↓ на 82% в почке	[20]
6-гидроксидофамин (внутрибрюшинно 40 мг/кг 2 инъекции с интервалом 24 часа)	Нет изменения в печени, мозговом веществе надпочечников и малом сальнике	↓ на 82% в печени в мозговом веществе надпочечников и в малом сальнике не изменялась	[21]
гуанетидин (30 мг/кг 8 дней)	-	↓ на 10% в гипоталамусе ↓ на 90% в сердце	[22]
гуанетидин (40 мг/кг 8 дней)	-	↓ на 12% в гипоталамусе ↓ на 100% в сердце	[22]
гуанетидин (внутрибрюшинно 30 мг/кг 14 дней)	↑ в 5 раз в крови	↓ в 3,75 раза в крови	[23]
гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг 10 дней)	-	↓ на 97% в крови	[24]
гуанетидин (внутрибрюшинно 48 мг/кг, 5 недель)		↓ на 95% в эндоневрии седалищного нерва	[25]
резерпин (0,8 мг/кг 8 дней)	-	↓ на 97% в гипоталамусе ↓ на 73% сердце	[22]
резерпин (внутрибрюшинно 5 мг/кг)	↓ на 78% в мозговом веществе надпочечников Нет изменения в печени, малом сальнике	↓ на 36% в малом сальнике ↓ на 94% в печени ↓ на 91% в мозговом веществе надпочечников	[21]

Примечание здесь и к таблице 2: «-» – данный показатель не исследовался.

на 85-95%. В крови же снижение уровня адреналина по сравнению с таковым норадреналина было большим. Концентрация предшественников катехоламинов (дофамина, дигидроксибензилаланина) и их метаболитов (метанефрина и норметанефрина) падала менее значительно и в крови, и в тканях [27];

– гуанетидин (в течение 3 месяцев) – увеличение площади среза как коркового, так и мозгового вещества надпочечников, достигающее максимума (на 58%) через 2 недели. В последующем наблюдалась тенденция к уменьшению гипертрофии, однако и через 3 месяца средняя площадь надпочечников была повышена на 18%, преимущественно за счет коркового вещества, удельная площадь которого уже через 2 недели увеличивалась на 95%. Рост площади мозгового

вещества в этот период также был максимальным – на 62%. При достижении полной десимпатизации (через 2 месяца) удельная площадь мозгового вещества становилась меньше, чем в контроле. Среди адренортикоцитов возрастало количество светлых клеток, в мозговом веществе – эпинефроцитов. Указанные ультраструктурные изменения отражают повышение секреторной активности органа и сочетаются со скоростью гибели клеток симпатических ганглиев [28].

Влияние гуанетидина на содержание катехоламинов зависит от возраста животных. Так, его введение (подкожно по 50 мг/кг 5 дней), начиная со 2 дня постнатального онтогенеза крыс, привело не к снижению, а к увеличению уровня катехоламинов и активности ферментов тирозингидроксилазы (участвует в биосинтезе дофамина

и норадреналина, превращая тирозин в диоксифенилаланин) и дофамин-β-гидроксилазы (катализирует образование норадреналина из дофамина) в надпочечниках на 40-80% и возвращение их к исходным значениям к 3-4 неделям. Введение гуанетидина взрослым животным оказывало меньшее влияние или не оказывало такового на изученные показатели. Следовательно, обнаруженный эффект специфичен для растущего организма [29].

Далее нами было проанализировано, как дефицит симпатических влияний, вызванный введением симпатолитиков, изменяет устойчивость организма к стрессу:

- 6-гидроксидофамин (в течение 1 недели взрослым мышам) – смертность 1/3 животных уже в первые сутки социального стресса (нахождение мышей разных иерархий в одной клетке);

- гуанетидин (внутрибрюшинно по 25 мг/кг в день, начиная с момента рождения) – отказ от борьбы за доминирующее положение в группе, начиная с 4-6 недели [30];

- гуанетидин (внутрибрюшинно сразу после рождения крысят утром по 20 мг/кг в течение 3 дней, затем по 40 мг/кг утром в течение 5 дней, в такой же дозе после обеда в течение 6 дней) – ограничение подъема сывороточного уровня кортикостерона после воздействия гипоксии (газовая смесь, содержащая 12% O<sub>2</sub>, в течение 7 дней после рождения) при отсутствии влияния на стимулированную адренорегулирующим гормоном (АКТГ) (внутрибрюшинно 20 мкг/кг за 30 минут до декапитации) продукцию кортикостерона. Гуанетидин также подавлял индуцированную гипоксией экспрессию белка StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein). Следовательно, химическая симпатэктомия нормализует изменение уровня кортикостерона при гипоксическом воздействии, не влияя на его стимулирование под влиянием АКТГ в этих условиях [31];

- гуанетидин (в течение 8 недель) – значительное ослабление ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем на болевую стимуляцию (однократное нанесение на бедренно-поясничную область кожи крыс механического воздействия силой 0,1 кг/с, не повреждающего кожных покровов и нижележащих тканей): менее значительные изменения со стороны центрального и периферического звеньев указанных систем; отсутствие накопления адреналина в тканях и гипоталамических структурах мозга; низкая реактивность норадренергических

систем гипоталамуса, несмотря на сохранение реактивных сдвигов во фракции дофамина [27];

- десимпатизация (крысы линии Крушинского-Молодкиной, которые при действии сильного звука развивают бурную двигательную активность, заканчивающуюся эпилептиформным судорожным припадком) – повышение чувствительности к стрессу (действие звонка), определяющее смертность 80% животных уже в первые минуты. У контрольных же крыс наблюдалось лишь нарушение движений, причем у незначительного количества животных. Следовательно, десимпатизация ослабляет регуляторные механизмы, мобилизуемые стрессовой ситуацией [30];

- гуанетидин (подкожно по 5 мг/кг 2 раза в день в течение 6 дней) – существенное снижение содержания норадреналина в моче (в 2,21 раза) при холодном стрессе (t 0-3°C в течение 24 часов) у спонтанно гипертензивных крыс, уровень адреналина при этом не изменялся. Без введения симпатолитика уровни норадреналина и адреналина в моче при стрессе повышались в 3,45 и 1,62 раза. Следовательно, блокада адренергических синапсов уменьшает мобилизацию норадреналина при стрессе [32];

- локальная химическая десимпатизация области раны кожи – замедление ремоделирования регенерата после 2 недели заживления, т.е. в тот период, когда должны начинать появляться адренергические волокна. Норадреналин и атропин при местном воздействии на рану уменьшали воспалительную реакцию и пролиферацию, стимулировали дифференцировку фибробластов, ускоряли регенерацию. Ацетилхолин и пропраналол, напротив, замедляли процесс ремоделирования регенерата [33].

Затем на основании данных литературы мы проанализировали механизмы, за счет которых химическая симпатэктомия изменяет резистентность организма к стрессу.

#### **Влияние на синтез белка:**

- изобарин (подкожно по 15 мг/кг с 1 по 16 дни жизни крысят) – уменьшение среднесуточной ДНК-синтетической активности эпителиальных клеток слизистой оболочки языка, оцениваемой по количеству меченых ядер, на 26% (с увеличением в 18 и 22 часа на 91 и 68% и снижением в 2 и 10 часов на 51 и 82%). У интактных животных максимальное значение указанного показателя наблюдалось в 2 часа, минимальное – в 22. Сред-

несуточная митотическая активность эпителиоцитов языка, исследуемая по числу к-митозов, у крысят, получавших изобарин, уменьшалась на 13% (снижалась с 10 до 14 часов на 48%, повышалась с 18 до 22 часов на 187%). У интактных животных ее максимальная величина зарегистрирована с 6 до 10 часов, минимальная – с 18 до 22 [34];

– гуанетидин (внутримышечно по 30 мг/кг с момента рождения в течение месяца) – повышение активности щелочных и кислых ДНКаз и РНКаз на 60 и 57% и на 49 и 87% в печени, увеличение активности только щелочных и кислых ДНКаз на 40 и 26% в почках, снижение активности щелочных ДНКаз и РНКаз на 42 и 28% в сердце, отсутствие изменения их активности в головном мозге. Следовательно, симпатическая нервная система имеет значение в регуляции активности нуклеаз. При этом эффект десимпатизации наиболее выражен в печени [35].

**Влияние на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ):**

– резерпин (в течение 5 дней) – ограничение повышения уровня малонового диальдегида (МДА) в надпочечниках крыс и отсутствие асимметрии этого показателя при левостороннем интраназальном введении окситоцина при стрессе новизны (тест открытое поле) и, особенно, при его сочетании с 48-часовой водной и пищевой депривацией. Это свидетельствует о вкладе морфо-функциональной асимметрии симпатической нервной системы в латерализацию регуляции процессов ПОЛ в парных железах [36];

– 6-гидроксидофамин (инфузия в медиальный пучок переднего мозга крыс) – повышение концентрации МДА в толстой кишке через 4 и 8 недель [37], в головном мозге через 2 недели, связанное с угнетением активности антиоксидантной системы – снижением содержания глутатиона, активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [38];

– 6-гидроксидофамин (инкубация культуры крысиных клеток линии РС12, способных спонтанно дифференцироваться в нейрон-подобные клетки, в 100 мкмольном растворе) – возрастание активности лактатдегидрогеназы в 3,9 и 4,2 раза, уровня МДА в 3,3 и 3,6 раза, 8-гидроксидезоксигуанозина (основного стабильного маркера повреждения ДНК гидроксильными радикалами) в 2,6 и 2,8 раза, и, напротив, снижение содержания глутатиона в 2,2 и 2,6 раза и активности супероксиддисмутазы в 1,7 и 1,8 раза через 12 и 24

часов инкубации, но не через 6 часов [39];

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение 3 недель после рождения крысят) – возрастание концентрации МДА в миокарде у 6-недельных самцов на 50%, связанное с увеличением скорости Аз-ПОЛ в 2,5 раза. У самок, несмотря на увеличение последнего показателя в 2,3 раза, содержание МДА в сердце не изменялось. У 15-недельных самцов, в отличие от 6-недельных, уровень МДА в миокарде не повышался, а снижался на 34% за счет падения скорости Аз-ПОЛ в 2,2 раза. У 15-недельных самок, как и у 6-недельных, концентрация МДА в сердце не увеличивалась, однако скорость Аз-ПОЛ уменьшалась в 2,1 раза. Следовательно, дефицит симпатических влияний существенно изменяет интенсивность ПОЛ. Указанный эффект зависит от пола и возраста животных. Введение антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола (per os 10 мг/кг в 10% масляном растворе D,L- $\alpha$ -токоферолацетата на 2-3, 5-6, 10-11, 14-15 неделях жизни крыс) ограничивало стимулирующее ПОЛ действие гуанетидина у 6-недельных крыс: уровень МДА в миокарде самцов и самок был ниже в 2 и 1,7 раза, скорость Аз-ПОЛ в 4,3 и 3,3 раза. У 15-недельных самцов и самок концентрация МДА в сердце, напротив, была выше в 2,1 и 2,2 раза, как и скорость Аз-ПОЛ – в 1,5 и 1,3 раза [40].

**Влияние на интенсивность протеолиза:**

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение 10 дней с помощью имплантированного мини-осмотического насоса) – увеличение экспрессии мРНК металлопротеиназы-13 (матриксная металлопротеиназа) и катепсина К (цистеиновая протеаза) в культуре клеток медиальных коллатеральных связок (бедренные и большеберцовые сегменты) крыс в 26 и 1,8 раза. Экспрессия тартратустойчивой кислотой фосфатазы, связанной со многими цистеиновыми протеазами, не изменялась [24];

– 6-гидроксидофамин (8 мкг в физиологическом растворе, содержащем 0,02% аскорбиновой кислоты, со скоростью 1 мкл/мин в течение 4 минут в медиальный пучок переднего мозга крыс) – увеличение экспрессии мРНК катепсина X (цистеиновая протеаза) в черной субстанции через 12 часов и ее дальнейшее снижение через 24 и 48 часов. Активность же указанного фермента возрастала и через 12, и через 24 часа, возвращаясь к исходному уровню через 48 часов [41];

– 6-гидроксидофамин (инкубация клеток феохромоцитомы крыс линии РС12 в 10-100 мкмольных растворах в течение 24, 48 и 72 часов) – зависящее от времени инкубации повы-

Таблица 2 – Влияние 6-гидроксидофамина на активность протеиназ и их ингибиторов

Доза 6-гидроксидофамина	Цистатин С (ингибитор катепсина В)	Катепсин В	Катепсин Д	Каспаза-3	Ингибирование активности цистеиновых протеиназ	
					Папаиновая активность	Общая папаиновая активность
10 мкМ 24 ч	↑42%	не изменялась	не изменялась	↑22%	не изменялась	не изменялась
10 мкМ 48 ч	не изменялась	не изменялась	не изменялась	↑31%	не изменялась	не изменялась
10 мкМ 72 ч	не изменялась	↓12%	не изменялась	не изменялась	не изменялась	не изменялась
25 мкМ 24 ч	↑49%	↓14%	-	↑22%	не изменялась	не изменялась
25 мкМ 48 ч	↑42%	не изменялась	-	↑34%	не изменялась	не изменялась
25 мкМ 72 ч	↑71%	↓14%	-	не изменялась	не изменялась	не изменялась
50 мкМ 24 ч	↑47%	↓23%	↑86%	не изменялась	↓10%	↓22%
50 мкМ 48 ч	↑46%	↓11%	↑176%	↑31%	↓15%	↓22%
50 мкМ 72 ч	↑88%	↓19%	↑35%	не изменялась	↓8%	↓24%
100 мкМ 24 ч	не изменялась	↓49%	↑103%	-	↓14%	↓27%
100 мкМ 48 ч	не изменялась	↓47%	↑196%	-	↓22%	↓28%
100 мкМ 72 ч	↑80%	↓44%	не изменялась	-	↓16%	↓32%

шение экспрессии цистатина С (ингибитора цистеиновой протеазы катепсина В), приводящее к значительному снижению активности последнего (табл. 2). Нейтрализация цистатина С (инкубация с кроличьими поликлональными антителами (1:2500) в течение 1 часа) восстанавливала активность катепсина В. Активность катепсина D (аспаратная протеаза) и таковая каспазы-3 (цистеиновая протеаза) также увеличивались после инкубации с 6-гидроксидофамином. Ингибирование указанных ферментов пепстатином А и DEVD-Cho, соответственно, снижало гибель клеток, вызванную 6-гидроксидофамином, через 48 и 72 часа. Ингибитор катепсина В СА-074 Ме (инкубация с 10-100 мкмолярными растворами в течение 2 часов) не оказывал подобного действия. Все указанные эффекты зависели от концентрации симпатолитика и времени инкубации [42].

Среди механизмов, за счет которых химическая десимпатизация изменяет резистентность организма к стрессу, могут быть отмечены и такие, как:

**Дистрофические изменения в различных тканях:**

– гуанетидин (по 70 мг/кг внутрибрюшинно, начиная с 5-суточного возраста и до 3 месяцев) – задержка роста диаметра мышечных волокон и площади сечения области нейромышечного синапса в икроножной и подошвенной мышцах крыс, раннее развитие инволютивных процессов в них [43];

– гуанетидин (по 40 мг/кг внутрибрюшинно, начиная с 2-месячного возраста, на протяжении 30 или 60 дней) – негативное влияние на метаболизм в костной ткани, приводящее к снижению массы, содержания минерального компонента, плотности и к изменению гистоморфометрических характеристик костей различных областей скелета крыс [44];

– гуанетидин (внутрибрюшинно в течение 6 недель) – увеличение размеров нейронов узловатых ганглиев половозрелых крыс через 24 часа после окончания введения, набухание и отечность перикарионов, явления гидропической дистрофии, очагового хроматолиза, гиперхроматоза ядра, достигающие максимальных проявлений уже к 14 суткам. Механизмы: 1) прямое токсическое действие гуанетидина на чувствительные

нейроны узлов, 2) реактивные дистрофические изменения нейронов узловатых ганглиев вследствие нарушения трофики тканей узла в результате десимпатизации [14].

**Нарушение углеводного обмена**, вследствие чего нарушается обеспечение адаптационных реакций легкодоступным источником энергии (введение 6-гидроксидофамина (внутрибрюшинно 60 мг/кг) вызывает снижение концентрации инсулина в крови мышей на 47% за счет подавления экспрессии соответствующего гена, что компенсаторно приводит к увеличению размера островков поджелудочной железы (через 35 дней после введения) и свидетельствует о долгосрочном влиянии симпатических нервов на их функцию [45]).

**Влияние на сердце** – орган, входящий в состав функциональных систем, обеспечивающих адаптацию организма к стрессу

– 6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг за 24 часа до воздействия) – устранение защитного влияния физического стресса (удары электрическим током через пол клетки (1 мА в течение 10 секунд с интервалами 50 секунд в течение часа) на повреждение сердца, вызванное ишемией (30 мин) и реперфузией (120 мин), заключающегося в восстановлении развиваемого давления в левом желудочке изолированного по Лангендорфу сердца, ограничении площади инфаркта [46];

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение первых 3 недель постнатального онтогенеза) – снижение абсолютной массы сердца и количества кардиомиоцитов в единице массы миокарда крыс 15-недельного возраста, развивавшихся в условиях обычного двигательного режима, – на 21% в обоих случаях. У животных, развивавшихся в условиях систематической физической нагрузки (принудительное плавание со ступенчатым повышением нагрузки с 5 недели жизни), в том же возрасте дефицит симпатических нервных влияний спровоцировал более значительное уменьшение указанных показателей – соответственно на 29 и 36% [47];

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение 3 первых недель постнатального онтогенеза крысят) – ограничение роста индекса напряжения, рассчитываемого по электрокардиограмме, на 218% после острого эмоционально-болевого стресса (1-часовая иммобилизация крыс в плексигласовых пеналах в сочетании с аperiодическим электрокожным раздражением кожи хвоста (5 раз по 5 сек с пороговыми значениями переменного тока (4-6 В, 50 Гц)), предупреждение изменения ЧСС, амплитуды моды, моды, размаха

варьирования интервалов R-R. У десимпатизированных животных ЧСС, амплитуда моды и индекс напряжения изначально повышались на 32, 29 и 283%, мода и размах варьирования интервалов R-R снижались на 26 и 28%. Без введения гуанетидина в условиях стресса ЧСС, амплитуда моды и индекс напряжения увеличивались на 37, 16 и 268%, мода и размах варьирования интервалов R-R уменьшались на 29 и 48%. По мнению авторов, полученные данные указывают на недостаточную активацию клеточного метаболизма при стрессе у десимпатизированных животных и на исходно высокое напряжение регуляторных механизмов в этих условиях [48];

– гуанетидин (подкожно по 30 мг/кг с момента рождения крысят в течение 3 недель) – ограничение возрастных изменений ударного и минутного объемов крови, ЧСС, предупреждение формирования адаптации к систематическим мышечным нагрузкам (тренировка плаванием) – отсутствие урежения ЧСС и повышения ударного объема крови. Напротив, ЧСС увеличивалась, ударный объем крови уменьшался, что отражает снижение сократительной функции сердца в этих условиях [49];

– гуанетидин (подкожно по 30 мг/кг, начиная с момента рождения, в течение 21 суток) – снижение силы сокращения предсердий при введении 0.1, 1.0 и 10.0 децимолярных растворов серотонина при отсутствии влияния на сократительную функцию желудочков у 21-дневных животных. У 100-дневных десимпатизированных крысят серотонин увеличивал силу сокращения и предсердий, и желудочков. Следовательно, существует взаимосвязь развития адренергической и серотониновой регуляции инотропной функции сердца в постнатальном онтогенезе [50];

– хроническая десимпатизация – компенсаторное усиление парасимпатических влияний на механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы крыс, определяющее стабилизацию артериального давления [51].

## Заключение

На основании анализа данных литературы установлено, что блокада передачи возбуждения в адренергических синапсах ослабляет ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, уменьшает мобилизацию норадреналина и ограничивает подъем уровня кортикостерона в крови при воздействии экстремальных факторов, вследствие чего снижа-

ет резистентность организма к стрессу, что приводит к гибели животных.

Установлены следующие механизмы снижения стрессоустойчивости под влиянием десимпатизации: активация перекисного окисления липидов и протеолиза, нарушения белкового и углеводного обмена.

*Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019- 2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».*

*The research was conducted within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus for 2019-2020 «To study the possibility of increasing organism's stress tolerance by stimulating the central part of antistress system and reducing the activity of stress-realizing system by means of purposeful correction of the thyroid status (experimental study)».*

## Литература

1. MRI evaluation of regional catecholamine-producing tumor-induced myocardial injury / S. Higuchi [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2019 May. – Vol. 8, N 5. – P. 454–461.
2. Реализация трофотропного эффекта катехоламинов в культуре возбудимых и невозбудимых тканей эволюционно различающихся животных / Н. А. Пасатецкая [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2018. – Т. 104, № 5. – С. 590–599.
3. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation / T. Christ [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014 Jul. – Vol. 111, N 30. – P. 11193–11198.
4. Nambiar, V. K. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states / V. K. Nambiar, D. R. Chalappurath // *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease* / ed. A. Uçar. – London, United Kingdom, 2019. – P. 65–73.
5. Мещанинов, В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков / *Казан. мед. журн.* – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 843–849.
6. The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus / Q. Feng [et al.] // *Nutr. Diabetes.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 17.
7. Булатецкий, С. В. Реакция систем организма на увеличенное сопротивление дыханию в группах с разным уровнем адаптационных возможностей / С. В. Булатецкий, Ю. Ю. Бяловский // *Центр. науч. вестн.* – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 7–11.
8. Effects of endotoxin and catecholamines on hepatic mitochondrial respiration / F. Porta [et al.] // *Inflammation.* – 2009 Oct. – Vol. 32, N 5. – P. 315–321.
9. Узбекова, Н. Р. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом / Н. Р. Узбекова, М. А. Хужамбердиев, И. М. Таштемирова // *Рос. кардиол. журн.* – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 72–75.
10. Роль катехоламинов в развитии иммуносупрессии при тяжелой черепно-мозговой травме / Т. И. Борщикова [и др.] // *Медицина в Кузбассе.* – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–10.
11. Божко, А. П. Значение тиреоидных гормонов в предупреждении нарушений сократительной функции и антиоксидантной активности миокарда при тепловом стрессе / А. П. Божко, И. В. Городецкая // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 1998. – Т. 84, № 3. – С. 226–232.
12. Городецкая, И. В. Значение тиреоидных гормонов в антистресс-системе организма / И. В. Городецкая // *Вестн. Кыргыз. гос. мед. акад. им. И. К. Ахунбаева.* – 2009. – № 1. – С. 117–118.
13. Гусакова, Е. А. Повышение йодсодержащими гормонами щитовидной железы устойчивости организма к стрессу «дефицита времени» / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // *Актуальные проблемы сучас. медицины.* – 2019. – № 4. – С. 41–50.
14. Аккуратов, Е. Г. Морфологические изменения афферентных нейронов в ранние сроки после полной химической десимпатизации / Е. Г. Аккуратов // *Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования* / под общ. ред. Г. Ю. Гуляева. – Пенза, 2018. – С. 208–215.
15. Dissociation between intracellular Ca<sup>2+</sup> and modulation of [3H] noradrenaline release in chick sympathetic neurons / D. A. Przywara [et al.] // *J. Physiol.* – 1991 Jun. – Vol. 437, N 1. – P. 201–220.
16. Vardanyan, R. S. Synthesis of essential drugs / R. S. Vardanyan, V. J. Hruby // Amsterdam ; Boston : Elsevier, 2006. – 634 p.
17. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity: The role of NADPH oxidase and microglial activation in 6-hydroxydopamine-induced degeneration of dopaminergic neurons / J. Rodriguez-Pallares [et al.] // *J. Neurochem.* – 2007 Oct. – Vol. 103, N 1. – P. 145–156.
18. Механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона. Активация микроглии / В. Г. Кучеряну [и др.] // *Патогенез.* – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 30–34.
19. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна : Умеренков, 2012. – 1216 с.
20. Adrenal medullary adaptations and cardiovascular regulation after 6-hydroxydopamine treatment in rats / S. Kolibal-Pegher [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1994 Jul. – Vol. 48, N 2. – P. 113–120.
21. Catecholamines in paraganglia associated with the hepatic branch of the vagus nerve: effects of 6-hydroxydopamine and reserpine / M. Pinon [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1999 Feb. – Vol. 75, N 2/3. – P. 131–135.
22. Coleoni, A. H. Effects of the administration of catecholamine-depleting drugs on the thyroid function of the rat / A. H. Coleoni // *Pharmacology.* – 1972. – Vol. 8, N 4. – P. 300–310.
23. Sympathectomy-induced blood pressure reduction in adult normotensive and hypertensive rats is counteracted by enhanced cardiovascular sensitivity to vasoconstrictors / A. Vavřínová [et al.] // *Hypertens Res.* – 2019 Sep. – Vol. 42. – P.

- 1872–1882.
24. Blockade of the sympathetic nervous system degrades ligament in a rat MCL model / K. W. Dwyer [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2004 Feb. – Vol. 96, N 2. – P. 711–718.
  25. Guanethidine-induced adrenergic sympathectomy augments endoneurial perfusion and lowers endoneurial microvascular resistance / D. W. Zochodne [et al.] // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 519, N 1/2. – P. 112–117.
  26. Абзалов, Р. А. Амплитудно-временные характеристики дифференцированной реограммы при десимпатизации крыс / Р. А. Абзалов, Р. Р. Нигматуллина, Р. Р. Абзалов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1998. – Т. 125, № 1. – С. 116–120.
  27. Белякова, Е. И. Изменение содержания серотонина в различных отделах мозга крыс при однократном и пролонгированном ноцицептивном воздействии / Е. И. Белякова // *Успехи современ. естествознания.* – 2007. – № 7. – С. 99–100.
  28. Студеникина, Т. М. Морфологические изменения надпочечников крыс в условиях химической десимпатизации гуанетидином / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука, М. И. Богданова // *Морфология.* – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 116.
  29. Effects of early postnatal guanethidine administration on adrenal medulla and brain of developing rats / J. Bartolomé [et al.] // *Biochemical Pharmacol.* – 1976 Nov. – Vol. 25, N 21. – P. 2387–2390.
  30. Родионов, И. М. Иммунологическая и химическая десимпатизация / И. М. Родионов, В. Н. Ярыгин, А. А. Мухамедов. – Москва : Наука, 1988. – 152 с.
  31. Basal and adrenocorticotropin-stimulated corticosterone in the neonatal rat exposed to hypoxia from birth: modulation by chemical sympathectomy / H. Raff [et al.] // *Endocrinology.* – 2004 Jan. – Vol. 145, N 1. – P. 79–86.
  32. Effect of guanethidine, clonidine and guanfacine on urinary catecholamine excretion in cold-stressed spontaneously hypertensive rats / M. Minami [et al.] // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1982 Oct. – Vol. 32, N 5. – P. 941–944.
  33. Грабовой, А. Н. Морфологические и гистохимические изменения нервного аппарата кожи при заживлении ран после локального воздействия норадrenalина и ацетилхолина / А. Н. Грабовой // *Морфология.* – 1999. – Т. 115, № 3. – С. 68–72.
  34. Смирнов, С. Н. Взаимодействие десимпатизации и тироксина в регуляции процессов деления эпителиоцитов языка неполовозрелых крыс / С. Н. Смирнов, Ю. Ю. Маначенко, В. В. Кострица // *Загальна патологія та патол. фізіологія.* – 2009. – Т. 4, № 2. – P. 53–57.
  35. Калюнов, В. Н. Влияние фактора роста нервов, гуанетидина и их совместного применения на активность нуклеаз в тканях животных / В. Н. Калюнов, Г. П. Петрусенко, К. В. Фомиченко // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – Т. 35, № 3. – P. 117–120.
  36. Чернышева, М. П. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / М. П. Чернышева, Р. И. Коваленко. – Москва : Науч. мир, 2009. – 836 с.
  37. Alteration of colonic excitatory tachykinergic motility and enteric inflammation following dopaminergic nigrostriatal neurodegeneration / C. Pellegrini [et al.] // *Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 146.
  38. Acupuncture inhibits oxidative stress and rotational behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rat / Y. P. Yu [et al.] // *Brain Res.* – 2010 Jun. – Vol. 1336. – P. 58–65.
  39. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action / T. G. Zhu [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2012 Jan. – Vol. 506, N 2. – P. 175–179.
  40. Курьянова, Е. В. Половые и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма и перекисного окисления липидов у крыс при десимпатизации и введении а-токоферола / Е. В. Курьянова, В. Ф. Савин, Д. Л. Теплый // *Изв. высш. учеб. заведений. Северо-Кавказ. регион. Естеств. науки.* – 2009. – № 3. – С. 87–91.
  41. Upregulation of cysteine protease cathepsin X in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's Disease / A. Pišlar [et al.] // *Front Mol. Neurosci.* – 2018 Nov. – Vol. 11. – P. 412.
  42. 6-Hydroxydopamine Induces Cystatin C-mediated Cysteine Protease Suppression and Cathepsin D Activation / D. C. Lee [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2007 Mar. – Vol. 50, N 4. – P. 607–618.
  43. Ковригина, Т. Р. Развитие нейромышечного синапса скелетной мышцы после химической десимпатизации / Т. Р. Ковригина // *Морфология.* – 2004. – № 3. – С. 28–32.
  44. Sympathectomy alters bone architecture in adult growing rats / F. Paganì [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 104, N 6. – P. 2155–2164.
  45. Kvist-Reimer, M. Effects of chemical sympathectomy by means of 6-hydroxydopamine on insulin secretion and islet morphology in alloxan-diabetic mice / M. Kvist-Reimer, F. Sundler, A. Bo // *Cell Tissue Res.* – 2002. – Vol. 307, N 2. – P. 203–209.
  46. Acute physical stress preconditions the heart against ischemia/reperfusion injury through activation of sympathetic nervous system / A. Imani [at al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019 Oct. – Vol. 113, N 3. – P. 401–408.
  47. Курьянова, Е. В. Морфологические характеристики сердца и интенсивность перекисного окисления липидов в миокарде десимпатизированных крыс: модулирующие эффекты β-токоферола, физической тренировки и их сочетания / Е. В. Курьянова, Д. Л. Тёплый // *Вестн. Оренбург. гос. ун-та.* – 2006. – № 10-2. – С. 384–389.
  48. Курьянова, Е. В. Стресс-индуцированные изменения хронотропной функции сердца и показателей перекисного окисления липидов в миокарде крыс с дефицитом симпатических нервных влияний: модулирующие эффекты а-токоферола и физической тренировки / Е. В. Курьянова, В. Ф. Савин, Д. Л. Тёплый // *Вест. Астрахан. гос. техн. ун-та.* – 2006. – № 4. – С. 266–271.
  49. Нигматуллина, Р. Р. Влияние десимпатизации на насосную функцию сердца в постнатальном онтогенезе крыс / Р. Р. Нигматуллина, И. Г. Хурамшин, А. Г. Насырова // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2002. – Т. 88, № 12. – С. 1567–1577.
  50. Кириллова, В. В. Фармакологическая десимпатизация изменяет реакцию инотропной функции сердца на серотонин в постнатальном онтогенезе крыс / В. В. Кириллова, Р. Р. Нигматуллина // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2007. – Т. 93, № 10. – С. 1132–1142.
  51. Роль парасимпатических кардиотропных влияний в стабилизации уровня артериального давления у крыс в норме и после десимпатизации / И. М. Родионов [и др.] // *Вестн. Моск. ун-та.* – 1999. – № 3. – С. 13–17.

Поступила 08.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

## References

- Higuchi S, Ota H, Ueda T, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, et al. 3T MRI evaluation of regional catecholamine-producing tumor-induced myocardial injury. *Endocr Connect*. 2019 May;8(5):454-461. doi: 10.1530/EC-18-0553.
- Pasatetckaia NA, Lopatina EV, Kipenko AV, Rubanova NS, Tcyrlin VA. Realization of the trophotropic effect of catecholamines in the culture of excitable and non-excitable tissues of evolutionarily different animals. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2018;104(5):59009. (In Russ.)
- Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, et al. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jul;111(30):11193-8. doi: 10.1073/pnas.1324132111
- Nambiar VK, Chalappurath DR. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. In: Uçar A, ed. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease*. London, United Kingdom; 2019. P. 65-73. doi: 10.5772/intechopen.73738
- Meshchaninov VN, Shcherbakov DL. The effect of neurotransmitters on lipid peroxidation under immobilization stress in rats of different ages. *Kazan Med Zhurn*. 2015;96(5):843-9. (In Russ.)
- Feng Q, Lv Y, Song X, Qu H, Chen Y. The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):17.
- Bulatetskii CV, Bialovskii Iulu. The response of body systems to increased breathing resistance in groups with different levels of adaptive capabilities. *Tsentr Nauch Vestn*. 2016;1(4):7-11. (In Russ.)
- Porta F, Bracht H, Weikert C, Beck M, Takala J, Brandt S, et al. Effects of endotoxin and catecholamines on hepatic mitochondrial respiration. *Inflammation*. 2009 Oct;32(5):315-21. doi: 10.1007/s10753-009-9138-y
- Uzbekova NR, Khuzhambardiev MA. On the relationship between the activity of the sympathetic-adrenal system and mediators of immune disorders in patients with metabolic syndrome. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2014;107(3):72-5. (In Russ.)
- Borshchikova TI, Epifantseva NN, Kan SL, Filimonov SN. The role of catecholamines in the development of immunosuppression in severe traumatic brain injury. *Meditsina Kuzbasse*. 2019;18(1):5-10. (In Russ.)
- Bozhko AP, Gorodetckaia IV. The importance of thyroid hormones in the prevention of impaired contractile function and antioxidant activity of the myocardium during heat stress. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 1998;84(3):226-32. (In Russ.)
- Gorodetckaia IV. The importance of thyroid hormones in the anti-stress system of the body. *Vestn Kyrgyz Gos Med Akad IK Akhunbaeva*. 2009;(1):117-8. (In Russ.)
- Gusakova EA, Gorodetckaia IV. Iodine-containing thyroid hormones increase the body's resistance to the stress of «time deficit». *Aktual'ni Problemi Suchas Meditsini*. 2019;(4):41-50. (In Russ.)
- Akkuratov EG. Morphological changes in afferent neurons in the early stages after complete chemical sympatization. V: Guliaev Glu, red. *Fundamental'nye osnovy innovatsionnogo razvitiia nauki i obrazovaniia*. Penza, RF; 2018. P. 208-15. (In Russ.)
- Przywara DA, Bhave SV, Bhave A, Wakade TD, Wakade AR. Dissociation between intracellular Ca<sup>2+</sup> and modulation of [3H] noradrenaline release in chick sympathetic neurons. *J Physiol*. 1991 Jun;437:201-20. doi: 10.1113/jphysiol.1991.sp018591
- Vardanyan RS, Hruby VJ. *Synthesis of essential drugs*. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2006. 634 p.
- Rodriguez-Pallares J, Parga JA, Muñoz A, Rey P, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity: The role of NADPH oxidase and microglial activation in 6-hydroxydopamine-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurochem*. 2007 Oct;103(1):145-56. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04699.x
- Kucherianu VG, Bocharov EV, Kryzhanovskii GN, Bocharova OA, Poleshchuk VV. Mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. Microglia activation. *Patogenez*. 2012;10(3):30-4. (In Russ.)
- Mashkovskii MD. *Medicines: posobie dlia vrachei*. 16-e izd, pererab, ispr i dop. Moscow, RF: Novaia volna: Umerenkov; 2012. 1216 p. (In Russ.)
- Kolibal-Pegher S, Edwards DJ, Meyers-Schoy SA, Vollmer RR. Adrenal medullary adaptations and cardiovascular regulation after 6-hydroxydopamine treatment in rats. *J Auton Nerv Syst*. 1994 Jul;48(2):113-20. doi: 10.1016/0165-1838(94)90027-2
- Piñon M, Racotta IS, Ortiz-Butron R, Racotta R. Catecholamines in paraganglia associated with the hepatic branch of the vagus nerve: effects of 6-hydroxydopamine and reserpine. *J Auton Nerv Syst*. 1999 Feb 15;75(2-3):131-5. doi: 10.1016/s0165-1838(98)00184-2
- Coleoni AH. Effects of the administration of catecholamine-depleting drugs on the thyroid function of the rat. *Pharmacology*. 1972;8(4):300-10. doi: 10.1159/000136346
- Vavřínová A, Behuliak M, Bencze M, Vodička M, Ergang P, Vaněčková I, et al. Sympathectomy-induced blood pressure reduction in adult normotensive and hypertensive rats is counteracted by enhanced cardiovascular sensitivity to vasoconstrictors. *Hypertens Res*. 2019 Sep;42:1872-82.
- Dwyer KW, Provenzano PP, Muir P, Valhmu WB, Vanderby R, et al. Blockade of the sympathetic nervous system degrades ligament in a rat MCL model. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Feb;96(2):711-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00307.2003
- Zochodne DW, Huang Z, Ward KK, Low PA. Guanethidine-induced adrenergic sympathectomy augments endoneurial perfusion and lowers endoneurial microvascular resistance. *Brain Res*. 1990;519(1-2):112-7.
- Abzalov RA, Nigmatullina PP, Abzalov PP. Amplitude-time characteristics of the differentiated rheogram in sympatization of rats. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 1998;125(1):116-20. (In Russ.)
- Beliakova EI. Changes in the content of serotonin in various parts of the rat brain after a single and prolonged nociceptive action. *Uspekhi Sovremen Estestvoznaniia*. 2007;(7):99-100. (In Russ.)
- Studenikina TM, Sluka BA, Bogdanova MI. Morphological changes in the adrenal glands of rats under conditions of chemical sympathectomy with guanethidine. *Morfologiya*. 2000;117(3):116. (In Russ.)
- Bartolomé J, Bartolomé M, Seidler J, Anderson TR, Slotkin T. Effects of early postnatal guanethidine administration on adrenal medulla and brain of developing rats. *Biochem Pharmacol*. 1976 Nov;25(21):2387-90. doi: 10.1016/0006-2952(76)90033-2
- Rodionov IM, Iarygin VN, Mukhammedov AA.

- Immunological and chemical sympathization. Moscow, RF: Nauka; 1988. 152 p.
31. Raff H, Lee JJ, Widmaier EP, Oaks MK, Engeland WC. Basal and adrenocorticotropin-stimulated corticosterone in the neonatal rat exposed to hypoxia from birth: modulation by chemical sympathectomy. *Endocrinology*. 2004 Jan;145(1):79-86. doi: 10.1210/en.2003-1130
  32. Minami M, Togashi H, Kurosawa M, Shimamura K, Koike Y, Saito H, et al. Effect of guanethidine, clonidine and guanfacine on urinary catecholamine excretion in cold-stressed spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol*. 1982 Oct;32(5):941-4. doi: 10.1254/jjp.32.941
  33. Grabovoi AN. Morphological and histochemical changes in the nervous apparatus of the skin during wound healing after local exposure to norepinephrine and acetylcholine. *Morfologiya*. 1999;115(3):68-72. (In Russ.)
  34. Smirnov SN, Manachenko IuIu, Kostritsa VV. Interaction of sympathization and thyroxine in the regulation of the division of epithelial cells in the tongue of immature rats. *Zagal'na Patologiya Patol. Fiziologiya*. 2009;4(2):53-7. (In Russ.)
  35. Kaliunov VN, Petrusenko GP, Fomichenko KV. The effect of nerve growth factor, guanethidine and their combined use on the activity of nucleases in animal tissues. *Vopr Med Khimii*. 1989;35(3):117-20. (In Russ.)
  36. Chernysheva MP, Kovalenko RI. Guidelines for functional hemispheric asymmetry. Moscow, RF: Nauch mir; 2009. 836 p. (In Russ.)
  37. Pellegrini C, Fornai M, Colucci R, Tirota E, Blandini F, Levandis G, et al. Alteration of colonic excitatory tachykinergic motility and enteric inflammation following dopaminergic nigrostriatal neurodegeneration. *Neuroinflammation*. 2016;13(1):146. doi: 10.1186/s12974-016-0608-5
  38. Yu Y-P, Ju W-P, Li Z-G, Wang D-Z, Wang Y-C, Xie A-M. Acupuncture inhibits oxidative stress and rotational behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rat. *Brain Res*. 2010 Jun;1336:58-65. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.020
  39. Zhu T-G, Wang X-X, Luo W-F, Zhang Q-L, Huang T-T, Xu X-S, et al. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action. *Neurosci Lett*. 2012 Jan;506(2):175-9. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.075
  40. Kurianova EV, Savin VF, Teply DL. Sex and age characteristics of heart rate variability and lipid peroxidation in rats with sympathization and administration of  $\alpha$ -tocopherol. *Izv Vyssh Ucheb Zavedenii Severo-Kavkaz Region Estestv Nauki*. 2009;(3):87-91. (In Russ.)
  41. Pišlar A, Tratnjek L, Glavan G, Živin M, Kos J. Upregulation of cysteine protease cathepsin X in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's Disease. *Front Mol Neurosci*. 2018 Nov;11:412. doi: 10.3389/fnmol.2018.00412
  42. Lee DC, Womble TA, Mason CW, Jackson IM, Lamango NS, Severs WB, et al. 6-Hydroxydopamine Induces Cystatin C-mediated Cysteine Protease Suppression and Cathepsin D Activation. *Neurochem Int*. 2007 Mar;50(4):607-18. doi: 10.1016/j.neuint.2006.12.
  43. Kovrigina TR. Development of skeletal muscle neuromuscular synapse after chemical sympathization. *Morfologiya*. 2004;(3):28-32. (In Russ.)
  44. Pagani F, Sibilina V, Cavani F, Ferretti M, Bertoni L, Palumbo C, et al. Sympathectomy alters bone architecture in adult growing rats. *J Cell Biochem*. 2008;104(6):2155-64. doi: 10.1002/jcb.21775
  45. Kvist-Reimer M, Sundler F, Bo A. Effects of chemical sympathectomy by means of 6-hydroxydopamine on insulin secretion and islet morphology in alloxan-diabetic mice. *Cell Tissue Res*. 2002;307(2):203-9. doi: 10.1007/s00441-001-0496-5
  46. Imani A, Parsa H, Chookalaei LG, Rakhshan K, Golnazari M, Faghihi M. Acute physical stress preconditions the heart against ischemia/reperfusion injury through activation of sympathetic nervous system. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Oct;113(3):401-408. doi: 10.5935/abc.20190189
  47. Kurianova EV, Teply DL. Morphological characteristics of the heart and the intensity of lipid peroxidation in the myocardium of sympathetic rats: modulating effects of  $\beta$ -tocopherol, physical training and their combination. *Vestn Orenburg Gos Un-ta*. 2006;(10-2):384-9. (In Russ.)
  48. Kur'yanova EV, Savin VF, Teply DL. Stress-induced changes in heart chronotropic function and lipid peroxidation parameters in the myocardium of rats with a deficiency of sympathetic nervous influences: modulating effects of  $\alpha$ -tocopherol and physical training. *Vest Astrakhan Gos Tekhn Un-ta*. 2006;(4):266-71. (In Russ.)
  49. Nigmatullina RR, Khuramshin IG, Nasyrova AG. Influence of sympathization on the pumping function of the heart in the postnatal ontogenesis of rats. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2002;88(12):1567-77. (In Russ.)
  50. Kirillova VV, Nigmatullina RR. Pharmacological sympathization changes the response of the inotropic function of the heart to serotonin in the postnatal ontogenesis of rats. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2007;93(10):1132-42. (In Russ.)
  51. Rodionov IM, Golubinskaya VO, Borovik OS, Tarasova AS. The role of parasympathetic cardiotropic effects in the stabilization of the blood pressure level in normal rats and after sympathization. *Vestn Mosk Un-ta*. 1999;(3):13-7. (In Russ.)

Submitted 08.07.2020

Accepted 11.12.2020

#### Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

**Information about authors:**

*Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;*

*Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии. E-mail: [elena-gusakova83@mail.ru](mailto:elena-gusakova83@mail.ru) – Гусакова Елена Анатольевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General, Physical and Colloid Chemistry. E-mail: [elena-gusakova83@mail.ru](mailto:elena-gusakova83@mail.ru) – Elena A. Gusakova.