

УДК 612.829.3:599.32:615.849.11

ИНФРАДИАННАЯ РИТМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Шушко Е.Ю.

Одной из актуальных проблем современной экологической физиологии является исследование адаптационных процессов к действию разнообразных факторов [1; 2]. Известно, что адаптационные реакции организма любого типа характеризуются комплексом неспецифических симптомов, которые достаточно полно описаны [3, 4]. Однако не изученными остаются неспецифические изменения временной организации физиологических систем при адаптации к действию разнообразных факторов. Между тем, согласно современным представлениям, временная организация является столь же важной характеристикой состояния организма, как и пространственная [1, 5 – 8]. Временная организация физиологических систем характеризуется спектром в широком диапазоне периодов, в котором достаточно хорошо изучены лишь циркадианные ритмы различных физиологических процессов. Изменения инфрадианной ритмики, играющей важную роль в структуре временной организации, при стрессе не изучены. Более того, данные о характере нарушений временной организации при стрессе противоречивы. Так, некоторые авторы считают, что развитие стресс-реакции сопровождается гиперсинхронизацией показателей деятельности определенной физиологической системы [9], тогда как другие обосновывают точку зрения, согласно которой стресс-реакция характеризуется развитием десинхроноза [10]. Как следует из анализа данных литературы, оба утверждения базируются на основе анализа изменений биоритмов отдельной физиологической системы, что значительно ограничивает возможности обоснования того или иного вывода. Поэтому возникает необходимость в исследовании временной организации параллельно в нескольких физиологических системах организма.

Известно, что пусковым механизмом в развитии неспецифических адаптационных реакций служит активация стресс-реализующих систем. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих об изменении содержания катехоламинов [11, 12], а также кортикостероидов [11, 13, 14] при гипокинетическом стрессе. Однако перестройки временной организации и, в частности, инфрадианной ритмики этих показателей не изучены. Также в механизмах адаптации человека и животных к различным взаимодействиям

ИНФРАДИАННАЯ РИТМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

важную роль играет и система крови, в частности нейтрофилы, которые благодаря особой реактивности к различным воздействиям, рассматриваются как интегративный показатель полноценности адаптационных реакций. [15 – 17]. Изменения функциональной активности нейтрофилов при гипокинетическом стрессе достаточно хорошо изучены [18, 19], тогда как изменение инфрадианной ритмики функциональных систем этих клеток остается не исследованным. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось исследование инфрадианной ритмики показателей стресс-реализующих систем и неспецифической резистентности нейтрофилов периферической крови крыс при гипокинетическом стрессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на 90 беспородных белых крысах-самцах массой 150-200 г, полученных из питомника Института Гигиены и Медицинской Экологии, Киев, фирма «Феникс». Выбор крыс в качестве объекта исследования обусловлен тем, что эти животные чувствительны к ограничению двигательной активности [20]. Кроме того, к настоящему времени в литературе накоплен большой фактический материал о структурно-функциональных изменениях различных органов и систем у этих животных при гипокинезии (ГК) [11, 21]. Для проведения экспериментов отбирали крыс со средним уровнем двигательной активности и низкой эмоциональностью, определенных в тесте «открытого поля», т.е. животных с одинаковыми конституциональными особенностями. Это позволило сформировать однородные группы животных, одинаково реагирующих на действие различных раздражителей. Согласно литературным данным [22, 23], животные со средним уровнем двигательной активности преобладают в популяции, поэтому можно утверждать, что у них развивается наиболее типичная реакция на действие различных факторов. Для изучения инфрадианной ритмики физиологических процессов отобранных в тесте «открытого поля» крыс в повторных опытах распределяли на 2 равноценные группы по 15-30 особей в каждой. К первой группе относились животные, содержащиеся в обычных условиях вивария, и служили биологическим контролем (К), вторую группу составляли животные, двигательная активность которых ограничивалась путем помещения их в специальные пеналы (ГК). Исследования проводили ежедневно в течение 43-х суток. Условия взятия материала для исследований во всех экспериментах были стандартизированы. Кровь для исследований брали из хвостовой вены в одно и то же время суток. Для исследования экскреции адреналина (А), норадреналина (НА) и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) интактных крыс помещали в стеклянные обменные клетки с решетчатым полом из органического стекла со сборником мочи [24]. У крыс с ограниченной подвижностью мочу собирали в мочеприемники, смонтированные в дно клетки.

В данном исследовании использовали комплекс методик: для определения А и НА в моче была применена модификация триоксииндолового метода [25], для определения экскреции 11-ОКС с мочой использовали метод Silber, Porter в

модификации Н.А. Юдаева и М.А. Креховой [26]. Функциональную активность нейтрофилов оценивали на основании исследования бактерицидных систем нейтрофилов (пероксидазы (ПО) и катионных белков (КБ) [27], гидролитических ферментов (протеазы (ПР) [28, 29] кислой фосфатазы (КФ) методом J. Goldberg, H. Varka (1962), и окислительно-восстановительных ферментов – (СДГ и α -ГФДГ). Среднюю активность дегидрогеназ определяли методом, предложенным Р.П. Нарциссовым [30]. Для определения доминирования аэробных процессов в клетке вычисляли отношение средних активностей СДГ/ α -ГФДГ в нейтрофилах периферической крови крыс в течение 43-х суток эксперимента [31]. Для определения доминирования того или иного фермента в бактерицидной и гидролитической системах вычисляли отношения ЦПС ПО/КБ и ЦПС КФ/ПР. Количественную оценку изучаемых показателей производили в соответствии с принципом [32] путем выведения цитохимического показателя содержания (ЦПС).

Статистическую обработку материала проводили вычислением среднего значения исследуемых величин (M), среднего квадратичного отклонения (δ), ошибки среднего арифметического (m). Оценку достоверности наблюдаемых изменений проводили с помощью t -критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних при $p < 0,05$. Для изучения внутри- и межсистемных взаимоотношений изученных показателей использовали кластерный анализ, который позволяет находить скрытые связи как в внутри функциональных систем, так и между ними. В данном исследовании использован один из методов кластерного анализа – метод Уорда, результаты которого представлены в виде дендрограмм. Продолжительность периодов и амплитудно-фазовые характеристики исследуемых физиологических процессов рассчитаны с помощью косинор-анализа, дающего полное представление о структуре физиологических ритмов [33]. Расчеты и графическое оформление данных производили на РС “Pentium 111 800” с использованием программы Microsoft Excell и стандартных процедур в программном пакете STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в динамике экскреции А, НА, 11-ОКС с мочой у интактных животных ярко выражена ритмическая составляющая. Косинор-анализ позволил выявить в этих показателях набор инфраниантных ритмов, включающий в себя: $\approx 3^d,0$, $\approx 5^d,0$, $\approx 7^d,0$, $\approx 12^d,0$, $\approx 14^d,0$ и $\approx 17^d,0$ и $\approx 21^d,0$ периоды. В то же время отмечены и некоторые различия выявленных ритмов исследованных физиологических показателей. Обращает на себя внимание отсутствие в спектрах мощности экскреции А и 11-ОКС с мочой $\approx 9,0$ дневного периода. В спектре мощности 11-ОКС не зарегистрирован $\approx 17^d,0$ период. Инфраниантным ритмам изученных показателей свойственны определенные амплитудные соотношения. В спектре экскреции А с мочой у животных контрольной группы с увеличением периода возрастают амплитуды выделенных ритмов относительно более коротких периодов (рис. 1). Кроме того, амплитуды ритмов экскреции НА значительно превышают амплитуды ритмов А и 11-ОКС во всех выделенных периодах. В выявленных спектрах

**ИНФРАДИАННАЯ РИТМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ**

выявлены различия в доминирующем ритме. Так, в спектре экскреции НА доминирует $\approx 3,0^d$ период, в спектре А – $\approx 14,0^d$ и в спектре 11-ОКС доминирующим является $\approx 5,0^d$ период. Обнаружено, что между показателями экскреции А, НА и 11-ОКС с мочой у интактных животных существуют определенные фазовые соотношения, выраженные в определенной разности фаз во всех выделенных периодах в показателях экскреции А и НА и 11-ОКС с мочой в разных периодах.

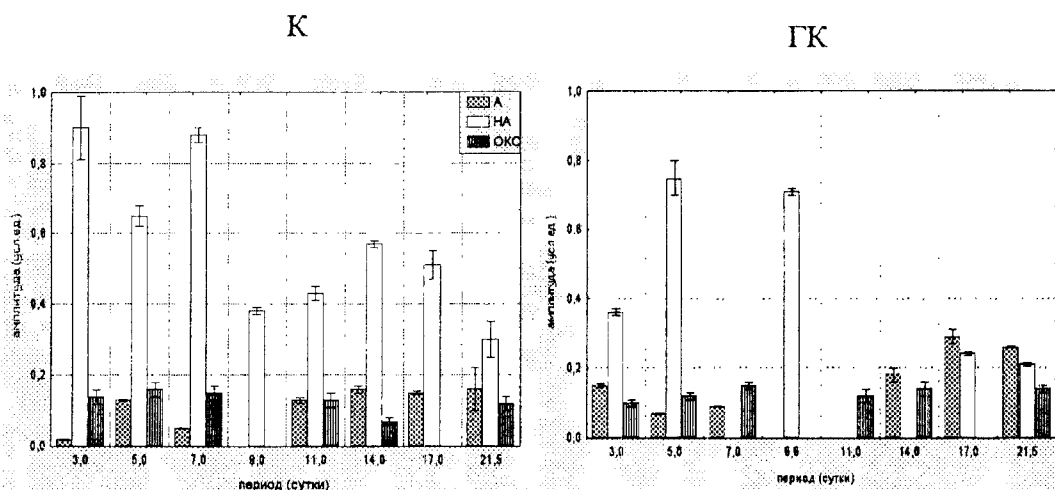


Рис. 1. Спектры мощности экскреции адреналина, норадреналина и 11-оксикортикостероидов с мочой в контрольной группе животных (К) и крыс с ограниченной подвижностью (ГК).

Таким образом, инфрадианная ритмика исследованных показателей в контрольной группе животных характеризуется определенным набором периодов и определенными амплитудно-фазовыми соотношениями.

Показатели функционального состояния нейтрофилов периферической крови крыс на протяжении 43-хсуточного эксперимента также не остаются стабильными.

В показателях неспецифической резистентности косинор-анализом выявлена инфрадианная ритмика, а спектры мощности цитохимических показателей содержания КБ, ПР, ПО и КФ, состоят из периодов следующей продолжительностью: $\approx 3,0^d$, $\approx 5,0^d$, $\approx 7,0^d$, $\approx 9,0^d$, $\approx 14,0^d$ и $\approx 21,5^d$. Однако в спектрах каждого показателя отмечены и некоторые различия. Так, периоды $\approx 3,0^d$, $\approx 7,0^d$ и $\approx 14,0^d$ присутствуют во всех спектрах изученных показателей. Так, период $\approx 9,0^d$ отсутствует в спектрах ЦПС КБ, средней активности α -ГФДГ и в отношении α -ГФДГ/СДГ, но характерен для спектров ЦПС ПО, ПР, КФ, отношений ПО/КБ и КФ/ПР и средней активности СДГ. Период продолжительностью $\approx 5,0^d$ суток не выявлен в спектрах средних активностей дегидрогеназ, но выявлен в спектре их отношения (α -ГФДГ/СДГ). Наиболее часто встречающимся ритмом в спектрах изученных показателей является $\approx 3,0^d$ период исследуемых дегидрогеназ. В спектре мощности средней активности α -ГФДГ выявляется меньшее количество периодов, при сопоставлении со спектрами ЦПС КБ и КФ. Спектр периодов исследуемых дегидрогеназ характеризуется более узкой областью выявленных периодов.

Об этом свидетельствует отсутствие в спектрах дегидрогеназной активности $\approx 5^d$ и $\approx 9^d$ периодов. В спектрах мощности ЦПС КБ и средних активностей и α -ГФДГ у животных контрольной группы с увеличением периода возрастают амплитуды выделенных ритмов. В спектрах мощности периодов ЦПС КФ и ЦПС ПР, наоборот отмечена тенденция к снижению амплитуд ритмов относительно значений более коротких периодов.

Между показателями бактерицидных, гидролитических и энергетических систем нейтрофилов у интактных животных существуют определенные фазовые соотношения, выраженные в определенной разности фаз во всех выделенных периодах. Так, в $\approx 7^d$ периоде в контрольной группе животных фазы бактерицидных систем несколько опережают фазы гидролитических систем. Такая ситуация смещения во времени активности бактерицидных и гидролитических процессов обеспечивает оптимальные условия для реализации функции фагоцитоза (рис. 2).

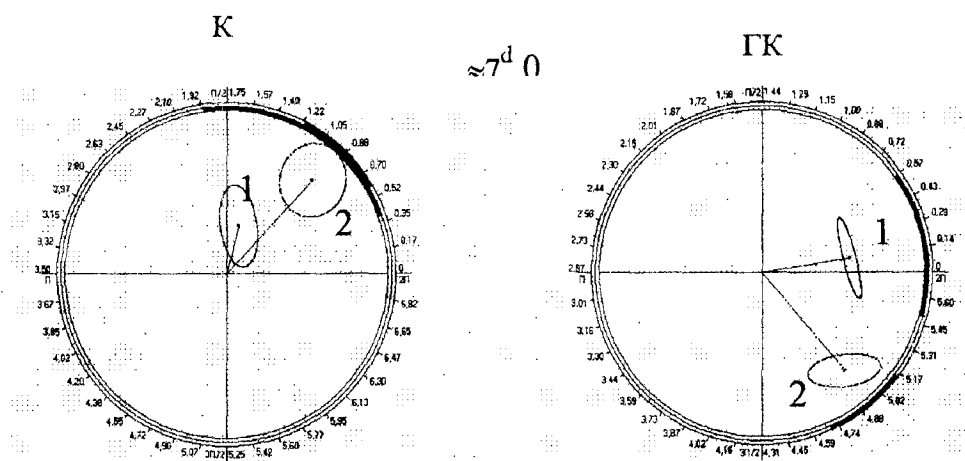


Рис. 2. Косинорограммы интегральных ритмов отношений (1) гидролитических (ЦПС КФ/ПР) и (2) бактерицидных систем (ЦПС ПО/КБ) в нейтрофилах крови интактных крыс и крыс с ограниченной подвижностью: К – контроль, ГК – гипокинезия в периоде $\approx 7^d$.

Данное исследование показывает, что ГК сопровождается существенными изменениями инфранианной ритмики показателей экскреции А, НА и 11-ОКС с мочой. Косинор-анализом выявлены определенные изменения спектров исследуемых показателей (рис. 1). Если в ритме 11-ОКС в структуре спектров изменений не выявлено, то под влиянием ограничения подвижности в спектрах мощности экскреции А и НА с мочой исчезли $\approx 11^d$ и околodвухнедельного периоды.

Изменения заключаются и в смене доминирующего ритма. В спектре мощности экскреции А в экспериментальной группе животных доминирующим стал $\approx 17^d$ период, а НА – $\approx 5^d$ и в спектре 11-ОКС – $\approx 14^d$.

Таким образом, ГК изменяет не только структуру спектров, но и доминирующий ритм. Обнаружены также изменения спектральной мощности выявленных ритмов, что проявлялось в соответствующих перестройках их амплитудных характеристик. В спектре

ИНФРАДИАННАЯ РИТМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

мощности экскреции А с мочой был зарегистрирован разнонаправленный сдвиг амплитуд в различных периодах. Для ритмов экскреции НА (исключение составляет $\approx 5,^d_0$ период) как и для ритмов 11-ОКС с мочой (исключение составляет $\approx 14,^d_0$ период) свойственно понижение амплитуд, по сравнению с этими показателями в контрольной группе животных (рис. 1).

Воздействие ГК приводит и к изменению фазовой согласованности между ритмами экскреции А, НА и 11-ОКС с мочой, что выражается в уменьшении разности фаз между этими показателями в коротких периодах и их увеличении в длинных периодах по сравнению с контролем.

Таким образом, ГК приводит к выраженным нарушениям инфрадианной ритмики экскреции А, НА и 11-ОКС с мочой, выражающимся в грубых нарушениях структуры ритмов, изменении исходных амплитудно-фазовых характеристик. Совокупность этих данных свидетельствует о развитии десинхроноза.

При ограничении подвижности животных в показателях функциональной активности нейтрофилов косинор-анализом в экспериментальной группе животных были выявлены изменения их амплитудно-фазовых характеристик. Так, в спектре ЦПС ПО не выявлен $\approx 9,^d_0$ период, в спектре отношения ЦПС ПО/КБ отсутствует $\approx 14,^d_0$ и $\approx 22,^d_0$ периоды, обнаруженные в контроле. ГК приводит к изменению и области выявления периодов в спектре отношения α -ГФДГ/СДГ, а изменений в перестройке ритмов в спектрах мощности ЦПС КБ, КФ средней активности α -ГФДГ не происходит. Воздействие ГК приводит к значительному снижению амплитуд в спектрах мощности ЦПС КБ и α -ГФДГ, повышению в спектрах мощности ЦПС ПО и ЦПС ПР, и к разнонаправленному изменению амплитуд спектра ЦПС КФ относительно контрольных значений.

ГК приводит к существенному сдвигу фаз у всех исследованных показателей функциональной активности нейтрофилов относительно контроля. Фазовые отклонения также характеризуются перестройкой своих исходных значений. В бактерицидных системах при ограничении подвижности фазы ЦПС ПО опережают фазы ЦПС КБ во всех периодах.

ГК приводит к значительным фазовым сдвигам в отношении гидролитических (КФ/ПР) и бактерицидных (ПО/КБ) систем, тем самым изменяя степень их синхронизации. В последовательности реализации бактерицидной и гидролитической активности произошел сбой. Фазы гидролитических систем стали опережать фазы бактерицидных систем, что искажает реализацию функциональной активности нейтрофилов (рис. 2).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ГК оказывает существенное влияние на временную организацию изученных показателей в нейтрофилах периферической крови крыс. Оно проявляется как в изменении амплитуд изученных ритмов, так и в существенных сдвигах фаз выделенных периодов относительно значений контрольной группы, что свидетельствует о развитии десинхроноза.

Изменения межфункциональных взаимоотношений исследуемых показателей обнаружены и с помощью кластерного анализа. Так, выделено два кластера, в которые объединяются исследованные показатели, характеризующие различные функциональные

системы интактных животных: в состав первого кластера входят показатели энергетического обмена нейтрофилов и показатели экскреции А, НА и 11-ОКС, во второй – показатели гидролитических и бактерицидных систем нейтрофилов (рис. 3).

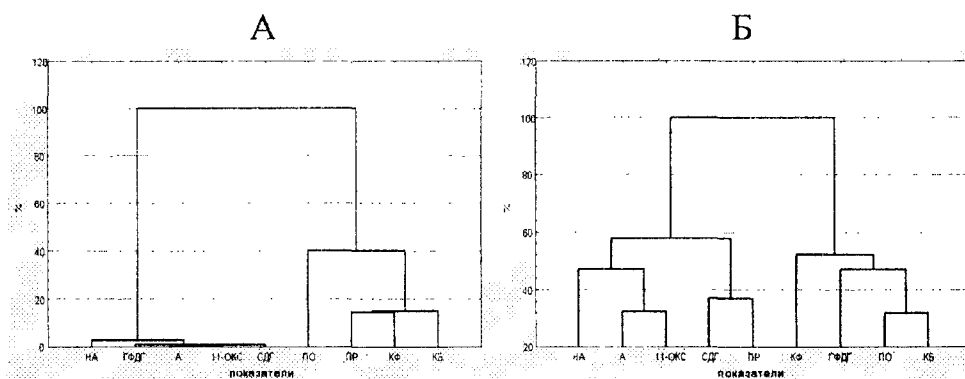


Рис. 3. Дендрограммы кластерного анализа показателей функциональной активности нейтрофилов крови крыс и стресс-реализующих систем у интактных животных (А) и у крыс с ограниченной подвижностью (Б).

При воздействии ГК отмечается перестройка дендрограмм исследуемых показателей, которая выражается в перегруппировке кластеров, по сравнению с контролем, удлинением связей как внутри кластеров так и между ними, что свидетельствует о функциональном напряжении исследуемых систем, вызванном ГК. Выделено два кластера, в которые объединяются в случайном порядке исследованные показатели: в первый кластер – показатели экскреции А, НА и 11-ОКС, средней активности СДГ в нейтрофилах и ЦПС ПР, второй кластер – ЦПС КФ, средняя активность α -ГФДГ ПО и ЦПС КБ.

Таким образом, согласно нашим исследованиям, ограничение двигательной активности приводит к нарушению инфрадианной ритмики показателей неспецифической резистентности и стресс-реализующих систем, что является индикатором неблагоприятной ситуации.

Согласно литературным данным, стресс-реакция характеризуется 3-хфазным течением. Как свидетельствуют проведенные исследования, в различные фазы ОАС нарушения инфрадианной ритмики выражены по-разному. Первая стадия (тревоги, или мобилизации) развития ОАС при ГК регистрируется в течение первых двух недель, что согласуется с литературными данными [18 – 20. При ГК стрессе в первую стадию, на примере спектра мощности ЦПС КБ, повышается амплитуда во всех выделенных периодах относительно контроля (рис. 4). В дендрограмме показателей функциональной активности нейтрофилов в первую фазу стресса выявлено два кластера, в которые объединены показатели ЦПС ПР - α -ГФДГ – СДГ – ПО, второй кластер составляют показатели ЦПС КФ и КБ, число кластеров остается таким же как и в контроле, но в них объединяются в случайном порядке компоненты различных функциональных систем нейтрофилов (рис. 5). Все эти изменения свидетельствуют о резком напряжении, дезорганизации в функционировании основных систем нейтрофилов, о нарушении процесса

**ИНФРАДИАННАЯ РИТМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ**

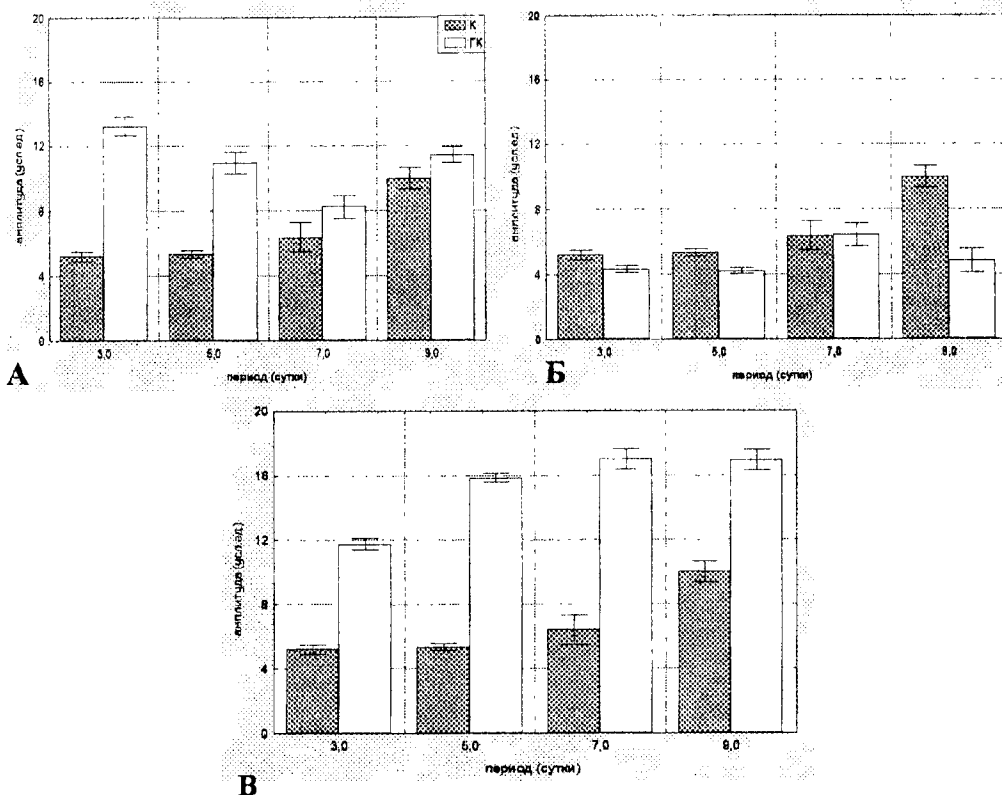


Рис. 4. Спектры мощности цитохимического показателя содержания катионных белков в разные стадии стресса: тревоги – 1-13 сутки опыта (А), стадия резистентности – 14-32 сутки (Б) и истощения – 33-43 сутки (В).

фагоцитоза в первую стадию гипокинетического стресса. Во вторую стадию – резистентности – амплитудные значения спектра ЦПС КБ приближаются к контролю. Дендрограмма функциональной активности нейтрофилов претерпевает перестройки, вследствие которых происходит частичная нормализация показателей функциональной активности нейтрофилов. В третью стадию – истощения – отмечаются резкие перестройки амплитудных значений спектра мощности ЦПС КБ в сторону их возрастания относительно контроля. О значительных перестройках неспецифической резистентности в данную стадию свидетельствует и кластерный анализ, где в третью стадию ГК стресса объединяются показатели, характеризующие различные метаболические пути и функциональные системы нейтрофилов, что указывает на рассогласованность и функциональную несостоятельность исследуемых показателей в изученных системах.

Таким образом, результаты проведенных исследований обнаруживают в деятельности стресс-реализующих систем и показателях неспецифической резистентности нейтрофилов развитие десинхронизации при гипокинетическом стрессе.

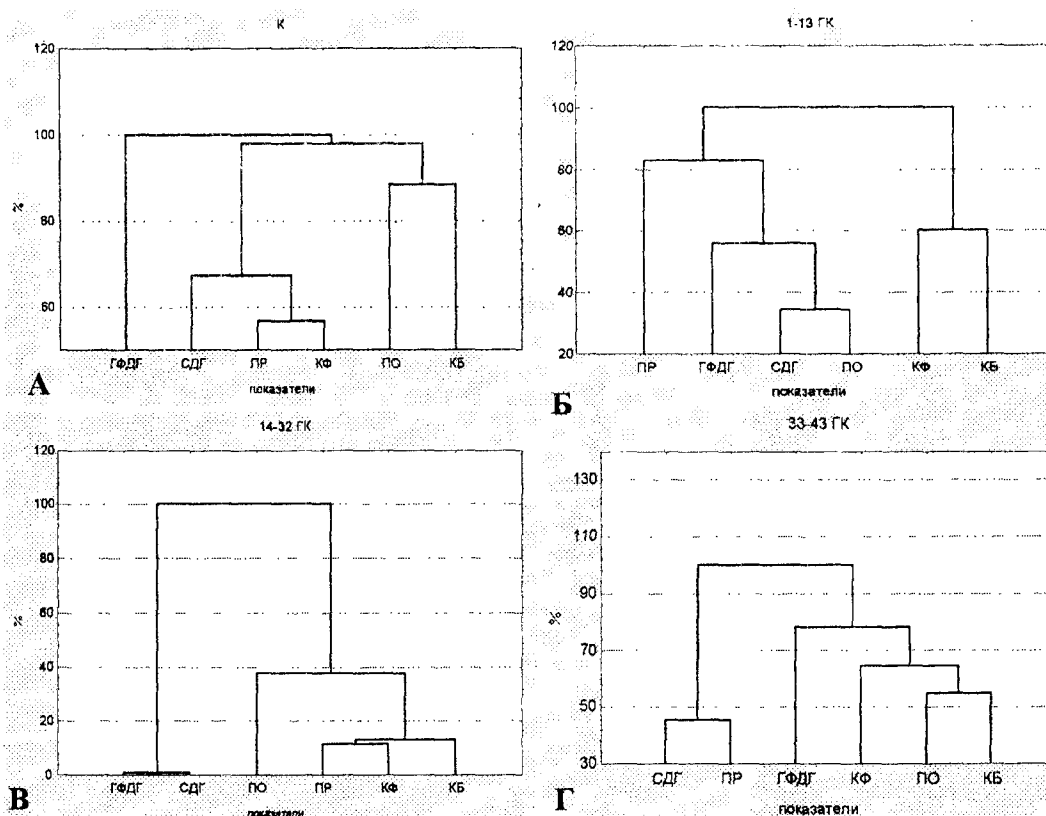


Рис. 5. Дендрограммы кластерного анализа показателей функциональной активности нейтрофилов крови крыс в контроле (А) и в разные стадии стресса: тревоги – 1-13 сутки опыта (Б), стадия резистентности – 14-32 сутки (В) и истощения – 33-43 сутки (Г).

Полученные нами данные, возможно, обусловлены изменением функциональной активности эпифиза, играющего важную роль в обеспечении временной организации физиологических систем. Известно, что при стрессе уменьшается плотность β -адренорецепторов в пинеалоцитах, сопровождающаяся дисфункцией внутриклеточной серотонин-N-ацетилтрансферазы, и уменьшением N-ацетилсеротонина и мелатонина (М) [34], что приводит к изменению секреции основного эпифизарного гормона мелатонина. Показано также, что при стрессе не столько изменяется содержание М в эпифизе, сколько происходит смещение акрофазы его секреции [35]. Эпифиз является ведущим пейсмейкером в широком диапазоне периодов, участвующим в координации биоритмов, а одной из основных его функций является способность организовывать ритмическую деятельность различных физиологических систем. При нарушении, обусловленном гипокинетическим стрессом изменяется и ритмическая деятельность всех физиологических систем организма, в том числе симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а также показателей функциональной

ИНФРАДИАННАЯ РИТМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

активности тех нейтрофилов, в регуляции деятельности которых принимает участие эпифиз.

ВЫВОДЫ

Гипокинетический стресс приводит к выраженному нарушению временной организации и, в частности, инфрадианной ритмики экскреции катехоламинов и 11-оксикортикостероидов с мочой и неспецифической резистентности. Данные изменения обусловлены нарушением функциональной активности эпифиза, играющего важную роль в обеспечении временной организации физиологических систем.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Шабатура Н.Н. Биоритмы, спорт, здоровье. – М.: Физкультура и спорт, 1989. – 208 с.
2. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г., Кузнецова Б.А. и др. Развитие адаптации к стрессу в результате курса транскраниальной электростимуляции // Бюл. exper. биол. – 1994, № 1. – С. 16-18.
3. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. – М.: Наука, 1960. – 254 с.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.
5. Апоффе Ю. Биологические ритмы. – М.: Мир, 1984. – 414 с.
6. Деряпа П.Р., Мошкин Н.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
7. Halberg F., Breus T.K., Cornelissen G. et al. Chronobiology in Space. – Minnesota University Medtronic Seminar. – Series No. 1. – Desember. – Minnessota. – 1991. – Vol. 13, No. 12. – P. 21.
8. Владимирский Б.М., Сидякин В.Г., Темурьянц Н.А., Макеев В.Б., Самохвалов В.П. Космос и биологические ритмы. – Симферополь – 1995. – 186 с.
9. Агулова Л.П. Биоритмологические закономерности формирования компенсаторно-приспособительных реакций в условиях клинической модели стресса: Автореф. дис... д-ра биол. наук: НИИ кардиологии СО РАМН. – Томск. – 1999. – 22 с.
10. Бреус Т.К., Чибисов С.М., Басевский Р.М., Шебзухов К.В. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, изд-во Полиграф сервис. – 2002. – 232 с.
11. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете. – М., 1985. – С. 135.
12. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. Участие эндогенных опиоидов в патогенезе ранних нейроэндокринных проявлений синдрома пренатального стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 5. – С. 497-499.
13. Давыдова Н.А., Кветнянски Р., Ушаков А.С. Особенности реакций симпатико-адреналовой системы у космонавтов, совершивших длительные космические полеты на орбитальной станции «Салют-7» // Космическая биология и авиационная медицина. – 1989. – Т. 23, № 4. – С. 14-21.
14. Monnikes H., Schmidt B. G. Microinfusion of corticotropin releasing factor into the locus coeruleus nuclei stimulates colonic motor function in rats // Brain Res. – 1994. – Vol. 644. – P. 1651-1656.
15. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.М. Стресс и система крови. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
16. Маянский А.Г., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофилии и макрофаге. – Новосибирск: Наука. – 1983. – 256 с.
17. Антоняк Г.Л. Роль протеолитических ферментов в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов // Успехи современной биологии. – 1999. – Т. 119, № 5. – С. 476-486.
18. Михайлов А.В. Функциональная морфология нейтрофилов крови крыс в процессе адаптации к гипокинезии: Автореф. дис... канд биол. наук: СГУ. – Симферополь. – 1985. – 25 с.

19. Верко Н.П. Функциональная активность нейтрофилов крови крыс при развитии адаптационных реакций различного типа Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / ТНУ – Симферополь. – 2003. – 42 с.
20. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии: Проблемы космической биологии. – М.: Наука, 1982. – 253 с.
21. Коваленко Е.А., Туровский Н.Н. Гипокинезия. – М.: Медицина, 1980. – 307 с.
22. Сантана Вега Леонель. Роль индивидуальных особенностей двигательной активности в развитии гипокинетического стресса у крыс: Автореф. дис...канд. биол. наук. 03.00.13 / – СГУ. – Симферополь. – 1991. – 21 с.
23. Чуян Е.Н. Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: Автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.13 / Симферопольский гос. ун-т. – Симферополь. – 1992. – 22 с.
24. Бойко Т.П. Изменение уровня катехоламинов в тканях белых крыс в условиях формирования алкогольной мотивации и их фармакологическая регуляция Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук, – Харьков. – 1987. – 16 с.
25. Бару А.М. Значение норадреналина головного мозга в возникновении гормонально-медиаторной диссоциации как формы изменения симпатoadреналаевой активности // Физиология и биохимия биогенных аминов. – М.: Наука. – 1969. – С. 64-70.
26. Колб В.Г., Камышников Е.С. Клиническая биохимия. – Минск, 1976. – 234 с.
27. Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // Цитология. – 1977. – № 10 (16). – С. 1321-1322.
28. Лилли Р. Патологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
29. Михайлов А.В. Функциональная морфология нейтрофилов крови крыс в процессе адаптации к гипокинезии: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.23 / Крым. Мед. ин-т. – Симферополь. – 1986. – 25 с.
30. Нарциссов Р.Н. Применение п-нитротетразоля фиолетового для количественного цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов человека // Арх. анат., гистол., эмбриол. – 1969. – № 8. – С. 73.
31. Робинсон М.В., Топоркова Л.Б., Труфакин В.А. Морфология и метаболизм лимфоцитов. – Новосибирск: Наука, 1986. – 125 с.
32. Kaplow L.S. A Histochemical procedure for localizing and evaluation leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow // Blood. – 1995. – № 10. – P. 1023-1029.
33. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование. – Новосибирск: Наука, – 1986. – 184с.
34. Yocca F. D. and Friedman E. Parallel but Separate Release of Catecholamines and Acetylcholinesterase from Stimulated Adrenal Chromaffin Cells in Culture // J. of Neuroendocrinology. – 1984. – V. 42. – P. 1433-1438.
35. Арушанян Э.Б. Эпифиз и организация поведения // Успехи физиол. наук. – 1991. – Т. 22, № 4. – С. 122 – 141.

Поступила в редакцию 22.09.2005 г.