

*На правах рукописи*

**Рахматулина  
Эльвира Хидиятулловна**

**ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО  
СТРЕССА НА ИММУННО-ЭНДОКРИННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
МУКОСАЛИВАРНОГО СЕКРЕТА И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ  
СТАТУС ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Челябинск 2011

Работа выполнена в лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
профессор, Заслуженный  
деятель науки РФ

Теплова Светлана Николаевна

доктор медицинских наук

Гусев Евгений Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук,  
профессор

Павлова Вера Ивановна

доктор биологических наук,  
профессор

Ненашева Анна Валерьевна

**Ведущая организация:** Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (г. Пермь)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по адресу 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,

Л.С. Латюшина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность изучения проблемы

Влияние стресса на состояние эндокринно-иммунных показателей во многом определяется характером взаимосвязи систем, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды организма. Действие стрессовых агентов на организм приводит к «возмущению» гомеостаза и систем, поддерживающих его, в новых условиях. В механизмах адаптации человека к различным экстремальным воздействиям большую роль играет иммунная система, что было установлено в основополагающих работах по генерализованному адаптационному синдрому Гансом Селье (1970), который рассматривал процессы инволюции тимико-лимфатического аппарата, ассоциированные с действием повреждающих агентов, как обязательную часть стрессовой триады. Если феноменология иммунных изменений при стрессе изучается достаточно давно и в этой области накоплен обширный материал (Лесников Е.А., 1993; Пшенникова М.Г., 2001; Хоженко Е.В., 2008), то связь иммунной системы с эндокринными параметрами в развитии стрессовых событий исследована в меньшей степени (Felten D.L., Maida M.E., 2002; Newport, D.J., 2002). В частности, это касается изучения стресс-индуцированного ответа иммунной системы на уровне мукосаливарного барьера на однократное воздействие психо-эмоционального стресса и охлаждение организма азот-воздушной смесью.

В настоящее время общепринято использование иммунологических методов с определением показателей в крови, в частности для оценки стресс-реакции (Pacak, K., 2001; Delananty D.L., Cremeans-Smith J.K., 2002; Chung M.C., Walsh A., Dennis I., 2010). Имеется ряд работ по определению в слюне уровня кортизола и серотонина при стрессе войны (Georgopoulos N.A., Rottstein L., Tsekouras A., 2009; Slatcher R.B., Robles T.F., 2010), при этом не рассматривались уровни иммуноцитов в секрете слюнных желёз, цитокинов и молекул тревоги – аларминов. Между тем, эти изменения могут оказывать существенное влияние на характер формирования иммунного ответа мукозоассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ) на различные антигенные раздражители внешней среды (Хоженко Е.В., 2008; Matzinger P., 2002). Вследствие этого представляет особый интерес изучение стресс-индуцированных изменений отдельных эндокринно-иммунных показателей в мукосаливарном секрете и на этой основе выявление общих закономерностей и особенностей действия, разных по природе стрессовых агентов на уровне мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани.

Учитывая вышесказанное, нами изучена возможность применения неинвазивных методов определения некоторых гормональных и иммунных показателей для выявления стресс-индуцированных нарушений гомеостаза путем изучения этих показателей в мукосаливарном секрете.

### **Цель исследования**

Выявление общих закономерностей и особенностей изменения состояния нервной, иммунной и эндокринной систем при воздействии физического и психо-эмоционального стресса у лиц молодого возраста на основе неинвазивных иммунологических методов оценки показателей секреторного иммунитета мукосаливарной зоны.

### **Задачи исследования**

1. Изучить психо-эмоциональное состояние обследуемого контингента до и после воздействия холодового и психо-эмоционального стрессовых факторов.
2. Исследовать в мукосаливарном секрете ротовой полости уровень ключевых стресс-ассоциированных гормонов – адренкортикотропного (АКТГ), кортизола, норадреналина (НА) при разных видах стресса.
3. Исследовать субпопуляционный состав лимфоидных клеток в мукосаливарном секрете ротовой полости до и после воздействия изучаемых стрессовых факторов
4. Определить уровень отдельных цитокинов (IL-4, IL-12, IL-17, INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ), аларминов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , лактоферрин), растворимых факторов регуляции апоптоза клеток (sFas, sFasL), конечных стабильных метаболитов оксида азота, иммуноглобулинов (Ig M, Ig G, sIgA) и системы комплемента в мукосаливарном секрете до и после воздействия стрессовых факторов.
5. Выявить общие и специфические особенности постстрессового реагирования нервной, иммунной и эндокринной систем на различные виды стресса на уровне организма и МАЛТ.

### **Научная новизна**

Определяется неинвазивным подходом к оценке стресс-индуцированных изменений в состоянии нервной, иммунной и эндокринной систем.

Получены новые данные о содержании гормонов оси гипофиз-надпочечники (АКТГ, кортизола, норадреналина) и изменения иммунных показателей, в частности аларминов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , лактоферрина), отдельных цитокинов (IL-4, IL-12, IL-17), маркеров готовности апоптоза (sFas, sFasL) в мукосаливарном секрете при действии разных по природе стрессовых факторов (охлаждение и психо-эмоциональное воздействие).

Новыми являются данные о постстрессовом изменении клеточного состава иммуноцитов мукосаливарного секрета, новизна которого защищена авторским свидетельством на изобретение. (Пат. 2377568 РФ Способ анализа популяционного состава клеток слюны с помощью метода проточной цитофлюориметрии / С.Н. Теплова, С.А. Коченгина, Н.П. Масленикова, Э.Х. Рахматулина (РФ). – М., 2009).

**Теоретическое и практическое** значение работы состоит в установлении общих и специфических изменений нервной системы организма, иммунной и эндокринной систем на уровне МАЛТ ротовой полости. Обоснована и предложена для практического использования система неинвазивной оценки стресс-индуцированных изменений,

основанная на определении в мукозаливарном секрете уровня ключевых стресс-ассоциированных гормонов, субпопуляционного состава иммуноцитов, отдельных цитокинов и аларминов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Современные технологии иммунологического исследования позволяют осуществлять неинвазивный мониторинг стресс-индуцированных изменений эндокринной системы и молекулярно-клеточных иммунных механизмов путем определения содержания гормонов оси гипофиз-надпочечники, уровня аларминов, цитокинов и иммуноцитов в мукозаливарном секрете.

2. Постстрессовые количественные изменения иммуноцитов, гуморальных эффекторных и регуляторных факторов (цитокинов, аларминов, продуктов нитроксидергических реакций и др.) в мукозаливарном секрете в определённой степени зависят от характера стрессового воздействия.

3. Однотипные изменения уровня гормонов оси гипофиз-надпочечники в мукозаливарном секрете при действии разных видов стресса отражают единый механизм формирования генерализованного адаптационного синдрома.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику работы ГУЗ Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн, в учебный процесс кафедры иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академии Росздрава в разделе «Нейро-эндокринно-иммунный регуляторный комплекс; роль цитокинов и аларминов».

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты исследования по теме диссертации доложены и обсуждены на V конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008), VII съезде врачей Челябинской области, посвященному 75-летию Челябинской области (Челябинск, 2008), на VII Российской конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии» (Архангельск, 2009).

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ - 3.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 167 страницах, иллюстрирована 38 таблицами и 6 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка цитированной литературы,

приложений. Библиографический список включает в себя 223 источника, в том числе, 96 отечественных и 127 зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Данное исследование проведено на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН и Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн. В соответствии с целями и задачами работы было анкетировано и обследовано 103 человека в возрасте от 19 до 30 лет, которые были распределены на 4 группы.

В 1 группу было включено 70 студентов ГОУ ВПО «Челябинской медицинской академии Росздрава», в возрасте 19-21 год ( $M \pm m$ :  $20 \pm 1$ ), анкетирование и иммунологическое обследование которых проводилось до экзаменационной сессии;

Группа 2 - студенты (те же студенты, что в группе 1) через 2 дня после сдачи экзамена.

В 3 группу включены 33 работающих молодых людей 21 - 30 лет ( $M \pm m$ :  $25 \pm 4$ ), они были анкетированы и обследованы иммунологически до общего охлаждения (за 10 минут) с помощью азот-воздушной смеси на установке КАЭКТ-01-«КРИОН» (до 60 секунд при  $-150^\circ\text{C}$ )

Группа 4 - работающие молодые люди (те же, что в группе 3) через 2 дня после общего охлаждения (до 60 секунд) с помощью азот-воздушной смеси на установке КАЭКТ-01-«КРИОН», при температуре  $-150^\circ\text{C}$ .

Критериями включения в исследование для всех групп служили:

- постоянное проживание в регионе Южного Урала;
- отсутствие острых или обострений хронических заболеваний;
- отсутствие иммунопатологии;
- отсутствие заболеваний зубов и слизистой оболочки ротовой полости;
- информированное согласие на проведение исследования.

Нейропсихологическое исследование проведено с помощью опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Zingmond A.S., Snaith R.P., 1983); оценка уровня реактивной и личностной тревожности (Спилберг Ч.Д., Ханин Ю.Л., 1978); оценка самочувствия, активности и настроения (САН) (Доскин В.А., 1978); оценка работоспособности по тестам Грюнбаума.

Методической особенностью работы является использование для иммунологических исследований неинвазивных методов. В качестве материала исследования служил мукосалливарный секрет. Секрет собирали без стимуляции слюноотделения, методом накопления в ротовой полости и его опорожнения каждые 60 секунд через воронку в сосуд. В исследование включались только лица без признаков зубной и иной патологии в ротовой полости, после осмотра и заключения стоматолога. Сбор секрета проводили

натошак, в утренние часы, после полоскания рта водой. Забор материала для исследования проводили через 10 минут (Proctol G.B., Carpenter G.H., 2001).

В мукосаживарном секрете определяли количественный состав иммуноцитов с помощью наборов моноклональных антител фирмы Becton Dickinson, серии MultiTest: CD45<sup>+</sup> (все 4 изоформы: CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD45RC) в сочетании с другими дифференцировочными маркерами лейкоцитов: CD45<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD13<sup>-</sup>, CD45<sup>+</sup>CD13<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>, CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>. Измерение результатов осуществляли на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II. С помощью иммуноферментного анализа определяли: количество гормонов – норадренолин (НА) (RE 59261 IBL Hamburg), адренокортикотропный гормон (АКТГ) (7023 Biomerica), кортизол (Kit–Can–C-290 Diagnostics Biochem); содержание иммунных белков – sIgA, IgG, IgM (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); аларминов – IL-1α (KAC1192 BIOSOURCE EUROPE), IL-1β (ЗАО «Вектор-Бест») и лактоферрина (ЗАО «Вектор-Бест»); цитокинов – IL-4 (ЗАО «Вектор-Бест»), IL-12 (KHC0121 Bender Medsystems), IL-17 (BMS2017TEN Bender Medsystems), INF-γ, INF-α (ЗАО «Вектор-Бест»); растворимых молекул маркеров апоптоза – sFas (кат. № BMS245 Bender Medsystems), sFasL (кат. № BMS260/2 Bender Medsystems). Общую активность комплемента определяли по 50% гемолизу (CH50). Активность компонентов комплемента (C1–C5) оценивали методом молекулярного титрования (Красильников А.П., 1984; Shinobu A., Tanaka S., 1986). Содержание конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>; NO<sub>2</sub>; NO<sub>3</sub>) определяли с помощью модификации метода Griess (Коробейникова Э.Н., 2001). Уровень общего белка и муцина в секрете проводили с помощью тест-системы ЭКО-СЕРВИС КлиниТест-БМ ПГК с пирогаллоловым красным (КАТ.№В-10862).

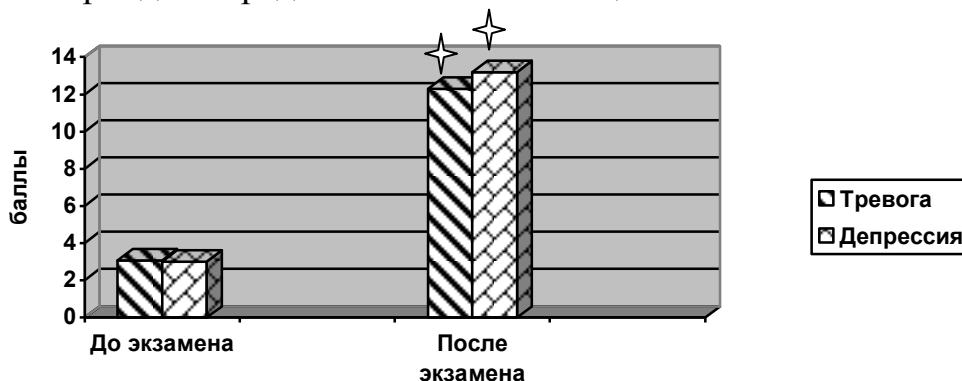
Модели стресса: в качестве модели психо-эмоционального стресса использовали экзаменационный стресс, который рекомендуется для этих целей многими исследователями (Maes M., Song C., Lin A., et al, 1998). Для оценки влияния физического стресса на организм человека использовано однократное воздействие общего охлаждения тела с помощью азот-воздушной смеси на установке для аэрокриотерапии «КАЭКТ- 01- КРИОН», производства России (Санкт-Петербургская Академия Холода, г. Санкт Петербург) (Баранов А.Ю., Коваленко И.М., 2007).

**Статистическая обработка** Полученные данные обрабатывались с применением пакета прикладных программ STATISTICA for Windows версия 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Для определения достоверности различий при работе с количественными данными в связанных группах пациентов (до и после изучаемого воздействия) использовали парный тест Вилкоксона. При определении достоверности в несвязанных группах применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (Реброва О.Ю., 2002) и статистически вероятными при  $p < 0,1$  (Трахтенберг И.М. и

соавт., 1991). Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Учитывая то, что большинство исследуемых показателей имеют ненормальное распределение, данные представляли в виде медианы (Me), а в таблицах, кроме того, и в квартилях (Q) - 25% и 75% .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у обследуемых студентов при оценки психометрических показателей с высокой степенью достоверности выявлены отличия в показателях тревоги и депрессии по шкале HADS при сопоставлении периодов перед - и после экзаменационной сессии.



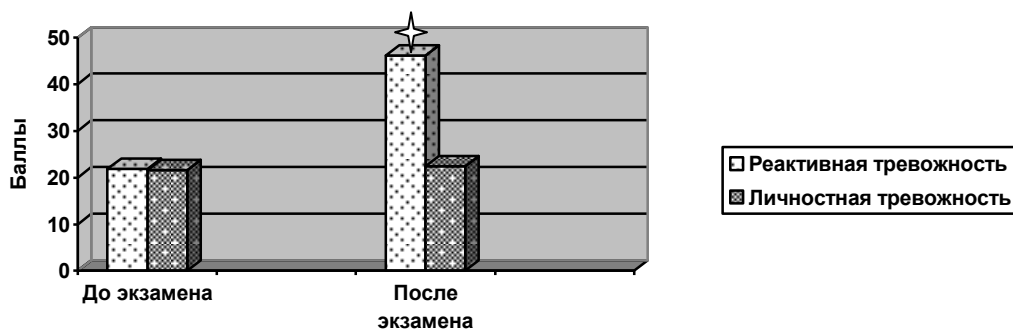
**Рис. 1 Анализ шкалы HADS при психо-эмоциональном стрессе**

Примечание: Звёздочкой на данном рисунке и далее обозначает достоверные ( $p < 0,05$ ) различия.

После сдачи экзаменов произошло 6-кратное увеличение числа студентов с субклинически и клинически выраженной тревогой и депрессией. Этот рост произошел в основном за счет увеличения доли студентов с субклинически выраженными проявлениями тревоги и депрессии и в меньшей степени за счет увеличения процента студентов с более выраженными патопсихологическими состояниями (клиническими, согласно опроснику HADS). Данные продемонстрированы на рис. 1.

При оценке реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга достоверные изменения при действии экзаменационного стресса претерпевают только показатели реактивной тревожности, которые до сессии характеризовались низкой (у 68,5% из группы) и умеренной (у 31,4% обследуемых лиц) балльной оценкой. В период же экзаменационной сессии число студентов с умеренной оценкой степени реактивной тревожности возросло 4-кратно, а количество с низкой степенью соответственно снизилось до 1,4%, что с высокой степенью достоверности свидетельствует об усилении уровня реактивной тревожности под влиянием психо-эмоционального стресса. Уровень личностной тревожности остался без изменения. Данные представлены на рис. 2.





**Рис. 2. Изменения реактивной тревожности при психо-эмоциональном стрессе**

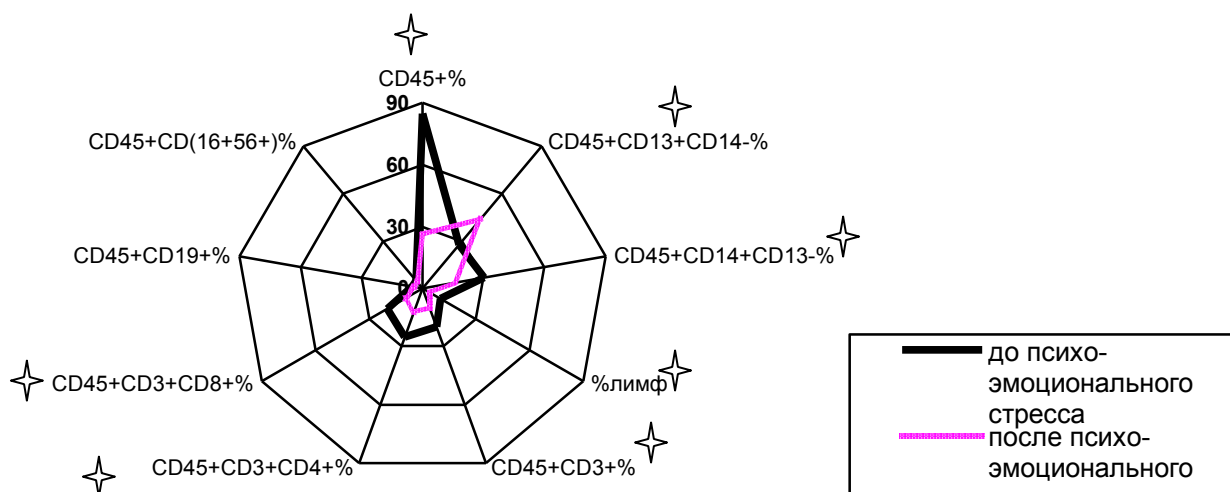
При анализе работоспособности и внимания установлено, что приблизительно вдвое возросло количество ошибок при выполнении тестов, увеличилось в 1,5 раза время и в 3 раза уменьшилась скорость выполнения заданий.

При оценке качества жизни (тест САН) до экзаменационной сессии низкие, умеренные и высокие показатели САН распределяются довольно равномерно и встречаются у обследуемых студентов приблизительно с одинаковой частотой. После экзаменов это гармоничное соотношение частот нарушается за счет достоверного превалирования низкой самооценки САН, которая регистрировалась после психо-эмоционального стресса у 55-70% обследованных, и существенного сокращения доли студентов с высокими показателями САН (до 5-10%).

При исследовании мукозаливарного секрета на проточном цитофлуориметре фирмы BD FACSCanto II, определяли основные популяции иммуноцитов и субпопуляции лимфоцитов в процентах от общего числа жизнеспособных лейкоцитов, а именно: нейтрофилов ( $CD45^+CD13^+CD14^-$ ); макрофагов ( $CD45^+CD14^+CD13^-$ ); суммарное количество натуральных киллеров - NK ( $CD45^+CD(16^+56^+)$ ), с использованием двух маркеров; лимфоцитов: Т-лимфоцитов ( $CD45^+CD3^+$ ); Т-хелперов ( $CD45^+CD3^+CD4^+$ ); цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD45^+CD3^+CD8^+$ ); В-лимфоцитов ( $CD45^+CD19^+$ ), от общего числа жизнеспособных лимфоцитов. Результаты представлены на рис. 3.

Как следует из рис. 3 у студентов при действии психо-эмоционального стресса в секрете отмечается достоверное снижение процента жизнеспособных клеток, экспрессирующих общелейкоцитарный линейно-ассоциированный дифференцировочный антиген  $CD45^+$  ( $p < 0,001$ ). Жизнеспособность определяли с помощью витального красителя 7-AAD, который способен прокрашивать поврежденные клетки и интактен для живых. На этом фоне также отмечены изменения в популяционном составе мукозаливарного секрета. Так, происходит рост количество клеток, экспрессирующих маркеры гранулоцитов ( $CD45^+CD13^+CD14^-$ ) при  $p < 0,001$ , уровень которых вне экзаменационной сессии составлял 27,7%, после

экзамена 44% (от жизнеспособных  $CD45^+$  клеток), достоверно снизилось процентное содержание клеток, несущих маркер макрофагов ( $CD45^+CD14^+CD13^-$ ): 20,3 % против 18,7 % ( $p < 0,002$ ).



**Рис. 3. Показатели иммуноцитов мукоаливарного секрета, до и после психо-эмоционального стресса**

Примечание:  $CD45^+$ ,  $CD45^+CD13^+$ ,  $CD45^+CD14^+$ ,  $CD45^+CD16^+56^+$ , от общего числа лейкоцитов;  $CD45^+CD3^+$ ,  $CD45^+CD3^+CD4^+$ ,  $CD45^+CD3^+CD8^+$ ,  $CD45^+CD19^+$  от общего числа жизнеспособных лимфоцитов.

Под влиянием экзаменационного стресса произошло также достоверное снижение в секрете процентного содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и их субпопуляций ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ). Не зафиксировано изменений при действии экзаменационного стресса со стороны В-лимфоцитов и НК клеток слюны.

Психо-эмоциональный стресс также оказывал влияние и на показатели секреторного гуморального иммунитета. Произошло достоверное ( $p=0,01$ ) снижение уровня sIgA в мукоаливарном секрете. Падение показателей секреторного IgA в период экзаменационной сессии приводит к возникновению эпизодов тонзиллита и других инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, регистрируемое рядом авторов (Deinzer R., Kottman W., Forster P., et al., 2000). Кроме этого, зафиксирован достоверный рост уровня общего белка и муцина, что обусловлено усилением протективных свойств пристеночной слизи в условиях острого психо-эмоционального стресса (Теплова С.Н., Алексеев Д.А., 2002). Со стороны систем, работающих по принципу ограниченного протеолиза, установлены следующие изменения: рост общей гемолитической активности комплемента с параллельным снижением концентрации эффективных молекул компонентов комплемента (C1, C3, C4 и C5), вероятно,

свидетельствующие об усилении потребления компонента в условиях стресса.

Таблица 1

**Уровень регуляторных цитокинов и «молекул эндогенной тревоги - аларминов» в мукозаливарном секрете у студентов до и после воздействия психо-эмоционального стресса**

Показатель, единицы измерения	До экзамена Группа 1		После экзамена Группа 2		P
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
IL-1 $\alpha$ пг/мл	5,83	4,50-8,50	25,42	25,28-27,41	0,007
IL-1 $\beta$ пг/мл	7,55	5,70-8,88	18,57	10,46-34,06	<0,001
Лактоферрин нг/мл	457	201-655	1037	818-1435	<0,001
IL-17 пг/мл	0,46	0,37-0,60	0,25	0,14-0,64	0,005
IL-4 пг/мл	4,10	3,00-4,98	4,27	2,20-4,76	0,22
IL-12 пг/мл	24,82	7,7-28,89	18,40	17,60-18,80	0,003
INF- $\alpha$ пг/мл	0,001	0,001-0,001	34,88	11,00-39,42	<0,001
INF- $\gamma$ пг/мл	14,9	9,5-39,4	42,4	8,4-81,1	0,005
sFasL пг/мл	0,17	0,15-0,21	0,28	0,19-0,28	0,005
sFas пг/мл	183,7	182,5-423,6	290,5	241,4-444,7	0,005

Особый интерес представляет рост «медиаторов тревоги»: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и острофазного белка – лактоферрина. Нами отмечен, четырехкратный рост уровня IL-1 $\alpha$  (p=0,007), более чем двукратный рост уровней IL-1 $\beta$  (p=0,001) и лактоферрина (p=0,001) в мукозаливарном секрете студентов в период экзаменационной сессии, что отражает течение аларминового стресса (Bianchi M.E., 2007). На фоне роста уровня аларминов в секрете у студентов в период экзаменационной сессии зарегистрировано существенное снижение содержания IL-12 и IL-17 в биологической жидкости, омывающей мукозаливарную зону, что может определять постстрессовое снижение противомикробной защиты организма, опосредованной Т-хелперами 1-го типа и Т-хелперами 17. Среди цитокинов наиболее значительным был рост уровня INF- $\alpha$  (p=0,001). Рост данного цитокина, продуцируемого антигенпредставляющими клетками, может приводить к усилению апоптоза и повреждению клеток тканей в области его локальной продукции (Малахов В.А. и соавт., 2008).

Далее нами проведена оценка уровня растворимых рецепторов, оказывающих влияние на процессы апоптоза клеток: sFas и sFasL (Аббасова С.Г., Липкин В.Н., с соавт. 1999), при этом установлено, что у студентов в период экзаменационной сессии зафиксирован достоверный рост уровней растворимых рецепторов sFas и sFasL, влияющих на процессы апоптоза. Результаты представлены в табл. 1.

Полученные нами данные о постстрессовом изменении цитокинового и аларминового профиля мукосаливарного секрета, согласуются с данными литературы о повышении активности биосинтеза IL-1, INF- $\alpha$  на системном уровне в начальном периоде острого стресса (Куликова Т.Ю., Гурина О.И., 2000).

Нарастание показателей тревоги и депрессии в период экзаменационной сессии происходило на фоне существенного подъема уровня гормонов оси гипофиз-надпочечники в изучаемой биологической жидкости. В связи с этим, нами предпринята оценка стресс-индуцированной (уровень гормонов – НА, АКТГ, кортизол) и стресс-лимитирующих (оксид азота) систем. Результаты изучения отражены в табл. 2.

Таблица 2

**Уровни гормонов и конечных стабильных метаболитов оксида азота в мукосаливарном секрете до и после стрессового воздействия**

Показатель	До экзамена 1 группа		После экзамена Группа 2		P
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
НА нг/мл	3,2	2,7-4,7	8,9	8,6-11,2	0,016
АКТГ пг/мл	4,99	4,6-5,5	33,7	29,8-51,3	0,001
Кортизол нг/мл	3,2	4,0-5,6	10,5	9,2-12,2	0,001
NO <sub>x</sub> мг/л	2,8	2,4-3,1	35,2	24,2-65,4	0,005
NO <sub>2</sub> мг/л	1,0	1,0-1,3	10,1	3,7-24,0	0,005
NO <sub>3</sub> мг/л	1,8	1,5-2,6	25,1	21,0-27,5	0,005

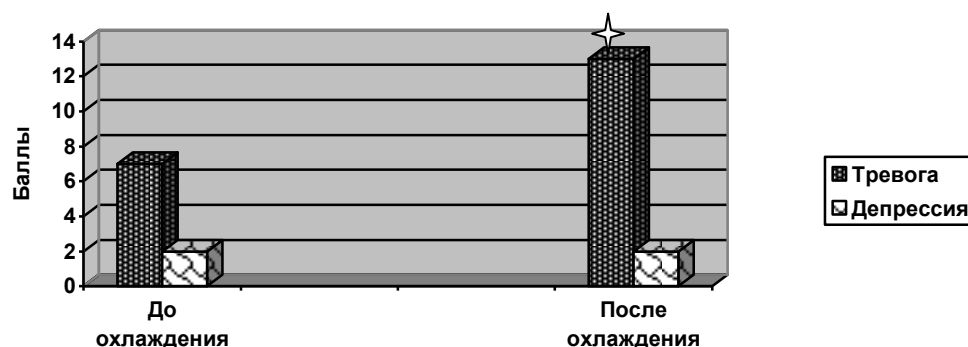
После экзаменационного стресса зафиксирован семикратный рост уровня АКТГ в мукосаливарном секрете ( $p=0,001$ ). В то же время растет уровень кортизола в три раза ( $p=0,001$ ). Практически в три раза вырос уровень НА ( $p=0,016$ ). Известно, что норадреналин при стрессовом воздействии ингибирует medial prefrontal cortex и, таким образом, может влиять на две его ключевые функции: изменение настроения от одного состояния до другого, основанное на внутренних и внешних стимулах и генерация нового сложного поведения (Wittchen H.U., Hoefler M., Meister W., 2000; Sahay A., Hen R., 2007). Также сразу после экзамена в мукосаливарном секрете зафиксирован многократный рост терминальных стабильных метаболитов оксида азота, что позволяет утверждать увеличение продукции макрофагами и другими клетками-продуцентами оксида азота, изменение характера нитроксидергической регуляции после воздействия психо-эмоционального стресса.

Результаты корреляционного анализа в изучаемых показателях показывают, что до психо-эмоционального стресса преобладают связи с

компонентами системы комплемента и нитроксидергической системой. Также зафиксированы устойчивые положительные корреляционные связи между иммунной и эндокринной системами: АКТГ и sFasL. Между эндокринной системой и психологическими особенностями студентов до сессии прослеживаются сильные отрицательные связи ( $R=-0,95$ ) между АКТГ, с одной стороны, и показателями ЛТ, уровнем настроения; между уровнем НА и реактивной тревожностью, а также между количеством НА и психологическими показателями качества жизни (активность, настроение). После экзамена на лидирующее место вышел NO. Появляется достоверная сильная позитивная ( $R=0,89$ ) связь между уровнями АКТГ и кортизола, имеется множество внутрисистемных связей среди психологических маркеров. У студентов после перенесенного экзаменационного стресса прослеживается множество корреляций между показателем тревоги, с одной стороны, и иммунными маркерами – с другой (спектром субпопуляций лимфоцитов, уровнями терминальных стабильных метаболитов оксида азота), а также связей между уровнями кортизола и активностью компонентов комплемента, уровнями аларминов в мукосалитарном секрете.

С целью изучения влияния разных по своей природе стрессовых агентов на организм человека, мы применяли, помимо психо-эмоционального воздействия, - физическое (общее охлаждение). В качестве стрессового холодового фактора в нашей работе использовалось охлаждение тела испытуемых с помощью азот-воздушной смеси с температурой  $-150^{\circ}\text{C}$  в течении 60 секунд на установке КАЭКТ-01-«КРИОН».

При аналогичном исследовании психометрических показателей у молодых лиц, подвергавшихся общему охлаждению, зафиксирован рост уровня тревоги в 3 раза. Уменьшение нормальных значений тревоги происходит в основном за счет роста клинически выраженной тревоги. Полученные данные продемонстрированы на рис. 4. На фоне повышения показателей тревоги рост уровня депрессии по шкале HADS не отмечается.



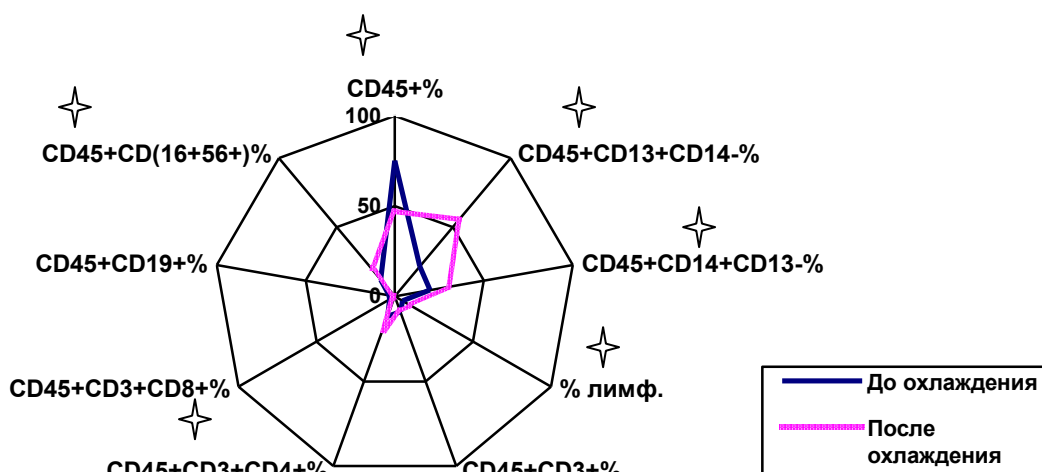
**Рис. 4. Показатели тревоги по шкале HADS молодых лиц, подвергшихся охлаждению.**

После действия холодового стрессового фактора у обследуемых не отмечено изменений в показателях реактивной и личностной тревожности в сопоставлении до периода охлаждения.

По результатам оценки теста САН, воздействие общего охлаждения на организм у обследуемых молодых лиц с высокой степенью достоверности сопровождалось улучшением сниженных показателей в сопоставлении с периодом до воздействия. После однократного сеанса охлаждения отмечена субъективная оценка собственного здоровья. У обследованных лиц произошло достоверное увеличение частоты выявления высоких и средних степеней активности, самочувствия и настроения при параллельном уменьшении частоты низких показателей.

Для оценки степени внимания, возможности активного переключения, а также для изменения уровня работоспособности был применен тест Грюнбаума. У молодых людей после охлаждения все эти показатели ( $p=0,001$ ) улучшились: количество ошибок при выполнении тестов достоверно уменьшилось, время выполнения задания сократилось, а скорость возросла.

При цитофлюориметрической оценке иммуноцитов мукосаливарного секрета у молодых людей при действии холодового стресса отмечается с высокой степенью достоверности снижение процента жизнеспособных клеток, экспрессирующих общелейкоцитарный линейно-ассоциированный дифференцировочный антиген  $CD45^+$  ( $p<0,00004$ ). На этом фоне также отмечены изменения в популяционном составе иммунных клеток мукосаливарного секрета. Так, происходит увеличение количество клеток, экспрессирующих маркеры гранулоцитов ( $CD45^+CD13^+CD14^-$ ) при  $p<0,0004$ , уровень которых до действия азот-воздушной смесью составлял 21,7%, после охлаждения - 55,8%, достоверно возросло процентное содержание клеток, несущих маркер макрофагов ( $CD45^+CD14^+CD13^-$ ): до воздействия - 21,7% , - после 35,5% ( $p<0,0009$ ).



**Рис. 5** Уровень иммуноцитов в мукосаливарном секрете до и после охлаждения

Под влиянием азот-воздушной смеси произошел достоверный рост в мукосаливарном секрете процентного содержания лимфоцитов, Т-хелперов

(CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и NK (CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) популяций. Не зафиксировано изменений при действии экстремального охлаждения со стороны Т-лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), Т-цитотоксических (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) и В-клеток (CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) мукозаливарного секрета. Результаты представлены на рис. 5.

Общее охлаждение также влияет на показатели гуморального иммунитета. При однократном воздействии охлаждения отмечены изменения со стороны гуморального иммунитета, характеризующиеся снижением уровня sIgA ( $p=0,005$ ), концентрацией эффективных компонентов системы комплемента (C1-C5) с параллельным ростом уровня общего белка и муцина в секрете.

Изменения регуляции под влиянием общего охлаждения оценивались также по уровням иммунных белков в мукозаливарном секрете, которые сегодня рассматриваются (Bianchi M.E., 2007, Matzinger P., 2002) в качестве маркеров тревоги (аларминов), т.е. эндогенных молекул, сигнализирующих о клеточном стрессе. Среди аларминов нами оценивался уровень лактоферрина (De la Rosa G. et al, 2008) и уровень IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  называемые «сигнальными молекулами повреждения» (Bianchi M.E., 2007). В результате определения этих эндогенных молекул, установлено, что количество IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  в секрете выросло приблизительно в 5 раз ( $p=0,001$ ). Выявлен также рост количества лактоферрина в мукозаливарном секрете, который является не только транспортером железа и микробоцидным фактором биологических жидкостей, но и относится по своей функции к аларминам распознаваемым рецепторами клеток врожденного иммунитета (Matzinger P., 2002; de la Rose, 2008, Bianchi M.E, 2007). Рост количества данных эндогенных молекул говорит о развитии генерализованной адаптационной реакции организма.

На фоне роста уровня аларминов в мукозаливарном секрете у молодых людей после экстремального охлаждения зарегистрирован рост содержания IL-12 ( $p<0,05$ ) и также IL-17 ( $p=0,005$ ), но не IL-4 (табл. 3). Самый высокий уровень роста в секрете после холодового воздействия был обнаружен у молодых людей со стороны INF- $\alpha$ , количество которого исходно составил 0,001 пг/мл, а после охлаждения 39,4 пг/мл ( $p<0,001$ ).

Наряду с оценкой цитокинового состава в мукозаливарном секрете у лиц, подвергшихся охлаждению определяли также уровень растворимых рецепторов, оказывающих влияние на процессы апоптоза клеток: sFas и sFasL (Аббасова С.Г., Липкин В.Н., с соав. 1999, Хараева З. Ф., Аппаева Б. Т., 2008). Зафиксировано снижение в мукозаливарном секрете количества растворимого sFas рецептора ( $p=0,05$ ) и sFasL ( $p=0,005$ ). Результаты представлены в табл. 3.

У молодых лиц, подвергнутых охлаждению, также как и у студентов, после стрессового воздействия, отмечен рост уровней гормонов, в мукозаливарном секрете, имеющих ключевое значение в развитии генерализованного адаптационного синдрома - НА, АКТГ, кортизола. Наиболее выраженным был рост в секрете количества гормона передней

доли гипофиза - АКТГ, уровень которого вырос почти в 8 раз. Уровни кортизола и НА увеличились почти вдвое.

Таблица 3

**Уровень регуляторных цитокинов и «молекул эндогенной тревоги-аларминов» в мукозаливарном секрете у молодых людей до после воздействия азот-воздушной смесью**

Показатель, единицы измерения	До ОАКТ Группа 3		После ОАКТ Группа 4		P
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
IL-1 $\alpha$ пг/мл	5,9	5,1-7,3	24,7	21,6-27,9	<0,001
IL-1 $\beta$ пг/мл	5,23	2,27-7,51	25,50	20,47-28,76	<0,001
Лактоферрин нг/мл	322,0	198,0-441,0	602,5	505,0-834,0	<0,001
IL-17 пг/мл	0,204	0,181-0,377	0,562	0,535-0,582	0,005
IL-4 пг/мл	4,10	3,00-4,98	4,06	2,19-4,95	0,23
IL-12 пг/мл	5,47	4,15-5,99	7,10	6,76-7,75	<0,05
INF- $\alpha$ пг/мл	0,001	0,001-0,001	39,4	37,3-43,9	<0,001
INF- $\gamma$ пг/мл	12,86	10,88-14,16	15,18	14,53-16,63	0,005
sFasL пг/мл	0,228	0,212-0,252	0,138	0,129-0,165	0,005
sFas пг/мл	466,3	395-541,2	306,9	263,1-309,4	<0,05

Также был отмечен рост в секрете всех изучаемых метаболитов NO с высокой степенью достоверности, что позволяет утверждать увеличение секреции клетками-продуцентами оксида азота, изменение характера нитроксидергической регуляции после воздействия изучаемого холодового стресса. Полученные данные наглядно продемонстрированы в табл.4.

Таблица 4

**Уровень гормонов и оксида азота в мукозаливарном секрете до и после охлаждения**

Показатель	До ОАКТ Группа 3		После ОАКТ Группа 4		P
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
НА нг/мл	18,70	18,30-27,40	33,72	29,81-51,36	0,025
АКТГ пг/мл	4,33	3,90-4,80	30,39	21,98-83,97	<0,001
Кортизол нг/мл	4,9	4,0-5,6	8,0	7,0-9,0	0,001
NO <sub>x</sub> мг/л	3,82	2,96-4,11	39,20	35,40-85,20	0,005
NO <sub>2</sub> мг/л	1,01	0,94-1,40	13,10	2,78-21,00	0,005
NO <sub>3</sub> мг/л	2,42	1,72-3,66	31,80	28,00-34,50	0,005



Результаты корреляционного анализа показали, что после криовоздействия существенно уменьшилось число связей (взаимосвязей между всеми следуемыми факторами) в сопоставлении с периодом до охлаждения (до 77 связей после 24). После стрессового воздействия полностью исчезли связи иммунологических показателей с уровнем NO в мукосаливарном секрете, число которых до охлаждения составляло около половины всех достоверных корреляционных связей. На этом основании можно сделать вывод, что после охлаждения нитроксидергическая система утрачивает связи с уровнями иммунных показателей, хотя количество терминальных стабильных компонентов оксида азота существенно и многократно растет в секрете обследуемых. После криовоздействия происходит увеличение число достоверных связей между психологическими признаками. Появляются сильные связи ( $R = -0,90$ ) между уровнями стресс-индуцированными гормонами (АКТГ, кортизол, НА), хотя до воздействия стрессового агента данные связи отсутствовали. Также нами были зафиксированы после охлаждения появления сильных негативных связей между уровнем INF- $\alpha$  и численностью разных субпопуляций иммуноцитов в мукосаливарном секрете ( $R = -0,94$ ).

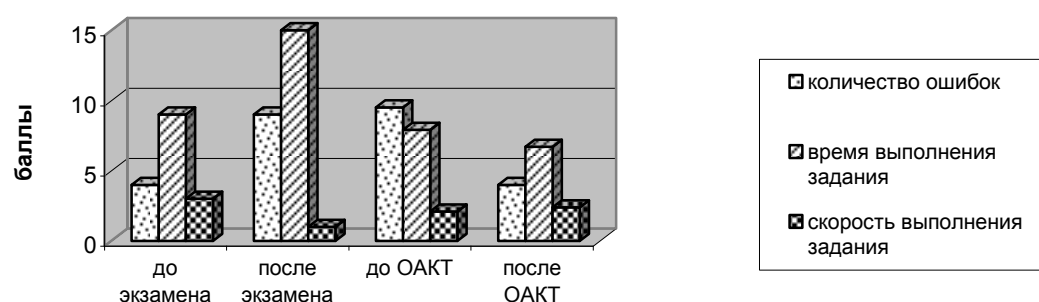
Для выявления и анализа влияния, различных по своей природе стрессоров на организм мы провели сравнительную оценку действия психо-эмоционального (экзаменационного) и физического (общее охлаждение) стресса на организм человека.

По результатам тестирования по шкале HADS нами были установлены достоверные отличия между группами в показаниях тревоги до стрессового воздействия ( $p=0,0001$ ). Эти отличия проявляются у молодых людей (подвергающихся в дальнейшем экстремальному охлаждению) признаками субклинически выраженной тревоги у 33,3%, в то время как у студентов эти признаки выявлены только у 1,4% состава группы. Между тем по исходным показателям депрессии различия не выявлены. После стрессового воздействия разной природы (криовоздействие и психо-эмоциональный стресс) достоверных отличий не зафиксировано, у всех обследуемых отмечено снижение нормальных показателей тревоги и нарастание субклинически (у студентов – в 62,8% случаев; у молодых людей – в 60,6%) и клинически выраженной тревоги (студенты – в 22,8; молодые людей – в 30,3%). Однако в показаниях депрессии были выявлены существенные различия. Так, после действия экзаменационного стресса у студентов существенно снижается число лиц с нормальными значениями депрессии, растет процент субклинически (65,7%) и клинически (17,1%) выраженной депрессии. Полученные данные подтверждают литературные сведения о нарастании депрессивных симптомов в период экзаменационной сессии у учащихся (Щербатых Ю.В., 2000). У молодых лиц, подвергавшихся экстремальному охлаждению, показатели не изменились (у 100% нормальные значения депрессии). Отсутствие депрессивного эффекта

охлаждения отмечают многие исследователи, которые подчеркивают, что кратковременное охлаждение в проруби, в криосауне чаще всего сопровождаются хорошим настроением и чувством оптимизма. Психологические эффекты аэрокриотерапии предположительно связаны с ее действием на опиоидные системы организма, с выбросом в кровяное русло нейрого르몬ов – эндорфинов, обладающих седативным и эйфорирующим эффектом (Портнов В.В. с соавт., 2005, Пономаренко Г.И., Баранов А.Ю., 2006, Галанова С.К., 2009). Также нами было зафиксировано разнонаправленные действия разных по своей природе стрессов на показатели реактивной тревожности. Отмечено изменения реактивной тревожности после экзаменационного стресса, за счет снижения низких показателей и роста умеренных и высоких. При экстремальном охлаждении реактивная тревожность практически не изменяется.

Как следует из рис. 7, разные виды стресса существенно и по-разному влияют на показатели работоспособности и внимания, что показывает нам тест Грюмбаума. Так, экстремальное охлаждение приводит к оптимизации всех показателей работоспособности и внимания, в то время как выполнение заданий после экзамена приводит у студентов к ухудшению результатов проводимых тестов.

Имеются различия также при оценке качества жизни (самочувствие, активность и настроение). После действия экзаменационного стрессового фактора у студентов показатели качества жизни существенно снизились – преобладающими стали низкие значения, в то время как у молодых людей показатели САН имели тенденцию роста, у них отмечены в основном средние и высокие значения показателей, достоверно превышающие значения у студентов, сдавших экзамен.



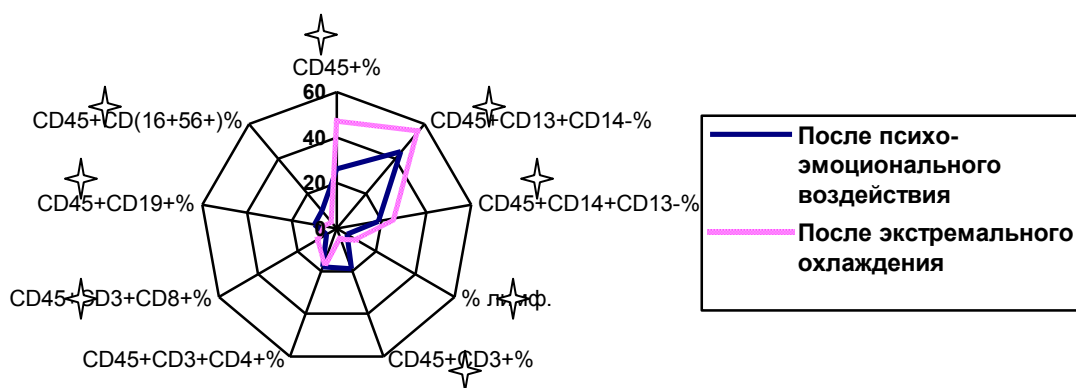
**Рис. 7 Результаты теста Грюмбаума при разных видах стресса**

Таким образом, проведенные исследования установлено разное психотропное действие психо-эмоционального и охлаждающего стресса. Выявлено достоверное оптимизирующее действие охлаждения на психологические показатели качества жизни (САН) и противоположное

действие экзаменационного психо-эмоционального стресса на эти показатели с параллельным усилением проявлений реактивной и личностной тревожности, депрессивных симптомов.

После действия изучаемых стрессовых факторов наблюдается рост уровней гормонов (кортизол, АКТГ, НА) в мукозаливарном секрете. Но наиболее выражено повышения показателей в группе с психо-эмоциональным стрессом. Уровень НА растет после экзамена в 2,7 раза, а после охлаждения только в 1,7 раза ( $p=0,01$ ). Превалирующий рост кортизола также обнаружен при экзаменационном стрессе, при котором выявлено 3-кратное увеличение показателя, а при охлаждении – в 1,5 раза ( $p=0,001$ ). Более значительный рост норадреналина описывается в литературе как характерный признак психо-эмоционального стресса (Кокс Т., 1981, Юматов Е.А., 2001, Вознесенская Т., 2006). Достоверных отличий в уровне АКТГ между группами после действия стрессовых факторов выявлено не было. У обследуемых лиц исходно и после действия стрессовых факторов уровень терминальных стабильных метаболитов оксида азота у молодых лиц, подвергающихся охлаждению, остается более высоким, чем у студентов.

При анализе полученных данных видно, что стрессовое воздействие, независимо от своей природы, приводит к снижению в мукозаливарном секрете числа жизнеспособных иммуноцитов (все клетки, отрицательные по 7-ADD) экспрессирующих на своей поверхности  $CD45^+$  маркер. При экзаменационном стрессе общее число  $CD45^+$  клеток снизилось в 3,2 раза, а при холодовом воздействии в 1,5 раза. В частности, количество макрофагов ( $CD14^+$ ) у исследуемых лиц после экзаменов составило 18,7 % , а после охлаждения - 21,7 % , соответственно, лимфоцитов - 0,2% против 0,7%, а цитотоксических Т-лимфоцитов - 0,33% против 1,4%.



**Рис. 8. Сектор иммуноцитов мукозаливарного секрета после действия разных по своей природе стрессовых агентов**

Соответственно, у испытуемых лиц после охлаждения, чем у студентов, в мукозаливарном секрете оказалось существенно выше, общее число  $CD45^+$  клеток, а также популяций нейтрофилов, макрофагов,

лимфоцитов, Т - цитотоксических лимфоцитов. Достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в секрете после охлаждения оказалось только число Т, В и НК клеток, в сопоставлении с результатами с группой студентов после психо-эмоционального стресса. Данные отражены на рис. 8.

При оценки гуморального иммунитета при разных стрессах различия выявлены со стороны иммуноглобулинов мукозаливарного секрета только в отношении класса sIgA, уровень которого снижался после действия стресса в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Нами было установлено, что при действии двух разных по своей природе стрессоров происходят однонаправленные изменения со стороны отдельных компонентов системы комплемента, в виде снижения концентрации C1-C5 компонентов в секрете. Вместе с тем, общая активность системы комплемента после холодого воздействия не меняется, а после психо-эмоционального стресса с высокой степенью достоверности увеличивается ( $p = 0,003$ ). Параллельно снижению отдельных фрагментов системы комплемент, наблюдается в мукозаливарном секрете рост уровня муцина.

Следует отметить, что при изучении влияния разных стрессовых агентов на уровень аларминов постстрессовые изменения выявлены только со стороны IL-1 $\beta$  и лактоферрина. Установлено, что уровень IL-1 $\beta$  в мукозаливарном секрете после экзамена увеличился в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), а после общего охлаждения в 4,9 раза ( $p < 0,001$ ). Также наблюдаются достоверный, приблизительно одинаковый рост уровня лактоферрина в секрете после действия двух разных стрессовых агентов. Так уровень лактоферрина после экзамена вырос в 2,2 раза, после холодого воздействия в 1,8 раза. Рост аларминов в секрете, по мнению Bianchi M. E. (2007) и de la Rosa et al. (2008), свидетельствует о наличии локального «клеточного стресса» на уровне мукозаливарной зоны МАЛТ и сопровождается ответом клеток врожденного иммунитета, при этом, более выраженные изменения отмечаются при действии экзаменационного стресса. Также наблюдаются различия в показателях IL-12 и IL-17 после стрессового воздействия. Установлены разнонаправленные изменения под действием экзаменационного и холодого стрессового факторов: при психо-эмоциональном стрессе уровень IL-12 в мукозаливарном секрете падает, а у молодых лиц, подвергавшихся охлаждению, растет.

Таким образом, установлены общие механизмы ответа мукозального иммунитета на разные по своей природе стрессовые воздействия. К характерным постстрессовым иммунотропным изменениям при действии экзаменационного и физического стрессового фактора охлаждения следует отнести их тормозящий эффект на миграцию различных популяций и субпопуляций лейкоцитов в ротовую полость. После действия экзаменационного стресса происходит более значительное снижение общего числа лейкоцитов (CD45<sup>+</sup> клеток), общего числа моноцитов/макрофагов (CD45<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>), лимфоцитов, особенно, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а при холодом – числа Т, В и НК-клеток. Лимфопенический эффект стресса отмечен в

отношении клеток крови еще Г. Селье, по нашим данным, аналогичная закономерность проявляется и на уровне такой биологической жидкости как мукозаливарный секрет. Общим является супрессивный эффект психо-эмоционального и холодового стрессовых агентов на уровень sIgA в мукозаливарном секрете. В классическую триаду постстрессовых изменений помимо опустошения лимфоидных органов и роста уровня гормонов оси гипофиз-надпочечники относится также изъязвление слизистой оболочки кишечника. В ротовой полости при действии изучаемых стрессовых агентов обнаружен одинаково выраженный рост уровня эндогенных сигналов тревоги (аларминов). Общим является отсутствие роста в мукозаливарном секрете после действия обоих стрессовых факторов уровня, IL-4, повышающий эффект действия стрессовых факторов в отношении уровня INF- $\alpha$ , а также в отношении конечных стабильных метаболитов оксида азота. Типичным постстрессовым изменением является при действии экзаменационного и охлаждающих факторов рост уровня муцина в секрете, снижение активности отдельных компонентов комплемента C1-C5.

Особенностью иммуотропных эффектов психо-эмоционального стресса является снижение уровня IL-17 после экзамена, а при холодовом воздействии, напротив, отмечается возрастание его концентрации ( $p=0,005$ ). Также разнонаправлено стрессовые агенты влияют на уровень IL-12. При психо-эмоциональном стрессе зарегистрировано существенное снижение IL-12, а при охлаждении зафиксирован рост данного цитокина. Также отмечен более существенный рост уровня INF- $\gamma$  у студентов после экзамена - 2,8 раза, против, 1,1 раза у лиц альтернативной группы. При психо-эмоциональном стрессе отмечен рост уровней sFas и sFasL ( $p=0,005$ ), а при холодовом уровне молекул, отражающих процессы апоптоза клеток снижается ( $p<0,05$ ). Различия наблюдаются в общей активности системы комплемента, так после холодового воздействия показатель не меняется, а после психо-эмоционального стресса с высокой степенью достоверности увеличивается.

Таким образом, два варианта стресса провоцируют комплекс выраженных изменений иммунологических показателей мукозаливарного секрета. Эти изменения включают как универсальные, так и специфические для каждого вида стресса изменения параметров врождённого и приобретенного иммунитета.

Таким образом, выявленные нами постстрессовые изменения в мукозаливарном секрете эндокринных (уровень гормонов) и иммунных показателей (клеточный и гуморальный иммунитет), могут служить надежными критериями для неинвазивной оценки постстрессовых состояний при разных видах воздействия.

## ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного анкетирования у молодых людей после психо-эмоционального стрессового воздействия зафиксирован рост уровня тревоги и депрессии, снижение субъективных критериев качества жизни и показателей внимания, работоспособности

2. Однократное экстремальное охлаждение молодых людей приводит к существенному улучшению показателей самочувствия, активности, настроения, внимания, работоспособности, но сопровождается ростом уровня тревоги

3. После действия разных по своей природе стрессовых агентов со стороны параметров секреторного иммунитета мукозаливарной зоны зафиксированы однотипные изменения, в виде снижения жизнеспособных клеток, увеличения процента нейтрофилов, многократного роста уровней гормонов оси гипофиз–надпочечники: АКТГ, кортизола, норадреналина, «молекул эндогенной тревоги» - аларминов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , лактоферрин), конечных стабильных метаболитов оксида азота, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ; при снижении в секрете sIgA и концентрации C1-C5 компонентов комплемента.

4. Иммуотропный эффект острого психо-эмоционального стресса на мукозальном уровне проявляется в виде снижения в секрете количества иммуноцитов (макрофагов, общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических, Т-хелперов); цитокинов: IL-17, IL-12, роста маркеров готовности к апоптозу sFas, sFasL, и общей активности комплемента.

5. Эффект однократного криовоздействия на организм молодых людей на уровне мукозоассоциированной лимфоидной ткани, напротив, проявляется в виде роста количества иммуноцитов (макрофагов, общего числа лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток); цитокинов IL-17, IL-12 и снижения маркеров готовности к апоптозу sFas, sFasL.

6. Данные, полученные в ходе работы, позволяют объективно оценивать влияния разных видов стресса (психо-эмоционального и физического) на параметры гормональной регуляции и гуморальные и клеточные звенья иммунной систем в мукозаливарном секрете.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рахматулина, Э.Х. Влияние общей аэрокриотерапии на иммунологические показатели мужчин с начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения / Д.Ш. Альтман, С.К. Галанова, Е.Е. Куракалова, Э.Х. Рахматулина // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, №1. – С. 110. – Материалы XIII Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Всемирный форум по астме: тез. докл.

2. Рахматулина, Э.Х. Неинвазивные методы оценки стресс-индуцированных изменений гормонального и иммунного гомеостаза / Э.Х. Рахматулина, С.Н. Теплова, Д.Ш. Альтман // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2008. – №7 (140). – С. 13-16.

3. Рахматулина, Э.Х. Неинвазивные технологии в оценки иммунных нарушений при воздействии острого стресса / Э.Х. Рахматулина, С.К. Галанова // Актуальные проблемы охраны здоровья населения Челябинской области: материалы VI съезда врачей Челяб. обл., посвящ. 75-летию Челяб. обл. – Челябинск, 2008. – С. 242.

4. Рахматулина, Э.Х. Эффект экзаменационного стресса на показатели тревоги, депрессии, работоспособность у студентов / Э.Х. Рахматулина, Е.В. Давыдова // Тезисы V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». – М., 2008. – С. 358-359.

5. Рахматулина, Э.Х. Изменения гормональной, цитокин- и нитроксидазной регуляции на мукозаливарном уровне при действии экстремального холодового стресса / Э.Х. Рахматулина, С.Н. Теплова, Д.Ш. Альтман // Нейроиммунология. – 2009. – Т. VII, № 3–4. – С. 42-44.

6. Рахматулина, Э.Х. Оценка стресс-индуцированных изменений гормональной, цитокин- и нитроксидазной регуляции у студентов в период экзаменационной сессии на основе иммунологического анализа слюны / С.Н. Теплова, Э.Х. Рахматулина, Е.А. Чухарева // Вестник уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии. – 2009. – № 2/1 (24). – С. 301-302.

7. Рахматулина, Э.Х. Оценка психотропных эффектов психо-эмоционального экзаменационного стресса у студентов / Э.Х. Рахматулина // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии: межрегион. сб. научн. раб. – Челябинск, 2010. – Т.4. – С. 186-190.

8. Рахматулина, Э.Х. Цитофлуориметрическая оценка популяционного спектра иммунных клеток крови и слюны у здоровых молодых людей / Э.Х. Рахматулина, С.Н. Теплова, С.А. Коченгина, Н.Д. Альтман // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – №6 (182). - С. 62-65.

*На правах рукописи*

**Рахматулина  
Эльвира Хидиятулловна**



**ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО  
СТРЕССА НА ИММУННО-ЭНДОКРИННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
МУКОСАЛИВАРНОГО СЕКРЕТА И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ  
СТАТУС ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Челябинск 2011