



004611599

На правах рукописи

СМЕЛКОВА
Софья Александровна

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА
РЕАКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ
СИСТЕМЫ НА ОСТРОЕ СТРЕССОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ**

14. 01. 30 - геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

28 ОКТ 2010

Санкт-Петербург – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте медицинской приматологии РАМН г. Сочи

Научный руководитель:
доктор биологических наук
Гончарова Надежда Дмитриевна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор
Малинин Владимир Викторович

доктор медицинских наук, профессор
Соллертинская Татьяна Николаевна

Ведущая организация:
Учреждение Российской академии наук «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН

Защита состоится « 01 » ноября 2010 г. в « 12 » часов на заседании Диссертационного совета Д601.001.01 при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Автореферат разослан «29» сентября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент

 Козина Л. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблема психоэмоционального стресса – одна из актуальнейших медико-биологических и социальных проблем современного общества. Выраженное ухудшение здоровья населения в значительной мере связывают с повышенной психогенной нагрузкой на организм человека. Испытываемые в молодом возрасте чрезмерные или достаточно частые психогенные нагрузки приводят к развитию стресс-зависимой патологии и преждевременному старению организма, а в пожилом возрасте – к прогрессированию возрастных заболеваний и инвалидности [Гончарова Н.Д. и др., 2002]. Важнейшим звеном в развитии психоэмоционального стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), которая осуществляет сложные связи между нервной системой и периферическими органами и системами в ответ на стрессорные воздействия с целью адаптации организма к стрессорной ситуации.

Известно, что физиологическое старение обычно сопровождается расстройствами в способности организма адаптироваться к стрессовым факторам окружающей среды, а также нарушениями в функции ГГАС [Гончарова Н.Д. и др., 1999, 2002, 2007; Goncharova N.D. et al., 2000, 2008, Pederson W. A. et al., 2001]. В частности, в ряде работ при старении была отмечена излишняя активация ГГАС и гиперсекреция глюкокортикоидов [McKittrick C. et al., 2000]; повреждение механизма обратной связи в регуляции ГГАС [Goncharova N. D. et al., 2000; Gust D. et al., 2000; Heiser I. et al., 2000]; увеличение продукции аргинина-вазопрессина [Hatzinger M. et al., 2000]; снижение реакции коры надпочечников на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие у лабораторных приматов [Гончарова Н.Д. и др., 1999; Goncharova N.D. et al., 1999, 2000] и более высокий ответ ГГАС на иммобилизацию у старых грызунов по сравнению с молодыми [Sapolsky R. et al., 1986]. Было также отмечено, что старение сопровождается нарушениями в циркадианном ритме активности ГГАС в базальных условиях, что выражалось, главным образом, в увеличении базальных уровней кортизола в вечернее время [Ferrari E. et al., 2000; Khavinson V. Kh et al., 2001; Goncharova N. D., Lapin B. A., 2004].

Однако остается практически не изученным вопрос о зависимости реакции ГГАС на стрессовое воздействие от времени суток и о возрастных особенностях этой реакции. В то же время имеются основания полагать о наличии циркадианной ритмичности в стресс-реактивности ГГАС в молодом возрасте и её нарушениях в процессе старения у человека и животных. В частности, на это указывают данные о более высокой реактивности ГГАС в ответ на специфическую стимуляцию (введение кортиколиберина - КРГ, адренокортикотропного гормона - АКГГ) либо ингибирование (дексаметазон) в вечернее время по сравнению с утренними

часами у человека и животных, ведущих дневной образ жизни [McDermott M., 1998]. Кроме того, увеличение при старении базальной активности ГГАС в вечернее время [Ferrari E. et al., 2000; Goncharova N.D., Lapin B. A., 2004; Khavinson V. Kh. et al., 2001], дает основание предположить, что в старом возрасте нарушается и суточный ритм стресс-реактивности этой системы.

Изучение характера возрастных изменений суточного ритма в стресс-реактивности ГГАС имеет важное не только теоретическое, но и практическое значение. Это обусловлено тем, что кортикостероиды принимают участие в регуляции циркадианных ритмов функциональной активности различных органов и физиологических систем (в частности, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой и др.) и интегрируют их деятельность в условиях стресса [Гончарова Н.Д. и др., 2002; Pederson W.A. et al., 2001]. В связи с этим, нарушения циркадианного ритма стресс-реактивности ГГАС могли бы приводить к нарушениям в функционировании других органов и систем и способствовать возникновению и/или прогрессированию возрастной патологии. Поэтому представляется важным изучение не только характера возрастных изменений в стресс-реактивности ГГАС, но и механизмов, лежащих в их основе.

Возрастные нарушения в стресс-реактивности ГГАС могли бы быть обусловлены возрастными нарушениями в функции пинеальной железы. На последнее указывают многочисленные литературные данные о том, что у человека и животных, в том числе обезьян, в процессе старения прогрессивно снижается уровень мелатонина в периферической крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче в вечернее и ночное время [Гончарова Н.Д. и др., 2001, 2003, 2007; Кветная Т.В., 2005]. Кроме того, ряд литературных данных указывает на важную роль мелатонина в регуляции циркадианного ритма активности ГГАС у человека [Cutolo M. et al., 2005; Zisapel N. et al., 2005; Griefahn B. et al., 2006] и обезьян [Гончарова Н.Д. и др., 2001, 2002, 2007].

В связи с вышеизложенным представляется актуальной проблема изучения реакции ГГАС на стрессовое воздействие в зависимости от времени суток и характера ее изменений в процессе старения. Важным является также изучение механизмов, лежащих в основе предполагаемых нарушений в циркадианном ритме стресс-реактивности ГГАС, в первую очередь, роли возрастных нарушений секреции мелатонина, и разработка на их основе научных подходов для коррекции возрастных нарушений в стресс-реактивности ГГАС в эксперименте на лабораторных приматах.

Целью настоящего исследования явилось изучение реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие в зависимости от времени суток и характера ее изменений в процессе старения, разработка научных подходов для коррекции возрастных нарушений циркадианного ритма стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в эксперименте на лабораторных приматах – самках макак резусов.

Основные задачи исследования:

1. Изучение реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие в зависимости от времени суток у молодых половозрелых и старых животных.

2. Изучение возможных механизмов нарушений реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие:

- изучение возрастных изменений в реакции аденогипофиза и коры надпочечников на введение кортиколиберина;
- изучение возрастных изменений в реакции аденогипофиза и коры надпочечников на введение аргинина - вазопрессина;
- изучение возрастных изменений в реакции коры надпочечников на острое стрессовое воздействие на фоне введения эпیتالона — стимулятора эндогенной секреции пинеального мелатонина;

3. Изучение перспективности применения эпیتالона для восстановления возрастных нарушений в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Научная новизна работы. Впервые установлено, что реакция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие у молодых приматов закономерно выше в послеполуденное время по сравнению с утренними часами. В то же время при старении наблюдается сглаживание и искажение циркадианного ритма в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, заключающееся в отсутствии различий в величинах подъема уровней адренокортикотропного гормона и кортизола в плазме крови в ответ на острое стрессовое воздействие в послеполуденное время по сравнению с утренними часами, а также наличия тенденции к более высокой активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в утренние часы.

Сглаживание циркадианного ритма стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у старых животных приводит к появлению выраженных возрастных различий в стресс-реактивности данной системы в послеполуденное время с более низкими величинами подъема уровней адренокортикотропного гормона и кортизола у старых животных.

Получены данные, указывающие на ведущую роль возрастных нарушений в гипоталамо-гипофизарном звене гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, в первую очередь нарушений в чувствительности аденогипофиза к аргинину-вазопрессину, в механизме возрастных нарушений реакции коры надпочечников на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие у старых обезьян.

Доказана эффективность применения эпیتالона для восстановления понижающихся при старении реакций аденогипофиза и коры надпочечников на острое стрессовое воздействие в послеполуденное время.

Теоретическое и практическое значение работы. В работе были получены данные о том, что реакция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у молодых животных на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие зависит от времени суток с более высокими показателями в послеполуденное и вечернее время, а при старении происходит сглаживание циркадианного ритма стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с тенденцией к более высоким показателям в утренние часы. Эти данные имеют важное теоретическое значение, расширяя наши представления о временной организации функций организма и о нарушении этого временного порядка в процессе старения.

Теоретическое и практическое значение имеет выявленная зависимость возрастных нарушений циркадианного ритма в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы от функции пинеальной железы. В частности, эти знания дают основание для разработки научно обоснованных подходов для коррекции возрастных нарушений в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Важное практическое значение имеет выявленный восстанавливающий эффект препарата эпиталон на понижающуюся при старении реакцию аденогипофиза и коры надпочечников на острое стрессовое воздействие в послеполуденное время у старых животных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для молодых животных характерно существование циркадианного ритма реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие с более высокой стресс-реактивностью в послеполуденное время по сравнению с утренними часами, а для старых животных - его сглаживание с тенденцией к более высокой стресс-реактивности в утренние часы.
2. Выявлены возрастные нарушения в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в послеполуденное время с более низким подъемом секреции адренокортикотропного гормона и кортизола у старых животных.
3. Возрастные нарушения в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарного звена гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы являются ведущими в механизмах нарушения стресс-реактивности коры надпочечников.
4. Применение эпиталона восстанавливает нарушенные у старых самок макак резус циркадианные ритмы реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое стрессовое воздействие и повышает реакцию аденогипофиза и коры надпочечников на острое стрессовое воздействие в послеполуденное время.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 111 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных исследований, заключения и выводов. Список цитированной литературы включает 32 отечественных и

93 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 22 таблицами.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Апробация работы. Положения диссертации доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях: VII Всероссийской конференции «Нейроэндокринология-2005» (Санкт-Петербург, 2005), I съезде физиологов СНГ (Сочи, 2005), международном симпозиуме «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». (Тюмень, 2005), V Всероссийском конгрессе эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии» (Москва, 2006), VII международном симпозиуме «Биологические механизмы старения» (Харьков, 2006), Всероссийской конференции «Перспективы фундаментальной геронтологии» (Санкт-Петербург, 2006), VIII конгрессе международного общества по адаптивной медицине (Москва, 2006), Всероссийской научной конференции «Перспективные направления использования лабораторных приматов в медико-биологических целях» (Сочи-Адлер, 2006), XX съезде физиологического общества им. И.П.Павлова (Москва, 2007), Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии в опытах на обезьянах» (Сочи-Адлер, 2007), VI Европейском конгрессе геронтологов (2007), V конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» Москва. – 2008., 53-й научно-практической конференции с международным участием «Украинская школа эндокринологии», посвященной 90-летию основания Института проблем эндокринной патологии им. ВЯ Данилевского АМН Украины (Харьков, 2009).

Полученные данные используются при чтении курсов лекций по нормальной и патологической физиологии, эндокринологии, геронтологии и гериатрии в Сочинском филиале Российского Университета Дружбы Народов и Сочинского Государственного Университета Курортного Дела и Туризма.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика экспериментальных животных

Объектом исследования явились 55 клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), содержащихся в питомнике Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте медицинской приматологии РАМН. В зависимости от возраста животные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили животные

в возрасте 6-8 лет (молодые половозрелые), 2-ю группу – животные в возрасте 19-27 лет (старые). Масса тела молодых обезьян составляла $5,3 \pm 0,4$ кг, старых животных – $5,5 \pm 0,3$ кг.

Все эксперименты проводились в летне-осенний период времени (июнь – сентябрь), во время отсутствия у самок овуляторных циклов. До начала экспериментов все животные содержались в вольерах или в клетках с групповым содержанием, а на время эксперимента были отсажены в индивидуальные метаболические клетки в изолированную комнату с контролируемым освещением (с 7.00 ч до 19.00 ч) и температурой (20-27°C). Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии германской фирмы Altromin (Германия), а также дополнительно свежие овощи и фрукты. Вода была доступна в неограниченном количестве. До проведения экспериментов животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия крови, по крайней мере, в течение 4-х недель.

Описание экспериментов

Эксперимент 1. Изучение реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие в разное время суток

С целью моделирования острого психоэмоционального стресса самок макак резусов обеих возрастных групп (6 -8 лет – молодые животные и 20 -27 лет – старые животные) подвергали жесткой иммобилизации в метаболических клетках в течение 2-х часов. Иммобилизация достигалась путем перемещения с помощью рычага подвижной задней стенки метаболической клетки к передней, при этом животное оказывалось прижатым к передней стенке клетки. Тело и конечности животного не были жестко фиксированы. Иммобилизация животных проводилась дважды в 9.00 и 15.00 с интервалами между повторными иммобилизациями в 2-3 недели. Взятие образцов крови проводили до начала иммобилизации (0) и через 15, 30, 60, 120, 240 минут и 24 часа после начала иммобилизации. Всего в этих экспериментах было использовано 10 молодых и 10 старых самок макак резусов.

Эксперимент 2. Исследование реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в условиях функциональных тестов, проводимых в разное время суток

Тест с кортиколиберином

КРГ (кортиколиберин, кортикотропин-рилизинг гормон, человеческий, «Sigma», США) в дозе $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ массы тела вводили 5 молодым (6 – 8 лет) и 5 старым (19 - 27 лет) самкам макак резусов, внутривенно,

с учетом времени суток, либо в 9.00, либо в 15.00 с интервалом между введениями в 2 недели. Взятие образцов крови проводили до введения (0), через 15, 30, 60, 120, 240 мин и 24 часа после введения препарата.

Тест с аргинином-вазопрессин

Аргинин-вазопрессин («Sigma», США) вводили 6 молодым (6 - 8 лет) и 6 старым (19 - 27 лет) самкам макак резусов в дозе 1мг/кг массы тела внутривенно в различное время суток: либо в 9.00, либо в 15.00, с интервалами между введениями в 2 недели. Взятие образцов крови проводили до введения (0), через 15, 30, 60, 120, 240 мин и 24 часа после введения препарата.

Эксперимент 3. Изучение циркадианных ритмов реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое стрессовое воздействие на фоне введения эпиталона

С целью изучения роли мелатонина в регуляции циркадианного ритма стресс-реактивности ГГАС 4 старым (19 - 27 лет) животным вводили эпиталон (10 мкг/животное в сутки в течение 14 суток, внутримышечно) в качестве активатора пинеальной секреции мелатонина. Эпиталон (тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly) был синтезирован в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН [Khavinson V. Kh., 2002]. Ранее было показано, что введение эпиталона вызывает увеличение базального уровня мелатонина в вечернее и ночное время у старых обезьян [Goncharova N.D. et al., 2001, 2003, 2005, 2007; Khavinson V. Kh. et al., 2001] и людей пожилого и старческого возраста [Жоркушко О.В. и др., 2006, 2007; Гончарова Н.Д. и др., 2007]. Другим 4 старым (19 - 27 лет) животным, а также 5 молодым (6 - 8 лет) животным в течение 14 дней вводили плацебо (0,9% раствор натрия хлорида). На 7 и 14 дни введения эпиталона либо плацебо все животные подвергались двухчасовой иммобилизации, соответственно, в 9.00 ч и 15.00 ч (см. эксперимент 1). Взятие образцов крови проводили до начала иммобилизации (0), а также через 15, 30, 60, 120, 240 мин и 24 часа после ее начала.

Определение концентрации гормонов в плазме периферической крови.

Во всех экспериментах взятие образцов крови проводили из локтевой или бедренной вены с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта. Кровь брали натошак и немедленно после взятия центрифугировали при 3000 об/мин, температуре +4⁰С в течение 15 мин. Плазму отделяли сразу после центрифугирования и хранили при температуре -70⁰С до проведения гормонального анализа.

Содержание кортизола и АКТГ определяли иммуноферментными методами с использованием специфических коммерческих наборов (кортизол - «Алкор-Био», Санкт-Петербург; АКТГ - «DSL», США. Содержание АКТГ определяли до, через 15 и 60 мин. после начала иммобилизации либо

введения препаратов. Коэффициент вариации значений в пределах одной реакции не превышал 10%, разных реакций – 12%.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием дисперсионного (ANOVA) и корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента на базе статистических приложений к программе MS Office Excel 200. Экспериментальные данные в таблицах и на рисунках представлены как среднее арифметическое значение \pm ошибка среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Особенности реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое психозмоциональное стрессовое воздействие у самок макак резусов разного возраста в зависимости от времени суток

Динамика концентрации кортизола в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на иммобилизацию в зависимости от времени суток представлена в таблице 1. У молодых животных выявлены статистически достоверное более выраженное увеличение концентрации кортизола через 120 мин и тенденция к увеличению уровня кортизола через 240 мин после начала стрессового воздействия в 15.00 по сравнению с соответствующими значениями концентрации кортизола в ответ на иммобилизацию в 9.00. У старых животных значимые циркадианные различия в величине подъема уровня кортизола отсутствовали, так же как и отсутствовала тенденция к увеличению уровня кортизола через 240 минут в послеполуденное время.

Таблица 1

Динамика концентрации кортизола в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на иммобилизацию, начатую в 9.00 и 15.00 ($M \pm m$, $n=10$ для каждой возрастной группы)

Время суток, ч	Кортизол, нмоль/л					
	Время от начала иммобилизации, мин					
	0	15	30	60	120	240
Молодые животные						
9.00	890 \pm 40	1040 \pm 70	1210 \pm 60	1270 \pm 50	1220 \pm 80	930 \pm 75
15.00	730 \pm 35	1040 \pm 40	1175 \pm 45	1350 \pm 50	1570 \pm 110*	1215 \pm 125
Старые животные						
9.00	780 \pm 35	940 \pm 60	1005 \pm 40	1110 \pm 50	1240 \pm 105	1005 \pm 60
15.00	830 \pm 60	1095 \pm 80	1225 \pm 100	1310 \pm 100	1365 \pm 115**	1060 \pm 165

* $p<0,05$ – по сравнению с соответствующим показателем в 9.00;

** $p<0,01$ – по сравнению с соответствующим показателем у молодых животных.

При выражении концентрации кортизола в относительных величинах (% базального уровня) у молодых животных подъем уровня кортизола в ответ на острое стрессовое воздействие, нанесенное в 15.00, был существенно выше через 15, 30, 60, 120 и 240 мин после начала воздействия по сравнению с величиной подъема кортизола в ответ на аналогичное воздействие в 9.00 (рис. 1). У старых животных циркадианных различий в уровнях кортизола выявлено не было.

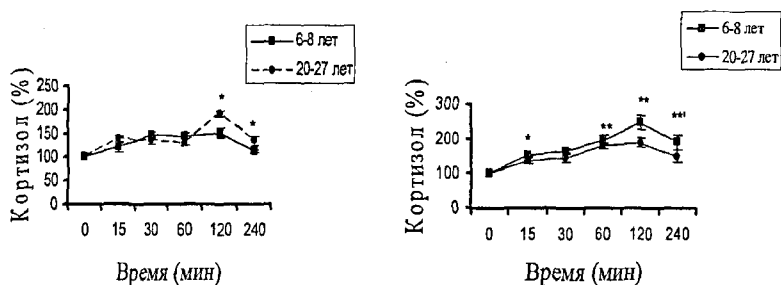


Рис. 1. Динамика концентрации кортизола (% базального уровня) в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на иммобилизацию, начатую в 9.00 (А) и 15.00 (Б) ($M \pm m$, $n=10$ для каждой возрастной группы). *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,02$ по отношению к соответствующим значениям F в ответ на иммобилизацию в 9.00.

Результаты изучения динамики уровня АКТГ в плазме периферической крови у молодых самок макак резусов в ответ на иммобилизацию в зависимости от времени суток позволили выявить статистически достоверные циркадианные различия в величинах подъема уровня АКТГ через 15 и 60 мин после начала стрессового воздействия с более высокими показателями в послеполуденное время (табл. 2). У старых животных статистически значимых циркадианных различий выявлено не было.

Сходные циркадианные различия в реакции АКТГ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие выявлены и при выражении АКТГ в относительных величинах (% исходного уровня). Статистически значимые циркадные различия в концентрации АКТГ с более высоким ответом в послеполуденное время были выявлены через 15 минут ($344 \pm 59\%$ против $219 \pm 52\%$, $p < 0,02$) и 60 минут ($455 \pm 50\%$ против $238 \pm 71\%$, $p < 0,001$) после начала иммобилизации.

Таким образом, представленные данные указывают на наличие циркадианной ритмичности в реакции коры надпочечников и аденогипофиза в ответ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие у молодых животных и ее отсутствие у старых животных.

Таблица 2

Динамика концентраций адренокортикотропного гормона в плазме периферической крови у самок макак резусов разного возраста в ответ на иммобилизацию, начатую в 9.00 и 15.00 ($M \pm m$, $n=10$ для каждой возрастной группы).

Время суток, ч	АКТГ, пг/мл			
	Время от начала иммобилизации, мин			
	0	15	60	1440
Молодые животные				
9.00	$16,0 \pm 3,0$	$34,0 \pm 8,0$	$33,0 \pm 7,9$	$16,5 \pm 2,0$
15.00	$20,0 \pm 2,0$	$63,0 \pm 4,0^{***}$	$86,0 \pm 5,0^{**}$	$18,0 \pm 2,0$
Старые животные				
9.00	$24,0 \pm 5,0$	$63,0 \pm 10,0^*$	$58,0 \pm 5,0^*$	$22,0 \pm 3,0$
15.00	$18,0 \pm 4,0$	$41 \pm 9,0^*$	$51,0 \pm 6,0^*$	$18,0 \pm 1,5$

* $p < 0,05$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных;

** $p < 0,02$ по отношению к соответствующим значениям АКТГ в ответ на иммобилизацию в 9.00.

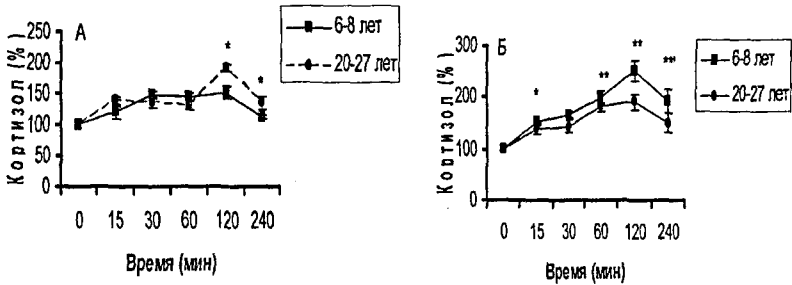


Рис. 2. Динамика концентрации кортизола (% базального уровня, $M \pm m$, $n=10$ для каждой возрастной группы) в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на иммобилизацию, начатую в 9.00 (А) и 15.00 (Б) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по отношению к старым животным.

При сравнении реакции коры надпочечников у животных разных возрастных групп в ответ на острое стрессовое воздействие, нанесенное в 15.00, концентрация кортизола у молодых животных была достоверно выше по сравнению с концентрацией кортизола у старых животных через 120 мин после начала иммобилизации (табл. 1). А при выражении ответа коры надпочечников в процентах от базального уровня реакция на иммобилизацию, начатую в 15.00, у молодых животных была значительно

выше по сравнению со старыми животными почти во все исследуемые интервалы времени (рис. 2Б). В то же время, в ответ на иммобилизацию в 9.00 отмечался значительно более высокий подъем концентрации кортизола у старых животных через 120 минут после начала иммобилизации (рис. 2А).

Таким образом, выявлены возрастные различия в секреции кортизола на острое стрессовое воздействие с более высоким ответом у молодых животных в 15.00, а у старых животных – в 9.00.

При сравнении реакции аденогипофиза у молодых и старых животных на острое стрессовое воздействие, нанесенное в 15.00, было выявлено, что уровни АКТГ (пг/мл) у молодых животных достоверно выше по сравнению со старыми животными через 15 и 60 мин после начала воздействия (табл. 2). В то же время, в ответ на иммобилизацию в 9.00 подъем АКТГ был выше у старых животных по сравнению с молодыми.

Таким образом, анализ полученных данных указывает, что вследствие нарушения в циркадианном ритме стресс-реактивности ГГАС у старых животных появляются возрастные различия в реакции ГГАС на острое стрессовое воздействие. Это выражается в более высоких показателях стресс-реактивности аденогипофиза и коры надпочечников у молодых животных по сравнению со старыми животными в послеполуденное время и тенденции к более высоким показателям стресс-реактивности аденогипофиза и коры надпочечников у старых животных по сравнению с молодыми в утренние часы.

Выявленное в работе наличие циркадианного ритма в стресс-реактивности ГГАС у молодых самок макак резус хорошо согласуется с результатами литературных данных. Так, например, у молодых беременных женщин также была отмечена более выраженная стресс-реактивность коры надпочечников в послеполуденное время в ответ на мягкое стрессовое воздействие [de Weerth C. et al., 2008]. Более выраженная реакция коры надпочечников в ответ на жесткую иммобилизацию в вечернее время по сравнению с утренними часами была отмечена у самцов павианов гамадрилов [Чирков А.М., 1987]. Искажение циркадианного ритма в реакции коры надпочечников на острое стрессовое воздействие было обнаружено у стареющих крыс [Пивина С.Г и др., 2007].

Для того чтобы ответить на вопрос, каков механизм выявленных возрастных нарушений циркадианной ритмичности в стресс-реактивности ГГАС, нами были проведены дополнительные исследования. Мы исходили в первую очередь из того, что суточной ритмичности в стресс-реакции ГГАС у молодых животных подвергается не только секреция кортизола (представителя конечного звена данной системы, то есть коры надпочечников), но и АКТГ (то есть аденогипофизарного гормона). Сходный характер возрастных нарушений в стресс-реактивности кортизола и АКТГ, а также более высокий подъем АКТГ по сравнению с кортизолом, свидетельствует о том, что возрастные расстройства в гипоталамо-гипофизарном звене ГГАС лежат в основе нарушений циркадианной

организации функции адреналовых желез. Это дало нам основание полагать, что сглаживание циркадианной ритмичности в реакции коры надпочечников на стрессовое воздействие у старых животных, прежде всего, обуславливается расстройствами в функциональной активности гипоталамо-гипофизарного звена ГГАС.

С другой стороны, известно, что в ответ на стресс главным образом активируются две популяции нейронов паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, приводящие к стимуляции секреции АКГГ передней долей гипофиза: (1) КРГ–продуцирующие нейроны ПВЯ гипоталамуса; (2) аргинин-вазопрессин–продуцирующие нейроны ПВЯ гипоталамуса [Pedersen W.A. et al., 2001]. Общеизвестно, что КРГ является главным регулятором функции ГГАС. В настоящее время аргинин-вазопрессин также рассматривается в качестве важного физиологического регулятора секреции АКГГ [Seeman T. E., Robbins R.G., 1994; Pedersen W. A. et al., 2001, Hassan A., Mason D., 2005; Subburaju S., Aguilera G., 2006].

Для того чтобы оценить возможные механизмы возрастных расстройств в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарного звена ГГАС, провели функциональные диагностические тесты с КРГ и аргинин-вазопрессином с учетом времени суток – в 9.00 и 15.00.

2. Особенности реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на введение кортиколиберина в зависимости от времени суток у самок макак резусов разного возраста

Результаты изучения динамики уровня кортизола в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на введение КРГ в зависимости от времени суток представлены в таблице 3. При сравнении реакции коры надпочечников на введение КРГ в различное время суток у молодых животных статистически достоверные циркадные различия были выявлены через 60 и 120 мин после введения препарата с более высокими показателями в 15.00. У старых животных также отмечался более высокий подъем уровня кортизола в ответ на введение КРГ в 15.00 по сравнению с подъемом кортизола в ответ на введение КРГ в 9.00.

Таким образом, полученные данные указывают на существование циркадианного ритма в реакции аденогипофиза на введение КРГ как у молодых, так и старых животных с более высоким уровнем ответа в послеполуденное время по сравнению с утренними часами. По-видимому, чувствительность кортикотропных гормонов к КРГ подвергается циркадианной ритмичности с более высоким уровнем чувствительности в послеполуденное время, и эта ритмичность не претерпевает выраженных изменений при старении.

Таблица 3

Динамика концентраций кортизола ($M \pm m$, $n=5$ для каждой возрастной группы) в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на введение кортиколиберина в дозе 1 мкг/кг массы тела в 9.00 и 15.00

Время суток, ч	Кортизол, нмоль/л					
	Время от начала введения, мин					
	0	15	30	60	120	240
Молодые животные						
9.00	845±50	950±40	1010±60	1030±40	1110 ± 30	930 ± 50
15.00	780±70	1040±80	1172±90	1420±90 **	1490±90 ***	1110 ± 110
Старые животные						
9.00	830±45	954±60	1024±60	1060±60	1104±130	830±90
15.00	760±110	1110±120	1240±55 *	1550±11*	1270±160	850±185

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – по отношению к показателю в 9.00.

3. Особенности реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на введение аргинина-вазопрессина в зависимости от времени суток у самок макак резусов разного возраста

Результаты изучения динамики уровня кортизола в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на введение аргинина-вазопрессина в зависимости от времени суток представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика концентраций кортизола (нмоль/л, $M \pm m$, $n=5$ для молодых животных и $n=7$ для старых животных) в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на введение аргинина-вазопрессина в дозе 1 мкг/кг массы тела в 9.00 и 15.00.

Время суток, ч	Кортизол, нмоль/л						
	Время от начала введения, мин						
	0	5	15	30	60	120	240
Молодые животные							
9.00	820± 60	856± 40	870±65	1138±120	1120±30	1310±55	965± 60
15.00	660± 60	704±55	860±16	796± 60	1000±55	1260±35	970± 75
Старые животные							
9.00	820± 80	850± 60	850± 50	1100±30	1150±60	1190±50	1020±90
15.00	780±55	805±45	1010±50	1110±30	1200±50	1200±90	880±100

Результаты сравнения концентрации кортизола у всех обследованных молодых ($n=5$) и старых ($n=7$) самок макак резусов на введение аргинина-вазопрессина не позволили выявить статистически достоверных возрастных различий в величинах подъема уровней кортизола (табл. 4).

Однако по динамике уровня кортизола в ответ на введение аргинина-вазопрессина старых животных можно было разделить на две подгруппы: животные с низкими величинами подъема уровня кортизола (первая подгруппа, $n=4$) и животные с высокими величинами подъема уровня кортизола (вторая подгруппа, $n=3$). Динамика уровня кортизола в ответ на введение аргинина-вазопрессина у старых животных второй подгруппы была сходна с динамикой уровня кортизола в ответ на введение этого препарата у молодых животных. Динамику уровня кортизола у старых животных первой подгруппы иллюстрирует рисунок 3.

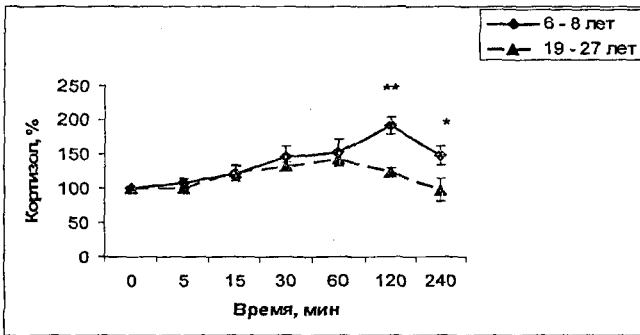


Рис. 3. Динамика концентрации кортизола в плазме периферической крови у молодых самок макак резус и старых самок макак резусов первой подгруппы (% исходного уровня, $M \pm m$, $n=5$ для молодых животных и $n=4$ для старых животных) в ответ на введение аргинина-вазопрессина в 15.00; ** $p < 0,02$, * $p < 0,05$ по отношению к старым животным.

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, у старых животных первой подгруппы через 120 и 240 мин отмечается достоверно более низкий подъем уровня кортизола по сравнению с молодыми животными.

Результаты сравнения реакции аденогипофиза на введение аргинина-вазопрессина у молодых и старых самок макак резус позволили выявить статистически значимые возрастные различия в величине подъема АКТГ через 60 минут и 120 минут после инъекции аргинина-вазопрессина в 15.00 с более высокими показателями у молодых животных (рис. 4).

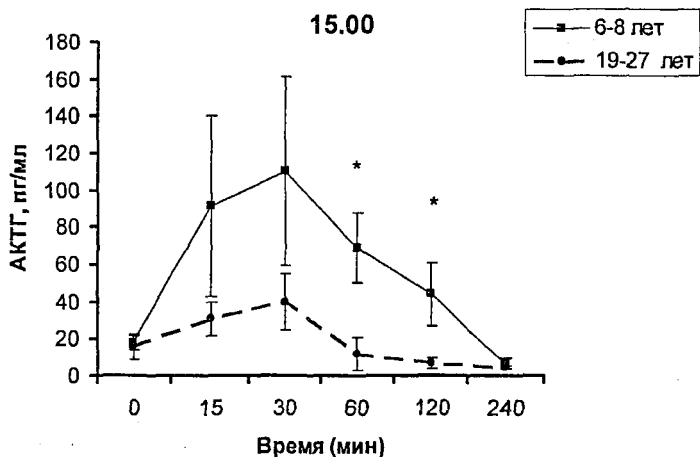


Рис. 4. Динамика концентрации адренокортикотропного гормона в плазме периферической крови у молодых и старых самок макак резусов (pg/ml, $M \pm m$, $n=5$ для молодых животных и $n=7$ для старых животных) в ответ на введение аргинина-вазопрессина в 15.00; * $p < 0,05$ по отношению к старым животным.

Таким образом, у старых животных, как и у молодых, отсутствуют циркадианные различия в реакции коры надпочечников на введение аргинина-вазопрессина. Однако у большинства старых животных величины ответной реакции коры надпочечников на введение аргинина-вазопрессина через 120 и 240 мин после его введения значительно ниже по сравнению с молодыми животными. Сходные возрастные различия были выявлены в реакции аденогипофиза на введение аргинина-вазопрессина в послеполуденное время с менее выраженной реакцией на его введение у старых животных.

Возможно, при старении имеет место снижение чувствительности гипофизарных кортикотропных гормонов к вазопрессину в это время суток. Это может быть, например, вызвано изменением функционального состояния рецепторов к вазопрессину, которые являются достаточно пластичными и легко, как было показано А. Hassan, D. Mason (2005), подвергаются обратимой десенситизации в условиях короткой экспозиции вазопрессина с последующей десенситизацией АКГГ-ответа к стимуляции вазопрессинном. Снижение концентрации рецепторов у старых животных, в свою очередь, может быть вызвано увеличением секреции вазопрессина паравентрикулярным ядром гипоталамуса в базальных условиях, что было выявлено разными исследователями у старых крыс [Cizza G. et al., 1994; Natzinger M. et al., 2000; Keck M.E. et al., 2000].

Не исключено, что продукция аргинина-вазопрессина паравентрикулярным ядром гипоталамуса подвергается суточным

изменениям с более высоким уровнем в послеполуночное и вечернее время. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о прямой нервно-проводниковой связи паравентрикулярного ядра гипоталамуса и супрахиазматического ядра гипоталамуса – главного пейсмекера всех циркадианных ритмов у млекопитающих, включая циркадианную физиологию ГГАС [Kalsbeek A. et al., 2002; 2006].

Обсуждаемые данные в определенной мере согласуются с данными М.Е. Keck et al. (2000), которые выявили почти двукратное увеличение уровня аргинина-вазопрессина в базальных условиях в ПВЯ гипоталамуса у старых грызунов по сравнению с молодыми грызунами. В то же время, увеличение освобождения вазопрессина внутри ПВЯ, а также уровней АКТГ и кортикостерона в плазме крови в условиях стресса (интенсивное плавание) у старых животных было снижено.

Таким образом, результаты функциональных тестов с КРГ и аргинином-вазопрессином позволяют предположить, что возрастные изменения в циркадианных ритмах стресс-реактивности ГГАС могут быть обусловлены снижением вклада вазопрессина в продукцию АКТГ в послеполуночное и вечернее время у старых обезьян.

Каков возможный механизм понижения при старении реактивности аденогипофиза на вазопрессин и стрессовое воздействие? Доказано снижение пинеальной секреции мелатонина в вечернее время у человека, а также у обезьян [Кветная Т.В. и др., 2005; Гончарова Н.Д. и др., 2007; Ferrari et al., 2000; Cardinali et al., 2006]. В то же время, все наиболее яркие нарушения со стороны ГГАС и вазопрессинергической системы выявлялись к вечеру (через 120 и 240 мин после начала вмешательств в 15.00), когда начинается физиологический подъем уровня мелатонина в крови. В этой связи представлялось интересным исследовать возможное участие пинеальной железы в механизме возрастных нарушений циркадианного ритма стресс-реактивности ГГАС.

4. Реакция гипоталамо-гипофизарно-адреноловой системы у самок макак резус разного возраста на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие, нанесенное в разное время суток на фоне введения эпиталона

С целью выявления возможной патогенетической роли возрастного снижения продукции мелатонина в нарушении стресс-реактивности ГГАС у старых самок макак резусов нами был проведен эксперимент с введением животным разного возраста эпиталона.

Четырем старым животным в течение 14 дней вводили эпиталон, а другим 4-м старым животным – физиологический раствор в качестве плацебо (контрольная группа). На 7-й и 14-й дни введения эпиталона либо плацебо животных подвергали 2-х часовой иммобилизации, соответственно, в 9.00 и 15.00. Одновременно со старыми животными в эксперименте участвовало 5 молодых животных, которые в течение 14 дней получали

плацебо и дважды, на 7 и 14 дни, подвергались психоэмоциональному стрессу с учетом времени суток.

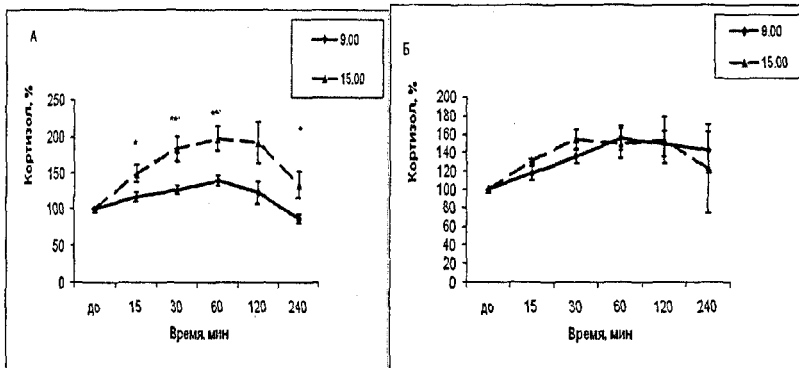


Рис. 5. Динамика уровня кортизола в плазме периферической крови в ответ на стрессорное воздействие, начатое в различное время суток на фоне введения плацебо (физиологический раствор хлорида натрия в течение 14 суток, внутримышечно) у молодых (5А) и старых (5Б) самок *Mascaca mulatta* (% базального уровня).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ - по отношению к соответствующим значениям в 9.00.

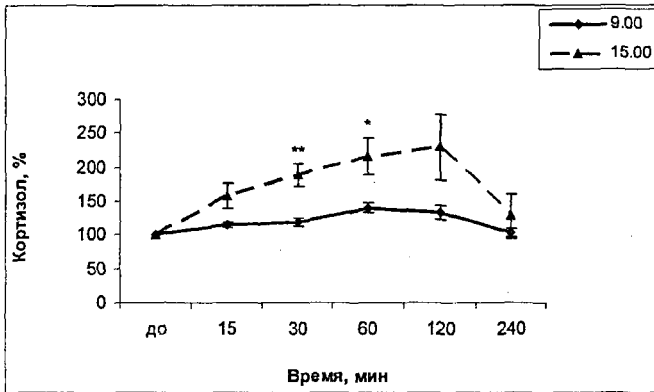


Рис. 6. Динамика уровня кортизола в плазме периферической крови в ответ на стрессовое воздействие, начатое в различное время суток на фоне введения эпیتالона (10 мкг/кг массы тела в сутки в течение 14 суток, внутримышечно) у старых самок *Mascaca mulatta* (% исходного уровня).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ - по отношению к соответствующим значениям в 9.00.

В результате этого эксперимента было выявлено, что для молодых контрольных животных характерен циркадианный ритм в реакции ГАС на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие с более высоким ответом в послеполуденное время (рис. 5,А). Этот ритм носил такой же

характер, какой был выявлен нами ранее у других животных молодого возраста (табл. 1)

В отличие от молодых животных у старых контрольных животных циркадианные изменения в реакции кортизола на острое стрессовое воздействие отсутствовали (рис. 5,Б). Сходные изменения отмечались нами ранее у других самок макак резусов аналогичного возраста (табл. 1).

В то же время, у старых животных, получавших эпиталон, выявлялся выраженный циркадианный ритм в стресс-реактивности коры надпочечников (рис. 6), который носил характер, сходный с циркадианным ритмом стресс-реактивности кортизола у молодых животных, получавших плацебо (рис. 5А).

Таким образом, введение эпиталона приводило к восстановлению у старых животных циркадианных ритмов в ответной реакции ГАС на стрессовое воздействие. Восстанавливающий эффект эпиталона на активность ГАС, возможно, обусловлен восстановлением концентрации мелатонина в плазме крови и тканях мозга за счет увеличения пинеальной секреции мелатонина в вечернее время. Этот вывод согласуется с результатами работы Goncharova N. [2009], в которой были выявлены существенные возрастные различия в концентрации мелатонина в плазме крови у самок макак резус в 19.00. В то же время, отмечалось увеличение концентрации мелатонина в крови у старых обезьян на фоне введения эпиталона в той же дозе, что и в настоящем исследовании (10 мкг/кг массы тела в 1 сутки в течение 10 суток) в 19.00 до уровня мелатонина у молодых контрольных животных в это же время суток.

ВЫВОДЫ

1. Реакция ГАС на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие у молодых самок макак резус подвергается суточной ритмичности – в послеполуденное время она существенно выше, нежели в утренние часы; у старых животных наблюдается сглаживание циркадианного ритма стресс-реактивности ГАС с тенденцией к более высокой стресс-реактивности в утренние часы; выявлены возрастные нарушения в стресс-реактивности ГАС в послеполуденное время с более низким подъемом АКГГ и кортизола у старых животных.

2. Циркадианная ритмичность реакции ГАС на острое стрессовое воздействие определяется главным образом циркадианным ритмом в чувствительности аденогипофиза к кортиколиберину, которая выше в послеполуденное и вечернее время по сравнению с утренними часами у молодых животных.

3. У молодых и старых самок макак резус отсутствуют циркадианные изменения в реакции аденогипофиза на введение аргинина-вазопрессина.

4. У большинства старых животных реакция аденогипофиза и коры надпочечников на введение аргинина-вазопрессина существенно ниже по сравнению с молодыми животными.

5. Сглаживание при старении суточных ритмов в реакции ГГАС на острое стрессовое воздействие и появление возрастных различий стресс-реактивности ГГАС в послеполуденное время, по-видимому, обусловлено возрастным снижением вклада аргинина-вазопрессина в стимуляцию секреции АКГГ в послеполуденное время.

6. 14-дневный курс эпиталона (10 мкг/животное в 1 сутки) восстанавливает нарушенные у старых самок макак резус циркадианные ритмы реакции коры надпочечников на острое стрессовое воздействие.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется курсовое применение эпиталона (14 дней в дозе 10 мкг/сутки/животное) для коррекции возрастных нарушений циркадианного ритма стресс-реактивности ГГАС у старых приматов со сниженной стресс-реактивностью ГГАС.
2. При проведении экспериментов по изучению влияния острого психоэмоционального стресса на организм следует учитывать возрастные особенности циркадианного ритма реакции ГГАС на острое стрессовое воздействие.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журнале, включенном в Перечень ВАК Минобрнауки РФ

1. Гончарова Н.Д. Влияние старения на стресс-реактивность коры надпочечников у лабораторных приматов. Зависимость от времени суток/Н.Д.Гончарова, Т. Э. Оганян, С. А. Смелкова // Бюлл. экспер. биол. и медицины, 2006, № 3, С. 345-348.
2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферментами глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении/ Н. Д. Гончарова, В. Ю. Маренин, С. А. Смелкова, А.В. Шмалий//Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 144, N 11. – С. 574- 577.

Статьи

3. Смелкова С.А. Возрастные различия в изменении концентрации кортизола у приматов в ответ на стимуляцию и угнетение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы/С. А. Смелкова, Н.Д. Гончарова//Сб. статей, посвященный 110-летию Харьковского зоопарка. «Зоопарк 21 века – проблемы и перспективы», Харьков, - 2005. – С. 213-214.
4. Смелкова С.А. Циркадианные ритмы функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Влияние возраста/ С.А. Смелкова, Н.Д. Гончарова, Т.Э. Оганян//Матер. Всероссийской научн. конф. «Перспективные направления использования лабораторных приматов в медико-биологических исследованиях», 8-10 августа 2006 г, г. Сочи-Адлер. – 2006. – С. 283-287.
5. Circadian and age-related changes in stress responsiveness of the adrenal cortex and erythrocyte antioxidant enzymes in female rhesus monkeys/ N. D. Goncharova, V. Y. Marenin, S. A. Smelkova, B. A. Lapin// J. of medical primatology. – 2008. – V. 37, N 5. – P. 229-238.

Тезисы докладов

6. Возрастные изменения регуляции уровня глюкозы в крови у обезьян/ Н.Д. Гончарова, А.А. Венгерин, С.А. Смелкова, Б.А. Лапин//Альманах «Геронтология и гериатрия». – 2004, Вып. 3. – С. 66-69.
7. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС): циркадные ритмы, стресс, старение/Н. Д. Гончарова, С. А. Смелкова, А. В. Шмалий, Т. Э.Оганян// Матер. V Всероссийского конгресса эндокринологов. Высокие медицинские технологии в эндокринологии (30 октября – 2 ноября, 2006, Москва). – 2006. – С. 9.
8. Гончарова Н. Д. Возрастные различия реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в условиях острого психоэмоционального стресса у самок макак резусов/Н.Д. Гончарова, С. А. Смелкова, А. В. Шмалий// Тез. докл. в сб. «Биологические механизмы старения». УП Международного симпозиум. 24-27 мая 2006 г., Харьков, Украина. – 2006. – С. 23.

9. Гончарова Н.Д. Возрастные различия реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в условиях острого психоэмоционального стресса у самок макак резусов. Биологические механизмы старения/ Н.Д. Гончарова, С. А. Смелкова//УИИ Междунар. симп. Украина, Харьков, 24-27 мая 2006 г. Тез. докл. – 2006. – С. 25.
10. Гончарова Н.Д. Циркадные ритмы и старение у приматов/ Н.Д. Гончарова, С. А. Смелкова// Тез. докл. XX Съезд физиологического общества имени И.П.Павлова. Москва. – 2007. – С. 30.
11. Стресс, биологические ритмы, старение: нейророзндокринные аспекты/ Н.Д. Гончарова, С. А. Смелкова, В. Ю. Маренин, А. В. Шмалий, А. Б. Лапин// Матер. Всероссийской конференции «Перспективы фундаментальной геронтологии» (25-26 ноября 2006, Санкт-Петербург). – 2006. – С. 35-36.
12. Смелкова С.А. Возрастные различия реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на острое стрессорное воздействие у самок макак резус/С. А. Смелкова, Н.Д. Гончарова//Научные труды I съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября– 2005. – Т. 1. – С. 215.
13. Стресс, старение и надежность антиоксидантной ферментной защиты/Н.Д. Гончарова, А.А. Венгерин, Т.Э. Оганян, А.В. Шмалий, В.Ю. Маренин, С.А. Смелкова//Матер. конф. получателей грантов регионального конкурса «Юг» Российского фонда фундаментальных исследований и Администрации Краснодарского края «Вклад фундаментальных исследований в развитие современной инновационной экономики Краснодарского края», Краснодар. – 2008.– С. 44-45.
14. Шмалий А.В. Влияние острого психоэмоционального стрессорного воздействия на активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы/А.В. Шмалий, С. А. Смелкова, Н. Д. Гончарова//V конференция молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (19-22 мая 2008, Москва). – 2008. – С. 490-491.
15. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система: циркадные ритмы стресс-реактивности и старение/Н.Д. Гончарова, С.А. Смелкова, А.А. Венгерин, Т.Э. Оганян //Матер. 53-й научно-практ. конф. с международным участием «Украинская школа эндокринологии», посвященной 90-летию основания Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН (3-5 июня 2009 г., Украины. Харьков)– С. 55-56.
16. Circadian rhythms and aging in nonhuman primates/ N.D. Goncharova, S.A. Smelkova, A.A. Vengerin, V.Kh. Khavinson// Abstr. VI European Congress «Healthy and active ageing for all Europeans» International association of gerontology and geriatrics, 5-8 July, 2007. Adv. in Gerontology. – 2007. – V. 20, №3 – P. 34.
17. Impact of aging on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antioxidant enzymes responsiveness to stressors/ N.D. Goncharova, A.V., Shmaliy S.A.

- Smelkova, B. A. Lapin//VIII World Congress International society for adaptive medicine (ISAM), Moscow, Russia, June 21-24. – 2006. – P. 64-65.
18. Goncharova N.D., Smelkova S.A., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh. Circadian rhythms and aging in nonhuman primates // Успехи геронтологии. – 2007.– Т. 20. , № 3. - P.34
19. The kinetic deficit in reliability of superoxide dismutase as the possible cause of aging/N. D. Goncharova, T. E. Oganyan, S. A. Smelkova, T. N. Bogatyrenko, V. K. Koltover//In: International association of Gerontology and Geriatrics VI European congress (July 5 – 8, 2007, Saint Petersburg, Russia). – 2007. – P. 22.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ** - адренокортикотропный гормон
ГГАС - гипоталамо-гипофизарно-адrenalовая система
КРГ - кортиколиберин, кортикотропин-рилизинг гормон
ЭДТА - этилендиамидтетраацетоксусная кислота
F - кортизол

Смелкова С.А. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА РЕАКЦИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРОЕ СТРЕССОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30. – СПб., 2010. – 25 с.

Подписано в печать «28» сентября 2010. Формат 60x84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 94 .

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО «Принт-Экспресс»

197101, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5 лит. А