

Вплив хронічного постнатального стресу на стан про- і антиоксидантної системи та зміни автономного балансу серцевого ритму у щурів

О.В. Денефіль, І.Р. Міц

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України”; e-mail: oldenvol@yahoo.com

Досліджували вплив хронічного постнатального стресу на зміни автономної регуляції серцевим ритмом, стан про- і антиоксидантної системи на 20 білих безпорідних статевозрілих щурах-самцях та 24 самицях віком 3 міс. Виявлено, що у самців він викликав компенсаторне зниження регуляторного впливу симпатичного відділу автономної нервової системи на синоатріальний вузол серця (мода зростала на 12,2 %), також зміну автоматизму (зменшувалася частота серцевих скорочень на 14,9 %) та провідність (зростали тривалості інтервалів P-Q на 30,24 % і Q-Tc на 7,78 %), у самиць – підвищення реполяризації шлуночків (зростала амплітуда зубця T на 39,4 %). У серці щурів обох статей інтенсифікувалися процеси пероксидації ліпідів та зростала активність ферментної ланки антиоксидантного захисту, особливо у самців (підвищувалась активність супероксиддисмутази у 18 разів, каталази у 2,9 раза), а також активувалася ферментна ланка антиоксидантної системи в крові (зростав вміст церулоплазміну в 1,5 раза, пероксидазна активність збільшувалася у 15,9 раза). Отже, хронічний постнатальний стрес викликав зміни автономної регуляції серцевим ритмом, про- і антиоксидантної систем більше виражені у самців.

Ключові слова: щури; стрес; стать; серце; ЕКГ; автономна регуляція; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантна система.

ВСТУП

Хронічний психоемоційний стрес і наслідки його впливу на організм є важливою проблемою, яка торкається значної частини населення світу [1]. Унаслідок порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної осі регуляції виникають хронічні захворювання різних органів і систем, які можуть розвиватися у будь-якому віці, деколи значно віддаленому у часі від впливу стресора. Активація симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної систем є основними пусковими ланками реакції-відповіді організму на стрес. При хронічному стресі, на відміну від гострого, спостерігається тривале виділення саме глюкокортикоїдів, а не катехоламінів, посилюється дія кортизолу [2]. Він спричинює розлади функціонування головного

мозку [3], підвищення тромбоутворення і розвиток серцево-судинної патології [4], аритмій, інфаркту міокарда [5], порушення функції системи травлення [6]. Психоемоційне перенапруження викликає патологію органів ендокринної системи [7], розвиток оксидативного стресу [8] тощо. Наслідки стрес-реакції залежать від багатьох чинників, включаючи генетичні фактори, особливості навколишнього середовища, стать, вік.

Розвиток патології при стресі залежить від індивідуальної реактивності організму, зокрема спадковості, віку, статі, активності стрес-лімітуючих систем, ендокринної системи тощо. Нині немає однозначної думки щодо наслідків хронічного стресу в осіб різної статі. Так, окремі автори вказують на сильніший вплив стресу на осіб жіночої статі [1], інші – чоловічої [9]. Реакція особи на

стрес, перенесений у постнатальний період розвитку, залежить від виду стресора. Кожен його вид, послідовність комбінування може викликати різні зміни в організмі. Невизначеними залишаються окремі патогенетичні ланки ушкоджень серця внаслідок хронічного психоемоційного стресу саме у молодих тварин. Вивчення цих питань дасть змогу розширити існуючі уявлення про механізми їх розвитку та обґрунтувати шляхи можливої корекції порушень.

Метою нашого дослідження було з'ясувати механізми пошкодження серця щурів різної статі внаслідок хронічного стресу у постнатальний період розвитку.

МЕТОДИКА

Дослідження виконано на 20 білих безпородних щурах-самцях та 24 самицях віком 3 міс. До контрольної групи увійшли тварини, які знаходилися в стандартних умовах віварію на звичайному раціоні. Хронічний постнатальний стрес у щурів викликали з 1,5- до 3-місячного віку. Тварин утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі.

ЕКГ реєстрували у тварин за допомогою пристрою “Кардіолаб” (Харків, Україна) під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг⁻¹ внутрішньоочеревинно). Проводили запис 100 послідовно розташованих кардіоінтервалів R–R з точністю до 0,05 с. За допомогою комп’ютерної програми розраховували тривалість інтервалів, зубців та їх амплітуду. Для аналізу брали показники II стандартного відведення.

Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії [10], який дає можливість кількісно оцінити баланс активності холінергічної та адренергічної ланок автономної нервової системи (АНС) у регуляції синусового вузла та визначити стан регуляторних систем. Для реєстрації використовували той самий пристрій “Кардіолаб” (Харків, Україна). Проводили запис

1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R–R. За допомогою комп’ютерної програми розраховували такі показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС), варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX), моду (M_0), амплітуду моди (AM_0), індекс напруження (ІН), індекс вегетативної рівноваги (ІВР), вегетативний показник ритму (ВПР), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР).

Евтаназію щурів у всіх експериментах проводили тотальним кровопусканням з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг⁻¹ внутрішньоочеревинно). У гомогенаті серця визначали концентрації дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон’югатів [11], ТБК-активних продуктів [12], активність супероксиддисмутази (СОД) [13], каталази [14], у сироватці крові – концентрацію церулоплазміну [15], загальну пероксидазну активність крові [16].

Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистичну обробку цифрових результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення “Excel” (“Microsoft”, США) та “Statistica” 6.0 (“Statsoft”, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм t Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U критерію Мана–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У контрольних самців порівняно із самицями на ЕКГ відмічено більші значення ЧСС на 13,2 % ($P < 0,001$), амплітуди зубця Т на 58,2 %

($P<0,05$), менша тривалість інтервалів R-R на 13,3 % ($P<0,001$) і Q-Tc на 6,5 % ($P<0,001$; табл. 1). У самців, які зазнали впливу хронічного стресу, відмічено зменшення ЧСС на 14,9 % ($P<0,001$), зростання тривалості інтервалів R-R на 16,9 % ($P<0,001$), P-Q – на 30,2 % ($P<0,05$), Q-Tc – на 7,8 % ($P<0,01$) порівняно з контролем. У самиць спостерігалось тільки збільшення амплітуди зубця T на 39,4 % ($P<0,05$). У щурів зникла достовірна різниця у показниках між самцями і самицями.

Одним з пояснень підвищеної реактивності серцево-судинної системи на дію стрес-факторів є зростання адренергічних або зниження холінергічних впливів на діяльність серця. Тому нашим завданням було вивчити особливості автономного балансу, з'ясувати роль зрушень інтенсивності холінергічно-адренергічних регуляторних впливів на синоатріальний вузол і кількісно оцінити ці зміни за ΔX , M_o і AM_o (табл. 2). У контрольних тварин різної статі виявлено достовірну відмінність таких показників: у самців порівняно з самицями були меншими на 17,1 % ($P<0,001$) M_o , на 58,5 % ($P<0,001$) ΔX , більша на 16,7 % ($P<0,001$) ЧСС. Також у них спостерігалася тенденція до вищих значень AM_o (42,3 %, $0,05<P<0,1$). Отримані результати вказують на переважання тонузу симпатичного відділу АНС у самців,

парасимпатичного – у самиць. У щурів-самців порівняно з самицями у 3,3 раза ($P<0,02$) були більшими значення ІН, у 2,1 раза ($P<0,002$) – ВПР, у 1,7 раза ($P<0,01$) – ПАПР. Чутливим показником холінергічно-адренергічних взаємовідносин виявився ВПР. Фізіологічна суть його така: зменшення – свідчить про зрушення автономного балансу в бік парасимпатичної регуляції, збільшення – у бік симпатичної. У наших дослідженнях у контрольних самців відмічено зсув балансу в бік симпатичного відділу АНС, у самиць – парасимпатичного, тому й напруженість регуляторними процесами у самців більша, про що говорить значно вище значення у них ІН.

Після перенесеного постнатального стресу тільки у самців було зростання на 12,2 % ($P<0,02$) M_o і зменшення на 13,6 % ($P<0,001$) ЧСС. Це свідчить про зниження тонузу симпатичного відділу АНС. Також ступінь збільшення ΔX на 14,2 % перевищував величину зростання M_o . Звідси виходить, що було також наростання холінергічних впливів, а не тільки пригнічення адренергічної регуляції. Зникла відмінність у автономній регуляції серцевого ритму між самцями і самицями. У тварин, що зазнали хронічного стресу, порівняно з контрольною групою змін показників автономної регуляції серцевим ритмом не виявлено та не відмічено достовірної різниці між самцями і самицями.

Таблиця 1. Зміни показників електрокардіограм у тварин різної статі, які зазнали хронічного постнатального стресу ($M\pm m$)

Показник	Самці		Самиці	
	Контроль (n=10)	Стрес (n=11)	Контроль (n=10)	Стрес (n=12)
Частота серцевих скорочень, xv^{-1}	487,10 \pm 11,12	423,92 \pm 18,48*	430,40 \pm 10,60**	412,50 \pm 18,49
Інтервал, мс				
R-R	123,80 \pm 3,09	144,67 \pm 7,80*	140,20 \pm 3,40**	148,00 \pm 6,96
P-Q	33,40 \pm 3,58	43,50 \pm 2,49*	41,80 \pm 2,91	47,33 \pm 2,76
Q-Tc	140,80 \pm 1,70	151,75 \pm 3,85*	149,90 \pm 1,80**	153,67 \pm 3,53
Зубець, мВ				
T	0,223 \pm 0,027	0,197 \pm 0,018	0,141 \pm 0,022**	0,196 \pm 0,016*

* показники достовірні порівняно з контролем; ** показники достовірні, порівняно зі значеннями у самців.

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії у тварин різної статі, які зазнали хронічного постнатального стресу (M±m)

Показник	Самці		Самиці	
	Контроль (n=9)	Стрес (n=10)	Контроль (n=8)	Стрес (n=9)
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	488,33±8,03	430,00±12,59*	418,37±8,51**	432,22±10,09
Мода, с	0,123±0,002	0,138±0,003*	0,144±0,003**	0,140±0,001
Амплітуда моди, %	38,09±4,53	35,94±4,35	26,77±3,04	31,63±4,15
Варіаційний розмах, с	0,0053±0,0007	0,0067±0,0009	0,0084±0,0006**	0,0070±0,0006
Індекс напруження, x10 ² , ум.од.	404,96±114,18	277,12±63,63	123,65±23,44**	201,88±52,49
Індекс вегетативної рівноваги, x10 ² , ум.од.	98,89±28,37	74,92±15,98	34,95±6,22	54,33±12,93
Вегетативний показник ритму, x10 ² , ум.од.	18,41±2,99	13,40±2,05	8,71±5,09**	11,20±1,16
Показник адекватності процесів регуляції, ум.од.	0,311±0,038	0,259±0,034	0,188±0,024**	0,232±0,035

Неспецифічною реакцією на дію будь-якого стресу є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У серці інтактних самців і самиць шурів відмічено різницю між показниками ПОЛ (табл. 3). Так, концентрація первинних і вторинних продуктів ПОЛ була статистично достовірно більшою у самців: вміст ДК у них перевищував значення самиць на 7,1 % (P<0,01), ТК – на 5,4 % (P<0,02). При хронічному стресі у тварин обох статей значно активувалися процеси ПОЛ. Так, вміст ДК зріс у самців порівняно з контрольною групою на 44,4 % (P<0,001), у самиць – на 66,3 % (P<0,001). Аналогічно до ДК зросла і концентрація ТК: у самців – на 45,3 % (P<0,001), у самиць – на 64,85 % (P<0,001). Різниці у концентрації ДК і ТК між самцями

і самицями не відмічено. Концентрація ТБК-активних продуктів також збільшувалася: у самців – на 85,7 % (P<0,001), у самиць – на 197,3 % (P<0,001). Відмічено на 49,2 % (P<0,05) більше значення показника у самиць порівняно з самцями. Отже, у них була більша активація ПОЛ при стресі, але тільки вміст ТБК-активних продуктів перевищував такий у самців.

Разом із активацією ПОЛ змінювалися показники антиоксидантної системи. Встановлено, що у серці інтактних тварин не було різниці у активності СОД і каталази між самцями і самицями (табл. 4). Активність ферментної ланки антиоксидантної системи при стресі у серці тварин різної статі значно зросла. Так, активність СОД у самців і самиць

Таблиця 3. Зміни показників перекисного окиснення ліпідів у серці тварин різної статі, які зазнали хронічного постнатального стресу (M±m)

Показник	Самці		Самиці	
	Контроль (n=10)	Стрес (n=12)	Контроль (n=10)	Стрес (n=12)
Дієнові кон'югати, ·10 ³ ум. од./кг	0,317±0,004	0,458±0,023*	0,296±0,006**	0,493±0,022*
Трієнові кон'югати, ·10 ³ ум. од./кг	0,318±0,003	0,462±0,023*	0,302±0,006**	0,497±0,021*
ТБК-активні продукти, мкмоль/кг	0,474±0,020	0,881±0,094*	0,442±0,018	1,314±0,150*,**

Таблиця 4. Зміни показників антиоксидантної системи у серці та сироватці крові тварин різної статі, які зазнали хронічного постнатального стресу (M±m)

Показник	Самці		Самиці	
	Контроль (n=10)	Стрес (n=12)	Контроль (n=10)	Стрес (n=12)
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг	0,12±0,01	2,20±0,18*	0,11±0,01	1,54±0,19*,**
Каталаза, мккат/кг	1,93±0,10	5,54±0,27*	2,01±0,07	4,48±0,19*,**
Церулоплазмін, мг/л	5,32±0,32	8,22±0,30*	4,72±0,30	9,06±0,44*
Пероксидазна активність крові, мкмоль/хв · л	34,29±6,13	545,48±9,63*	46,23±5,88	532,43±14,61*

збільшилася у 18,0 і 13,5 раза ($P<0,001$) відповідно. Зафіксовано достовірно менші на 43,1 % ($P<0,02$) значення цього показника у самиць порівняно з самцями. Активність каталази також зростала: у самців і самиць вона збільшилася в 2,9 і 2,2 раза ($P<0,001$) відповідно. Відмічено відмінність між особинами різної статі: у самців активність каталази була вищою на 23,7 % ($P<0,01$).

В інтактних щурів не було різниці між показниками антиоксидантного захисту в крові самців і самиць у вмісті церулоплазміну та пероксидазної активності крові. При хронічному стресі значно зросли показники антиоксидантного захисту в крові: вміст церулоплазміну у самців і самиць збільшився в 1,5 і 1,9 раза відповідно ($P<0,001$); пероксидазна активність крові у 15,9 і 11,5 раза ($P<0,001$) відповідно порівняно з контролем. Відмінностей за цими показниками між самцями і самицями також не відмічено. Оскільки каталаза і пероксидаза розщеплюють H_2O_2 , а активність пероксидази крові зростала більшою мірою, ніж каталази у серці, можна думати, що крім серця значно активуються процеси ПОЛ і в інших органах тварин.

У контрольних щурів-самців більша активність симпатичного відділу АНС і менша – парасимпатичного (менші M_0 , ΔX), що може сприяти інтенсивнішому перебігу процесів пероксидації ліпідів і зумовлювати вищі значення вмісту ДК і ТК. Активацію ПОЛ також спричиняють чоловічі статеві гормони, а естрогени мають протекторний

вплив на захист клітин від ліпідної пероксидації, вони посилюють зростання активності антиоксидантів, зменшують ПОЛ.

Згідно з даними літератури на ЕКГ у спокої у осіб жіночої статі довший інтервал Q-Tc, менші амплітуда і тривалість зубця Т порівняно з чоловіками. Такі відмінності можуть бути пов'язані з впливом естрогену і прогестерону, а також особливостями діяльності АНС. Статева різниця в тривалості інтервалу Q-T стає помітною в пубертатний період. Також відмічено більшу амплітуду зубця Т у здорових юнаків 17-18 років порівняно з дівчатами. В юнацькому віці спостерігаються статеві особливості проведення збудження міокардом. Виявлені у роботі відмінності процесів де- і реполяризації шлуночків у тварин різної статі залежать від відмінностей ЧСС ($Q-Tc=Q-T+0,154(1-RR)$) і від товщини лівого шлуночка (зубець Т), які в нормі більші у самців. Також у літературі є дані про те, що виявлені менші значення інтервалу Q-Tc у підлітків і дорослих осіб чоловічої статі асоціюють з більшим вмістом у них тестостерону [17, 18]. Хронічний постнатальний стрес у наших дослідах спричинив порушення процесів автоматизму, збудливості та провідності в серці самців, про що свідчать зменшення ЧСС, зростання тривалості інтервалів R-R, P-Q, Q-Tc. Оскільки при стресі активується ПОЛ, то це сприяє руйнуванню мембран, порушенню роботи іонних pomp, виходу іонів калію у позаклітинний простір. Збільшення інтервалу Q-Tc також вказує на

зменшене виділення тестостерону, підвищення вмісту естрогенів. Тестостерон змінює проникність іонних каналів для калію (збільшує потік) і кальцію (зменшує вхід), а естрогени зменшують потік калію, що зумовлює подовження інтервалу Q-Tс [18]. Також можливо, що у цій групі дослідних самців відбувається або пришвидшене окиснення статевих гормонів у надниркових залозах, або зменшене вироблення тестостерону. При гіперкаліємії спостерігаються зміни на ЕКГ з такою динамікою [19]: спочатку з'являються високі загострені зубці Т, потім розширюється комплекс QRT → сповільнюється атріовентрикулярна провідність, що проявляється подовженням інтервалу P-Q → зникає зубець Р → знижується амплітуда зубця R → виникає депресія сегменту S-T → фібриляція шлуночків і зупинка серця в діастолу. З отриманих результатів видно, що тільки у тварин з постнатальним стресом разом із значним зростанням концентрації калію в крові виникають достовірні зміни на ЕКГ порівняно з контролем: у самців подовжується інтервал P-Q, у самиць зростає амплітуда зубця Т. Отримані результати вказують на більше пошкодження у серці самців, у самиць зафіксовано тільки початкові зміни. Також, згідно з даними літератури [20], у 3-місячних шурів-самиць порівняно із самцями менша скоротливість кардіоміоцитів шлуночків, пікові скорочення клітин провідної системи, зумовлені повільнішим входом іонів кальцію, що може пояснювати виявлені зміни на ЕКГ при стресі. З цих результатів видно, що один і той самий стрес викликає розлади, спричинені статевим диморфізмом. У самців виявлені важчі порушення.

Таким чином, отримані результати показали, що хронічний стрес у самців призводить до компенсаторного зниження регуляторного впливу симпатичного відділу автономної нервової системи на синоатріальний вузол серця гуморальними каналами, змін автоматизму та провідності, у самиць – до підвищення реполяризації шлуночків. У сер-

ці 3-місячних шурів обох статей, що зазнали впливу стресу, інтенсифікуються процеси пероксидації ліпідів та зростає активність ферментної ланки антиоксидантного захисту, суттєвіше в самців.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

О.В. Денефіль, И.Р. Миц

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КРЫС

Исследовали влияние хронического постнатального стресса на изменение вегетативной регуляции сердечным ритмом, состояние про- и антиоксидантной системы у 3-месячных 20 белых беспородных половозрелых крысах-самцах и 24 самках. Выявлено компенсаторное снижение регуляторного влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на синоатриальный узел сердца (мода увеличилась на 12,2 %), а также изменение автоматизма (уменьшалась частота сердечных сокращений на 14,9 %) и проводимости (увеличивались продолжительность интервалов P-Q на 30,24 % и Q-Tс на 7,78 %), у самок – повышение реполяризации желудочков (повышалась амплитуда зубца Т на 39,4 %). В сердце крыс обоего пола, подвергшихся воздействию стресса, интенсифицировались процессы перекисного окисления липидов и увеличивалась активность ферментного звена антиоксидантной защиты, существеннее у самцов (повышалась активность супероксиддисмутазы в 18 раз, каталазы – в 2,9 раза), а также активировалось ферментное звено антиоксидантной системы крови (увеличивалось содержание церулоплазмينا в 1,5 раза, общая пероксидазная активность в 15,9 раза). Таким образом, хронический постнатальный стресс вызывает изменения вегетативной регуляции сердечным ритмом, про- и антиоксидантной систем более выраженные у самцов.

Ключевые слова: крысы; стресс; пол; сердце; ЭКГ; вегетативная регуляция; перекисное окисление липидов; антиоксидантная система.

O.V.Denefil, I.R. Mits

INFLUENCE OF CHRONIC POSTNATAL STRESS ON PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM AND CHANGES OF AUTONOMIC BALANCE OF CARDIAC RHYTHM IN RATS

The effect of chronic postnatal stress on changes in autonomic regulation of cardiac rhythm, the state of the pro- and antioxidant system in 20 white, non-ostensibly sexually mature male rats and 24 females at the age of 3 months was studied. It was found that chronic postnatal stress in males causes a compensatory decrease in the regulatory influence of the sympathetic part of autonomic nervous system on the sinoatrial node of the heart (the moda increased by 12.2%), they also changed automatism (heart rate decreased by 14.9%) and conductivity (increasing the duration of PQ by 30.24% and QTc by 7.78%), and in rats-females increased ventricular repolarization (T wave amplitude increase by 39.4 %). In the heart of the rats of both sexes exposed to stress, the processes of lipid peroxidation were intensified and the activity of the enzyme level of antioxidant increased, more significantly in males rats (increased activity of superoxide dismutase in 18 times, catalase in 2,9 times), as well as enzyme link of antioxidant system in blood (the content of ceruloplasmin increased in 1.5 times, peroxidase activity increased in 15.9 times). Consequently, chronic postnatal stress causes changes in autonomic regulation of cardiac rhythm, pro- and antioxidant systems which are more pronounced in males rats. Key words: rats; stress; sex; heart; ECG, autonomic regulation; lipid peroxidation; antioxidant system.

SHEI "I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Public Health of Ukraine"; e-mail: oldenvol@yahoo.com

REFERENCES

1. Ceccato S, Kudielka BM, Schwieren C. Increased risk taking in relation to chronic stress in adults. *Front Psychol.* 2016;6:2036.
2. Baraboi VA, Reznikov OH. Fiziologiya, biokhimiya i psihologiya stresu. Physiology, biochemistry and psychology of stress. Monografiya. Monograph. Kyiv: Interservice. Kyiv: Interservice. 2013;8-303. [Ukrainian].
3. Wei J, Xiong Z, Lee JB, Cheng J, Duffney LJ, Matas E, Yan Z. Histone modification of Nedd4 ubiquitin ligase controls the loss of AMPA receptors and cognitive impairment induced by repeated stress. *J Neurosci.* 2016;36(7):2119-30.
4. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav. Immun.* 2006;20(2):113-9.
5. Eisenmann ED, Rorabaugh BR, Zoladz PR. Acute stress decreases but chronic stress increases myocardial sensitivity to ischemic injury in rodents. *Front Psychiat.* 2016;7:71.
6. Zhang S, Xu Z, Gao Y, Wu Y., Li Z, Liu H, Zhang C. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One.* 2012;7(12):e51148.

7. Guo TY, Liu LJ, Xu LZ, Zhang JC, Li SX, Chen C, He LG, Chen YM, Yang HD, Lu L, Hashimoto H. Alterations of the daily rhythms of HPT axis induced by chronic unpredicted mild stress in rats. *Endocrine.* 2015;48(2):637-43.
8. Reznikov OH, Polumbryk OM, Balion YaH, Polumbryk MO. Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni procesy v orhanismi lyudyny. Pro- and antioxidant systems and pathological processes in humans. *Visn Nac Akad Nauk Ukr. Herald NAS Ukraine.* 2014;10:17-29. [Ukrainian].
9. Cohen H, Yehuda R. Gender differences in animal models of posttraumatic stress disorder. *Dis Markers.* 2011;30(2-3):141-50.
10. Bayevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV. Analiz variabel'nosti serdechnogo rytma pri ispol'zovanii razlichnykh electrocardiograficheskikh system. The analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). *Vestn. Aritmologii. Herald Arrhythmol.* 2001;24:65-87. [Russian].
11. Gavrillov VB, Myshkorudnaya MI. Spectrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisej lipidov v plazme krovi. Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in plasma. *Lab. Delo. Lab. bus.* 1983;3:33-5. [Russian].
12. Preclinical studies of medication: guidelines; ed. by Corr. Members of AMS of Ukraine A.V. Stefanov. K., Avicenna 2001; 528. [Ukrainian].
13. Chevari C, Chaba I, Sokey I. The role of superoxide dismutase in cell oxidation process and the method of its determination in biological materials. *Lab Bus.* 1985;11:678-81. [Russian].
14. Koroljuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. The method of determining the activity of catalase. *Lab Bus.* 1988;1:16-9. [Russian].
15. Clinical and laboratory diagnosis. Normative directive legal documents. K: Medinform; 2003; 856. [Ukrainian].
16. Popov T, Neykovska L. Method of determining the peroxidase activity of blood. *Hygiene and sanitation.* 1971;10:89-93. [Russian].
17. Mikhailova LA, Mal'tseva EA. Pokazateli electrocardiogrammy u zdorovykh lits yunosheskogo vozrasta, obuchayushchikhsya v vuze. Indicators of electrocardiogram in healthy persons of adolescence, studying in high school. *Vestnik YurGu. Seriya "Obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura". Vestnik YuurhU. Series "Education, Health, Physical Culture".* 2013;13(1):48-51. [Russian].
18. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Noel Bairey Merz C. Sex hormones and the QT interval: A review. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(9):933-41.
19. Clinical interpretation of laboratory tests for a practitioner; gen. ed. by S.G. Shcherbak. SPb: "Korona.Vek", M.: BINOM; 2015; 464. [Russian].
20. Farrell SR, Ross JL, Howlett SE. Sex differences in mechanisms of cardiac excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 2010;299(1):H36-45.

Матеріал надійшов до редакції 16.06.2017