

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

BIOLOGICAL SCIENCES

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-158-169

УДК 615.847.8.03:617.741/015.4.076.9

ВЛИЯНИЕ СВЕТОВОЙ ДЕСИНХРОНИЗАЦИИ НА СТРЕСС-ИНДУЦИРУЮЩИЕ И СТРЕСС-БЛОКИРУЮЩИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ У СТАРЫХ МЫШЕЙ

П.А. Зульфугарова

Цель. Исследование механизмов формирования изменений глюкокортикоидной рецепции (в эксперименте на белых беспородных мышцах старого возраста) под влиянием световой десинхронизации.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования были белые беспородные мыши ($n=246$), средний возраст которых составил около 19 месяцев. Световую десинхронизацию моделировали путем изменения режима освещения (комбинация естественного и искусственного освещения) в течение 23 дней. В определённые дни после начала десинхронизации проводили взятие проб крови, в которых с помощью иммуноферментного анализатора «Multiskan GO» определяли уровень плазменного кортизола. Радиоиммунологическим методом выявляли комплексы антиген-антитело, в котором один из иммунореагентов был мечен изотопом. Результаты анализировались для выявления сходства или различий (применяли двухвыборочный тест Стьюдента, с оценкой достоверности различий при $p<0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Результаты анализа уровня экспрессии глюкокортикоидных рецепторов II типа (относится к стресс-индуцирующим факторам) и уровня экспрессии глюкокортикоидных рецепторов III типа (стресс-блокирующий фактор) в различные сроки после проведения световой десинхронизации указывали на патологическое снижение адаптационных способностей. У старых мышей это выражалось в увеличении количества стресс-индуцирующих факторов и неадекватным уменьшении син-

теза стресс-блокирующих факторов. Вероятно, у старых мышей в ответ на стрессовые стимулы происходит ослабление протекторных механизмов их организма. Полученные данные не противоречат общепринятым концепциям, которые толкуют роль глюкокортикоидной системы в системе протекторных механизмов организма. Однако, известно, что помимо глюкокортикоидных и антиглюкокортикоидных механизмов имеются и прочие звенья, которые реагируют при световой десинхронизации (уровень цитокинов, эндогенных опиоидов, серотонина и др.). В этом контексте мы запланировали продолжить исследования с большим количеством животных и наряду с изучением при световой десинхронизации глюкокортикоидной рецепции, также провести комплексный анализ показателей иммунного и нейромедиаторного статуса.

Заключение. *Исследования влияния световой десинхронизации на стресс-индуцирующие и стресс-блокирующие физиологические механизмы у старых мышей выявили высокую степень стрессовой реакции у них на этот раздражитель. Эти сведения могут быть очень полезны в медицине и биологии. Вместе с тем, для более надёжных выводов необходимо продолжить исследования на ещё большем количестве животных (в том числе молодого возраста) и изучить наряду с глюкокортикоидами показатели иммунного и нейромедиаторного статуса.*

Ключевые слова: *световая десинхронизация; глюкокортикоидный рецептор; секреция кортизола; адаптация; возрастная реакция*

Для цитирования. *Зульфугарова П.А. Влияние световой десинхронизации на стресс-индуцирующие и стресс-блокирующие физиологические механизмы у старых мышей // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 3. С. 158-169. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-158-169*

EFFECT OF LIGHT DESYNCHRONIZATION ON STRESS-INDUCING AND STRESS-BLOCKING PHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN AGED MICE

P.A. Zulfugarova

Purpose. *Investigation of the mechanisms of formation of changes in glucocorticoid reception (in an experiment on white outbred mice of old age) under the influence of light desynchronization.*

Materials and methods. *The objects of the study were white outbred mice (n = 246), the average age of which was about 19 months. Light desynchronization was simulated by changing the lighting mode (a combination of natural and artificial lighting) for 23*

days. On certain days after the onset of desynchronization, blood samples were taken, in which the plasma cortisol level was determined using the Multiskan GO enzyme immunoassay analyzer. The radioimmunological method was used to detect antigen-antibody complexes in which one of the immunoreagents was labeled with a radioactive isotope. The results were analyzed to identify similarities or differences (a two-sample Student's *t* test was used, with an assessment of the significance of differences at $p < 0.05$).

Results and discussion. The results of analysis of the expression level of type II glucocorticoid receptors (referred to as stress-inducing factors) and the expression level of type III glucocorticoid receptors (stress-blocking factor) at various times after light desynchronization indicated a pathological decrease in adaptive abilities. In old mice, this was expressed in an increase in the number of stress-inducing factors and an inadequate decrease in the synthesis of stress-blocking factors. Probably, in old mice, in response to stressful stimuli, the protective mechanisms of their organism are weakened. The data obtained do not contradict the generally accepted concepts that interpret the role of the glucocorticoid system in the system of protective mechanisms of the body. However, it is known that in addition to glucocorticoid and antiglucocorticoid mechanisms, there are other links that react during light desynchronization (the level of cytokines, endogenous opioids, serotonin, etc.). In this context, we planned to continue studies on even more animals and, along with the study of glucocorticoid reception during light desynchronization, also to carry out a comprehensive analysis of indicators of the immune and neurotransmitter status.

Conclusion. Studies of the effect of light desynchronization on stress-inducing and stress-blocking physiological mechanisms in old mice revealed a high degree of stress response in them to this stimulus. This information can be very useful in medicine and biology. At the same time, for more reliable conclusions, it is necessary to continue studies on even more animals (including young ones) and to study, along with glucocorticoids, indicators of the immune and neurotransmitter status.

Keywords: light desynchronization; glucocorticoid receptor; cortisol secretion; adaptation; age response

For citation. Zulfugarova P.A. Effect of light desynchronization on stress-inducing and stress-blocking physiological mechanisms in aged mice. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 158-169. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-158-169

Введение

Известно, что регуляторные механизмы организма имеют выраженные биологические ритмы. Многолетние исследования показали, что изучение возможных признаков разлада биологических ритмов совер-

шенно необходимо для правильной диагностики и лечения различных возраст-ассоциированных заболеваний [1, 2]. Наши собственные исследования показывали, что содержание животных в течении недели в условиях нарушения режима естественного фотопериодизма существенно изменяет дневной ритм, свойственный глюкозному гомеостазу в крови [7]. Есть подозрения, что световая десинхронизация может вызывать не только лишь физиологические, но и психо-эмоциональные расстройства у здоровых людей и стать причиной развития преждевременного старения всего организма. В данном контексте ощущается недостаток информации о нейро-иммуно-эндокринных изменениях, которые сопровождают световую десинхронизацию. Однако, имеются сведения, что иммунодефицитное состояние, вызванное световой десинхронизацией, может быть обусловлено не только дефицитом иммунной системы (истинный иммунодефицит), но и глюкокортикоидной иммуносупрессией [3, 8, 11]. При этом оценка глюкокортикоидной иммуносупрессии должна проводиться по комплексному влиянию глюкокортикоидных и антиглюкокортикоидных механизмов на иммунитет. С учётом представленных данных мы сочли целесообразным изучить влияние световой десинхронизации на нейроэндокринную регуляцию физиологических процессов старения путем оценки механизмов формирования изменений глюкокортикоидной рецепции в эксперименте.

Цель работы

Конкретной целью нашего исследования был анализ влияния световой десинхронизации на стресс-индуцирующие и стресс-блокирующие физиологические механизмы у старых мышей.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на белых беспородных нелинейных мышах массой $21,5 \pm 0,4$ г. (масса определялась с помощью лабораторных весов Sartorius ED423S-RCE). Мыши были получены из вивария Института Физиологии им. А.И. Караева Национальной Академии Наук Азербайджана. Средний возраст особей ($n=246$) составлял $19,1 \pm 0,01$ месяцев. Световой день составлял 12 часов, пища и жидкость принимались животными *ad libitum*. Содержание животных, проведение манипуляций и тестирование полученных данных проводились в соответствии с российскими стандартами (ISO 10993-1-2003 и ГОСТ Р ИСО 10993.2-2006). Опыты проводили в течение 23 дней. Световую десинхронизацию моделировали путем изменения режима освещения в лаборатории. Подопытные мыши

подвергались воздействию комбинации естественного и искусственного (12 часов в ночное время) освещения, обеспечиваемого лампой дневного света (мощность 60Вт). Взятие проб (образцы крови) осуществляли к концу 1-ых, 12-ых и 23-их суток после начала световой десинхронизации. За 5 минут до проведения манипуляций (взятия проб) животным вводили внутримышечно комбинацию Телазола (Zoetis Inc, USA) в дозе 0,1 мл/кг и Ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1 мг/кг для достижения наркоза.

Исследования стресс-индуцирующей системы включали определение уровня плазменного кортизола (с помощью иммуноферментного анализатора «Multiskan GO», Финляндия), а также «истинных» глюкокортикоидных рецепторов II типа (сокр. ГКР II), реализующих эффект кортизола (радиоиммунный метод). Оценка стресс-блокирующих механизмов иммунокомпетентных клеток включала исследование активности глюкокортикоидных рецепторов III типа (сокр. ГКР III), ингибирующих эффект кортизола. Использовались следующие реагенты и сыворотки: 96 микротитрационных ячеек (12 стрипов); кортизол-антисыворотка (содержит кроличью антикортизоловую сыворотку в протеиновом (BSA) буфере с нертутным консервантом); кортизол-стандарты (содержит 0 мкг/дл кортизола); кортизол в протеиновом буфере (BSA) с нертутным консервантом в концентрациях 0,5, 1,5, 4,0, 10,0, 20,0 и 60,0 мкг/дл; кортизол-контроль с уровнями I и II (кортизол низкой и высокой концентрации в протеиновом буфере сыворотки с нертутным консервантом); кортизол-энзимный конъюгатный концентрат (содержит раствор кортизола в протеиновом буфере с нертутным консервантом, который перед исследованием разводят конъюгатным растворителем); конъюгатный растворитель (содержит протеиновый буфер с нертутным консервантом); ТМБ-хромогенный раствор (содержит раствор тетраметилбензидина в цитратном буфере с водорода пероксидом); моющий концентрат (содержит буферные соли с неионным детергентом, который разводили в 10 объемах бидистиллированной воды); стоп-раствор (содержит 0,2М раствор серной кислоты); бидистиллированная вода; изотоп йода (^{125}I). С помощью радиоиммунологического анализа выявляли комплекс антиген-антитело, в котором один из иммунореагентов был мечен радиоактивным изотопом. Учет реакции проводился по возрастанию радиоактивности с помощью специальных счетчиков гамма-излучения.

Для установления сходства или различий между исследуемыми группами проверяли гипотезу о различии средних с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента [4], с оценкой достоверности различий по значениям $M \pm m$ при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Прежде чем перейти к изложению данных по нашим опытам, отметим, что мы измеряли у животных уровень изучаемых биохимических фракций до начала проведения световой десинхронизации. Эти показатели были приняты нами за контрольную точку. Таким образом, для кортизола контрольный показатель составил в среднем $215,3 \pm 1,7$ нмоль/л (нижний порог нормы), показатель ГКР II – $11,4 \pm 0,2$ (условных единиц – у.е.) и показатель ГКР III – $11,1 \pm 0,1$ у.е. После проведения десинхронизации указанные показатели на всех этапах уже были выше приведённых значений, но при этом обнаружили определённую зависимость от продолжительности опытов. Полностью результаты наших исследований представлены в нижеприводимой таблице 1, где оценивается уровень различий по средним показателям (между данными полученными до начала проведения световой десинхронизации и данными, полученными на 1-е сутки, 12-е сутки и 23-е сутки).

Таблица 1.

Динамика уровня стресс-индуцирующих и стресс-блокирующих механизмов у мышей старого возраста

Показатель	Старые мыши (n=246; 82x3)			
	До проведения световой десинхронизации	1-е сутки после проведения световой десинхронизации	12-е сутки после проведения световой десинхронизации	23-е сутки после проведения световой десинхронизации
Уровень кортизола (нмоль /л)	$215,3 \pm 1,7$	$345,4 \pm 1,1^*$	$387,3 \pm 1,1^*$	$335,7 \pm 1,7^*$
Уровень экспрессии ГКР-II (у.е.)	$11,4 \pm 0,2$	$23,4 \pm 0,3^*$	$27,1 \pm 1,1^*$	$24,8 \pm 1,1^*$
Уровень экспрессии ГКР-III (у.е.)	$11,1 \pm 0,1$	$23,9 \pm 0,2^*$	$29,0 \pm 0,1^*$	$9,1 \pm 0,2^*$
Соотношение уровней экспрессии ГКР-3/ГКР-2 (у.е.)	$0,97 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,01$	$1,07 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$

* – $p < 0,05$

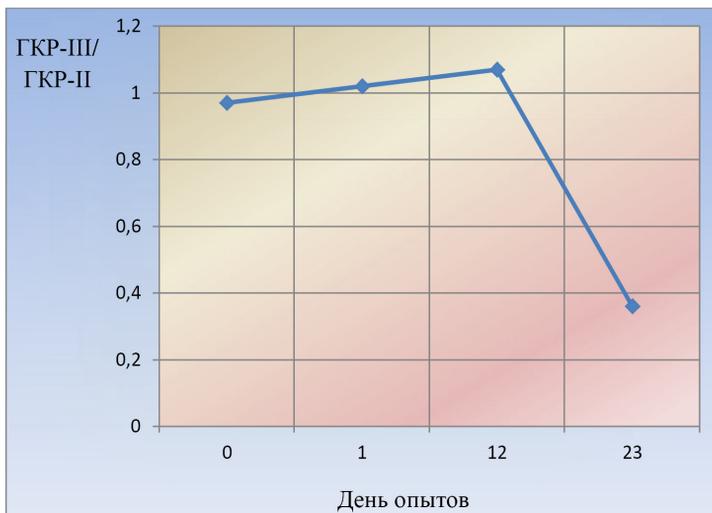
Как видно из таблицы уровень экспрессии ГКР-II, который относится к стресс-индуцирующим факторам, и уровень экспрессии ГКР-III (стресс-блокирующий фактор) на 1-ые и на 12-е сутки после проведения световой

десинхронизации возрастают и меняются при этом почти одинаково. То же самое мы наблюдаем для экспрессии кортизола. Однако, заметно сильное повышение показателей в первый день по сравнению с 12-ым. На 23-ые сутки после проведения световой десинхронизации показатели возвращаются к уровням, которые близки к цифрам характерным для первого дня после начала опытов. Но касательно ГКР-III этого не наблюдается и его показатели падают даже ниже значений зафиксированных до начала опытов. Такое падение уровня стресс-блокирующего фактора видимо указывает на неадекватную реакцию механизмов адаптации в ответ на световую десинхронизацию. Судя по всему, происходит истощение ресурсов ответственных за анти-глюкокортикоидную систему защиты.

Для проверки такого заключения мы проанализировали показатель соотношения стресс-блокирующих и стресс-индуцирующих факторов. До начала наших опытов среднее значение этого показателя составило $0,97 \pm 0,01$. То есть значения близкие к 1,0 можно условно принимать как референсные значения нормального функционирования соответствующих адаптационных механизмов организма. Данные об этом показателе и его динамике в ходе опытов наглядно демонстрирует график ниже.

График 1.

График соотношения показателей стресс-блокирующих и стресс-индуцирующих факторов в ходе опытов по световой десинхронизации



Видно, что после проведения световой десинхронизации соотношение уровня экспрессии ГКР-III/ГКР-II постепенно возрастает (достигая 1,02у.е., а затем 1,07у.е.), что отражает развитие стресс-напряжения в организме в ответ на стресс-индуцирующие факторы. Баланс близкий к единице указывает на то, что в этот период (до 12 дней) адаптационные резервы организма ещё не позволяют развиваться патологическому поражению протекторных механизмов организма. Тем не менее, недостаточная физиологическая реакция в ответ на стрессовую ситуацию здесь уже обнаруживается. Интересным оказался показатель соотношения к 23-м суткам после воздействия световой десинхронизации, который составил всего 0,36у.е. Уровень ГКР-III при этом упал даже ниже референсного значения, хотя показатели ГКР-II оставались довольно высокими, обнаруживая незначительное снижение. То есть можно сказать, что в данном случае в ответ на продолжительное высокое повышение стресс-индуцирующих факторов у мышей старого возраста происходит хроническое уменьшение адекватного синтеза стресс-блокирующих факторов, приводящее к патологическому состоянию протекторных механизмов их организма и снижению адаптационных способностей.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у старых мышей наблюдается высокая степень стрессовой реакции на влияние световой десинхронизации и это проявляется увеличением количества стресс-индуцирующих факторов и неадекватным уменьшением синтеза стресс-блокирующих факторов. Отметим, что мы постоянно проводим эксперименты по изучению механизмов разлада биологических ритмов. В одном из опытов (неопубликованные данные) с меньшим количеством животных, но представленных двумя возрастными группами, мы выявили, что у молодых мышей физиологическая способность к адаптации организма к стрессовым стимулам более надёжна, чем у старых мышей. Поэтому мы провели несколько развёрнутое исследование, которое на наш взгляд объективно отражает патологическое снижение адаптационных способностей организма старых мышей на стрессовые стимулы, которым в нашем случае является световая десинхронизация. Ранее зависимость баланса стресс-реализующих и стресс-протективных механизмов от гериатрического статуса была замечена Л.Н. Литвиновой [5], которая проводила клинические исследования (как и в нашем опыте, изучался обмен кортизола) последствий операционного стресса у пожилых пациентов. В частности автор

установила, что у пожилых пациентов (в отличие от больных среднего возраста) после оперативного вмешательства чаще наблюдается дисбаланс стресс-реализующих и стресс-протективных систем организма в сторону повышения активности повреждающей стресс-реализующей системы, и это в конечном итоге проявляется иммунодепрессией. Смещение баланса ГКР-III/ГКР-II в сторону усиления активности повреждающей стресс-реализующей системы у пожилых людей по сравнению с молодыми отмечал также И.И. Зарадей [6], который изучал соответствующие показатели при решении вопросов, связанных с оптимизацией анестезий. В целом же оценке глюкокортикоидной иммуносупрессии, изучению комплексного влияния глюкокортикоидных и антиглюкокортикоидных механизмов на иммунитет посвящено немало работ [10, 12, 13]. Полученные нами сведения не противоречат этим данным, а также общепринятым концепциям, которые толкуют роль глюкокортикоидной системы в системе протекторных механизмов организма.

Однако, влияние световой десинхронизации на нейроэндокринную регуляцию физиологии организма многогранный процесс [9]. Помимо глюкокортикоидных и антиглюкокортикоидных механизмов имеются и прочие звенья, которые реагируют при световой десинхронизации (например, уровень провоспалительных цитокинов, эндогенных опиоидов, серотонина и др.). В этом контексте, для получения надёжных результатов мы планируем провести развёрнутое исследование на большом количестве животных, чтобы сравнить влияние световой десинхронизации на стресс-индуцирующие и стресс-блокирующие физиологические механизмы у мышей молодого и старого возраста. Для полноценной картины итогов такого эксперимента необходимо будет наряду с изучением изменений глюкокортикоидной рецепции при световой десинхронизации, также параллельно провести при этом комплексный анализ показателей иммунного и нейромедиаторного статуса.

Заключение

Исследования влияния световой десинхронизации на стресс-индуцирующие и стресс-блокирующие физиологические механизмы у старых мышей выявили высокую степень стрессовой реакции у них на этот раздражитель. В целом наблюдается ослабление протекторных механизмов организма животных и снижение их адаптационных способностей, которое сопряжено с хроническим уменьшением адекватного синтеза стресс-блокирующих факторов (фиксируемое через изменения показате-

лей глюкокортикоидной рецепции). Однако, для более достоверных заключений необходимы дополнительные исследования на большом количестве животных с изучением наряду с глюкокортикоидами показателей иммунного и нейромедиаторного статуса.

Финансирование работы осуществлялось за счёт средств на балансе Института Физиологии им. А.И. Караева Национальной Академии Наук Азербайджана (государственное финансирование).

При выполнении работы соблюдались все рекомендации по этическим стандартам специального комитета Института Физиологии им. А.И. Караева Национальной Академии Наук Азербайджана.

Список литературы

1. Ашофф Ю.М. Биологические ритмы. Москва: Мир, 1984. 414 с.
2. Виноградова И.А. Влияние светового режима, мелатонина и эпиталона на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург, 2009. 43 с.
3. Диатроптов М.Е. Морфофункциональные параметры эндокринной и иммунной системы и пролиферативная активность эпителия в инфрадианном диапазоне биоритмов. Дисс. ... д-ра биол. наук, Москва, 2015. 263 с.
4. Гланц, С.А. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999, 459 с.
5. Литвинова Л.Н. Нейрогуморальные особенности операционного стресса при синдроме старческой астении. Дисс. ... канд. мед. наук, Москва, 2018. 147 с.
6. Зарадей И.И. Нейроиммуноэндокринные механизмы операционного стресса у людей пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2010. 28 с.
7. Зульфугарова П.А. Влияние фотопериодического фактора на динамику глюкозы в крови // Материалы IV Международной конференции, Баку, 2014, с. 133-135.
8. Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Санкт-Петербург: Наука, 2005, 216 с.
9. De Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature reviews neuroscience, 2005, vol. 6, no. 6, pp. 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
10. De Rijk R.H., Wust S., Meijer O.C. et al. A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress-responsiveness // The Journal of

- Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, vol. 91, no. 12, pp. 5083-5089. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0915>
11. Habib K.E., Cold P.W., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of stress // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2001, vol. 30, no. 3, pp. 695-728. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70208-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70208-5)
 12. River C., Crigoriadis D., River I. Role adrenocorticotropin–realizing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stress // Endocrinology, 2003, vol. 144, no. 6, pp. 2396-2403.
 13. Wellhoener P., Born J., Fehm H.L. et al. Elevated resting and exercise-induced cortisol levels after mineralocorticoid receptor blockade with canrenoate in healthy humans // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, vol. 89, no. 10, pp. 5048–5052.

References

1. Ashoff Yu.M. Biologicheskie ritmy [Biological rhythms]. Moscow: Mir, 1984, 414 p.
2. Vinogradova I.A. Vliyaniye svetovogo rejima, melatonina i epitalona na biomarkery stareniya, vozrastnuyu patologiyu i prodolzhitel'nost' zhizni [Influence of light regime, melatonin and epitalon on biomarkers of aging, age-related pathology and life expectancy]. Doctoral Thesis Abstract. St. Petersburg, 2009, 43 p.
3. Diatroptov M.E. Morfofunktsional'nye parametry endokrinnoy i immunoy sistemy i proliferativnaya aktivnost epiteliya v infradiannom diapazone bioritmov. Diss. ...doct.biol.nauk [Morphofunctional parameters of the endocrine and immune systems and proliferative activity of the epithelium in the infradian range of biorhythms]. Doctoral Thesis Abstract. Moscow, 2015, 263 p.
4. Glants S.A. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika, 1999, 459 p.
5. Litvinova L.N. Neyrogumoral'niye osobennosti operatsionnogo stressa pri syndrome starcheskooy astenii. Diss. ...kand.med.nauk [Neurohumoral features of operational stress in senile asthenia syndrome]. PhD dissertation abstract. Moscow, 2018, 147 p.
6. Zaradey I.I. Neyroimmunoendokrinnye mekhanizmy operatsionnogo stressa u lyudey pozhilogo vozrasta s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Avto-ref. diss. ...kand.med.nauk [Neuroimmunoendocrine mechanisms of operational stress in elderly people with cardiovascular diseases]. PhD dissertation abstract. St. Petersburg, 2010, 28 p.
7. Zulfugarova P.A. Vliyaniye fotoperiodicheskogo faktora na dinamiku glyukozy v krovi // Materialy IV Mezhdunarodnoy konferencii [The influence of the pho-

- toperiodic factor on the dynamics of glucose in the blood: Proceedings of IV International conference]. Baku, 2014, p. 133-135.
8. Saponov N.S. Gormony gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoy systemy [Hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal system]. St. Petersburg: Nauka, 2005, 216 p.
 9. De Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, 2005, vol. 6, no. 6, pp. 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
 10. De Rijk R.H., Wust S., Meijer O.C. et al. A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress-responsiveness. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, vol. 91, no. 12, pp. 5083-5089. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0915>
 11. Habib K.E., Cold P.W., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2001, vol. 30, no. 3, pp. 695-728. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70208-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70208-5)
 12. River C., Crigoriadis D., River I. Role adrenocorticotropin–realizing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stress // *Endocrinology*, 2003, vol. 144, no. 6, pp. 2396-2403.
 13. Wellhoener P., Born J., Fehm H.L. et al. Elevated resting and exercise-induced cortisol levels after mineralocorticoid receptor blockade with canrenoate in healthy humans // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, vol. 89, no. 10, pp. 5048–5052.

ДАнные ОБ АВТОРЕ

Зульфугарова Парвин Асад кызы, канд. биол. наук, преподаватель кафедры зоологии и физиологии
Бакинский Государственный Университет
ул. Академика З. Халилова, 23, г. Баку, AZ1148, Республика Азербайджан
aylamalak1982@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHOR

Zulfugarova Parvin Asad, PhD in Biology, Lecturer at the Department of Zoology and Physiology
Baku State University
Academician Z. Khalilov Str., Baku, AZ1148, Republic of Azerbaijan
aylamalak1982@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5619-4316