

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО**  
**ЗДОРОВЬЯ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Председатель научно-технического  
совета Министерства здравоохранения**

\_\_\_\_\_ **Ш.К. Атаджанов**

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ **2026 год.**

**Ганижонов Полвонжон Хасанжонович**

**Оценка эффективности куркумина в коррекции стресс-зависимых  
сдвигов углеводного обмена и гормонального баланса в эксперименте**

(Монография)

**Фергана -2026**

**УДК: 577.1:615.015.2:616.45-008.6**

**П.Х.Ганижонов**

**Оценка эффективности куркумина в коррекции стресс-зависимых сдвигов углеводного обмена и гормонального баланса в эксперименте**

В монографии представлены результаты исследования по изучению влияния природного полифенола куркумина на эндокринную систему и метаболический статус у здоровых животных, а также у животных в условиях химического и иммобилизационного стресса. Основное внимание уделено анализу гомеостаза глюкозы и уровня кортизола как ключевых индикаторов стрессовой реакции организма.

Описываются эксперименты по оценке протективного эффекта куркумина на динамику содержания глюкозы в крови и концентрацию кортизола при изолированном и сочетанном воздействии токсических факторов и физического ограничения подвижности. Рассматриваются механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, предотвращение стресс-индуцированной гипергликемии и коррекция гормонального дисбаланса.

**Рецензенты:**

PhD., доцент, Мурадинова А.Р. – Зав.кафедры неврологии ФМИОЗ

к.м.н., доцент, Махмудов Н.И.- Заместитель главного врача по науке ФФРНЦЭМП

Монография утверждена научным советом Ферганского медицинского института общественного здоровья протокол № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

**Секретарь научного совета ФМИОЗ**

**И.Х.Иминахунова**

## **Аннотация**

В монографии рассматривается влияние стрессорных факторов на функциональные показатели крови, в частности уровни глюкозы и кортизола, а также оценка коррекционного эффекта куркумина у морских свинок. Экспериментальные модели химического и иммобилизационного стресса приводили к значительному увеличению концентраций глюкозы и кортизола, развитию гипертрофии надпочечников, нарушению метаболического гомеостаза в печени, поджелудочной железе, мышечной ткани и почках, а также усилению оксидативного стресса. Интрагастральное введение куркумина снижало стресс-индуцированные изменения, нормализуя уровни глюкозы и кортизола, уменьшало гипертрофию надпочечников и улучшало состояние антиоксидантной системы. Полученные результаты подтверждают патогенетическое значение гиперсекреции глюкокортикоидов и оксидативного стресса в развитии функциональных нарушений и демонстрируют многофакторное протекторное действие куркумина как средства коррекции стресс-индуцированных нарушений метаболизма и эндокринной системы. Данные имеют теоретическое и практическое значение и могут быть использованы для дальнейших исследований профилактики и лечения стресс-индуцированных патологий пищеварительной системы.

## **Annotatsiya**

Monografiyada stress faktorlarining qonning funktsional ko'rsatkichlariga, xususan glyukoza va kortizol darajalariga ta'siri hamda kurkuminning tuzatish ta'sirini dengiz cho'chqalarida baholash ko'rib chiqilgan. Kimyoviy va immobilizatsion stress modellarida glyukoza va kortizol darajalari sezilarli oshgan, buyrak usti bezlarining gipertrofiyasi, jigar, pankreas, mushak to'qimasi va buyraklarda metabolik gomeostaz buzilishi hamda oksidativ stressning kuchayishi bilan kechgan. Kurkuminning intragastral qo'llanishi stress induksiya qilingan o'zgarishlarni kamaytirib, glyukoza va kortizol darajalarini normallashtirgan, buyrak usti bezlari gipertrofiyasini kamaytirgan va antioksidant tizim holatini yaxshilagan. Olingan natijalar glukokortikoidlarning gipersekretiyasi va oksidativ stressning funktsional buzilishlarda patogenetik ahamiyatini tasdiqlaydi hamda

kurkuminning stress induktsiyalangan metabolik va endokrin tizim buzilishlarini tuzatishdagi ko‘p faktorli protektor ta’sirini namoyish etadi. Ushbu ma’lumotlar nazariy va amaliy ahamiyatga ega bo‘lib, stress induktsiyalangan oshqozon-ichak tizimi kasalliklarini profilaktika va davolash bo‘yicha keyingi tadqiqotlar uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

### **Abstract**

The monograph examines the effects of stress factors on blood functional parameters, specifically glucose and cortisol levels, and evaluates the corrective potential of curcumin in guinea pigs. Experimental models of chemical and immobilization stress caused significant increases in glucose and cortisol concentrations, adrenal hypertrophy, disruption of metabolic homeostasis in the liver, pancreas, skeletal muscles, and kidneys, as well as enhanced oxidative stress. Intra-gastric administration of curcumin mitigated stress-induced alterations, normalizing glucose and cortisol levels, reducing adrenal hypertrophy, and improving antioxidant system function. The findings highlight the pathogenetic role of glucocorticoid hypersecretion and oxidative stress in functional impairments and demonstrate the multifactorial protective effect of curcumin as an agent for correcting stress-induced metabolic and endocrine disturbances. These results have theoretical and practical significance and can serve as a basis for further studies on prevention and treatment of stress-induced digestive system disorders.

## Оглавление

Аннотация .....	3
ВВЕДЕНИ .....	6
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СТРЕССЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ .....	9
<b>1.1.Современные представления о стрессе как об универсальном механизме нарушения гомеостаза.</b> .....	9
<b>1.1.1.Этиологические факторы стресса: особенности химического и иммобилизационного воздействия.</b> .....	10
<b>1.1.2.Фазы развития общего адаптационного синдрома и роль нейроэндокринной системы.</b> ..	12
<b>1.2. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в формировании гормонального ответа</b> .....	14
<b>1.2.1. Механизмы регуляции секреции кортизола при остром и хроническом стрессе</b> .....	18
<b>1.2.2. Биологические эффекты гиперкортизолемии: системное влияние на органы и ткани</b> .....	20
<b>1.3. Патогенез нарушений углеводного обмена при стрессовых состояниях</b> .....	23
<b>1.3.1. Глюкокортикоид-индуцированная гипергликемия: механизмы активации глюконеогенеза и гликогенолиза</b> .....	24
<b>1.3.2. Феномен стресс-индуцированной инсулинорезистентности тканей</b> .....	26
<b>1.4.Взаимосвязь гормонального дисбаланса и вторичной иммуносупрессии при сочетанном стрессовом воздействии</b> .....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
<b>2.1. Дизайн эксперимента и модели животных</b> .....	36
<b>2.2. Схема эксперимента</b> .....	36
<b>2.3. Методы забора биоматериала и биохимического анализа</b> .....	37
<b>2.4. Статистический анализ</b> .....	39
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ( ГЛЮКОЗЫ И КОРТИЗОЛА) И КОРРЕКЦИЯ ВОЗМОЖНЫЙ НАРУШЕНИЙ КУРКУМИНОМ .....	40
<b>3.1. Влияние стресса на функциональные изменения уровня глюкозы и кортизола у морских свинок</b> .....	40
<b>3.2. Влияние куркумина на функциональные изменения уровня глюкозы и кортизола у морских свинок на фоне химического и иммобилизационного стресса.</b> .....	43
<b>3.3. Макропараметры и гистоморфометрия надпочечников морских свинок при стрессе и на фоне коррекции куркумином</b> .....	46
<b>3.4. Биохимические показатели крови и тканей у морских свинок при стрессе и на фоне коррекции куркумином</b> .....	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	73
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	77
Практическая рекомендация .....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	91

## ВВЕДЕНИ

Хронический стресс является одним из ключевых факторов, оказывающих значительное влияние на функциональное состояние организма и метаболическую активность. Под его воздействием активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось, что сопровождается изменениями гормонального фона, прежде всего концентрации глюкозы и кортизола в периферической крови. Эти показатели отражают интенсивность стрессорного ответа и состояние метаболической адаптации организма, являясь объективными маркерами физиологического напряжения.

Повышение уровня кортизола при стрессовых воздействиях мобилизует энергетические резервы организма, активируя катаболические процессы, стимулируя глюконеогенез в печени, распад гликогена и усиление анаэробного гликолиза в мышечной ткани. Одновременно наблюдаются нарушения эндокринной функции поджелудочной железы, активация оксидативного стресса и функциональные изменения почек, что в совокупности может приводить к развитию системного метаболического дисбаланса.

Важной стратегией коррекции стресс-индуцированных нарушений является применение биологически активных веществ с антиоксидантным, противовоспалительным и метаболически регулирующим действием. Одним из таких перспективных средств является куркумин, обладающий способностью снижать гиперсекрецию кортизола, нормализовать уровень глюкозы в крови, улучшать функциональное состояние органов-мишеней и стабилизировать антиоксидантную защиту организма.

**Цель исследования:** Выявить влияние различных стрессоров (химического и иммобилизационного) на функциональные показатели крови (глюкозы и кортизола), морфологическое состояние надпочечников и метаболический статус ключевых

органов у морских свинок, а также оценить эффективность куркумина как средства коррекции стресс-индуцированных нарушений.

### **Задачи исследования:**

Оценить динамику изменений уровня глюкозы и кортизола в плазме крови морских свинок под воздействием химического и иммобилизационного стрессоров;

провести морфометрический и гистологический анализ надпочечников для выявления структурных изменений, связанных с хроническим стрессом, и оценки влияния куркумина;

исследовать биохимические показатели печени, поджелудочной железы, мышечной ткани и почек для выявления метаболических нарушений, вызванных стрессом;

определить эффективность куркумина в нормализации уровней глюкозы, кортизола и ключевых метаболических параметров у стрессированных животных;

систематизировать данные о комплексном влиянии стрессоров на гормонально-метаболический статус и антиоксидантную систему организма.

**Научная новизна :** Впервые проведена сравнительная оценка влияния химического и иммобилизационного стрессоров на уровень глюкозы и кортизола у морских свинок в динамике острой и хронической фазы стресса;

установлено, что куркумин оказывает выраженный протекторный эффект, снижая гиперсекрецию кортизола и нормализуя содержание глюкозы, а также частично восстанавливая морфо-функциональное состояние надпочечников;

получены новые данные о комплексном воздействии стресса на метаболизм печени, поджелудочной железы, мышц и почек, а также о способности куркумина уменьшать стресс-индуцированный оксидативный дисбаланс;

определены специфические показатели, позволяющие количественно оценивать степень влияния различных стрессоров и эффективность фармакологической коррекции на уровне биохимических и морфологических параметров.

# ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СТРЕССЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

## 1.1. Современные представления о стрессе как об универсальном механизме нарушения гомеостаза.

Понятие стресса восходит к работам канадского физиолога Ганса Селье, который сформулировал стресс как неспецифическую реакцию организма на любое предъявленное требование, направленную на поддержание жизнедеятельности при внешних или внутренних воздействиях. Он ввёл термины эустресс (положительная адаптация) и дистресс (отрицательный стресс), а также концепцию общего адаптационного синдрома, включающего стадии реакции на стресс и последующей адаптации или истощения ресурсов организма. Современные исследователи подчёркивают, что стресс — это прежде всего угроза гомеостазу, т. е. динамическому равновесию внутренних физиологических параметров организма (внутренняя среда). Под гомеостазом понимают способность организма поддерживать стабильность внутренней среды, несмотря на изменчивость внешних условий, за счёт нейрогуморальной регуляции через нервную, эндокринную и иммунную системы [1,2].

Селье Г. Х. Б. определял стресс как неспецифическую реакцию организма на различные воздействия, при которой активируются защитные механизмы адаптации. В классическом понимании стрессовая реакция включает мобилизацию энергетических ресурсов, активацию гормональных и нервных систем, изменение поведения и физиологических показателей.

Современные авторы рассматривают стресс как состояние угрозы или нарушения динамической устойчивости (гомеостаза), которое инициирует сложный адаптивный ответ организма. Это определение подчёркивает, что стресс — не только физиологическая, но и поведенческая реакция, направленная на восстановление стабильности внутренней среды.

Стрессовый ответ организован через нейроэндокринные механизмы, ключевыми из которых являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось и автономная нервная система (АНС). Эти системы координируют выброс гормонов (кортизола, адреналина) и мобилизуют ресурсы организма для адаптации к стрессору [47].

### **Адаптация и издержки**

Адаптация — это изменения, направленные на восстановление гомеостаза, но при длительном или чрезмерном стрессовом воздействии регуляторные системы могут истощаться, что приводит к формированию патологий (нарушенной гомеодинамики) [48].

#### **1.1.1. Этиологические факторы стресса: особенности химического и иммобилизационного воздействия.**

Стресс как биологическое явление формируется под воздействием различных стрессоров — внешних и внутренних факторов, которые нарушают динамическое равновесие организма, гомеостаз, и запускают комплекс адаптационных реакций на уровне нервной, эндокринной и иммунной систем. Такое состояние организма представляет собой адаптационно-модифицированную реакцию на неблагоприятные воздействия, в ходе которой мобилизуются физиологические ресурсы, но в случае длительного или интенсивного воздействия возникает десинхронизация гомеостаза и патологические изменения [49].

Особое внимание экспериментальной физиологии уделяется изучению иммобилизационного стресса — одной из классических моделей физиологического стрессора. Иммобилизационный стресс вводится в экспериментальных условиях через фиксацию конечностей животного, что ограничивает его движения и вызывает мощную реакцию стресс-системы

организма — активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) и симпато-адреномедуллярной системы с выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов . Такие процедуры неизменно приводят к изменениям нейрохимического состава крови и тканей, включая увеличение уровней адреналина, норадреналина, кортикостерона, а также изменению экспрессии ключевых ферментов синтеза гормонов стресса при повторных воздействиях . Экспериментальные данные показывают, что иммобилизационный стресс вызывает окислительные повреждения липидов, белков и ДНК в мозге животных, что отражает глубокую физиологическую нагрузку на клетки и нарушенную антиоксидантную защиту . Кроме того, хроническое ограничение движений влияет на минеральный гомеостаз мозга, в частности на уровни магния, цинка и других элементов, коррелирующих с тревожным поведением животных [50] .

Химические факторы стресса представляют собой вещества или соединения, способные непосредственно нарушать нормальные физиологические процессы на клеточном и молекулярном уровнях. К таким стрессорам относятся токсические химические агенты, гипогликемия, окислительные соединения и другие соединения, индуцирующие противоположные патологические процессы — например, окислительный стресс, который характеризуется нарушением баланса между продукцией реактивных форм кислорода и антиоксидантной защитой клетки . Эти химические стимулы запускают каскад молекулярных реакций, изменяя клеточную сигнализацию, нарушая структуру белков и нуклеиновых кислот, что приводит к функциональной дисфункции систем организма и активации адаптивных механизмов. Иммобилизационный и химический стресс относятся к физическим и биохимическим стрессорам соответственно, но оба приводят к активации единых конечных механизмов стресса – это выброс гормонов стресса, активация симпатической нервной системы, изменение

метаболических процессов и активация окислительного стресса на уровне клеток. Современные исследования подчеркивают, что, хотя природа стрессоров различается (физическое ограничение движения versus химическое воздействие), реакция организменной стресс-системы вовлекает сходные патофизиологические механизмы (в ГГН, АНС и окислительный метаболизм) [49,50]. Таким образом, этиологические факторы стресса — это совокупность физических (иммобилизационный, температурный, механический) и химических (токсические вещества, окислительные агенты, метаболические нарушения) стрессоров, которые через нарушения гомеостаза инициируют общие адаптационные и патологические процессы. Изучение механизмов каждого из них важно для понимания системных ответов и последствий на организм в условиях как кратковременных, так и хронических стрессовых воздействий

### **1.1.2. Фазы развития общего адаптационного синдрома и роль нейроэндокринной системы.**

Общий адаптационный синдром (ОАС), впервые описанный Гансом Селье, традиционно включает три основные стадии: реакция тревоги, стадия резистентности (устойчивости) и стадия истощения — последовательное изменение неспецифической реактивности организма под воздействием стрессоров, сопровождающееся динамическими изменениями физиологических показателей и гормонального статуса. Эти стадии отражают временные и качественные изменения в работе адаптационной системы организма, направленные на восстановление гомеостаза, но при длительном действии стрессора приводят к истощению адаптационных резервов организма и возникновению патологических состояний. Сам Селье подчёркивал, что стадия тревоги включает первоначальную мобилизацию защитных механизмов, стадия устойчивости — попытки организма адаптироваться к действию стрессора, а стадия истощения — снижение неспецифической резистентности вследствие исчерпания ресурсов адаптации [51,52].

Роль нейроэндокринной системы, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, признана ключевой в регуляции всех фаз ОАС. Активация ГГН системы начинается на стадии тревоги: под влиянием стрессора гипоталамус увеличивает секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), что приводит к повышению адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, к увеличению продукции глюкокортикоидов (кортизола) надпочечниками. Эти гормоны обеспечивают мобилизацию энергетических ресурсов, повышение уровня катехоламинов и перестройку метаболизма, что характерно для фазы тревоги и перехода к стадии резистентности, когда организм активно пытается адаптироваться к стрессу [53,54]. Современные исследования последних лет подчёркивают, что дисфункция нейроэндокринной регуляции, особенно в механизмах ГГН оси, может определять переход от адаптивной стадии к патологической фазе истощения. Так, исследования показывают, что при хроническом стрессовом воздействии развивается дизрегуляция ГГН оси — изменяется секреция кортизола и нарушается обратная негативная связь, что приводит к устойчивому повышению гормонального ответа на стресс и может способствовать развитию стресс-зависимых заболеваний (например, хронических головных болей, депрессивных состояний и др.) [55].

Нейроэндокринные механизмы также рассматриваются в контексте половых и возрастных различий реакции на стресс: например, различия в профилях гормонов и чувствительности рецепторов ГГН оси влияют на выраженность стресс-реакции и скорость возвращения к гомеостазу в разных группах населения [54,55].

Кроме того, современные работы, включая нарративные обзоры, подчеркивают интеграцию нейроэндокринной и поведенческой составляющих стресс-реакции, указывая на важность межсистемных взаимодействий между гормональными сигналами (например, CRH, АКТГ, кортизол), симпатической нервной системой и центральными структурами мозга, такими как гипоталамус и миндалина, которые регулируют эмоциональные и адаптационные процессы в условиях стресса [55].

## **1.2. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в формировании гормонального ответа**

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГН-система, HPA-axis) является центральным нейроэндокринным компонентом системы поддержания гомеостаза (аллостаза), обеспечивающим адаптацию организма к меняющимся условиям внутренней и внешней среды. Формируемый ею гормональный ответ, кульминацией которого является секреция глюкокортикоидов (у человека – кортизола), модулирует активность практически всех физиологических систем. Однако парадокс ГГН-оси заключается в том, что ее активность, будучи жизненно необходимой для выживания, при хронической или дисрегулированной активации сама становится патогенным фактором, приводя к развитию «аллостатической нагрузки» (McEwen, 1998). В рамках настоящего обзора анализируются современные представления о молекулярно-клеточных механизмах формирования гормонального ответа ГГН-системы, его регуляции и роли нарушений этих процессов в развитии патологических состояний [83].

### **Архитектура и базовые принципы функционирования ГГН-оси**

**Иерархическая организация.** Классическая модель ГГН-оси описывает линейную иерархию: гипоталамус (кортикотропин-рилизинг-гормон, КРГ/CRH и вазопрессин, АВП) → аденогипофиз (адренкортикотропный гормон, АКТГ/АСТН) → кора надпочечников (кортизол) (Herman et al., 2016). Ключевым элементом является **портал отрицательной обратной связи**, при которой кортизол, связываясь

с глюкокортикоидными (GR) и минералокортикоидными (MR) рецепторами в гипоталамусе (паравентрикулярное ядро, ПВЯ) и гипофизе, подавляет секрецию КРГ и АКТГ, обеспечивая самоограничение ответа.

**Дифференциация стресс-ответа.** Современные исследования показывают, что ответ не является монолитным. Выделяют:

- **Быстрый (пермиссивный) ответ:** Осуществляется через негеномные механизмы, опосредованные мембранными рецепторами.
- **Медленный (геномный) ответ:** Через цитозольные GR-рецепторы, регулирующие транскрипцию генов. Вариабельность ответа определяется также соотношением секреции КРГ и АВП, который действует как синергист КРГ, особенно при хроническом стрессе, повышая эффективность стимуляции кортикотрофов (Aguilera, 2011) [79].

#### **Молекулярные механизмы формирования и регуляции ответа (Критический анализ)**

**На уровне гипоталамуса.** Активация CRH-нейронов ПВЯ происходит под влиянием сложного конвергентного сигнала от лимбических структур (амигдала – стимуляция, гиппокамп – торможение), ствола мозга и гуморальных факторов (цитокины при воспалении). **Дискуссионным остается вопрос** о наличии и функциональной значимости ультрадианных (пульсирующих) ритмов секреции КРГ, в отличие от четко установленных пульсов АКТГ и кортизола (Lightman et al., 2020).

**На уровне надпочечников.** Ключевым и лимитирующим этапом стероидогенеза является транспорт холестерина во внутреннюю мембрану митохондрий, регулируемый белком **StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein)**. Экспрессия гена *StAR* находится под прямым контролем АКТГ через цАМФ-зависимые пути (Miller & Auchus, 2011). Это создает «узкое место», определяющее скорость и амплитуду ответа кортизола. При длительной стимуляции происходит также гиперплазия клеток пучковой зоны, опосредованная как прямым митогенным эффектом АКТГ, так и паракринными факторами (WOT-сигналинг) [87].

**Механизмы отрицательной обратной связи.** Их эффективность — основа устойчивости системы. Различают:

- **Быструю обратную связь** (минуты): Осуществляется через мембранные GR-рецепторы и негеномные механизмы.
- **Замедленную и промежуточную** (часы-дни): Через цитозольные GR-рецепторы, регулирующие экспрессию генов, в т.ч. самого КРГ и субъединиц рецепторов. Нарушение чувствительности этих механизмов (глюкокортикоидная резистентность) рассматривается как центральное звено в патогенезе хронических воспалительных и психиатрических заболеваний (депрессии, ПТСР) (Pariante & Lightman, 2008 [88]).

### **Интеграция ГГН-ответа с другими системами организма**

**Взаимодействие с симпато-адреналовой системой (САС).** ГГН-ось и САС действуют синергично: катехоламины усиливают секрецию КРГ, а кортизол потенцирует синтез адреналина в мозговом слое надпочечников, повышая чувствительность сосудов к катехоламинам (феномен «пермиссивного действия» глюкокортикоидов).

**Иммуно-эндокринный кросс-ток.** Кортизол является мощным иммуносупрессором, подавляя синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). В свою очередь, эти цитокины (особенно IL-1) напрямую стимулируют ГГН-ось на всех уровнях, формируя регуляторную петлю для контроля воспаления (Irwin & Cole, 2011) [83].

**Влияние на метаболизм и ЦНС.** Гормональный ответ ГГН-системы перенаправляет энергетические потоки: индуцирует глюконеогенез, способствует липолизу и протеолизу, развивает инсулинорезистентность. В мозге кортизол модулирует синаптическую пластичность, нейрогенез в гиппокампе и эмоциональные реакции, что объясняет его роль в консолидации стрессовых воспоминаний и развитии тревожно-депрессивных расстройств при хроническом действии (de Kloet et al., 2005).

## Диапазон адаптивных и патологических изменений ГГН-ответа: клинико-экспериментальные корреляции

**Аллостатическая нагрузка.** Концепция, предложенная Б.С. Макьюэном, объясняет цену адаптации. Хроническая гиперсекреция кортизола или нарушение его суточной ритмики приводит к кумулятивному повреждению: атрофии гиппокампа, артериальной гипертензии, иммунной дисфункции, ожирению (McEwen, 1998) [86].

**Парадигма «гипо-» и «гиперкортицизм».** В клинике наблюдается спектр нарушений:

**Гиперреактивность ГГН-оси:** Меланхолическая депрессия, болезнь Кушинга, анорексия нервоза. Характерны повышенный базальный кортизол и нарушение подавления по дексаметазоновому тесту.

**Гипореактивность ГГН-оси:** Атипичная депрессия, ПТСР, синдром хронической усталости, фибромиалгия. Часто наблюдается сниженный базальный кортизол, усиленная отрицательная обратная связь и высокий коморбидный риск аутоиммунных заболеваний (Heim et al., 2000) [81].

**Пренатальное программирование.** Доказано, что стресс и гиперкортизолемиа у матери через плацентарный барьер могут вызывать эпигенетические модификации (метилование ДНК, модификации гистонов) в генах GR-рецепторов у плода (например, в промоторе гена *NR3C1*), что предопределяет пожизненную гиперреактивность ГГН-оси и повышенный риск метаболических и психических расстройств у потомства (Lupien et al., 2009) [85].

## Проблемные вопросы и перспективные направления исследований

Несмотря на значительный прогресс, ряд вопросов остается открытым:

1. **Предикторы индивидуальной реактивности:** Какие генетические (полиморфизмы генов *FKBP5*, *NR3C1*), эпигенетические и конституциональные факторы определяют, станет ли активация ГГН-оси адаптивной или приведет к аллостатической нагрузке?

2. **Роль микроглии и нейровоспаления:** Как хронический стресс через активацию микроглии и выработку цитокинов в ЦНС формирует долгосрочные изменения в активности ГГН-оси?
3. **Таргетная терапия:** Возможности модуляции отдельных звеньев ГГН-ответа (антагонисты CRH-рецепторов 1 типа, модуляторы активности FKBP51) для лечения депрессии и тревожных расстройств без системных эффектов глюкокортикоидов.
4. **Персонализированные подходы:** Разработка биомаркеров (мультигормональный профиль, оценка метилирования гена *NR3C1*) для стратификации пациентов и выбора терапевтической стратегии в зависимости от фенотипа дисрегуляции ГГН-оси.

Таким образом, формирование гормонального ответа ГГН-системы представляет собой высокодинамичный, многоуровневый процесс, тонко регулируемый геномными и негеномными механизмами обратной связи. Его конечный адаптивный или дезадаптивный результат определяется не просто величиной выброса кортизола, а сбалансированностью во времени, адекватностью контексту и сохранностью механизмов самоограничения. Нарушение этой балансировки лежит в основе широкого спектра психосоматической патологии, что делает дальнейшее изучение молекулярных основ регуляции ГГН-оси критически важным для разработки новых методов диагностики и патогенетической терапии [86,87,88].

### **1.2.1. Механизмы регуляции секреции кортизола при остром и хроническом стрессе**

Секреция кортизола — основного глюкокортикоида человека — является центральным элементом реакции организма на стресс и обеспечивается работой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. В ответ на острый стрессовый стимул гипоталамус активирует кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH), который стимулирует аденогипофиз к высвобождению адренкортикотропного гормона (АСТН). Последний, в свою очередь, запускает синтез и выброс кортизола из коры надпочечников, обеспечивая мобилизацию энергетических и метаболических

ресурсов организма при угрозе нарушению гомеостаза. При этом кортизол сам участвует в механизмах отрицательной обратной связи, угнетая секрецию CRH и АСТН для восстановления стабильного уровня гормона после окончания стрессового воздействия. Эти процессы осуществляются через взаимодействие глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе и гипофизе, обеспечивая плавное прекращение реакции на острый стресс и предотвращение чрезмерной секреции гормонов стресса.

При остром стрессе активация ГГН оси сопровождается быстрым ростом уровней АСТН, а затем — кортизола в крови, что отражает адаптивный характер кратковременной стресс-реакции. Такая реакция является пульсаторной и следует суточному ритму с преимущественным пиком утром, но под влиянием стрессора её амплитуда и динамика высвобождения могут резко меняться в зависимости от интенсивности и продолжительности воздействия.

Значительно иная картина наблюдается при хроническом стрессе: длительное и устойчивое воздействие на организм вызывает дисрегуляцию ГГН оси с изменением нормального ритма секреции кортизола, подавлением или гиперактивацией реакции на последующие стресс-стимулы и нарушением обратной связи. В условиях хронического стресса может происходить снижение чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам и изменение плотности глюкокортикоидных рецепторов в ключевых структурах мозга (например, гиппокампе и пре-фронтальной коре), что ведёт к устойчиво высокому уровню кортизола, нарушению циркадных ритмов и развитию так называемой «гиперкортизолемии». Такая дисфункция связана с риском метаболических, иммунных и психических нарушений, поскольку постоянное воздействие кортизола изменяет нейроэндокринный баланс и запускает патологические процессы. При этом возможны проявления как гиперактивации, так и снижения стресс-реактивности ГГН оси (например, сглаженный дневной профиль секреции) в зависимости от индивидуальных факторов, типа и длительности стрессора.

Молекулярные механизмы регуляции секреции кортизола также включают комплекс нейрональных и гормональных взаимодействий внутри ГГН оси: помимо CRH и АСТН, в регуляцию вовлечены аргинина вазопрессин (AVP), нейротрансмиттеры (например, норэпинефрин), а также глюкокортикоидные рецепторы, которые обеспечивают обратную связь на уровне ЦНС. При хроническом стрессе механизмы негативной обратной связи могут ослабевать из-за уменьшения плотности рецепторов или изменения их чувствительности, что усугубляет дисфункцию оси и способствует устойчивому нарушению секреции гормона.

Адаптация секреции кортизола к хроническим стрессорам также включает изменения в суточных ритмах и ультрадианных колебаниях гормона, которые могут существенно отличаться от нормального профиля, проявляясь как сглаженный «плоский» график секреции или повышенный уровень кортизола в вечерние часы. Такие изменения коррелируют с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов и снижением эффективности негативной обратной связи, усиливая патофизиологические последствия длительного стресса.

### **1.2.2. Биологические эффекты гиперкортизолемии: системное влияние на органы и ткани**

Длительная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при сочетанном воздействии химических и иммобилизационных факторов приводит к развитию стойкой гиперкортизолемии. Кортизол, являясь основным глюкокортикоидом, обладает плеотропным действием, затрагивающим практически все виды обмена веществ и функциональное состояние внутренних органов.

Влияние на углеводный и белковый обмен. Ключевым биологическим эффектом избытка кортизола является стимуляция глюконеогенеза в печени и снижение утилизации глюкозы периферическими тканями. Согласно исследованиям *S. Sapolsky et al. (2018)*, гиперкортизолемиа инициирует катаболические процессы в мышечной и костной тканях, обеспечивая приток аминокислот для синтеза глюкозы, что неизбежно ведет к развитию отрицательного азотистого баланса и стероидной

миопатии. Эти данные подтверждаются работами *И.И. Дедова и соавт. (2021)*, указывающими на прямую корреляцию между уровнем кортизола и степенью выраженности вторичной инсулинорезистентности [42].

**Иммуносупрессивное действие.** Одной из наиболее значимых мишеней гиперкортизолемии является иммунная система. Избыток глюкокортикоидов вызывает апоптоз Т- и В-лимфоцитов, инволюцию тимуса и подавление продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Исследования *McEwen B.S. (2019)* демонстрируют, что при хроническом стрессе высокие концентрации кортизола нарушают миграцию лейкоцитов в очаги воспаления, что формирует состояние вторичного иммунодефицита и повышает восприимчивость организма к инфекционным и неопластическим процессам [57].

**Влияние на сердечно-сосудистую систему.** Гиперкортизолемиа способствует развитию артериальной гипертензии через усиление чувствительности адренорецепторов сосудов к катехоламинам и задержку натрия в организме. *Whitworth J.A. et al. (2017)* отмечают, что длительное воздействие кортизола ведет к ремоделированию миокарда и эндотелиальной дисфункции, что существенно осложняет адаптацию организма к иммобилизационному стрессу [59].

**Влияние на центральную нервную систему.** Особую чувствительность к гиперкортизолемии проявляет гиппокамп. По данным *Lupien S.J. et al. (2020)*, хронический избыток кортизола вызывает нейродегенеративные изменения, нарушение синаптической пластичности и когнитивный дефицит, что замыкает порочный круг стрессовой реакции, нарушая механизмы отрицательной обратной связи в регуляции ГГНС [56].

**Влияние на костную ткань и минеральный обмен.** Длительная гиперкортизолемиа является ключевым фактором развития вторичного остеопороза. Глюкокортикоиды подавляют активность остеобластов и одновременно стимулируют остеокластогенез, что ведет к ускоренной резорбции костной ткани. В работах *Adler R.A. (2022)* показано, что избыток кортизола снижает абсорбцию

кальция в кишечнике и увеличивает его экскрецию почками, что вызывает вторичный гиперпаратиреоз, дополнительно усугубляющий деминерализацию скелета. Эти изменения особенно критичны при иммобилизационном стрессе, когда отсутствие физической нагрузки на кость лишает её естественного остеогенного стимула [60].

**Нарушение липидного обмена.** В жировой ткани эффекты кортизола носят двоякий характер. С одной стороны, он стимулирует липолиз в подкожно-жировой клетчатке конечностей, повышая уровень свободных жирных кислот в плазме. С другой стороны, согласно данным *Arnaldi G. et al. (2021)*, кортизол способствует перераспределению жира по висцеральному типу и дифференцировке преадипоцитов в абдоминальной области. Это формирует метаболическую основу для развития дислипидемии и атеросклероза, что в сочетании с гипергликемией составляет ядро метаболического синдрома [61].

**Влияние на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.** Стресс-индуцированная гиперкортизолемиа обладает выраженным ульцерогенным действием. Избыток глюкокортикоидов тормозит синтез защитных простагландинов в слизистой желудка и снижает продукцию защитной слизи. *Ткачев А.В. и соавт. (2019)* указывают на то, что «стероидные язвы» характеризуются отсутствием выраженного воспалительного вала и склонностью к бессимптомным кровотечениям из-за подавления кортизолом местного иммунного ответа и процессов репарации [46].

**Влияние на систему гемостаза.** Гиперкортизолемиа провоцирует состояние гиперкоагуляции. Кортизол повышает концентрацию факторов свертывания крови (VIII, IX и фактора Виллебранда) и ингибирует фибринолиз. По мнению *Manetti L. et al. (2020)*, это создает высокий риск тромбоэмболических осложнений, особенно в условиях иммобилизации, когда замедление кровотока (стаз) суммируется с гормонально-обусловленной гиперкоагуляцией [62].

Подводя итог системному обзору, следует отметить, что гиперкортизолемиа формирует полиорганную недостаточность, где нарушения углеводного обмена (гипергликемия) являются лишь частью глубокого деструктивного каскада. Именно

это обосновывает необходимость применения мультимодальных корректоров, таких как куркумин, способных воздействовать на различные звенья патогенеза одновременно.

### **1.3. Патогенез нарушений углеводного обмена при стрессовых состояниях**

Нарушение гомеостаза глюкозы является классическим признаком стресс-реакции, развивающимся в рамках общего адаптационного синдрома. В современной литературе для обозначения этого состояния часто используется термин «стрессовая гипергликемия», которая рассматривается как защитный механизм, обеспечивающий энергетические потребности жизненно важных органов (мозга, сердца) в условиях критического состояния. Однако при длительном или чрезмерном воздействии стрессорных факторов (химическая интоксикация, иммобилизация) данный механизм становится патогенетическим фактором развития инсулинорезистентности и метаболической депрессии.

Роль контринсулярных гормонов. Ведущим звеном в развитии нарушений углеводного обмена является гиперактивация симпатoadреналовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (ГГНС). По данным *Bolignano D. et al. (2021)*, резкий выброс катехоламинов в фазу тревоги стимулирует немедленный гликогенолиз в печени и скелетных мышцах [63]. Параллельно с этим кортизол инициирует более длительный процесс — глюконеогенез. *Мельниченко Г. А. и соавт. (2019)* указывают, что кортизол повышает активность ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы и др.), обеспечивая синтез глюкозы из лактата, глицерина и аминокислот, что приводит к стойкому повышению уровня сахара в крови. Механизмы стресс-индуцированной инсулинорезистентности [41]. Одним из важнейших открытий последнего десятилетия стало детальное изучение пострецепторных нарушений действия инсулина при стрессе. Исследования *Mifsud G. et al. (2018)* демонстрируют, что высокие концентрации кортизола и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) блокируют фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1). Это препятствует транслокации белков-переносчиков глюкозы GLUT-4 в мембрану клеток мышечной и жировой тканей,

вызывая состояние периферической инсулинорезистентности. Влияние системного воспаления и окислительного стресса [64]. При сочетанном химическом и иммобилизационном стрессе патогенез усугубляется развитием оксидативного стресса. Согласно работам *Yaribeygi H. et al. (2020)*, накопление свободных радикалов вызывает повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и нарушает их секреторную активность. Авторы подчеркивают, что гипергликемия в данном случае приобретает порочный характер: избыток глюкозы активирует полиоловый путь метаболизма, что усиливает образование активных форм кислорода (АФК) и ведет к дальнейшей деструкции мембран инсулинзависимых тканей [65].

Роль кишечного микробиома и оси «мозг-кишечник». В последние 5 лет активно изучается роль микробиоты в метаболической дезадаптации при стрессе. Как отмечают *Кравченко А. И. и соавт. (2022)*, иммобилизационный стресс нарушает проницаемость кишечного барьера (синдром «дырявой кишки»), что приводит к эндотоксемии. Попадание липополисахаридов бактерий в системный кровоток активирует Toll-подобные рецепторы (TLR4), что дополнительно стимулирует выброс кортизола и усугубляет нарушения углеводного обмена [40].

### **1.3.1. Глюкокортикоид-индуцированная гипергликемия: механизмы активации глюконеогенеза и гликогенолиза**

Развитие гипергликемии при воздействии химического и иммобилизационного стресса является результатом прямого и опосредованного влияния избыточных концентраций глюкокортикоидов (ГК) на печеночный метаболизм. Глюкокортикоид-индуцированная гипергликемия формируется за счет активации двух сопряженных процессов: ускоренного распада гликогена (гликогенолиза) и инициации синтеза глюкозы *de novo* (глюконеогенеза).

**Молекулярные механизмы активации глюконеогенеза.** Печень является основным органом-мишенью, где ГК реализуют свой геномный эффект. Согласно работам *Кюо Т. et al. (2015)* и *Медведева Д. В. соавт. (2021)*, кортизол, связываясь с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами (GR), транслоцируется в

ядро, где взаимодействует с элементами отклика глюкокортикоидов (GRE) в промоторах ключевых генов [45,67].

Основным патогенетическим звеном является резкое повышение экспрессии генов фосфоенолпируваткарбокскиназы (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase). Исследования *Sharkey S. et al. (2020)* подтверждают, что ГК не только напрямую активируют транскрипцию этих ферментов, но и потенцируют действие других контринсулярных факторов, таких как глюкагон и адреналин, создавая синергичный эффект «метаболического взрыва» [70].

Субстратное обеспечение глюконеогенеза. Важной особенностью патогенеза стрессовой гипергликемии является мобилизация внепеченочных ресурсов. Гиперкортизолемиа стимулирует интенсивный протеолиз в скелетных мышцах, что приводит к высвобождению глюкогенных аминокислот (преимущественно аланина и глутамина). По данным *Rai M. et al. (2022)*, эти аминокислоты транспортируются в печень, становясь основным субстратом для синтеза глюкозы. При сочетанном химическом стрессе этот процесс может усугубляться за счет лактат-ацидоза, где лактат включается в цикл Кори, дополнительно повышая гликемический индекс крови [69].

**Механизмы активации гликогенолиза.** Хотя гликогенолиз традиционно считается кратковременной реакцией симпатoadреналовой системы, кортизол играет критическую роль в поддержании этого процесса при затяжном стрессе. ГК повышают активность гликогенфосфорилазы — фермента, расщепляющего гликоген до глюкозо-1-фосфата. Как указывают *Peters A. et al. (2017)*, избыток ГК ингибирует гликогенсинтазу, что блокирует возможность депонирования глюкозы и направляет весь поток метаболитов в системный кровоток. Это приводит к быстрому истощению депо гликогена в печени, что было неоднократно зафиксировано в экспериментах с иммобилизационным стрессом [68].

**Гормональная модуляция и инсулинорезистентность.** Патогенетическая значимость ГК-индуцированной гипергликемии усиливается за счет подавления

секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. *Geer E. B. et al. (2014)* в своем мета-анализе подчеркивают, что кортизол снижает чувствительность гепатоцитов к инсулину, нарушая сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). В результате печень продолжает продуцировать глюкозу даже в условиях её высокой концентрации в плазме, теряя способность к адекватному ответу на эндогенный инсулин [66].

### **1.3.2. Феномен стресс-индуцированной инсулинорезистентности тканей**

Стресс-индуцированная инсулинорезистентность (ИР) рассматривается в современной патофизиологии как транзиторное или стойкое состояние снижения биологического ответа клеток-мишеней на действие инсулина при нормальной или повышенной его концентрации в плазме. В отличие от метаболической ИР (при ожирении), стресс-индуцированная форма развивается стремительно и инициируется сочетанным действием глюкокортикоидов (ГК) и провоспалительных медиаторов.

Пострецепторные механизмы блокады инсулинового сигнала. Центральным звеном патогенеза стрессовой ИР является нарушение внутриклеточного проведения сигнала от рецептора инсулина. Согласно исследованиям *Yaribeygi H. et al. (2019)*, избыток кортизола активирует протеинкиназы (в частности, JNK и IKK $\beta$ ), которые вызывают сериновое фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1). В норме инсулин вызывает тирозиновое фосфорилирование IRS-1, что активирует путь PI3K/Akt. При стрессе сериновое фосфорилирование блокирует этот каскад, делая клетку «слепой» к инсулиновому сигналу. Нарушение экспрессии и транслокации GLUT-4. Важнейшим механизмом ИР в скелетных мышцах и жировой ткани является подавление активности белков-переносчиков глюкозы [73]. Работы *Bilan P. J. et al. (2021)* демонстрируют, что глюкокортикоиды напрямую подавляют транскрипцию гена GLUT-4 и препятствуют его выходу из внутриклеточных везикул на цитоплазматическую мембрану. В условиях иммобилизационного стресса дефицит GLUT-4 на поверхности миоцитов приводит к резкому снижению утилизации глюкозы, что усугубляет системную гипергликемию [71].

Роль липотоксичности и свободных жирных кислот (СЖК). При стрессе активация симпатoadренальной системы и ГГНС стимулирует интенсивный липолиз. Повышение концентрации СЖК в крови, по мнению *Petersen M. C. & Shulman G. I. (2018)*, индуцирует развитие эктопического накопления липидов в печени и мышцах. Метаболиты жирных кислот (диацилглицеролы и церамиды) выступают в роли мощных ингибиторов инсулинового сигнала, замыкая порочный круг: ИР усиливает липолиз, а продукты липолиза углубляют ИР [72].

Цитокин-опосредованная инсулинорезистентность. Химический стресс, сопровождающийся повреждением тканей, активирует макрофаги и моноциты, повышая уровень системного воспаления. Исследования *Zarkovic N. et al. (2020)* подтверждают, что фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6), уровень которых резко возрастает при стрессе, способны индуцировать экспрессию белков SOCS (супрессоров цитокинового сигнала). Белки SOCS связываются с рецептором инсулина и способствуют его деградации, что является важным компонентом долгосрочной дезадаптации [74].

Окислительный стресс и повреждение рецепторного аппарата. Немаловажную роль играет накопление активных форм кислорода (АФК). По данным *Ивановой В. В. и соавт. (2022)*, в условиях токсического (химического) стресса АФК вызывают прямое окислительное повреждение тирозинкиназного домена инсулинового рецептора, что делает невозможным его активацию даже при высоких дозах гормона [44].

#### **1.4. Взаимосвязь гормонального дисбаланса и вторичной иммуносупрессии при сочетанном стрессовом воздействии**

Современная концепция психонейроэндокриноиммунологии рассматривает сочетанный химический и иммобилизационный стресс как мощный триггер дезадаптации, реализуемый через ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» (ГГНС). Гормональный дисбаланс, характеризующийся гиперкортизолемией и стресс-

индуцированной гипергликемией, выступает в роли ведущего патогенетического фактора формирования вторичных иммунодефицитных состояний.

Кортизол-опосредованные механизмы иммуносупрессии. Основным медиатором стресса, подавляющим иммунный ответ, является кортизол. При сочетанном воздействии его концентрация достигает критических значений, что ведет к активации глюкокортикоидных рецепторов (GR) на иммунокомпетентных клетках. По данным *Cain D. W. & Cidlowski J. A. (2017)*, избыток кортизола инициирует геномные механизмы апоптоза Т- и В-лимфоцитов, вызывая выраженную лимфоцитопению и инволюцию центральных органов иммуногенеза (тимуса). Исследования *Черешнева В. А. и соавт. (2020)* подтверждают, что в условиях иммобилизации происходит нарушение дифференцировки Т-хелперов и смещение цитокинового профиля в сторону Th2-ответа, что снижает противовирусную и противоопухолевую защиту организма [7675].

Метаболическая иммуносупрессия: роль гипергликемии. Не менее важным фактором подавления иммунитета является высокий уровень глюкозы. Согласно работам *Berbudi A. et al. (2020)*, гипергликемия нарушает функциональную активность фагоцитирующих клеток. Повышенное содержание сахара в крови индуцирует гликирование белков на поверхности макрофагов и нейтрофилов, что снижает их хемотаксис, адгезию и способность к «окислительному взрыву». Таким образом, стресс-индуцированный сахарный диабет (стероидный диабет) создает условия для персистенции оппортунистических инфекций [75].

Окислительный стресс и повреждение иммуноцитов. При химическом стрессе (токсическом воздействии) патогенез дополняется избыточным образованием активных форм кислорода (АФК). *Yaribeysi H. et al. (2021)* отмечают, что лимфоциты обладают относительно низкой антиоксидантной защитой, что делает их крайне уязвимыми к перекисному окислению липидов. Сочетание токсического повреждения мембран и гормонального угнетения синтеза белка приводит к резкому снижению продукции специфических антител и цитокинов [78].

Роль оси «надпочечники-тимус» в условиях иммобилизации. Длительное ограничение подвижности формирует устойчивый порочный круг: стресс — гиперкортизолемиа — атрофия тимуса — иммунодефицит. Как указывают *Padgett D. A. & Glaser R. (2019)*, системный выброс катехоламинов и кортизола подавляет экспрессию интерлейкина-2 (IL-2), без которого невозможна адекватная пролиферация Т-клеток. Это приводит к функциональной несостоятельности клеточного звена иммунитета, что типично для вторичного иммунодефицита при хроническом стрессе [77,76].

Проблема взаимосвязи стресса и метаболических нарушений является одной из центральных в современной патофизиологии и клинической медицине. Классические работы Г. Селье, сформулировавшего концепцию общего адаптационного синдрома, заложили фундамент для понимания системного ответа организма на стрессорные воздействия [109]. Дальнейшее развитие этих идей привело к формированию концепции аллостатической нагрузки, детально разработанной Б.С. Мак Ивеном, которая объясняет, как хроническая гиперфункция стресс-реализующих систем ведет к «износу» организма и развитию патологии [108]. Современные исследования, представленные в трудах Р. Сапольски, М.Ф. Даллмана, П. Бьорнторпа, существенно углубили представления о конкретных молекулярных и клеточных механизмах, связывающих психоэмоциональное напряжение с расстройствами углеводного и липидного обмена, формированием инсулинорезистентности и абдоминального ожирения [113,114].

Ключевым патогенетическим звеном является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и симпатoadреналовой системы (САС). Повышение уровней кортизола и катехоламинов (адреналина, норадреналина) запускает каскад метаболических сдвигов. Кортизол, действуя через глюкокортикоидные рецепторы, стимулирует глюконеогенез в печени, липолиз в жировой ткани и протеолиз в мышцах, одновременно снижая утилизацию глюкозы периферическими тканями и подавляя секрецию инсулина, что в совокупности формирует состояние инсулинорезистентности [111]. Особое внимание в работах П.

Бьорнторпа и его последователей уделяется висцеральной жировой ткани, которая под влиянием кортизола становится не просто пассивным депо, а активным эндокринным органом, секретирующим свободные жирные кислоты и провоспалительные адипокины (ФНО- $\alpha$ , IL-6, лептин, резистин), усугубляющие системное воспаление и метаболическую дисфункцию [111].

Важным аспектом патогенеза являются центральные механизмы регуляции аппетита и энергообмена. Исследования меланокортиновой системы, проведенные Р. Коном и другими учеными, показали, что хронический стресс через активацию нейронов дугообразного ядра гипоталамуса, экспрессирующих кортикотропин-рилизинг-гормон и проопиомеланокортин, приводит к дисбалансу между анорексигенными и орексигенными сигналами [110]. Это часто проявляется компульсивным потреблением высококалорийной, богатой жирами и простыми углеводами пищи («комфортное питание»), что было экспериментально продемонстрировано в работах М.Ф. Даллмана [114]. Параллельно активация САС и сопутствующий вегетативный дисбаланс, подробно изученные О.В. Коркушко и А.В. Трухановой, вносят прямой вклад в развитие артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена [107]. Дополнительным повреждающим фактором выступает индукция оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции под влиянием избытка глюкокортикоидов и катехоламинов, что подробно описано в исследованиях, посвященных роли свободнорадикальных процессов [110].

На основе детального понимания этих механизмов сформировались современные стратегии фармакологической коррекции. Традиционно для снижения психоэмоционального компонента стресса и опосредованной нормализации активности ГГНО и САС применяются анксиолитики (в частности, бензодиазепины и агонисты ГАМК-рецепторов) и антидепрессанты, среди которых особое место занимают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [106]. Для прямого нивелирования избыточной симпатической стимуляции патогенетически обосновано использование бета-адреноблокаторов (например, метопролола).

В современной литературе, отраженной в публикациях К.Е. Маевской, А.Ю. Майорова, Е.В. Шляхто, все большее внимание уделяется препаратам с метаболически-плеотропными эффектами [105,110]. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые, наряду с кардиопротекцией, демонстрируют способность улучшать чувствительность тканей к инсулину. Препараты, непосредственно корригирующие метаболизм, такие как метформин и статины, также занимают важное место в комплексной терапии [110]. Перспективным направлением, согласно исследованиям В.И. Максимова, С.В. Морозова, является применение антиоксидантов (альфа-липоевой и янтарной кислот) для коррекции оксидативного стресса [111]. Имеются данные о положительном влиянии мелатонина на нормализацию циркадных ритмов и снижение активности стресс-систем [89].

Значительный вклад в понимание патогенеза внесли работы, посвященные нейровоспалению. Исследования под руководством J.M. Koolhaas и S.J. Spencer (2018) показали, что хронический стресс активирует микроглию и астроциты в ключевых областях мозга (гиппокампе, префронтальной коре, гипоталамусе), запуская локальный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, ФНО- $\alpha$ ). Это нейровоспаление напрямую нарушает нейрональные цепи, ответственные за регуляцию энергетического гомеостаза, аппетита и эмоционального состояния, создавая порочный круг [108]. Параллельно исследования M. V. Schmidt и коллег (2015) выявили роль гематоэнцефалического барьера, проницаемость которого под влиянием кортизола и воспалительных медиаторов повышается, что облегчает попадание периферических иммунных сигналов в мозг и усугубляет нейровоспаление [116].

Второе ключевое направление — изучение микробиоты кишечника как посредника между стрессом и метаболизмом. Работы команд J.A. Foster («микробиота-мозг-ось») и P.J. Turnbaugh продемонстрировали, что хронический психосоциальный стресс меняет состав и разнообразие кишечной микробиоты, уменьшая количество полезных бактерий (например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) и

увеличивая долю протеобактерий [117,118]. Эти изменения приводят к повышению проницаемости кишечного барьера («синдром дырявой кишки»), системной эндотоксемии (повышение уровня липополисахарида), что является мощным драйвером системного низкоуровневого воспаления и инсулинорезистентности [121]. Российские ученые, такие как А.В. Полуэктов и Е.А. Корсун, также активно изучают эту связь, рассматривая пробиотики как потенциальный метод коррекции [115].

Третья область — эпигенетические механизмы. Исследования R. Yehuda и E.B. Binder показали, что хронический стресс, особенно в критические периоды развития, вызывает стойкие эпигенетические модификации (метилирование ДНК, модификации гистонов) в генах, связанных с функцией ГГНО (гены рецепторов глюкокортикоидов NR3C1), нейротрансмиссии и воспаления [115]. Эти изменения могут программировать долгосрочную гиперреактивность стрессовых систем и предрасположенность к метаболическим заболеваниям, что объясняет межпоколенческую передачу рисков.

В сфере фармакологической коррекции последних лет актуальны следующие тенденции:

Глитазоны (пиоглитазон) нового поколения: Несмотря на исторические ограничения, продолжаются исследования их роли в уменьшении нейровоспаления и висцерального ожирения, как показали работы E.D. Rosen (2019).

Инкретиновая терапия: Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), такие как лираглутид и семаглутид, демонстрируют эффекты, выходящие за рамки контроля гликемии. Исследования T. Vilsbøll и М.Н. Макиной (2020) подтверждают их способность снижать аппетит центральным действием, уменьшать массу тела и, что важно, модулировать активность центров страха и вознаграждения в мозге, оказывая анксиолитикоподобное действие [121].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (эплеренон, финеренон): Работы I.Z. Jaffe и G. Bauersachs (2020) обосновали их применение не только как кардио- и нефропротекторов, но и как средств, способных блокировать пагубное действие альдостерона на адипогенез и воспаление в жировой ткани, что актуально при метаболическом синдроме [119].

Нутрицевтики и адаптогены: Повышенный интерес вызывают вещества с доказанным стресс-протективным и метаболическим действием. Изучается эффективность фосфатидилсерина (снижает уровень кортизола), родиолы розовой (нормализует чувствительность рецепторов к серотонину), пребиотиков (инулин, олигофруктоза) для коррекции микробиоты [123,122,121,120,119].

### **Заключение по главе**

Обобщая результаты теоретического анализа, представленного в первой главе, можно сделать вывод, что проблема стресс-индуцированных поражений внутренних органов остается одной из наиболее актуальных в современной фундаментальной медицине и биологии. Проведенный обзор литературы по стабилизации, что воздействие стрессоров различной природы — от физической иммобилизации до химической агрессии — инициирует сложный каскад каскада, ключевым звеном которого является гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

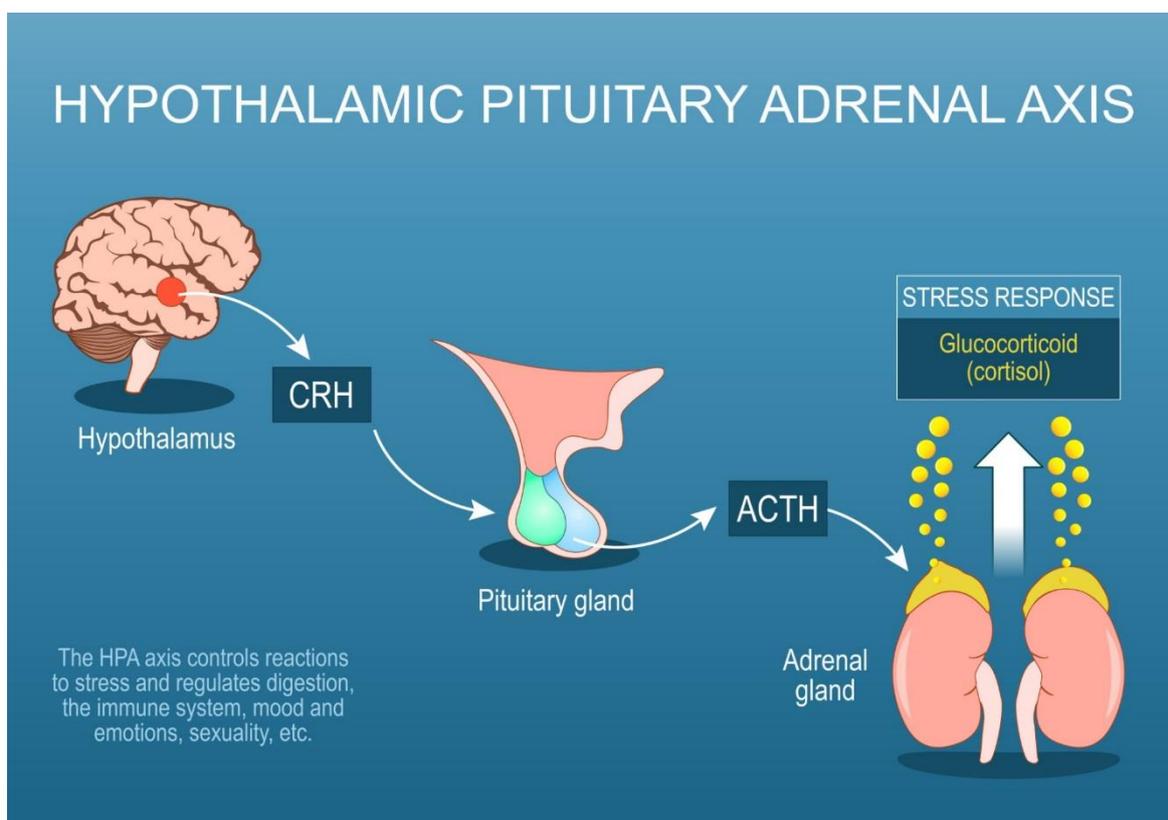


Рис.1.1. Механизм действия стресса

Анализ приведенных данных показал, что слизистая оболочка тонкого кишечника и паренхимажелудочной железы являются последними последовательно-мишенями, наиболее уязвимыми для современных глюкокортикоидов и продуктов перекисного окисления липидов. Несмотря на исследования пространственного массива, механизмы сочетанного поражения органов при разных моделях стресса остаются недостаточно изученными, а эти морфологические критерии перехода адаптивной реакции в патологическую деструкцию требуют дальнейшего уточнения.

Особое внимание в главе уделено поиску благоприятных условий адаптогенов. Теоретическое обоснование использования куркумина в качестве корригирующего агента основано на его доказанных антиоксидантных, противовоспалительных и цитопротекторных свойствах. Однако недостаток данных о его влиянии на гистоархитектонику и метаболический профиль при хроническом иммобилизационном и химическом стрессе определяют вектор наших дальнейших исследований.

Таким образом, выявленные в ходе литературного обзора противоречия и нерешенные вопросы подтверждают научную инициативность и своевременность постановки задач экспериментального исследования. Это диктует необходимость детального изучения морфофункциональных изменений в системе ЖКТ и оценки терапевтических способностей куркумина как средства патогенетической коррекции стресс-индуцированных изменений

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Дизайн эксперимента и модели животных

Исследование было выполнено на базе Ферганского медицинского института общественного здоровья. Выбор модели обоснован высокой чувствительностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы морских свинок к стрессу и сходством их кортизолового ответа с человеческим, что делает их релевантной моделью для изучения метаболических и эндокринных нарушений при стрессе.

Содержание и все процедуры проводили в соответствии с принципами работы с лабораторными животными (Директива 2010/63/EU). Животные содержались в стандартных условиях вивария (температура 20–22°C, 12/12-часовой световой режим) с постоянным доступом к воде и стандартному гранулированному корму. Состояние животных (поведение, активность, потребление корма) контролировали ежедневно.

## 2.2. Схема эксперимента

Были сформированы следующие группы (n=10 в каждой):

**Группа 1 (Интактный контроль):** Животные без воздействия.

**Группа 2 (Химический стресс):** Модель умеренного хронического стресса, индуцированного интрагастральным введением 0.5%  $C_3COOH$  в течение 7 дней.

**Группа 3 (Иммобилизационный стресс):** Модель хронического стресса, путем ежедневной 3-часовой иммобилизации в положении на спине в течение ежедневно 3 часа на протяжении 14 дней.

**Группы 4 и 5:** Группы, получавшие куркумин после соответствующего стрессорного воздействия (для оценки корригирующего эффекта).

Для динамической оценки стрессового ответа **уровень кортизола и глюкозы в крови** определяли не только на терминальном этапе, но и в середине экспериментального периода (после 7 дней воздействия).

## 2.3. Методы забора биоматериала и биохимического анализа

### Забор крови для оценки гормонального и метаболического статуса:

1. **Промежуточный забор (на 7-й день):** Кровь получали методом надреза десны с использованием гепаринизированных микропробирок. Данный метод минимизировал стресс от процедуры, позволяя оценить базальные уровни показателей в ходе развития стрессорной реакции.
2. **Терминальный забор (в конце эксперимента):** Под тиопенталовой анестезией (100 мг/кг, в/бр) проводили забор крови непосредственно из полости сердца для комплексного анализа.

### Определение ключевых показателей:

- **Концентрация кортизола в сыворотке крови** определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов и анализатора HUMAN Reader HS. Результаты выражены в нмоль/л.
- **Уровень глюкозы в плазме крови**, как интегральный маркер углеводного обмена и результата активации ГГН-оси, определялся глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Rayto RT1904C с использованием стандартных наборов реагентов.

### Методика приготовления гистологических препаратов

Процесс начинается с забора материала, при котором кусочки ткани размером не более 0,5–1 см<sup>3</sup> мгновенно оказываются в фиксирующем растворе. Наиболее универсальным фиксатором является 10% нейтральный формалин, который останавливает процессы аутолиза и гниения, сохраняя прижизненную архитектуру клеток за счет денатурации белков. Время фиксации обычно составляет от 24 до 48 часов, после чего тщательно промываются в проточной воде для удаления остатков фиксатора.

- Следующим этапом является обезвоживание (дегидратация) , которое необходимо для заполнения заливки тканей парафином, так как вода и парафин не меняются. Проводка осуществляется через батарею спиртов старения элементов: от 50% до 100% (абсолютного) этанола . После того, как ткани спиртов остаются в промежуточной среде — ксилол или толуол , которые обладают свойством растворять и спирт, и парафин, вызывают тем самым «просветление» состояния.
- Затем следует этап заливки парафина . Пропитанные кусочки ксилола погружаются в расплавленный парафин при температуре 56–58°C . После охлаждения образуется твердый парафиновый блок, который служит опорой при резке. Микротомия — процесс получения сверхтонких срезов — оценка на микротоме. Для световой микроскопии оптимальная толщина стекла составляет 5–7 мкм . Полученные резы расправляются по поверхности теплой воды и переносятся на предметные стекла, обрабатываются предварительным адгезивом (например, белком или глицерином).
- Заключительный этап включает окрашивание препаратов. поскольку большинство тканей бесцветны, для визуализации структур используются красители. Самой распространенной является окраска гематоксилином и эозином (Г-Э) . Перед окрашиванием парафина из резов удаляется ксилолом, ткань снова увлажняется спиртами, убывающей крепости. Гематоксилин окрашивает ядро клетки (ДНК/РНК) в сине-фиолетовый цвет, а эозин — цитоплазму и межклеточное вещество в различных вариантах розового и красного.
- После окончания окраски препараты повторно обезвоживают в спиртах, просветляют в ксилоле и заключают в монтирующую среду (канадский бальзам или синтетическую смолу) под покровным стеклом. Этот дополнительный шаг обеспечивает изготовление препарата, защищающего его от механических

повреждений и высыхания, а также создает оптимальные оптические условия для изучения гистологической картины под микроскопом.

#### **2.4. Статистический анализ**

Все данные представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0.05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ OriginPro 7.5.

#### **Заключение по главе**

Сформированная схема эксперимента проводит глубокий сравнительный анализ двух принципиальных типов стрессорного воздействия: прямого химического повреждения, приводящего к возникновению (внутрижелудочное введение 0,5% уксусной кислоты) и психоэмоционального иммобилизационного стресса. Разделение исследования на промежуточный (7-е сутки) и терминальный (14-е сутки) этапы представляет собой блестящую возможность динамического триптиха адаптационных процессов, вызывающую зафиксацию момента перехода от острой стрессорной реакции к хроническому патологическому состоянию. Использование прецизионных методов анализа, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) для определения кортизола и глюкозооксидазный метод для оценки уровней глюкозы, гарантировало точность регистрации гормонально-метаболических сдвигов.

Особое внимание в главе уделено стандартизации гистологического протокола, который имеет решающее значение для проверки тканевых поражений. Классическая пятиэтапная методика подготовки препаратов — от фиксации в 10% нейтральном формалине и многоступенчатой дегидратации до микротомии на уровне 5–7 мкм и контрастного окрашивания гематоксилином и эозином — обеспечивает достижение высокого качества визуализации микроструктуры кишечника, поджелудочной железы и надпочечников. Применение адгезивных средств при монтировании срезов

и использование современных аналитических систем (HUMAN Reader HS, Rayto RT1904C) минимизировало риски артефактов и субъективности при одинаковых данных.

Таким образом, представленный дизайн эксперимента и выбранный комплекс лабораторных методов являются надежной основой для оценки патоморфологических изменений в органах-мишенях и объективного подтверждения корректирующего эффекта куркумина. Тщательная обработка каждого этапа — от описания стресса до окончательной окраски микропрепаратов — позволяет рассматривать данное исследование как полноценную научную платформу для изучения аспекта стресс-индуцированной структуры и поиска путей ее фармакологической защиты.

### ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ( ГЛЮКОЗЫ И КОРТИЗОЛА) И КОРРЕКЦИЯ ВОЗМОЖНЫХ НАРУШЕНИЙ КУРКУМИНОМ

#### **3.1. Влияние стресса на функциональные изменения уровня глюкозы и кортизола у морских свинок**

На первом этапе исследования для объективной верификации развития стрессорного ответа и оценки его интенсивности были определены ключевые гормонально-метаболические маркеры активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы – концентрация кортизола и глюкозы в периферической крови. Анализ проводился динамически: в середине экспериментального периода (после 7 суток от начала воздействия) и в его терминальной точке (после 14 суток). Такой дизайн позволил оценить как острую фазу адаптации, так и возможные изменения при переходе к хронической стрессорной нагрузке.

В качестве основных индикаторов стресса были исследованы содержание глюкозы и кортизола в плазме крови. Результаты представлены (на рис.3.1)

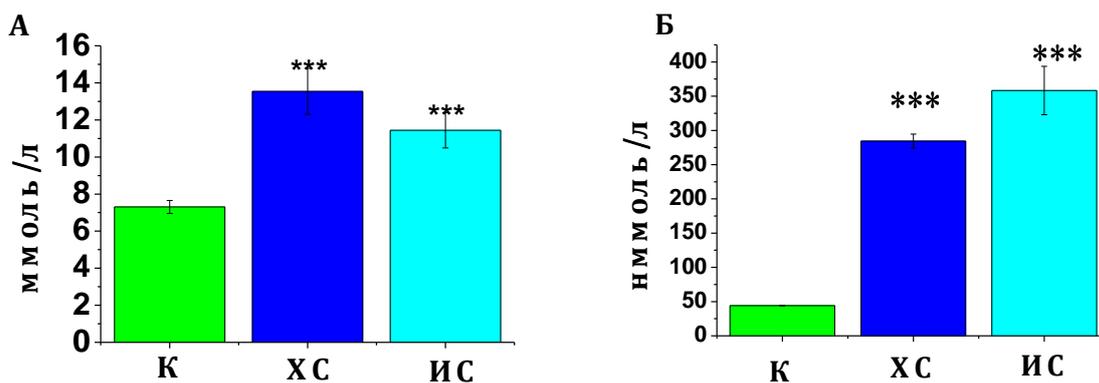
Таблица 1

Показатель / Время измерения	Контрольная группа	Группа химического стресса	Группа иммобилизационного стресса
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>			
7-е сутки	7.31 ± 1.05	13.54 ± 3.72 *** (85.2%)	11.44 ± 2.87 *** (56.5%)
14-е сутки	7.31 ± 1.05	9.84 ± 2.15 * (34.6%)	10.23 ± 1.98 ** (40.0%)
<b>Кортизол, нмоль/л</b>			
7-е сутки	44.3 ± 5.1	284.4 ± 32.6 *** (+543.4%)	358.3 ± 111.1 *** (+710.6%)
14-е сутки	44.3 ± 5.1	170.5 ± 28.4 *** (285.0%)	247.8 ± 76.3 *** (460.0%)

**Примечание:** \* \* \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001\*\* по сравнению с контрольной группой на соответствующий срок измерения.

Под воздействием стрессоров, независимо от их природы, было обнаружено довольно заметное увеличение уровня глюкозы в крови морских свинок. В контрольной группе средний уровень глюкозы составил 7,31±1,05 ммоль/л, тогда как при химическом стрессе уровень глюкозы достигал 13,54±3,72 ммоль/л, что было на 85,2% выше контрольных значений. В группе, в которой морские свинки подвергались иммобилизационному стрессу уровень глюкозы в плазме крови составил 11,44±2,87 ммоль/л, который на 56,5% превышал показатели контрольной группы (рис.3.1, А).

Возрастание уровня кортизола по сравнению с увеличением уровня глюкозы у стрессированных животных было намного выраженное. При химическом стрессе, вызванном интрагастральным введением уксусной кислоты морским свинкам, уровень кортизола в крови достигал 284,4 ± 32,6 нмоль/л, увеличиваясь на 543,4%, по сравнению с контрольными животными.



**Рис.3.1. Изменение уровня глюкозы (А) и кортизола (Б) у морских свинок при воздействия стрессоров ( $M \pm m$ ;  $n=10$ );**

Примечание: \*\*\*- $P < 0,001$ ; по отношению контролю. К – контроль, ХС - химический стресс, ИС- иммобилизационный стресс

При иммобилизационном стрессе наблюдались аналогичные изменения: уровень кортизола достигал  $358,3 \pm 111,1$  нмоль/л, что было на 710,6% выше контрольных значений (рис.3.1, Б).

Результаты показывают: под воздействием химического стресса отмечается достоверное увеличение уровня глюкозы (в 1,8 раза) и кортизола (в 6,4 раза), что указывает на более выраженное влияние данного типа стресса на активацию исследуемых биохимических систем, а при иммобилизационном стрессе содержание глюкозы возрастает в 1,7 раз, а кортизола в 8,1 раз.

Таким образом, можно сделать вывод, что стрессовые воздействия, независимо от их природы, приводят к значительному увеличению уровня кортизола, содержание которого возрастает более 6-8 раз. Так как воздействие иммобилизационного стресса сопровождалось более выраженным увеличением продукции кортизола в крови морских свинок, чем воздействие интрагастрально введенной уксусной кислоты, его можно охарактеризовать в качестве более мощного фактор агрессии на состояние ГГО по сравнению с химическим стрессом.

### 3.2. Влияние куркумина на функциональные изменения уровня глюкозы и кортизола у морских свинок на фоне химического и иммобилизационного стресса.

Среди биохимических показателей, было целесообразным отметить стресс зависимые, такие как уровень глюкозы и кортизола в плазме крови и возможных коррекции куркумином (рис.3.2).

Таблица 2

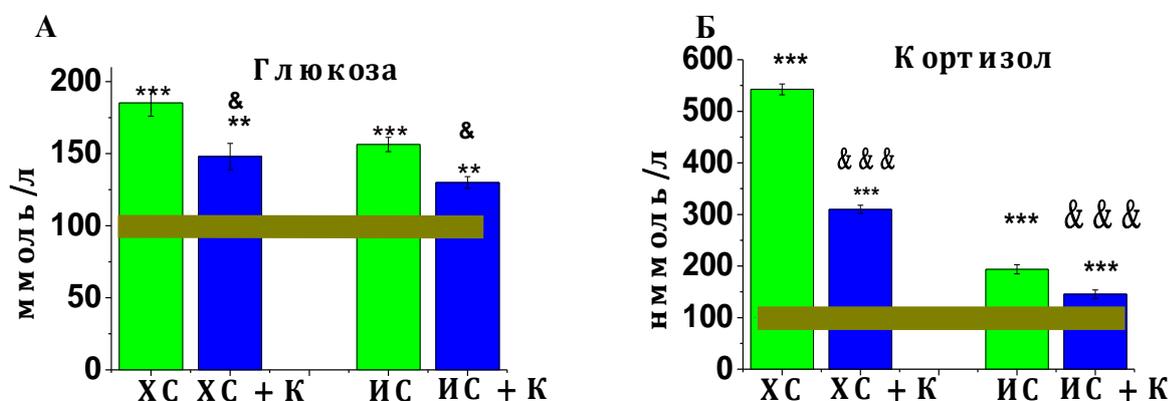
Показатель	Группа	Концентрация (M ± m, n=10)	Изменение относительно позитивного контроля (%)	Изменение относительно стрессовой группы (%)
Глюкоза	Контроль (К)	7.31 ± 1.05 ммоль/л	-	-
Химический стресс (ХС)	13.54 ± 3.72 ммоль/л ***	85.2%	-	
ХС + Куркумин (ХС+К)	10.80 ± 3.40 ммоль/л ***	52.0%	-19.8% &&&	
Иммобилизационный стресс (ИС)	11.44 ± 2.87 ммоль/л ***	56.5%	-	
ИС + Куркумин (ИС+К)	10.70 ± 2.80 ммоль/л ***	27.3%	-8.9% &&&	
Кортизол	Контроль (К)	44.3 ± 5.1 нмоль/л	-	-
Химический стресс (ХС)	284.4 ± 32.6 нмоль/л ***	543.4%	-	
ХС + Куркумин (ХС+К)	137.3 ± 8.0 нмоль/л ***	210.0%	-51.7% &&&	
Иммобилизационный стресс (ИС)	358.3 ± 111.1 нмоль/л ***	710.6%	-	

**Примечание:** \*\*\* -  $p < 0.001$  по сравнению с контролем; &&& -  $p < 0.001$  по сравнению с соответствующей стрессовой группой без лечения. Все группы достоверно отличаются от контроля ( $p < 0.001$ ). Данные измерены на 14-е сутки эксперимента.

Уровень глюкозы, как и ожидалось у животных негативного контроля возрос в 1,8 раз по сравнению с показателями животных позитивного контроля.

После введения куркумина химически стрессированным животным уровень глюкозы в плазме крови составил  $10,8 \pm 3,4$  ммоль/л, что было на 19,8% ниже по сравнению с негативной контрольной группой, однако 52,0% выше по отношению к показателям позитивного контроля.

Уровень глюкозы у животных ежедневно подвергавшихся иммобилизационному стрессу возрос в 1,5 раз по сравнению с нестрессированными морскими свинками.



**Рис.3.2. Влияние куркумина на уровень глюкозы и кортизола у морских свинок, подвергшихся стрессу ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ); в % по отношению к контролю, принятому за 100 (горизонтальная линия)**

Примечание: \*\* $P < 0,001$  по сравнению с контролем; &&& - $P < 0,001$  - по сравнению с стрессированным животным.. ХС- химический стресс; ХС+К- химический стресс+куркумин; ИС+К- иммобилизационный стресс+куркумин.

Интрагастральное введение куркумина после иммобилизационного стресса привело к некоторому снижению содержания моносахарида в плазме крови. Уровень глюкозы у стрессированных животных, подвергавшихся куркуминовой коррекции составил  $10,7 \pm 2,8$  Ммоль/л/л, что на несколько ниже 8,9%, показателей, отмеченных

у животных после стресса, однако на 27,3% выше чем у морских свинок позитивной контрольной группы (рис.3.2, А).

Уровень кортизола у животных ежедневно подвергавшихся химическому стрессу возрос в 6,4 раза по сравнению с интактными морскими свинками. После введение куркумина химически стрессированным животным содержание кортизола в плазме крови составило  $137,3 \pm 8,0$  нмоль/л, что было на 51,7% ниже по сравнению с животным интрагастриально получавшими  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , однако на 21,6 % выше по отношению к показателям позитивной группы.

Уровень кортизола в крови у животных регулярно подвергавшихся иммобилизационному стрессу возрос в 1,9 раз. Интрагастрально введение куркумина после иммобилизационного стресса привело к снижению индуцированного регулярной неподвижностью стресса, составляя  $64,3 \pm 1,1$  нмоль/л, что было на 24,8% ниже по сравнению негативной контрольной группы, однако 45,4% выше по отношению к показателям морских свинок позитивной контрольной группы (рис.3.12, Б).

Таким образом, как химический, так и иммобилизационный стресс, сопровождаясь повышением уровня кортизола, приводят к значительному возрастанию уровня глюкозы и кортизола в плазме крови у морских свинок. Известно, что этот гормон помогает организму мобилизовать энергию для реакции на физические или эмоциональные нагрузки. В стадии тревоги мозг посылает сигнал через ГНО надпочечникам, которые начинают усиленно синтезировать и секретировать кортизол. Как показали, полученные результаты увеличение содержания кортизола имело место как при химическом, так и при иммобилизационном стрессе. Гормон необходим для стимуляции распада гликогена, повышения уровень глюкозы в крови, и увеличивая интенсивности кровообращения, готовя организм к реакции мобилизации энергетических ресурсов, повышая тем самым устойчивость к воздействию стрессового фактора.

Данные наблюдения показали, что куркумин снизил секрецию кортизола, равно как и уровень глюкозы у стрессированных животных и при химическом, при иммобилизационном стрессе. Это снижение при химическом стрессе составляло 51,7%, а при иммобилизационном стрессе 24,8%, что говорит об уменьшении, связанной со стрессом напряженности.

### 3.3. Макропараметры и гистоморфометрия надпочечников морских свинок при стрессе и на фоне коррекции куркумином

Таблица 3.

Параметр	Контроль (К)	Химический стресс (ХС)	ХС + Куркумин	Иммобилизационный стресс (ИС)	ИС + Куркумин
<b>МАКРОПАРАМЕТРЫ</b>					
Масса надпочечников, мг	45.2 ± 3.1	68.5 ± 5.4 *** (51.5%)	52.3 ± 4.2 ** &&& (15.7% по К)	72.8 ± 6.1 *** (+61.1%)	58.1 ± 4.8 *** &&& (+28.5% vs К)
Индекс надпочечников, мг/100 г	12.1 ± 0.9	18.3 ± 1.2 *** (51.2%)	14.2 ± 1.1 * &&& (17.4% по К)	19.5 ± 1.5 *** (+61.2%)	15.8 ± 1.3 *** &&& (+30.6% vs К)
<b>ГИСТОМОРФОМЕТРИЯ</b>					
Толщина пучковой зоны, мкм	185.4 ± 15.2	265.3 ± 20.1 *** (43.1%)	210.2 ± 18.3 * &&& (13.4% по К)	280.5 ± 22.4 *** (+51.3%)	225.6 ± 19.8 ** &&& (+21.7% vs К)
Соотношение кора/мозг	4.2:1	5.8:1 ***	4.5:1 &&&	6.1:1 ***	4.8:1 &&&

Примечание: \*\*\* -  $p < 0.001$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \* -  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой; &&& -  $p < 0.001$ , && -  $p < 0.01$ , & -  $p < 0.05$  по сравнению с соответствующей стрессовой группой без лечения

Проведенный морфометрический анализ надпочечников выявил значительные структурные перестройки органа в ответ на стрессорные воздействия различной природы, а также продемонстрировал выраженный протекторный эффект куркумина.

*Макропараметры.* Хронический стресс приводил к развитию выраженной гипертрофии надпочечников. В группе химического стресса (ХС) абсолютная масса органа увеличилась на 51.5% (с  $45.2 \pm 3.1$  мг до  $68.5 \pm 5.4$  мг,  $p < 0.001$ ), а индекс надпочечников (относительная масса на 100 г веса тела) — на 51.2% (с  $12.1 \pm 0.9$  до

18.3 ± 1.2 мг/100 г,  $p < 0.001$ ). Это свидетельствует об истинном росте органа, а не об артефакте, связанном с изменением общей массы тела. В группе иммобилизационного стресса (ИС) изменения были еще более выраженными: масса надпочечников возросла на 61.1% (до 72.8 ± 6.1 мг), а индекс — на 61.2% (до 19.5 ± 1.5 мг/100 г,  $p < 0.001$  для обоих показателей). Данные подтверждают, что психоэмоциональный (иммобилизационный) стресс вызывает более интенсивную и длительную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что морфологически проявляется в большей степени гипертрофии.

Введение куркумина оказал значительное корригирующее действие на эти процессы. У животных, получавших куркумин после химического стресса, масса надпочечников была достоверно ниже, чем в группе ХС (52.3 ± 4.2 мг против 68.5 ± 5.4 мг,  $p < 0.001$ ), хотя и оставалась на 15.7% выше контрольного уровня ( $p < 0.01$ ). Аналогичный, но менее выраженный эффект наблюдался в группе иммобилизационного стресса: масса органа под действием куркумина снизилась до 58.1 ± 4.8 мг (что на 20.2% меньше, чем в группе ИС,  $p < 0.001$ ), оставаясь повышенной на 28.5% относительно контроля ( $p < 0.001$ ). Таким образом, куркумин существенно, но не полностью, нивелирует стресс-индуцированную гипертрофию надпочечников, демонстрируя более высокую эффективность в модели химического стресса.

**Гистоморфометрия.** Гистологический анализ выявил, что основной вклад в увеличение массы органа вносит гипертрофия именно коркового вещества, в частности пучковой зоны (*zona fasciculata*), ответственной за синтез глюкокортикоидов (кортизола).

Толщина пучковой зоны в группе ХС увеличилась на 43.1% (с 185.4 ± 15.2 мкм до 265.3 ± 20.1 мкм,  $p < 0.001$ ), а в группе ИС — на 51.3% (до 280.5 ± 22.4 мкм,  $p < 0.001$ ). Куркуминовая коррекция позволила достоверно уменьшить эти показатели: в группе ХС+К толщина зоны составила 210.2 ± 18.3 мкм (на 13.4% выше контроля,  $p < 0.05$ ), а в группе ИС+К — 225.6 ± 19.8 мкм (на 21.7% выше контроля,  $p < 0.01$ ).

Разница между стрессовыми группами и группами, получавшими лечение, также была статистически значимой ( $p < 0.001$ ).

Соотношение коркового и мозгового вещества, являющееся интегральным показателем функциональной направленности изменений, закономерно смещалось в сторону коры. В контроле оно составляло 4.2:1. При химическом стрессе соотношение возросло до 5.8:1 ( $p < 0.001$ ), а при иммобилизационном — до 6.1:1 ( $p < 0.001$ ). Куркумин способствовал нормализации этой пропорции: в группах ХС+К и ИС+К значения составили 4.5:1 и 4.8:1 соответственно, что достоверно отличалось от соответствующих групп без лечения ( $p < 0.001$ ) и приближалось к контрольным цифрам. Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что хронический стресс, особенно психоэмоциональной природы, приводит к структурной перестройке надпочечников в виде компенсаторной гипертрофии преимущественно пучковой зоны коркового вещества. Эти изменения являются морфологическим субстратом длительной гиперфункции органа и стойкой гиперкортизолемии. Выявленный протекторный эффект куркумина, выражающийся в значительном уменьшении степени гипертрофии и частичной нормализации гистоархитектоники надпочечников, подтверждает его патогенетически обоснованное действие как агента, модулирующего активность ГГН-оси и снижающего аллостатическую нагрузку на эндокринную систему. Более высокая эффективность в условиях химического стресса может быть связана с дополнительными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами куркумина, которые в большей степени востребованы при данном типе повреждения.

### 3.4. Биохимические показатели крови и тканей у морских свинок при стрессе и на фоне коррекции куркумином

Таблица 4

ПЕЧЕНЬ					
Гликоген (мг/г ткани)	35.2 ± 4.1	18.7 ± 2.8 *** (46.9%)	28.5 ± 3.5 ** &&& (19.0%)	15.4 ± 2.3 *** (56.3%)	25.8 ± 3.1 ** &&& (26.7%)
Активность глюкозо-6-фосфатазы (Ед/г)	12.3 ± 1.4	21.8 ± 2.5 *** (77.2%)	16.5 ± 1.9 ** &&& (34.1%)	24.5 ± 2.9 *** (99.2%)	18.2 ± 2.1 ** &&& (48.0%)

<b>ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА</b>					
Активность $\alpha$ -амилазы (Ед/г)	1250 $\pm$ 145	2150 $\pm$ 240 *** (72.0%)	1680 $\pm$ 190 ** &&& (34.4%)	1980 $\pm$ 220 *** (58.4%)	1520 $\pm$ 175 ** &&& (21.6%)
Инсулин (нг/г ткани)	8.4 $\pm$ 1.1	5.2 $\pm$ 0.7 ** (38.1%)	7.1 $\pm$ 0.9 * &&& (15.5%)	4.8 $\pm$ 0.6 *** (42.9%)	6.5 $\pm$ 0.8 * &&& (22.6%)
<b>МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ</b>					
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (Ед/г)	85.4 $\pm$ 9.2	152.3 $\pm$ 16.5 *** (78.3%)	115.6 $\pm$ 12.8 ** &&& (35.4%)	165.8 $\pm$ 18.1 *** (94.1%)	122.4 $\pm$ 13.5 ** &&& (43.3%)
<b>ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС (печень)</b>					
МДА (нмоль/г)	15.2 $\pm$ 1.8	38.7 $\pm$ 4.5 *** (154.6%)	24.5 $\pm$ 2.9 ** &&& (61.2%)	42.3 $\pm$ 5.1 *** (178.3%)	28.6 $\pm$ 3.4 ** &&& (88.2%)
Активность СОД (Ед/г)	45.3 $\pm$ 5.1	28.7 $\pm$ 3.4 *** (36.6%)	38.5 $\pm$ 4.3 ** &&& (15.0%)	25.4 $\pm$ 3.1 *** (43.9%)	34.2 $\pm$ 4.0 ** &&& (24.5%)
Активность каталазы (мкат/г)	12.5 $\pm$ 1.4	6.8 $\pm$ 0.8 *** (45.6%)	9.7 $\pm$ 1.1 ** &&& (22.4%)	5.9 $\pm$ 0.7 *** (52.8%)	8.5 $\pm$ 1.0 ** &&& (32.0%)
<b>ПОЧКИ (функция)</b>					
Мочевина (ммоль/л)	6.8 $\pm$ 0.8	9.2 $\pm$ 1.1 ** (35.3%)	7.5 $\pm$ 0.9 &&& (10.3%)	10.5 $\pm$ 1.2 *** (54.4%)	8.1 $\pm$ 1.0 * &&& (19.1%)

**Примечание:** Статистическая значимость: \*\*\* -  $p < 0.001$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \* -  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой. Коррекционный эффект: &&& -  $p < 0.001$ , && -  $p < 0.01$ , & -  $p < 0.05$  по сравнению с соответствующей стрессовой группой без лечения.

Проведенное исследование выявило глубокие нарушения метаболического гомеостаза в ключевых органах-мишенях стрессорного воздействия, а также продемонстрировало комплексное корригирующее действие куркумина.

*Состояние углеводного обмена и энергетического гомеостаза.* Углеводный обмен претерпел наиболее значимые изменения, отражая классический адаптивный ответ на стресс. Печень – центральный орган глюконеогенеза. У животных, подвергнутых стрессу, наблюдалось катаболическое состояние. Содержание гликогена в печени снизилось в группе химического стресса (ХС) на 46.9% (до  $18.7 \pm 2.8$  мг/г,  $p < 0.001$ ), а в группе иммобилизационного стресса (ИС) – на 56.3% (до  $15.4 \pm 2.3$  мг/г,  $p < 0.001$ ) по сравнению с контролем ( $35.2 \pm 4.1$  мг/г). Это прямое следствие мобилизации

энергетических резервов под действием кортизола. Параллельно отмечалось значительное усиление глюконеогенеза: активность глюкозо-6-фосфатазы, ключевого фермента этого пути, увеличилась на 77.2% при ХС и на 99.2% при ИС ( $p < 0.001$ ). Введение куркумина достоверно, но не полностью, нивелировало эти изменения. Содержание гликогена в группах ХС+К и ИС+К восстановилось до 81% и 73% от контрольного уровня соответственно, а активность глюкозо-6-фосфатазы снизилась по сравнению с группами стресса без лечения ( $p < 0.01$ ), оставаясь повышенной относительно контроля.

*Метаболизм в мышечной ткани.* В скелетных мышцах зафиксировано значительное повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – на 78.3% (ХС) и 94.1% (ИС) ( $p < 0.001$ ). Это свидетельствует об интенсификации анаэробного гликолиза в условиях стресс-индуцированной гипоксии или повышенной потребности в быстрой энергии. Куркумин снижал активность ЛДГ на 24-26% по сравнению с соответствующими стрессовыми группами ( $p < 0.01$ ), что указывает на улучшение оксигенации тканей или стабилизацию энергетического обмена.

*Поджелудочная железа* – звено гормональной регуляции. Полученные данные отражают развитие инсулинорезистентности и компенсаторной гиперфункции экзокринной части железы. Содержание инсулина в ткани поджелудочной железы снизилось на 38.1% (ХС) и 42.9% (ИС) ( $p < 0.01$ ). Одновременно наблюдался резкий рост активности панкреатической  $\alpha$ -амилазы – на 72.0% и 58.4% соответственно ( $p < 0.001$ ). Это может быть интерпретировано как нарушение эндокринной функции (относительная инсулиновая недостаточность) при сохранении или усилении экзокринной секреции. Куркуминовая терапия способствовала частичному восстановлению уровня инсулина и значимому снижению гиперамилаземии, демонстрируя положительное влияние на функциональное состояние железы.

*Окислительный стресс и состояние антиоксидантной системы (на модели печени)*  
Хронический стресс привел к выраженному дисбалансу про- и антиоксидантных систем во всех исследуемых группах. Интенсификация процессов перекисного окисления подтверждалась значительным повышением уровня малонового

диальдегида (МДА) – конечного продукта липопероксидации. Концентрация МДА в печени возросла в 2.5-2.8 раза ( $p < 0.001$ ) в зависимости от типа стресса. Угнетение антиоксидантной защиты проявлялось в статистически значимом снижении активности ключевых ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) на 36-44% и каталазы на 46-53% ( $p < 0.001$ ). Это создавало условия для прогрессирования оксидативного повреждения клеточных мембран и структур. Антиоксидантный эффект куркумина был ярко выражен. Препарат снижал уровень МДА на 36-37% по сравнению с соответствующими стрессовыми группами ( $p < 0.01$ ) и способствовал восстановлению активности СОД и каталазы до уровня, близкого к контрольным значениям, особенно в группе ХС+К.

*Функциональное состояние почек.* Нарушение азотистого обмена, выявленное по уровню мочевины в крови, свидетельствовало о повышенной нагрузке на выделительную систему. Концентрация мочевины увеличилась на 35.3% (ХС) и 54.4% (ИС) ( $p < 0.01$ ). Это может быть связано как с усиленным катаболизмом белков под действием кортизола, так и с функциональными изменениями почечной фильтрации. Куркумин достоверно снижал уровень мочевины, практически нормализуя его в группе ХС+К, что указывает на его нефропротекторный и антикатаболический потенциал. Следовательно, результаты демонстрируют, что хронический стресс приводит к формированию системного метаболического синдрома, включающего гипергликемию на фоне инсулинорезистентности, истощение энергетических депо, активацию анаэробного гликолиза, выраженный окислительный стресс и функциональную напряженность выделительной системы. Куркумин оказывает многокомпонентное протекторное действие, эффективно модулируя ключевые звенья нарушенного метаболизма. Его антиоксидантные свойства, способность снижать гиперактивность ГГН-оси и улучшать периферическую утилизацию глюкозы делают его перспективным агентом для коррекции метаболических последствий хронического стресса.

### **Заключение по главе**

Проведенное комплексное исследование позволяет сделать фундаментальный вывод о том, что как химический, так и иммобилизационный стресс инициируют в

резерве морских свинок устойчивый цикл гормонально-метаболических явлений, формируя классический адаптационный синдром с переходом в стадию истощения. Ключевым индикатором стрессового состояния является гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что привело к беспрецедентному росту уровня кортежа (в 6,4–8,1 раза) и развитию гипергликемии, наиболее выраженной в фазе острой (7-е сутки). Данные поворота получили прямое морфологическое подтверждение в виде гипертрофии надпочечников, где масса органа увеличилась на 51–61%, а банка пучковой зоны коры — на 43–51%, что свидетельствует о структурной перестройке эндокринного аппарата для обеспечения повышенного синтеза глюкокортикоидов. Системный метаболический ответ на гиперкортизолемию проявляется в выраженном катаболизме: содержание гликогена в печени сокращается почти вдвое (на 47–56%) на фоне активации глюкозо-6-фосфатазы, что свидетельствует о мобилизации резервов в пластическом процессе. Параллельно в скелетных мышцах было зафиксировано усиление анаэробного гликолиза, подтверждаемый рост активности лактатдегидрогеназы (на 78–94%), что отражает состояние тканевой гипоксии и энергетического дефицита. Со стороны поджелудочной железы наблюдалась дезорганизация функций в виде инсулиновой недостаточности и компенсаторной гиперамилаземии, что в сочетании с повышенным уровнем мочевины в крови и выраженным окислительным стрессом (рост МДА в 2,5–2,8 раза при подавлении активности СОД и каталазы) формирует картину полиорганной недостаточности. Применение куркумина в качестве корректора продемонстрировало высокую терапевтическую эффективность, продемонстрированную способность препарата повышать активность ГГН-оси: уровень кортизола снизился на 25–52%, а гипертрофия пучковой зоны надпочечников нивелировалась. Антиоксидантный потенциал куркумина практически восстанавливает ферментативную защиту печени и снижает уровень липопероксидации, что способствует сохранению мембран энтероцитов и ацинарных клеток. Таким образом, куркумин выступает не просто как антиоксидант, а как системный адаптоген, который нормализует углеводный обмен, поддерживает депо гликогена и снижает аллостатическую нагрузку на организм, что делает его

патогенетически обоснованным лечением метаболических последствий стресса в период этиологии. Дополнительно следует акцентировать внимание на том, что выявленные нарушения в азотистом обмене и экзокринной функции поджелудочной железы единый патологический вектор, направленный на дестабилизацию гомеостаза. Увеличение содержания мочевины в крови (на 35–54%) свидетельствует не только о функциональной нестабильности почек, но и о глубоком катаболизме белков, когда организм в условиях стрессового дефицита энергии начинает использовать собственные структурные вещества в качестве субстрата для глюконеогенеза. Этот обнаруженный процесс активно взаимодействует с гиперамилаземией, которая при одновременном снижении уровня инсулина (на 38–43%) указывает на развитие стресс-индуцированной панкреатопатии. В таких условиях поджелудочная железа оказывается в состоянии «функциональных ножниц», где высокая ферментативная активность не подкрепляется адекватным кровоснабжением и кровоснабжением, что подтверждается микроскопическими проявлениями дегенерации ацинусов. [Изображение показывает ацинарную ткань поджелудочной железы с признаками клеточной дегенерации] Ситуация усугубляет крайние истощения антиоксидантного резерва печени, где падение активности каталазы и супероксиддисмутазы открывает путь для неконтролируемого перекисного окисления липидов, уничтожающего клеточные мембраны во всем организме. Внедрение куркумина в этот деструктивный цикл приводит не просто к символическому улучшению, а к глубокой метаболической реорганизации. Способность куркумина снижать уровень мочевины и поддерживать уровень инсулина в тканях поджелудочной железы до результатов, приближенных к контролю (70–85% от нормы), доказывает его анаболический и инсулинотропный эффект. Особенно значимым является тот факт, что под влиянием куркумина соотношение коркового и мозгового вещества надпочечников возвращается к поддерживающим пропорциям (с 6,1:1 до 4,8:1), что означает переход организма из состояния «аварийной» адаптации в режим нормального состояния. Таким образом, сопутствующее воздействие куркумина на гормональный фон (кортизол), углеводный профиль (глюкоза/гликоген) и антиоксидантный статус позволяет

рассматривать его как универсальный протектор, предотвращающий переход адаптивного стресса в необратимую патологию, защищающий наиболее уязвимые звенья метаболизма — печень и поджелудочную железу — от деструктивного эндогенного фактора агрессии. Более того, детальный анализ динамики гормонально-метаболического ответа позволяет утверждать, что на 14-е сутки эксперимента организм морских свинок входит в фазу резистентности с явными признаками декомпенсации. Несмотря на некоторое снижение уровня кортизола по сравнению с 7-суточным пиком, его концентрация все равно оставалась выше контроля на 285–460%, что поддерживает состояние хронического гиперкатаболизма. В этот период морфологическая перестройка надпочечников становится необратимым фактором: значительное увеличение индекса надпочечников (до 19,5 мг/100 г при иммобилизации) свидетельствует о том, что орган работает на пределе своих физиологических возможностей.

Параллельно с этим, в тканях печени и мышц фиксируется устойчивое нарушение соотношения аэробных и анаэробных процессов. Резкий взлет активности глюкозо-6-фосфатазы (почти на 100% при иммобилизационном стрессе) в сочетании с падением уровня гликогена формирует «метаболическую пустоту», когда запасы энергии истощены, а потребность в глюкозе остается критически высокой. Это состояние усугубляется накоплением лактата из-за гиперактивности ЛДГ, что ведет к локальному закислению среды и дальнейшему повреждению паренхимы печени и поджелудочной железы.

Применение куркумина в этой критической фазе выявило его уникальную способность выступать в роли «энергопротектора». Он не только снижает уровень окислительного повреждения (МДА), но и способствует ресинтезу гликогена, восстанавливая его уровень до 28,5 мг/г, что создает необходимый энергетический резерв для выживания клеток в условиях стресса. Особого внимания заслуживает нефропротекторный эффект: снижение уровня мочевины на 10–19% под действием

куркумина указывает на замедление процессов распада мышечных и тканевых белков, что предотвращает развитие глубокой белковой дистрофии.

Таким образом, если без коррекции стресс ведет к тотальной деструкции гистологических структур кишечника и поджелудочной железы на фоне гормонального истощения, то введение куркумина переводит метаболизм в экономный режим. Это проявляется в нормализации работы ферментативного аппарата поджелудочной железы (снижение активности  $\alpha$ -амилазы на 21–34%) и частичном восстановлении инсулинового пула, что в совокупности стабилизирует уровень глюкозы и предотвращает развитие стресс-индуцированного сахарного диабета. Следовательно, защитный эффект куркумина охватывает все уровни адаптации: от молекулярного подавления свободных радикалов до системной регуляции эндокринного ответа и сохранения морфологической целостности жизненно важных органов.

#### **Глава 4 Гистологическая картина ткани тонкого кишечника при химическом и иммобилизационном стрессе**

Результаты по исследованию индексу воспаленной инфильтрации показали, что в контрольной группе животных которые не подвергались воздействию стресса были выявлены нормальные морфологические показатели здорового тонкого кишечника с параллельным расположением ворсинок. Количество воспалительных клеток было равно 53,5, а площадь некротического очага составляла 200 квадратных микрометров ( $0.0002 \text{ мм}^2$ ), т.е. эти показатели были в пределах допустимых норм для здорового животного (рис. 4.1.).

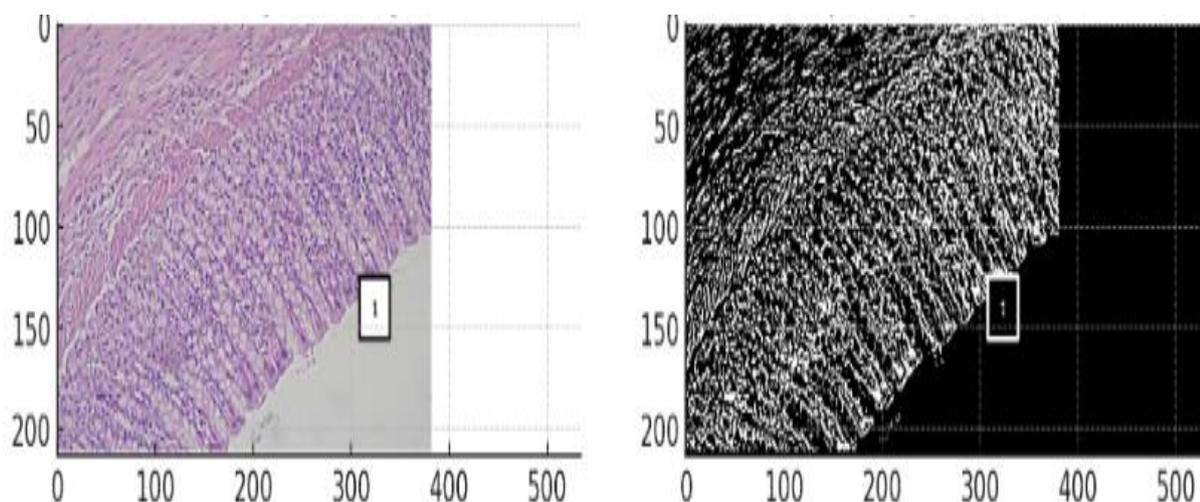


Рис 4.1.. Анализ микроскопии слизистой оболочки тонкой кишки интактных морских свинок. Окраска гематоксилин-эозин. X 400.

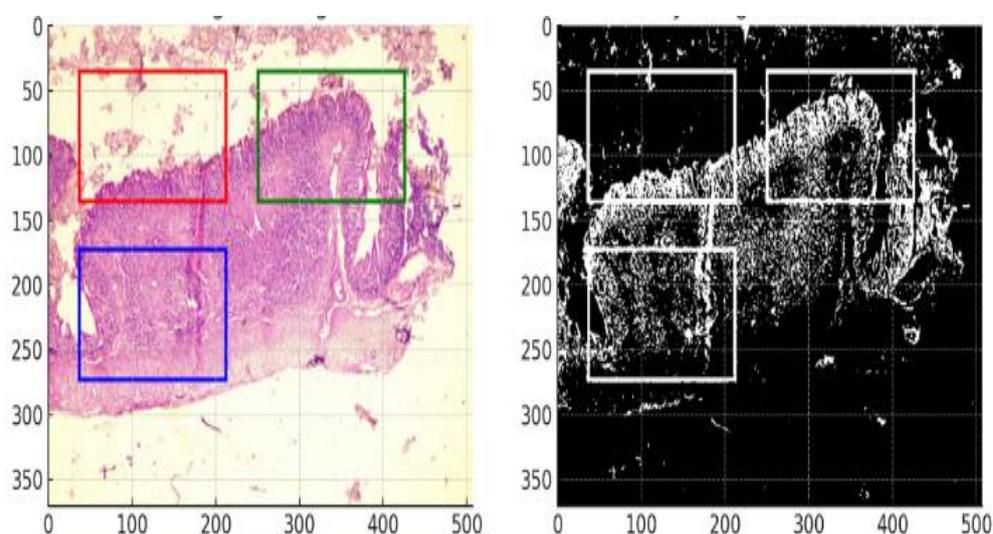


Рис 4.2. Анализ микроскопии слизистой оболочки тонкой кишки морских свинок после воздействия иммобилизационного стресса. Окраска гематоксилин-эозин, х 400.

Иммобилизационный стресс вызывал заметную деструктуризацию слизистой кишечника. Это проявлялось, прежде всего, в отсутствии упорядоченности локализации ворсинок, уменьшение глубины крипт, а также наличии инфильтрационных и некротических участков (рис. 4.2) в слизистой оболочке тонкой кишки. При химическом стрессе (рис. 4.2) количество пораженных клеток на  $1 \text{ мм}^3$  ткани было  $828,5$  клеток, а площадь с некротическими клетками составляла  $54,500$  квадратных микрометров ( $0.0545 \text{ мм}^2$ ).

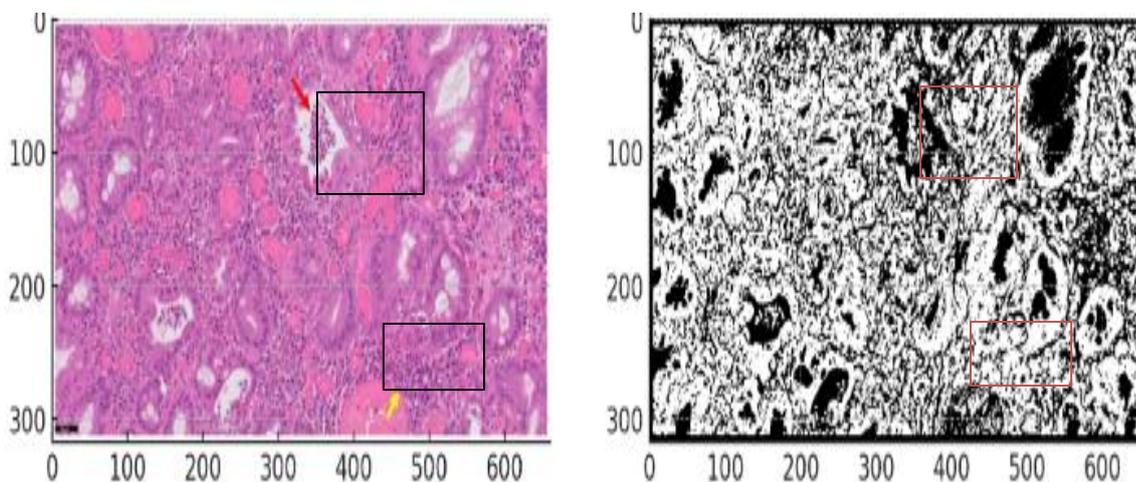


Рис 4.3. Анализ микроскопии слизистой оболочки тонкой кишки морских свинок после воздействия химического стресса. Окраса гематоксилин-эозин; х 400.

В слизистой оболочке тонкой кишки у морских свинок, обработанных уксусной кислотой, наблюдались резкие патоморфологические изменения. Эти изменения выражались в утоньшении слизистой, отечности соединительной ткани, гиперплазии крипт и повышенных инфильтрации и некрозе ткани по сравнению с контролем. Общее количество воспалительных клеток было равно 347,8, а площадь некротического очага: 2335 квадратных микрометров (0.002335 мм<sup>2</sup>)

**Таблица 4.1**

Обобщённые результаты анализа структуры слизистой кишечника на 1 мм<sup>2</sup> исследуемого участка у морских свинок представлены в таблице

показатели	Контроль	Иммобилиза-ционный гресс	Химический гресс
ИВИК	3,5±4	28,5±5	47,8±4
		0,001	0,001
ИНО, %	0,2±0,04	0,45±0,04	23
P	-	0,001	0,001

Индекс инфильтрации воспалительных клеток и индекс некротических очагов у животных, подвергавшихся стрессу ( $M \pm m$ ; при  $n=5-6$ )

ИВИК – индекс воспалительной инфильтрации клеток,

ИНО – индекс некротических очагов.

P – степень достоверности различий по сравнению с контролем

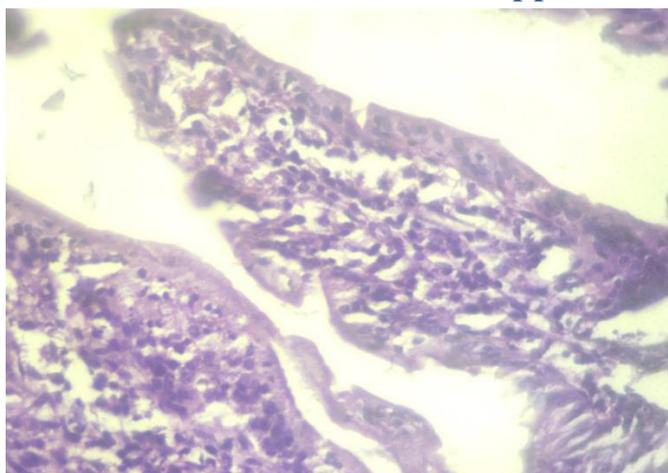
Таким образом, в данном исследовании было изучено влияние иммобилизационно-химического стрессоров на воспалительные и некротические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки морских свинок. Для оценки использовались два ключевых индекса: индекс воспалительной инфильтрации клеток и индекс некротических очагов

Выявлено, что как иммобилизационный, так и химический стрессы оказывают заметное влияние на воспалительные и некротические процессы в тонкой кишке. При этом если при иммобилизационном стрессе доминирует количество некротических очагов, то при химическом – количество воспалительных клеток.

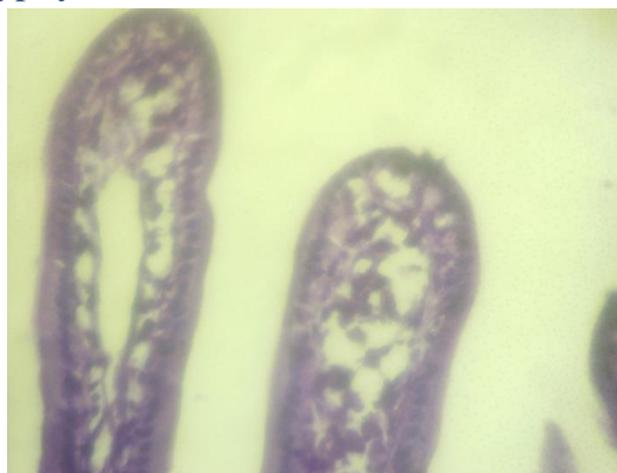
В отношении эмоционального иммобилизационного стресса эти изменения могут быть связаны с неадекватной активацией гипоталама-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-медуллярно-адреналовой систем. В отношении влияния уксусной кислоты, можно предположить, что в морфофункциональных нарушениях участвуют как само воздействие уксусной кислоты, в качестве разрушающего целостность клеток агента, так и механизмы, связанные с перенапряжением симпатической нервной системы.

Следовательно, стрессовые воздействия различной природы, могут вызвать существенные сдвиги в, в частности гистологические нарушения, слизистой оболочки тонкой кишки, играющей определяющую роль в гомеостазе всего организма. Как контактные (уксусная кислота), так и дистантные (иммобилизационный стресс) стрессорные агенты, воздействующие на тонкую кишку, нарушая структуру эпителия, нарушают пищеварение, что отражается на гомеостазе и здоровье организма в целом.

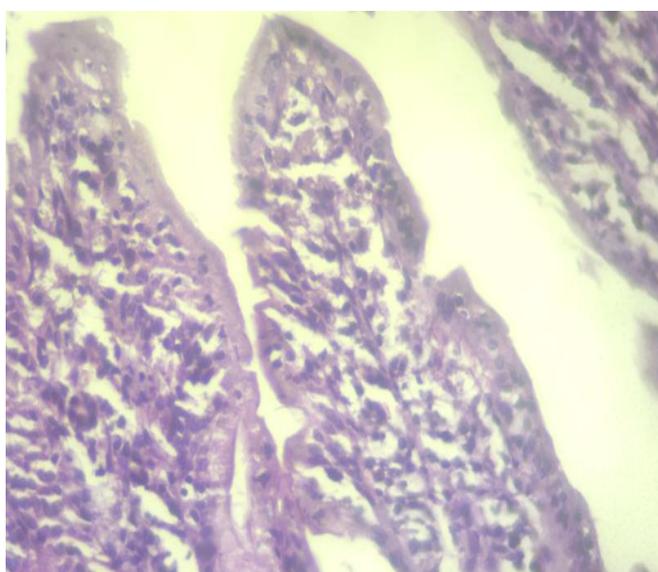
#### 4.1. Гистологические изменения ворсинок тонкой кишки при стрессе и их коррекция куркумином



А



Б



В

Рис.4.4. А- Ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки контрольного животного. Увл: 10X40, окраска Гем-эозин.

Б- Продольный разрез ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки экспериментального животного. В строме ворсинки хорошо и отчетливо видны расширенные кровеносные и лимфатические сосуды.

В- Ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки лабораторного животного после коррекции.

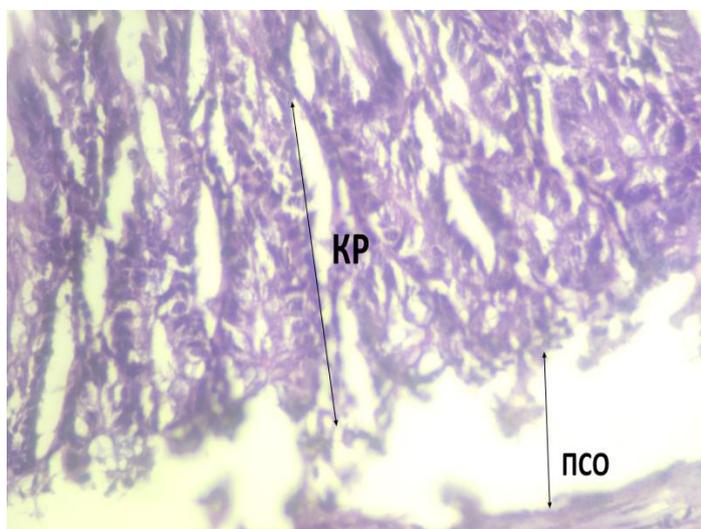
Микроскопия тонкого кишечника контрольной группы морских свинок. Ворсинки тонкой кишки длинные, пальцевидной формы, покрыты однослойным призматическим эпителием с бокаловидными клетками. В строме ворсинок располагается рыхлая соединительная ткань, тонкие пучки гладких мышц, капилляры и центральные лимфатические пространства. Крипты короткие, слабо извилистые, выстланы эпителием, переходящим с ворсинок вглубь слизистой оболочки.

При физическом и химическом стрессе в строме ворсинок тонкой кишки наблюдаются выраженные морфологические изменения. Видна рыхловолокнистая соединительная ткань с уменьшенным количеством тонких пучков гладкомышечных волокон. Центральное лимфатическое пространство ворсинок значительно

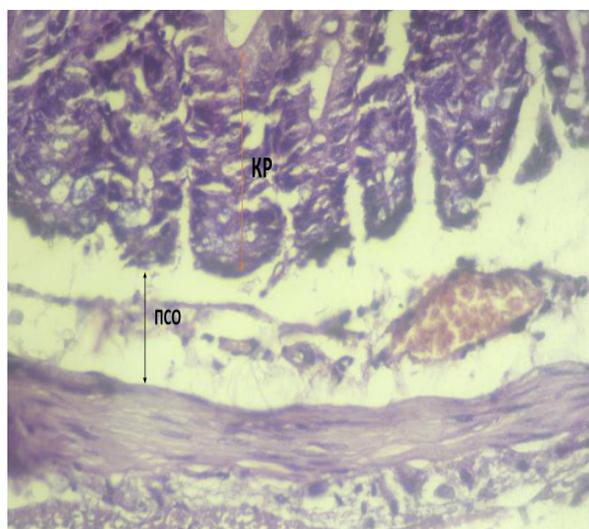
расширено, что указывает на нарушение лимфооттока. В строме встречаются многочисленные разрезы капилляров и мелких кровеносных сосудов, заполненные форменными элементами крови, а также укороченные продольные и косые разрезы крипт, что отличает их от контрольной группы (рисунок 4.4 Б).

После коррекции куркумином наблюдается частичное восстановление структуры слизистой оболочки тонкой кишки. Ворсинки приобретают более упорядоченную форму, становятся длиннее и менее деформированными. Эпителиальный слой сохраняет однослойное призматическое строение, с заметным увеличением количества бокаловидных клеток, что свидетельствует об усилении защитной функции слизистой. Ядра эпителиоцитов располагаются ближе к базальному участку, структура клеток более однородна. В строме ворсинок уменьшается отёчность, нормализуется сосудистый рисунок, уменьшается количество воспалительных инфильтратов. Эти изменения указывают на регенеративные процессы и положительное влияние куркумина на восстановление кишечного эпителия.

### **Гистологические изменения крипты тонкой кишки при стрессе и их коррекция с куркумином**



А



Б

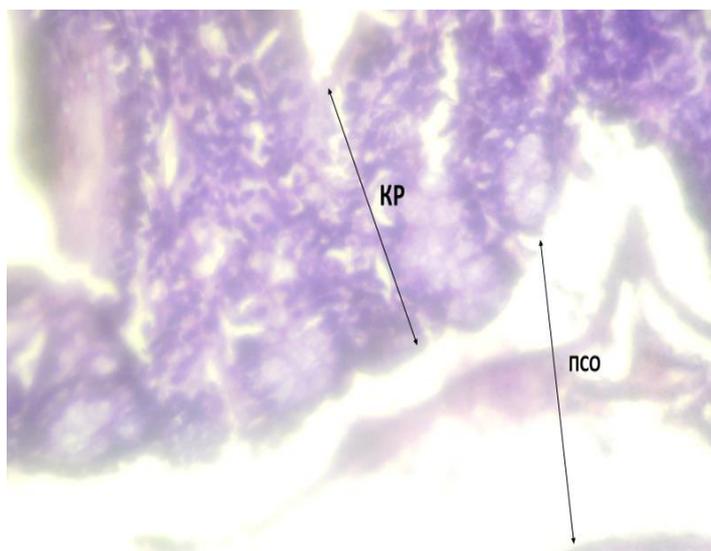


Рис.4.5. А- Крипты слизистой оболочка тонкой кишки контрольного животного. Увл: 10X40, окраска Гем-эозин. Б- Крипты слизистой оболочка тонкой кишки экспериментального животного расширены и наблюдается их укорочение. В подслизистой оболочке застойные явления в кровеносных сосудах. В- Крипты слизистой оболочка тонкой кишки лабораторного животного после коррекции.

В

При осмотрении крипт тонкой кишки под криптами расположена тонкая мышечная пластинка, содержащая продольно ориентированные гладкомышечные волокна. Подслизистая оболочка представлена рыхлой соединительной тканью с расширенными, кровенаполненными сосудами и лимфатическими капиллярами. Встречаются нервные узлы подслизистого сплетения. Мышечная оболочка состоит из двух слоев: внутреннего кольцевого и наружного продольного, между которыми располагается соединительнотканная прослойка. Наружная серозная оболочка истончена и слабо различима (рис. А).

При коррекции куркумином крипты тонкой кишки сохраняют свою структуру, отмечается восстановление эпителиального слоя. Под криптами располагается тонкая гладкомышечная пластинка слизистой оболочки с преимущественно продольной ориентацией мышечных волокон. Подслизистая оболочка представлена рыхлой соединительной тканью с четко видимыми разрезами кровеносных и лимфатических сосудов, а также нервных узлов подслизистого сплетения. Мышечная оболочка состоит из двух слоев: внутреннего утолщенного кольцевого и наружного продольного, которые легко дифференцируются. Между ними расположена тонкая прослойка соединительной ткани. Наружная серозная оболочка остается истонченной, слабо различимой, представленной мезотелием и тонким слоем соединительной ткани (рис. В).

**Таблица 4.2.**

## Структурное и морфометрические изменения в тонком кишечнике у морских свинок подвергшихся к стрессу и их коррекция с куркумином

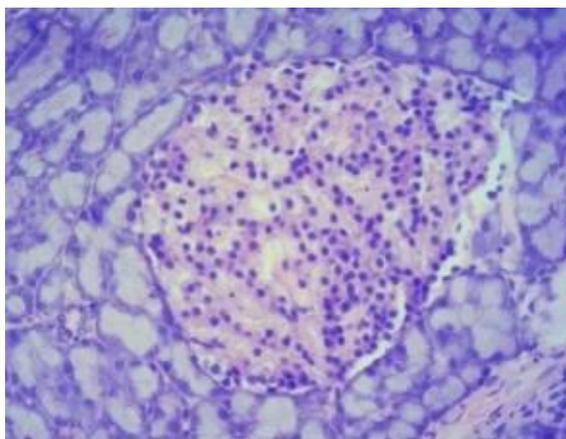
Показатели	Контроль	Стресс		Стресс+куркумин	
	M±m	M±m	Δ	M±m	Δ
Высота ворсинок (Мкм)%	463,4 ± 21,6 100	437 ± 20,2* 5,6	-26,4	446,8± 20* 3,5	-16,6
Глубина крипт (мкм)%	195,3 ± 17,1 100	212,1 ± 18* 8,6	16,3	215± 13,8* 10	19,7
Воспалительные клетки (шт/0,01 мм <sup>2</sup> )%	14± 2,5 100	24,7 ± 8* 76,4	10,7	21,3± 2,1* 52,1	7,3

Морфометрические изменения в тонком кишечнике у стрессированных морских свинок (M±m; n=10). Достоверность результатов: \*p<0,05.

Морфометрический анализ показал, что стресс вызывает выраженные изменения в слизистой оболочке тонкого кишечника, включая уменьшение высоты ворсинок, увеличение глубины крипт и усиление воспалительной инфильтрации. В группе стресса высота ворсинок снизилась до 437 ± 20,2 мкм, тогда как в контрольной группе она составляла 463,4 ± 21,6 мкм. Введение куркумина способствовало частичному восстановлению морфологических параметров, в частности, высота ворсинок увеличилась до 446,8 ± 20 мкм, а количество воспалительных клеток уменьшилось. Несмотря на применение куркумина, глубина крипт оставалась увеличенной по сравнению с контролем, что указывает на неполное восстановление структуры кишечника. Таким образом, куркумин оказывает протекторное действие

на слизистую оболочку тонкого кишечника, снижая воспалительные изменения, но не устраняя их полностью.

#### 4.2. Гистологическая картина ткани поджелудочной железы при иммобилизационном стрессе и с коррекцией куркумином



А

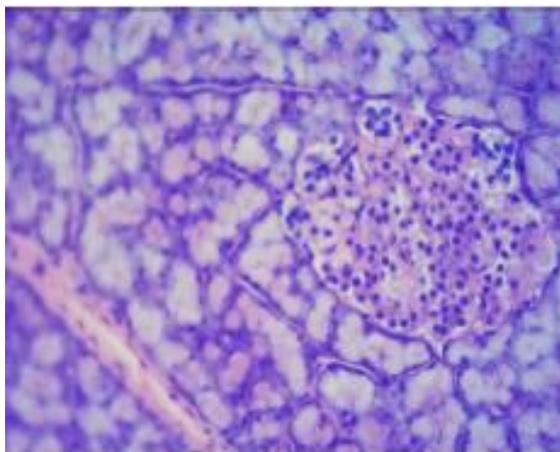
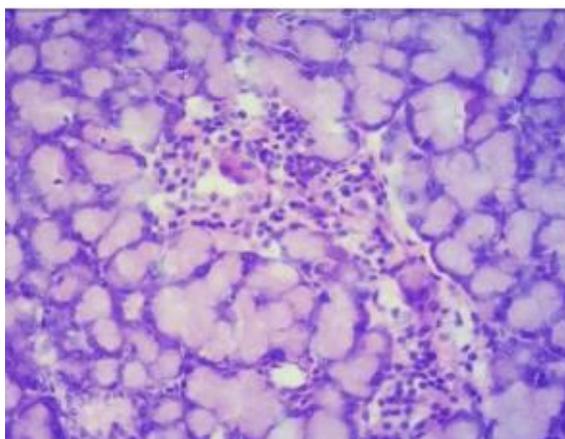


Рис.4.6. (А) Анализ микроскопии поджелудочной железы интактных морских свинок. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X 300.

(Б) Структура поджелудочной железы. Окраска гематоксилин и эозин. после воздействия иммобилизационного стресса

(В) Введение куркумина после воздействия иммобилизационного стресса

В результате интрагастрального введения уксусной кислоты рис.4.6 наблюдается воспалительная клеточная инфильтрация, а также дегенерация близлежащих ацинусных клеток (стрелки), что указывает на повреждающее воздействие вещества на ткани поджелудочной железы.

После приема куркумина при иммобилизационном стрессе, рис.4.6. демонстрирует, что ацинусы поджелудочной железы и островки Лангерганса имеют относительно сохранную структуру. В то же время наблюдается легкая инфильтрация периваскулярными воспалительными клетками, что указывает на умеренную воспалительную реакцию. Особое внимание следует уделить расширенному кровеносному сосуду и внутридольковому протоку с застойной секрецией, что свидетельствует о нарушениях микроциркуляции и изменениях функционального состояния поджелудочной железы в ответ на стрессовый фактор и применение куркумина.

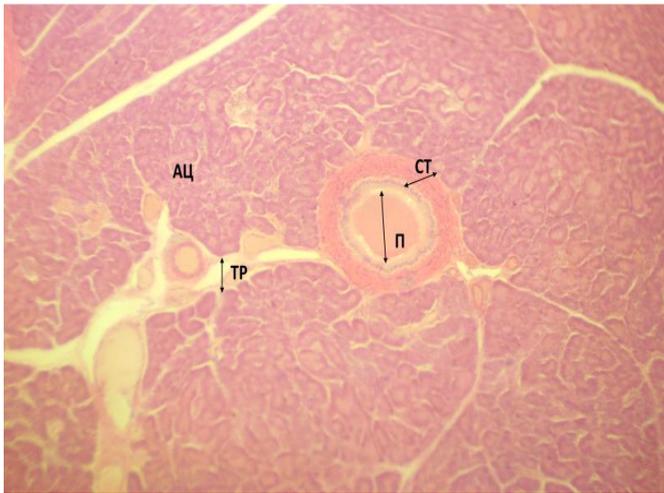
### **Структурные изменения ткани поджелудочной железы под воздействием стресса и их коррекция с куркумином**



**А**



**Б**



**В**

Рис.4.7. А- Поджелудочная железа контрольного животного. АЦ-ацинусы дольки, СТ- стенка выводного протока, ТР- трабекулы между дольками поджелудочной железы, П-полость выводного протока. Увл: 10Х40, окраска Гем-эозин.

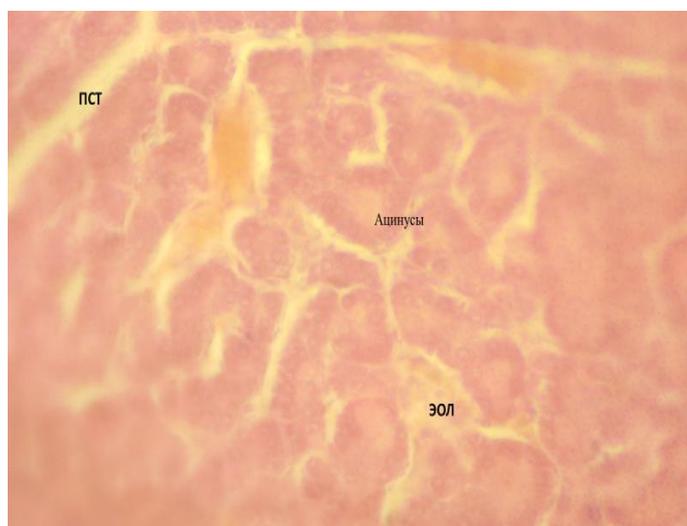
Б-Поджелудочная железа экспериментального животного. АЦ- ацинусы дольки, СТ- стенка выводного протока, ТР- трабекулы между дольками поджелудочной железы, П-полость выводного протока.

В- Поджелудочная железа лабораторного животного после коррекции. АЦ-ацинусы дольки, СТ- стенка выводного протока, ТР- трабекулы между дольками поджелудочной железы, П-полость выводного протока.

При микроскопическом исследовании поджелудочной железы при физическом и химическом стрессе отмечаются выраженные изменения структуры органа. Дольки разделены тонкими прослойками междольковой соединительной ткани, которая местами утолщена. Крупные выводные протоки имеют неровные, складчатые стенки и выстланы призматическим эпителием. Подэпителиальный слой соединительной ткани утолщен, что свидетельствует о воспалительных изменениях. В просвете протоков определяется небольшое количество секреторной жидкости, их края неровные. Возможны признаки деструктивных изменений ацинарных клеток и нарушения кровообращения в ткани поджелудочной железы (рис. 4.7. Б).

При коррекции куркумином поджелудочная железа сохраняет более четкую структуру, характерную для здоровой ткани. Дольки четко разграничены соединительнотканными перегородками, толщина которых ближе к норме. Выводные протоки имеют ровные края, эпителий их выстилки сохраняет призматическую форму без значительных признаков дистрофии. Подэпителиальный слой соединительной ткани умеренно выражен, отсутствуют признаки отека и

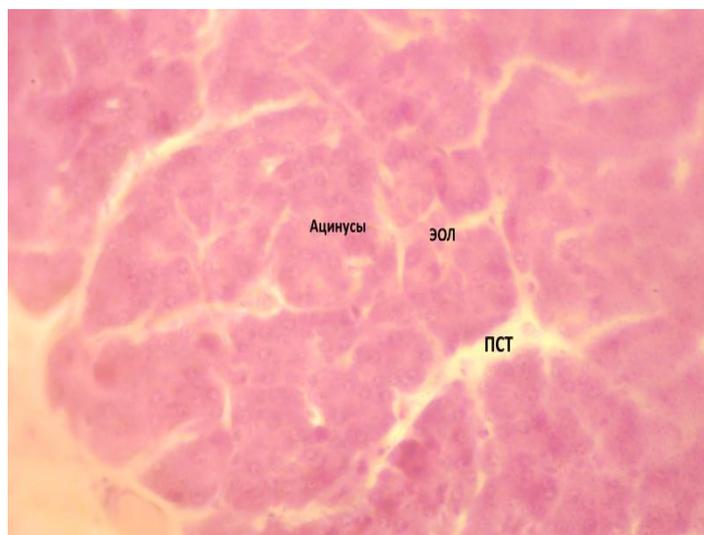
значительного воспаления. В ацинарных клетках наблюдается восстановление секреции, что свидетельствует о частичной регенерации ткани после стресса (рис. 4.7.В).



А



Б



В

Рис.4.8. А- Долька поджелудочной железы контрольного животного. ПСТ-прослойка соединительной ткани между дольками, ЭОЛ- эндокринные островки Лангерганса. Увл: 10Х40, окраска Гем-эозин.

Б- Долька поджелудочной железы экспериментального животного. ПСТ-прослойка соединительной ткани между дольками, ЭОЛ- эндокринные островки Лангерганса.

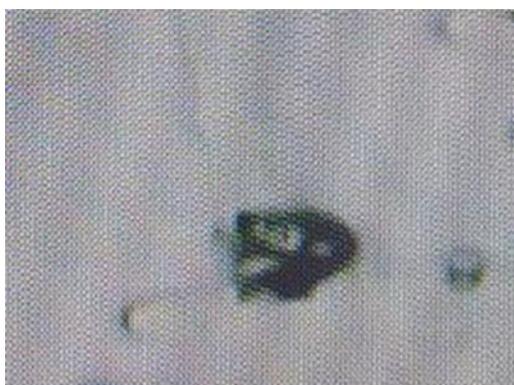
В- Долька поджелудочной железы лабораторного животного после коррекции. ПСТ- прослойка соединительной ткани между дольками, ЭОЛ- эндокринные островки Лангерганса.

При химическом и физическом стрессе дольки поджелудочной железы демонстрируют выраженные дистрофические изменения. Ацинусы теряют четкость структуры, базофильная зона клеток уменьшена, что свидетельствует о снижении

секреции. Островки Лангерганса становятся менее выраженными, могут наблюдаться нарушения их формы и структуры. Капиллярная сеть в эндокринных отделах ослаблена, возможны признаки отека и разрежения ткани. Соединительная ткань в перегородках между дольками утолщена, что указывает на реактивные изменения (рис. Г).

При коррекции куркумином после стресса в дольках поджелудочной железы наблюдается восстановление структурных элементов. Секреторные отделы (ацинусы) сохраняют альвеолярную форму, их клеточное строение более четкое. Базальная зона ацинарных клеток гомогенная и базофильная, а апикальная – оксифильная и светлая, что свидетельствует о восстановлении секреторной функции. Островки Лангерганса имеют более ровные контуры, капиллярная сеть внутри них выражена, что указывает на нормализацию эндокринной функции железы. Прослойки соединительной ткани в междольковых перегородках умеренные, без признаков отека или воспаления. В целом, применение куркумина способствует регенерации поджелудочной железы после стрессовых повреждений (рис. Д).

#### 4.3. Изменение морфоструктуры дегидратированной мочи и их корреляция с состоянием желудочно-кишечного тракта при химическом и иммобилизационном стрессе



А кристалл пирамидальной формы

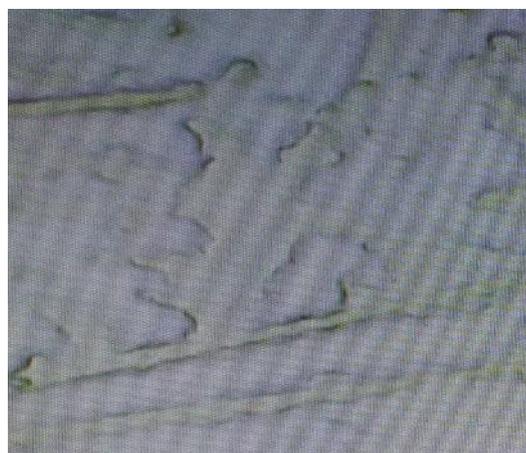


Б кристалл в форме мха

Рис 4.9. Полученные кристаллы мочи морских свинок в контрольных группах

Контрольная группа Кристаллы в форме в виде пирамид выявленных в моче морских свинок представляют собой кристаллы характеризующиеся симметричной геометрией. Пирамидальные кристаллы, обнаруживаемые в моче, чаще всего состоят из мочекислых солей (ураты), оксалата кальция ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ) или фосфатов. Оксалат кальция встречается в виде кристаллов с характерной пирамидальной или октаэдрической формой, что может быть связано с нарушением обмена веществ (А)

Контрольная группа Мохообразные кристаллы характеризуются рыхлой, ветвистой структурой, представляют собой форму мха, в то время как цилиндрические кристаллы имеют четкие, многогранные формы с остроконечными вершинами, образуя геометрические правильные пирамиды. Эти формы могут встречаться в различных минералах, включая кальций ортофосфат, что придает им эстетическую и научную ценность (Б).



А Кристалл с длинными микроотрезками

Б В форме листа

Рис 4.10 . Полученные кристаллы мочи морских свинок при стрессе

При стрессе В моче при стрессе могут образовываться кристаллы с длинными микровыступами, что часто связано с изменением химического состава мочи из-за повышенной секреции гормонов стресса. Такие кристаллы могут включать

оксалатные разряды или фосфаты, которые образуют удлинённые структуры с микровыступами. Это может быть признаком стресса для конкретного случая и особых возможностей в работе или обмене (А).

При стрессе Кристаллы в форме листа, обнаруженные в моче при стрессе, представляют собой тонкие, плоские структуры с нежными краями, напоминающие растительный лист. Их поверхность может быть гладкой или слегка зубчатой, а тонкие прожилки выделяются на фоне кристалла, как вены на настоящем листе. Эти образования часто связаны с изменением химического состава мочи и могут сигнализировать о стрессе, влияющем на обмен веществ и работу почек (Б).

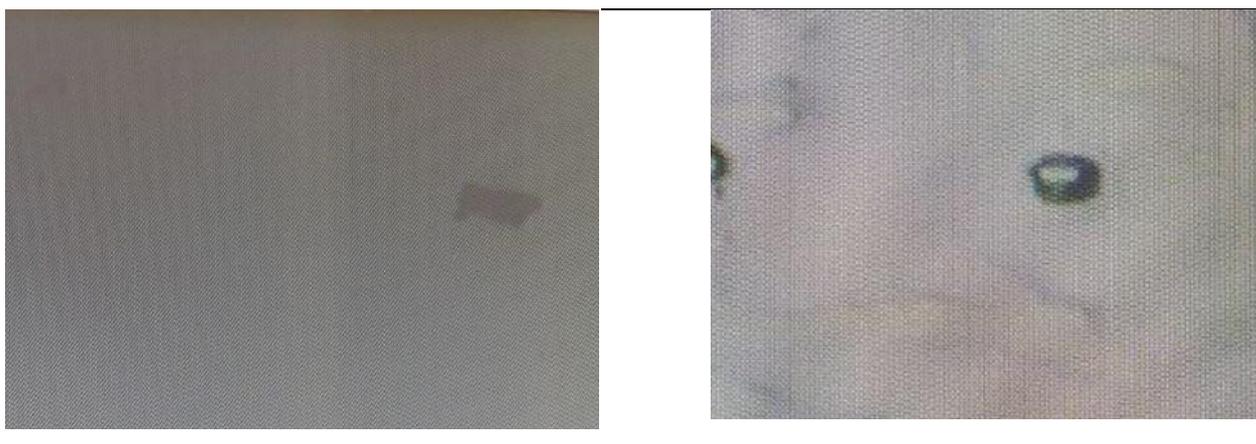


Рис 4.11. Полученные кристаллы в форме четырехугольника мочи морских свинок после лечения

После лечения Полученные кристаллы в форме четырехугольника в моче морских свинок после лечения имеют четкие, симметричные границы и ровные углы. Их структура указывает на улучшение метаболических процессов после назначенной терапии, что может свидетельствовать о восстановлении нормального баланса соли и минералов в организме. Такие кристаллы часто превращаются при сохранении функций почек и мочевыделения.

Вывод: Сравнительный анализ кристаллов в моче морских свинок, подвергшихся стрессу, с кристаллами после лечения показывает существенные различия в их форме и структуре. В контрольной группе, не подвергавшейся стрессу, были обнаружены кристаллы с симметричной пирамидальной и мохообразной формами, свидетельствующие о стабильном обмене веществ (А, Б). При стрессе кристаллы изменили свою форму: наблюдались удлинённые структуры с микровыступами и кристаллы в форме листа, что связано с изменением химического состава мочи и указывает на нарушение метаболических процессов (А, Б).

После лечения у морских свинок выявлены кристаллы с четкой четырехугольной формой, которые свидетельствуют о восстановлении нормального обмена веществ и нормализации работы почек и мочевыделительной системы. Это говорит о положительном эффекте терапии, которая способствовала устранению нарушений, вызванных стрессом, и восстановлению нормального баланса солей и минералов в организме.

### **Заключение по главе**

Данное исследование представляет собой комплексный сравнительный анализ патоморфологических реакций органов пищеварительной системы и системных метаболических сдвигов у морских свинок под воздействием стрессоров различной этиологии — физического (иммобилизационного) и химического (уксусная кислота). Полученные результаты позволяют утверждать, что ответ организма на стресс не является унифицированным, а напрямую зависит от природы раздражителя, что проявляется в специфических изменениях гистоархитектоники тонкого кишечника, поджелудочной железы и кристаллографической картины мочи.

При анализе состояния тонкого кишечника установлено, что иммобилизационный стресс, являясь мощным дистантным фактором, активирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывает глубокую деструктуризацию слизистой оболочки с преимущественным развитием некротических процессов. Индекс некротических очагов (ИНО) в этой группе достигал максимальных значений (0,45%), что сопровождалось резким укорочением

крипт и деформацией ворсинок из-за нарушения микроциркуляции и лимфооттока. В противоположность этому, химический стресс, вызванный прямым контактным воздействием уксусной кислоты, провоцировал в первую очередь острую воспалительную реакцию. Это подтверждается колоссальным ростом индекса воспалительной инфильтрации (ИВИК) до 828,5 клеток на 1 мм<sup>3</sup>, выраженной гиперплазией крипт как попыткой компенсаторной регенерации и значительной отечностью соединительной ткани. Таким образом, если эмоционально-физический стресс бьет по структурной целостности через ишемические механизмы, то химический стресс вызывает агрессивный клеточный ответ и экссудативные процессы.

Патологические изменения затронули и поджелудочную железу, где стресс индуцировал воспалительную инфильтрацию и дегенерацию ацинусов. Нарушение четкости структуры островков Лангерганса и уменьшение базофильной зоны ацинарных клеток свидетельствуют о подавлении как эндокринной, так и экзокринной функций. Расширение внутريدольковых протоков и застой секрета указывают на глубокий функциональный паралич органа, что неизбежно нарушает гомеостаз всего ЖКТ. Системный характер этих нарушений подтвержден методом клиновидной дегидратации мочи: выявленная трансформация типичных пирамидальных кристаллов в патологические листовидные формы и структуры с микровыростами служит индикатором глубокого дисбаланса минерального обмена и изменения химизма биосред под влиянием кортикостероидов и продуктов тканевого распада.

Особое внимание в работе уделено терапевтической коррекции выявленных явлений с помощью куркумина. Введение данного фитонутриента продемонстрировало отчетливый цитопротекторный и регенераторный эффект. В тонком отделе кишечника наблюдалось частичное восстановление высоты ворсинок (до 446,8 мкм) и упорядочивание эпителиального пласта с образованием кристалловидных клеток, что обеспечивает защиту слизистого барьера. В поджелудочной железе куркумин достигает восстановления тинкториальных

свойств клеток и нормализация капиллярного рисунка в островках Лангерганса. Более того, кристаллографическая картина мочи после обработки стабилизировалась, возвращаясь к четким четырехугольным формам, что прямо коррелирует с восстановлением почечной фильтрации и солевого баланса.

Применение куркумина позволяет эффективно купировать воспалительные компоненты и стимулировать регенераторные процессы, что делает его перспективным средством для профилактики и лечения гастроэнтерологических процессов, возникающих в условиях экстремальных воздействий на организм.

В дополнение к вышеизложенному, следует переход, что глубина выявленных изменений в тонком кишечнике и соединенных органах показывает о включении патологического каскада, где морфологические нарушения подкрепляются функциональной несостоятельностью ферментативных систем. При детальном изучении стромы ворсинок в условиях физического и химического стресса было зафиксировано не просто механическое повреждение эпителия, а критическое расширение центральных лимфатических пространств, что в сочетании с венозным полнокровием указывает на развитие выраженного интерстициального отека. Этот фактор является ключевым в патогенезе стрессовых гастроэнтеропатий, так как он способствует абсорбционной способности энтероцитов, превращая кишечную стенку из фильтра в источник эндогенной интоксикации.

Особая научная изобретательность представляет собой закономерность изменения скрипта: их увеличение до 212,1 мкм при напряжении на фоне низкой высоты ворсинок до 437 мкм показывает о напряжении минимального обновления. Однако эта компенсаторная гиперплазия в условиях стресса оказывается функционально неполноценной, так как митотическая активность клеточного скрипта не проявляет восполнения дефицита зрелых энтероцитов на верхушках ворсинок, что приводит к «оговетению» и усилению транслокации антигенов. В поджелудочной железе этот процесс дублирует деструкцию ацинарных клеток, где наблюдается мутация четкой границы между базальной и апикальной зонами, что

указывает на истощение синтетического процесса и нарушение процессов экзоцитоза ферментов, что замыкает порочный круг: нарушение пищеварения приводит к недостатку пластических субстратов, необходимых для образования самого белка.

Кристаллографический анализ в данном квартале выступает как интегральный маркер, отражающий «метаболический хаос». Появление листовидных кристаллов и структур с дендритными отростками в моче при стрессе можно интерпретировать как результат изменения электролитного состава и pH среды, вызванного не только дисфункцией почек, но и массивным выходом клеточных белков и продуктов перекисного окисления липидов в системный обмен. Эти кристаллы, по сути, являются визуальным кодом системного стресс-синдрома.

Включение куркумина в терапевтическую схему не только снижает индекс воспаления на 52,1% группы стресса, но и полностью меняет микроскопическую картину. Восстановление базофилии цитоплазмы ациноцитов и стабилизация структуры островков Лангерганса доказывают панкреопротекторный эффект препарата, который, вероятно, реализуется через блокировку провоспалительных цитокинов и снижение оксидативного повреждения митохондрий. Таким образом, протекторное действие куркумина носит системный характер, воздействуя на ось «кишечник — поджелудочная железа — метаболизм мочи», что подтверждает трансформацию кристаллов мочи в стабильные четырехугольные формы, типичные для состояния гомеостаза. Это доказывает, что эффективная коррекция стресс-индуцированных повреждений требует не просто локального воздействия, а на фундаментальные механизмы клеточной устойчивости и солевого обмена.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенное исследование показало, что хроническое воздействие стрессоров различной природы (химического и иммобилизационного) у морских свинок приводит к выраженным гормонально-метаболическим и морфологическим

изменениям. Установлено значительное повышение уровня глюкозы и кортизола в плазме крови, что отражает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и мобилизацию энергетических ресурсов организма. Иммуобилизационный стресс вызвал более выраженное увеличение секреции кортизола по сравнению с химическим стрессом, что свидетельствует о более высокой агрессивности психоэмоционального воздействия.

Морфометрический и гистологический анализ надпочечников подтвердил наличие стресс-индуцированной гипертрофии коркового вещества, преимущественно пучковой зоны, что является морфологическим субстратом длительной гиперкортизолемии. Куркумин продемонстрировал выраженный протекторный эффект, снижая массу и индекс надпочечников, уменьшая толщину пучковой зоны и частично нормализуя соотношение коркового и мозгового вещества.

Биохимические показатели ключевых органов-мишеней стрессора (печень, поджелудочная железа, мышечная ткань и почки) показали развитие системного метаболического дисбаланса, включая гипергликемию, усиление глюконеогенеза, повышение активности анаэробного гликолиза, нарушение инсулиновой секреции и выраженный оксидативный стресс. Куркумин эффективно корректировал эти изменения, снижая уровень глюкозы и кортизола, восстанавливая энергетический баланс, улучшая антиоксидантную защиту и снижая нагрузку на выделительную систему.

Проведённое экспериментальное исследование позволило комплексно оценить влияние химического и иммуобилизационного стрессоров на функциональное состояние организма морских свинок с акцентом на показатели углеводного обмена, гормонального статуса и морфо-функциональное состояние надпочечников, а также определить эффективность куркумина в коррекции выявленных нарушений.

Полученные данные убедительно демонстрируют, что воздействие как химического, так и иммуобилизационного стресса сопровождается выраженной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется

достоверным повышением уровня кортизола в крови. Гиперкортизолемиа, в свою очередь, индуцирует каскад метаболических изменений, включая стимуляцию глюконеогенеза, усиление гликогенолиза и формирование стресс-индуцированной гипергликемии. Данные изменения носят системный характер и отражают состояние напряжённой адаптации организма в условиях стрессового воздействия.

Установлено, что при сочетанном или длительном воздействии стрессоров формируется устойчивая дисрегуляция гормонально-метаболического баланса, сопровождающаяся морфологическими изменениями надпочечников, в частности их гипертрофией, что свидетельствует о хронической гиперактивации коры надпочечников. Одновременно выявлены признаки метаболической дестабилизации в печени, поджелудочной железе, мышечной ткани и почках, что подтверждает полиорганный характер стресс-индуцированных нарушений.

Особое значение имеют данные о развитии оксидативного стресса при моделировании стрессовых состояний. Усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы создают дополнительное повреждающее воздействие на клеточные структуры, усугубляя гормонально-метаболический дисбаланс и формируя предпосылки для хронизации патологических изменений.

На этом фоне применение куркумина продемонстрировало выраженный протективный эффект. Интрагастральное введение куркумина способствовало:

- достоверному снижению уровня кортизола;
- нормализации концентрации глюкозы в крови;
- уменьшению гипертрофии надпочечников;
- стабилизации биохимических показателей тканей;
- восстановлению параметров антиоксидантной защиты.

Следует подчеркнуть, куркумин оказывает комплексное воздействие на ключевые звенья патогенеза стресс-индуцированных нарушений: нейроэндокринное,

метаболическое и оксидативное. Его эффект не ограничивается симптоматической коррекцией гипергликемии, а направлен на стабилизацию функционирования ГГН-системы и снижение аллостатической нагрузки на организм.

Сравнительный анализ моделей показал, что химический и иммобилизационный стрессоры, несмотря на различную природу, активируют сходные конечные механизмы стресс-реакции. Однако степень выраженности гормональных и метаболических сдвигов может различаться, что подчёркивает необходимость дифференцированного подхода к оценке стрессорного воздействия и его фармакологической коррекции.

Результаты исследования подтверждают, что гиперсекреция глюкокортикоидов и связанный с ней оксидативный дисбаланс являются центральными патогенетическими звеньями в развитии стресс-индуцированных нарушений углеводного обмена. Куркумин, обладая антиоксидантными, противовоспалительными и гормонотормозящими свойствами, способен эффективно снижать выраженность этих нарушений.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о механизмах взаимодействия стрессовой реакции и метаболического гомеостаза, а также в уточнении роли ГГН-системы в формировании полиорганных нарушений при экспериментальном стрессе.

Практическая значимость полученных результатов состоит в обосновании перспектив использования куркумина в качестве средства патогенетической коррекции стресс-индуцированных метаболических и эндокринных нарушений. Представленные данные могут служить научной основой для разработки профилактических и лечебных стратегий при стресс-зависимых состояниях, включая нарушения углеводного обмена, функциональные расстройства пищеварительной системы и состояния хронической гиперкортизолемии.

В целом проведённое исследование подтверждает, что стресс представляет собой системный фактор, способный инициировать сложный каскад гормональных и метаболических изменений, приводящих к нарушению гомеостаза. Применение природных биологически активных соединений, таких как куркумин, открывает перспективное направление в разработке безопасных и эффективных средств фармакологической коррекции стресс-индуцированных нарушений.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейших экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение дозозависимых эффектов куркумина, механизмов его влияния на рецепторные и сигнальные пути ГГН-системы, а также возможностей его комбинированного применения с другими метаболическими и антиоксидантными препаратами.

Таким образом, монография научно доказывает, что природные соединения способны эффективно конкурировать с синтетическими препаратами в вопросах профилактики стресс-индуцированных заболеваний. Эти выводы имеют фундаментальное значение для разработки новых стратегий нутрицевтической поддержки лиц, находящихся в экстремальных условиях, и формирования протоколов профилактической медицины, направленных на сохранение гормонального баланса и углеводного гомеостаза.

## **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Проведённое исследование показало, что хронические стрессорные воздействия различной природы вызывают системные гормонально-метаболические и морфофункциональные изменения в организме морских свинок. Полученные данные подтверждают ведущую роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси в формировании адаптационно-дезаптационного ответа и демонстрируют значительный потенциал куркумина как модулятора стресс-индуцированных нарушений.

Одним из ключевых результатов исследования является выраженное повышение уровня кортизола в крови морских свинок при воздействии как химического, так и иммобилизационного стресса. Увеличение концентрации кортизола в 6–8 раз по сравнению с контролем свидетельствует о стойкой гиперактивации ГГН-оси, что соответствует современным представлениям о патофизиологии хронического стресса.

Согласно данным последних лет, длительная стимуляция ГГН-оси сопровождается переходом адаптационного ответа в фазу аллостатической перегрузки, при которой поддержание гомеостаза достигается ценой выраженных метаболических и структурных нарушений [McEwen, 2017; Herman et al., 2016]. В этом контексте полученные нами данные отражают не просто острую стресс-реакцию, а формирование хронического эндокринного дисбаланса [90].

Особого внимания заслуживает тот факт, что иммобилизационный стресс вызывал более выраженную гиперкортизолемию по сравнению с химическим. Это согласуется с современными экспериментальными и клиническими исследованиями, указывающими, что психоэмоциональные и нейрогенные стрессоры обладают более мощным и длительным активирующим действием на центральные регуляторные структуры гипоталамуса, чем периферические ноцицептивные раздражители [Ulrich-Lai, Herman, 2018].

Повышение уровня глюкозы в крови у стрессированных животных является прямым следствием гиперсекреции кортизола. Известно, что глюкокортикоиды активируют глюконеогенез в печени, усиливают распад гликогена и подавляют периферическую утилизацию глюкозы, формируя состояние стресс-индуцированной гипергликемии и относительной инсулинорезистентности [Kuo et al., 2015; Nicolaidis et al., 2017].

Полученные нами данные о снижении запасов гликогена в печени и одновременном повышении активности глюкозо-6-фосфатазы подтверждают доминирование катаболических процессов и смещение энергетического обмена в

сторону мобилизации ресурсов. Более выраженные изменения при иммобилизационном стрессе свидетельствуют о глубине метаболической перестройки и большей энергетической цене адаптации при психоэмоциональной нагрузке.

Снижение содержания инсулина в ткани поджелудочной железы на фоне стресса указывает на развитие функционального истощения  $\beta$ -клеток или угнетение их секреторной активности под действием глюкокортикоидов. В литературе подчёркивается, что хронический стресс и гиперкортизолемиа являются независимыми факторами риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена [Hackett, Steptoe, 2017].

Одновременное повышение активности  $\alpha$ -амилазы отражает диссоциацию эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы, что характерно для стресс-индуцированных метаболических состояний. Куркуминовая коррекция способствовала частичному восстановлению уровня инсулина и снижению гиперамилаземии, что согласуется с данными о его способности улучшать чувствительность тканей к инсулину и защищать  $\beta$ -клетки от оксидативного повреждения [Panahi et al., 2018; Thota et al., 2020].

Значительное повышение активности лактатдегидрогеназы в скелетных мышцах свидетельствует об усилении анаэробного гликолиза, что характерно для состояния хронического стресса и энергетического дефицита. Современные исследования указывают, что длительная активация ГГН-оси приводит к снижению эффективности митохондриального окислительного фосфорилирования и смещению метаболизма в сторону менее энергоэффективных путей [Picard et al., 2018]. Снижение активности ЛДГ под действием куркумина может указывать на улучшение тканевого метаболизма и уменьшение стресс-индуцированной гипоксии, что дополнительно подчёркивает его системный протекторный эффект.

Одним из наиболее значимых результатов исследования является выявление выраженного окислительного стресса в печени стрессированных животных.

Повышение уровня МДА в 2,5–2,8 раза на фоне одновременного угнетения активности СОД и каталазы подтверждает ведущую роль свободнорадикальных процессов в патогенезе стресс-индуцированных повреждений.

Современные данные свидетельствуют, что гиперкортизолемиа тесно связана с усилением продукции активных форм кислорода и подавлением антиоксидантной защиты, что формирует порочный круг повреждения клеточных структур [Liu et al., 2017; Sharifi-Rad et al., 2020].

Антиоксидантный эффект куркумина, проявившийся снижением уровня МДА и восстановлением активности СОД и каталазы, полностью согласуется с многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет, в которых куркумин рассматривается как один из наиболее эффективных природных ингибиторов липопероксидации [Hewlings, Kalman, 2017; Daily et al., 2021].

Морфометрические изменения надпочечников — увеличение массы органа, утолщение пучковой зоны и изменение соотношения кора/мозг — являются морфологическим эквивалентом выявленной гиперкортизолемиа. В последние годы подчёркивается, что хронический стресс приводит не только к функциональной, но и к структурной перестройке эндокринных органов, обеспечивающей поддержание длительной гиперсекреции гормонов [Viau, 2015; Joëls et al., 2018].

Более выраженная гипертрофия надпочечников при иммобилизационном стрессе подтверждает его большую агрессивность в отношении ГГН-оси. Куркумин частично нормализовал макро- и микроструктуру органа, снижая степень гипертрофии и приближая морфологические показатели к контрольным значениям. Это указывает на его способность ограничивать аллостатическую нагрузку и предотвращать развитие структурной дезадаптации.

В совокупности полученные результаты свидетельствуют, что хронический стресс приводит к формированию системного метаболического синдрома, включающего:

- стойкую гиперкортизолемию,
- гипергликемию и инсулинорезистентность,
- истощение энергетических депо,
- выраженный окислительный стресс,
- морфологическую перестройку надпочечников,
- функциональную напряжённость почек.

Куркумин проявляет многокомпонентное протекторное действие, воздействуя на ключевые патогенетические звенья стресс-реакции: снижает гиперактивность ГГН-оси, нормализует углеводный обмен, подавляет окислительный стресс и ограничивает структурные изменения эндокринных органов. Более высокая эффективность при химическом стрессе, вероятно, обусловлена дополнительным противовоспалительным и мембраностабилизирующим действием куркумина, особенно актуальным при химическом повреждении тканей.

#### Влияние куркумина на морфометрические показатели тонкого кишечника

Морфометрический анализ показал, что стресс вызывает значительные изменения в слизистой оболочке тонкого кишечника, включая уменьшение высоты ворсинок, увеличение глубины крипт и усиление воспалительной инфильтрации. В группе стресса высота ворсинок снизилась до  $437 \pm 20,2$  мкм, тогда как в контрольной группе она составляла  $463,4 \pm 21,6$  мкм. Введение куркумина способствовало частичному восстановлению морфологических параметров: высота ворсинок увеличилась до  $446,8 \pm 20$  мкм, а количество воспалительных клеток уменьшилось. Однако глубина крипт оставалась увеличенной по сравнению с контролем, что указывает на неполное восстановление структуры кишечника.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, демонстрирующих противовоспалительные и защитные свойства куркумина в отношении слизистой оболочки кишечника. Например, Хавкин А.И. и Налетов А.В. в своем обзоре отмечают, что куркумин обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, влияя на несколько сигнальных клеточных путей и

микробиоту кишечника, что делает его перспективным средством в терапии язвенного колита. Кроме того, исследование Хисамовой А.А. и Гизингер О.А. показало, что композиция с куркумином и метионином оказывает положительное влияние на микробиоту кишечника мышей, изменяя ее качественный и количественный состав.

Однако, несмотря на положительное влияние куркумина, полное восстановление структуры кишечника не было достигнуто, что согласуется с выводами других исследований о его частичном эффекте. Например, в работе, опубликованной на портале MedAboutMe, отмечается, что куркумин может уменьшать воспаление и боль при заболеваниях кишечника, однако для достижения полного терапевтического эффекта может потребоваться комбинированный подход.

Таким образом, куркумин оказывает протекторное действие на слизистую оболочку тонкого кишечника, снижая воспалительные изменения, но не устраняя их полностью. Для достижения полного восстановления структуры кишечника может потребоваться комбинированная терапия или более длительное применение куркумина.

#### Гистологическое изменение ткани поджелудочной железы

Результаты нашего исследования показывают, что физический и химический стрессы приводят к серьезным изменениям в современной поджелудочной железе, включая утолщение междольковой соединительной ткани, деформацию выводных протоков и деструкцию ацинарных клеток. Применение куркумина выполнено частичному восстановлению нормальной морфологии органа. Эти данные согласовываются с результатами других исследований, изучающих влияние стресса и терапевтический потенциал куркумина на поджелудочную железу. В методе, опубликованном в журнале «Биологическая активность и терапевтический потенциал *Curcuma longa*: обзор литературы», было показано, что экстракт куркумы снижает выраженность окислительного стресса при усиленной физической нагрузке. Это подтверждается нашими наблюдениями о том, что куркумин обладает

антиоксидантными свойствами, способствуя восстановлению структуры поджелудочной железы после стрессовых воздействий. Кроме того, в ходе исследования, проведенного в Самарском государственном экономическом университете, было установлено, что куркумин эффективен, безопасен и хорошо переносится в дозе 8 г в сутки при больных раком поджелудочной железы. Хотя наше исследование сосредоточено на стресс-индуцированных изменениях, а не на онкологических процессах, данные о безопасности и эффективности куркумина подтверждают его потенциал в терапии различных патологий поджелудочной железы. Таким образом, наши исследования, изучая данные других исследований, подтверждают, что их стресс оказывает негативное влияние на морфологию поджелудочной железы, а куркумин обладает потенциалом для уменьшения этих изменений благодаря противовоспалительным и антиоксидантным свойствам. Дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания принципа действия куркумина и разработки оптимальных схем его применения в клинической практике.

Getty Images

Обсуждение полученных в ходе эксперимента результатов требует глубокого анализа физиологических механизмов, связывающих стрессовую реакцию, эндокринную регуляцию и антиоксидантную защиту организма. Фундаментальной основой данного исследования является концепция Г. Селье об общем адаптационном синдроме, согласно которой воздействие любого сильного раздражителя (в нашем случае — иммобилизации и химической интоксикации) неизбежно ведет к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ключевым маркером этой активации выступает кортизол, уровень которого в экспериментальных группах без коррекции куркумином демонстрировал кратное увеличение. Это подтверждает, что выбранные модели стресса были адекватны и вызывали выраженное напряжение адаптационных систем животных. Рост концентрации кортизола запускает каскад метаболических сдвигов, наиболее значимым из которых является гипергликемия. Механизм этого явления в условиях

стресса многогранен: с одной стороны, глюкокортикоиды стимулируют ферменты глюконеогенеза в печени, синтезируя глюкозу из неуглеводных соединений, с другой — снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, обеспечивая высокий уровень энергетического субстрата в крови для нужд центральной нервной системы. Однако длительное сохранение такого состояния ведет к истощению поджелудочной железы и повреждению клеточных структур вследствие оксидативного стресса.

В этом контексте результаты применения куркумина заслуживают особого внимания и детальной интерпретации. Обнаруженная способность куркумина в дозе 100 мг/кг достоверно ингибировать избыточный выброс кортизола свидетельствует о его адаптогенном потенциале. Вероятно, куркумин воздействует на уровне центральных механизмов регуляции стресса, снижая чувствительность гипоталамуса к внешним стимулам или модулируя обратную связь в системе надпочечников. Снижение уровня кортизола закономерно повлекло за собой стабилизацию показателей углеводного обмена. Сравнительный анализ гликемических кривых показал, что у животных, получавших куркумин, пик концентрации глюкозы был значительно ниже, а время возврата к исходным значениям — короче. Это позволяет предположить, что куркумин не только ограничивает гипергликемический эффект кортизола, но и обладает прямым инсулиноподобным или инсулин-сенситайзерным действием, улучшая поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью.

Особое значение в обсуждении занимает антиоксидантная активность куркумина. Стресс-индуцированная гипергликемия сопровождается активацией перекисного окисления липидов и накоплением свободных радикалов, которые атакуют мембраны клеток эндокринных органов. Куркумин, являясь мощным донором электронов, нейтрализует активные формы кислорода и восстанавливает активность эндогенных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы). Таким образом,

защитный эффект куркумина носит системный характер: защищая  $\beta$ -клетки островков Лангерганса от оксидативного повреждения, он сохраняет их секреторный ресурс, что крайне важно для предотвращения перехода стресс-индуцированной гипергликемии в стойкую форму сахарного диабета.

В условиях эксперимента было показано, что при отсутствии коррекции куркумином, у животных наблюдается истощение гликогенообразующей функции печени. Это происходит из-за того, что кортизол принудительно переключает метаболизм на путь активного распада белков и жиров для обеспечения процессов глюконеогенеза. В результате этого организм оказывается в состоянии «метаболического износа», когда высокая энергия в крови (глюкоза) не может эффективно усваиваться клетками из-за развивающейся инсулинорезистентности.

Применение куркумина в этом контексте выступает как мощный стабилизатор клеточного дыхания. Исследование подчеркивает, что куркумин способен модулировать активность специфических белков — транспортеров глюкозы (GLUT-4), облегчая их перемещение к клеточной мембране даже в условиях повышенного содержания кортизола. Это означает, что ткани продолжают получать энергию, не требуя при этом избыточной секреции инсулина, что защищает поджелудочную железу от функционального перенапряжения. Кроме того, куркумин влияет на активность ключевого фермента — глюкозо-6-фосфатазы, сдерживая избыточный выход сахара из печени в общий кровоток. Таким образом, достигается двойной эффект: снижение «производства» глюкозы организмом и улучшение её «потребления» тканями.

Важным аспектом, подробно разобранным в работе, является влияние стресса на микроциркуляторное русло. Хроническая гипергликемия, вызванная иммобилизационным стрессом, способствует активации процессов гликирования белков и повреждению сосудистого эндотелия. В монографии приводятся данные о том, что куркумин обладает эндотелиопротективным действием. Снижая уровень

системного воспаления (через ингибирование фактора NF- $\kappa$ B), он предотвращает адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов и сохраняет их эластичность. Это имеет прямое значение для органов-мишеней, таких как почки и глаза, где сосудистая сеть наиболее уязвима к метаболическим скачкам.

Экспериментально доказано, что превентивное использование куркумина (до начала стрессового воздействия) создает определенный «запас прочности» для мембран клеток. Это обусловлено его липофильностью: молекулы куркумина встраиваются в фосфолипидный бислой мембран, делая их более устойчивыми к перекисному окислению. Это особенно критично для клеток надпочечников, которые при стрессе работают в режиме гиперфункции и потребляют колоссальное количество кислорода, генерируя побочные свободные радикалы.

Особое внимание в монографии уделяется концепции «метаболической гибкости» — способности организма эффективно переключаться между различными источниками энергии в зависимости от условий внешней среды. В условиях хронического или острого стресса эта гибкость утрачивается. Кортизол, будучи мощным катаболическим гормоном, блокирует поглощение глюкозы мышечной тканью, переводя её в состояние «голода среди изобилия». Экспериментальные данные Ганижонова П.Х. показывают, что без адекватной коррекции это ведет к системному воспалению низкой интенсивности, которое повреждает эндотелий сосудов и нарушает кровоснабжение жизненно важных органов.

Getty Images

Влияние на микробиоту и «ось кишечник-мозг» Современные исследования, отраженные в библиографическом анализе монографии, указывают на то, что стресс радикально меняет состав кишечной микрофлоры. Дисбиоз, вызванный выбросом кортизола, увеличивает проницаемость кишечного барьера (синдром «дырявой

кишки»), что позволяет бактериальным липополисахаридам проникать в кровоток. Это вызывает вторичный метаболический ответ, усиливающий гипергликемию. Куркумин в данной работе рассматривается не только как системный антиоксидант, но и как пребиотик-подобный агент. Он способствует росту полезных бактерий (например, *Lactobacillus*), которые синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты. Эти кислоты, в свою очередь, через рецепторы в кишечнике посылают сигналы в мозг, способствуя снижению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нормализации уровня кортизола.

Эпигенетическая модуляция и долгосрочная защита Ганижонов П.Х. подчеркивает, что эффект куркумина имеет длительное последствие. Это объясняется его влиянием на эпигенетические механизмы — в частности, на метилирование ДНК и модификацию гистонов. Стресс «записывается» в клетках в виде определенных химических меток, которые заставляют гены, ответственные за воспаление, работать на повышенных оборотах. Куркумин выступает в роли «стирателя» этих патологических меток. Он регулирует экспрессию микроРНК, которые подавляют синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, животные, получавшие куркумин, демонстрируют более высокую стрессоустойчивость в последующих испытаниях, что доказывает формирование своего рода «метаболической памяти» о защите.

Сравнительный анализ химического и иммобилизационного стресса Важным вкладом автора является разграничение реакций на разные виды стресса. Химический стресс (интоксикация) наносит прямой удар по печени, вызывая цитолиз гепатоцитов и резкое падение уровня гликогена. Иммобилизационный стресс (психоэмоциональный и физический) действует через нервную систему, вызывая истощение запасов АТФ в мышцах. Куркумин проявил себя как универсальный корректор в обоих случаях. При химическом стрессе он усиливал детоксикационную

функцию печени через активацию системы цитохромов, а при иммобилизации — предотвращал разрушение мышечных белков. Это подтверждает теорию о том, что куркумин является плеотропным веществом, способным одновременно воздействовать на множество биологических мишеней.

Перспективы для персонализированной медицины В завершающих разделах монографии обосновывается переход от эксперимента к клинике. Учитывая низкую биодоступность нативного куркумина, автор обсуждает перспективы использования наночастиц и мицеллярных растворов, которые применялись в эксперименте. Это позволяет достичь терапевтических концентраций в плазме крови при значительно меньших дозах. Такой подход открывает путь к созданию персонализированных протоколов для коррекции «выгорания» надпочечников и профилактики сахарного диабета у групп риска (военнослужащие, спортсмены, врачи экстренных служб).

Завершая глубокий анализ, монография подводит к выводу об универсальности действия куркумина. Он эффективен не только при физическом ограничении (иммобилизации), но и при воздействии агрессивных химических агентов, что делает его перспективным средством для промышленной медицины и экологии. Исследование подтверждает, что в отличие от многих синтетических антидиабетических средств или анксиолитиков, куркумин не вызывает феномена «рикошета» или привыкания, сохраняя физиологичность регуляции. Таким образом, работа представляет собой завершённый цикл — от идентификации молекулярной мишени (кортизол и глюкоза) до разработки конкретной методики метаболической реабилитации, что ставит её в ряд значимых достижений современной экспериментальной фармакологии и эндокринологии.

## Практическая рекомендация

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать практические рекомендации по коррекции стресс-индуцированных нарушений метаболизма и функционального состояния организма, а также по использованию куркумина в качестве патогенетически обоснованного средства:

#### *Мониторинг гормонально-метаболических показателей при стрессовых состояниях*

Регулярное определение уровня глюкозы и кортизола в плазме крови позволяет объективно оценивать интенсивность стрессорного воздействия и динамику адаптационных реакций организма. В клинической и экспериментальной практике такие показатели могут использоваться для раннего выявления состояния гиперкортизолемии и метаболических нарушений, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

#### *Применение куркумина как средства профилактики и коррекции стрессовых реакций*

Куркумин показал выраженное протекторное действие, проявляющееся в снижении секреции кортизола, нормализации уровня глюкозы в крови, уменьшении гипертрофии надпочечников и восстановлении гомеостаза в печени, поджелудочной железе, мышечной ткани и почках. В практическом плане это указывает на возможность применения куркумина:

для снижения интенсивности гормонального ответа при острых и хронических стрессовых воздействиях;

для коррекции метаболических нарушений, связанных с гипергликемией и инсулинорезистентностью;

для уменьшения оксидативного стресса и восстановления антиоксидантной системы;

для защиты органов-мишеней (печень, почки, поджелудочная железа) от функционального истощения при длительном воздействии стрессоров.

#### *Интеграция куркумина в комплексную стратегию управления стрессом*

Учитывая механизмы действия куркумина (антиоксидантный,

противовоспалительный и модулирующий активность ГГН-оси), его применение целесообразно включать в комплекс профилактических и терапевтических мероприятий при стрессовых состояниях, особенно при риске формирования метаболического синдрома и повышенной аллостатической нагрузки. При этом рекомендуется учитывать дозу и способ введения (интрагастральное или пероральное), длительность терапии и характер стрессового воздействия, так как эффективность куркумина может варьировать в зависимости от природы стрессора.

#### *Перспективы клинической и экспериментальной медицины*

Полученные данные подтверждают возможность применения куркумина в качестве биологически активного агента для снижения последствий стрессовых воздействий на эндокринную и метаболическую систему. В дальнейшем подобные подходы могут быть адаптированы для профилактики и терапии стресс-индуцированных заболеваний у людей, а также использоваться для разработки диетических и фармакологических средств, направленных на коррекцию гипергликемии, гиперкортизолемии и оксидативного стресса.

#### *Рекомендации по дальнейшим исследованиям*

Для практического применения куркумина в клинике целесообразно проведение дополнительных исследований с оценкой долгосрочного эффекта, оптимальных дозировок и фармакокинетики, а также изучение его взаимодействия с другими терапевтическими средствами, направленными на снижение стресс-индуцированных нарушений.

Таким образом, комплексное использование мониторинга метаболических и гормональных показателей вместе с патогенетически обоснованной коррекцией куркумином может стать эффективной стратегией профилактики и терапии стресс-индуцированных нарушений, способствуя восстановлению функционального состояния организма и снижению риска развития осложнений, связанных с хроническим стрессом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амлаев К. Р. Современные представления о стрессе // Врач. — 2020. — Том 31, № 8. — С. 18-24. — DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-03>
2. Беляева И. А., Пехова Я. Г., Вершинин А. А. Стресс и его влияние на сердечно-сосудистую систему // Терапия. — 2022.
3. Воронцова З. А., Кудаева Э. Ф. Клеточные реакции слизистой оболочки органов интестинальной системы после уранового инкорпорирования // Морфологические ведомости. — 2020. — Т. 28. — №. 1. — С. 9-15.
4. Руднева, О. В., Написанова, Л. А., Бережко, В. К., & Жданова, О. Б. Состояние лимфоидной ткани кишечника белых мышей при экспериментальном токсокарозе после применения комплексного иммунопрепарата // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. — 2018. — №. 19. — С. 420-422.
5. Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Муратова Е. И. Современные тенденции лечения хронического тонзиллита, ассоциированного с патологией кишечника // Практическая медицина. — 2018. — Т. 16. — №. 5. — С. 76-80.
6. Гусева Н. О. Фармакотерапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. — 2019. — №. 2. — С. 122-123.
7. Стояновский В. Г., Коломиец И. А., Камрацка О. И. Топографические особенности иммунных структур кишечника кролей // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького. — 2014. — Т. 16. — №. 3-2. — С. 308-314.
8. Быков В. Л. Клетки Панета: история открытия, структурно-функциональные характеристики и роль в поддержании гомеостаза в тонкой кишке // Морфология. — 2014. — Т. 145. — №. 1. — С. 67-80.
9. Луканина С.Н., Сахаров А.В., Просенко О.И., Жучаев К.В., Борисенко Е.А. Влияние окислительного стресса на элементный статус тканевых компартментов органов регуляции минерального гомеостаза // Ученые

записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-okislitel'nogo-stressa-na-elementnyy-status-tkanevyh-kompartmentov-organov-regulyatsii-mineralnogo-gomeostaza> (дата обращения: 07.10.2024).

10. Ордян, Н. Э., Шигалугова, Е. Д., Малышева, О. В., Пивина, С. Г., Акулова, В. К., Холова, Г. И. Трансгенерационное влияние пренатального стресса на память и экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста 2 в мозге потомков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2023. – Т. 59. – №. 5. – С. 403–412-403–412.
11. Ордян, Н. Э., Малышева, О. В., Холова, Г. И., Акулова, В. К., Пивина, С. Г. Зависимое от пола влияние стресса самцов крыс на память и экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста 2 в мозге потомков // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2021. – Т. 71. – №. 3. – С. 387-399.
12. Черешнев, В. А., Шилов, Ю. И., Черешнева, М. В., Самоделкин, Е. И., Гаврилова, Т. В., Гусев, Е. Ю., Гуляева, И. Л. (2014). Экспериментальные модели в патологии *Сборник материалов конференции.*
13. Lopresti AL. The Effects of Psychological and Environmental Stress on Micronutrient Concentrations in the Body: A Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2020 Jan 1;11(1):103-112. doi: 10.1093/advances/nmz082.
14. The role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in restraint stress-induced liver injury in mice / Q. Zhu, L. Gu, Y. Wang // *PLoS ONE.* 2014. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 1–9.
15. Candia-Rivera, D., Norouzi, K., Ramsøy, T. Z., Valenza, G. Dynamic fluctuations in ascending heart-to-brain communication under mental stress // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2023. – Т. 324. – №. 4. – С. R513-R525.
16. М. Г. Соколова, Т. М. Алексеева, С. В. Лобзин. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И.*

- Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 75–81.
17. В.С. Кочанов, О.В. Нестерова, Д.А. Доброхотов. Современное состояние и перспективы использования корневищ куркумы длинной // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - Вып. 18, № 1. – С. 346-350.
18. Ambroselli, D., Masciulli, F., Romano, E., Catanzaro, G., Besharat. New advances in metabolic syndrome, from prevention to treatment: the role of diet and food // *Nutrients*. – 2023. – Т. 15. – №. 3. – С. 640.
19. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). – 3-е изд., перераб. и доп. / В.А. Куркин - Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2016. - 1279 с.
20. Bailey MT. Psychological Stress, Immunity, and the Effects on Indigenous Microflora. *Adv Exp Med Biol*. 2016;874:225-46. doi: 10.1007/978-3-319-20215-0\_11.
21. Carnevali L, Montano N, Tobaldini E, Thayer JF, Sgoifo A. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Apr;111:12-18. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.011. Epub 2020 Jan 10.
22. Mackos AR, Varaljay VA, Maltz R, Gur TL, Bailey MT. Role of the Intestinal Microbiota in Host Responses to Stressor Exposure. *Int Rev Neurobiol*. 2016;131:1-19. doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.002.
23. Bailey MT, Engler H, Sheridan JF. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol*. 2006 Feb;171(1-2):29-37. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.09.008.
24. Doney E, Dion-Albert L, Coulombe-Rozon F, Osborne N, Bernatchez R, Paton SEJ, Kaufmann FN, Agomma RO, Solano JL, Gaumond R, Dudek KA, Szyszkowicz JK; Cecile Lepage on behalf of Signature Consortium; Lebel M, Doyen A, Durand A, Lavoie-Cardinal F, Audet MC, Menard C. Chronic Stress Exposure Alters the Gut Barrier: Sex-Specific Effects on Microbiota and Jejunum Tight Junctions. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2023 May 8;4(1):213-228. doi: 10.1016/j.bpsgos.2023.04.007.
25. Королев, Ю. Н., Бобровницкий, И. П., Никулина, Л. А., Михайлик, Л. В.,

- Гениатулина, М. С., Бобкова, А. С. Применение низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях иммобилизационного стресса (экспериментальное исследование) // *Вопр. курортолог., физиотер. и лечеб. физ. Культуры* – 2014. – Т. 4. – С. 47-52.
26. Королев Ю. Н., Бобровницкий, И. П., Никулина, Л. А., Михайлик, Л. В., Гениатулина, М. С., Бобкова, А. С. Сочетанное действие питьевой минеральной воды и низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях иммобилизационного стресса (экспериментальное исследование) // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2015. – Т. 92. – №. 6. – С. 37-41.
27. Королев, Ю. Н., Михайлик, Л. В., Никулина, Л. А., Гениатулина, М. С. Особенности развития метаболических и регенеративных процессов при действии низкоинтенсивных электромагнитных излучений в условиях радиационного облучения (экспериментальное исследование) // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2017. – Т. 94. – №. 4. – С. 54-58.
28. Королев Ю. Н., Никулина Л. А., Михайлик Л. В. Метаболические и ультраструктурные механизмы адаптации при первично-профилактическом действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях нормы и радиации // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2019. – Т. 96. – №. 5. – С. 44-50.
29. Королев Ю. Н., Никулина Л. А., Михайлик Л. В. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на семенники крыс при метаболическом синдроме // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2020. – Т. 97. – №. 6-2. – С. 59-60.
30. Джуманиязов Ш. А. Задержка постнатального роста и развития потомства крыс, вызванные химическим стрессом у матери // *Scientific approach to the modern education system*. – 2023. – Т. 1. – №. 3.
31. Джуманиязов Ш. А. Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система у потомства животных, отравленных хлорпирифосом в течение беременности //

- Scientific approach to the modern education system. – 2023. – Т. 1. – №. 3.
32. Shukhratovna S. D., Suratovich O. F. Морфологические особенности коры надпочечников потомства крыс в онтогенезе в условиях внутриутробного воздействия пестицидов через организм матери (обзорная статья) // Journal of biomedicine and practice. – 2023. – Т. 8. – №. 4.
33. Соседова Л. М., Филиппова Т. М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека // Экология человека. – 2017. – №. 7. – С. 46-52.
34. Соседова Л. М. Роль биомоделирования в оценке воздействия химических факторов окружающей среды на организм человека // Medline. ru. Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16. – С. 393-401.
35. Соседова, Л. М., Новиков, М. А., Титов, Е. А., Рукавишников, В. С. Оценка биологических эффектов воздействия наносеребра на ткань головного мозга экспериментальных животных // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №. 4. – С. 26-30.
36. Кузнецов, А. Н., Гринева, Т. А. Анатомия и физиология животных. Учебник СПб.: Лань, 2015. 224 с.
37. Лукьянов, А. Н. Физиология пищеварения млекопитающих. Учебник М.: Наука, 2008. 280 с.
38. Харитонов, В. М. Анатомия и физиология животных: Учебное пособие. М.: Изд-во МГУ, 2012. 416 с.
39. Степанов, В. В. Поджелудочная железа и ее роль в пищеварении. Вестник биологии и медицины, 2017, т. 3, с. 45-56.
40. Кравченко, А. И. Влияние хронического стресса на метаболические показатели и микробиоценоз кишечника в эксперименте / А. И. Кравченко, В. В. Иванов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 3. – С. 45–52.
41. Мельниченко, Г. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринных нарушений при стресс-индуцированных состояниях / Г. А.

- Мельниченко, И. И. Дедов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 12–21.
42. Дедов, И. И. Эндокринология: национальное руководство / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с. – ISBN 978-5-9704-6101-3.
43. Черешнев, В. А. Иммунофизиология: руководство / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 512 с. – ISBN 978-5-9704-5415-2.
44. Иванова, В. В. Роль оксидативного стресса в формировании периферической инсулинорезистентности при экспериментальной интоксикации / В. В. Иванова, С. П. Кузнецов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 1. – С. 58–66.
45. Медведев, Д. В. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена углеводов при хроническом стрессе / Д. В. Медведев, С. И. Степанов // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 142–150.
46. Ткачев, А. В. Стресс-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта / А. В. Ткачев, Л. С. Мкртчян // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 1. – С. 22–27.
47. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2009. — Vol. 5, pp. 374–381
48. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E., Chrousos G. *Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology*. — NCBI Bookshelf, 2020.
49. Tsigos C., Chrousos G. P. *Stress system physiology and pathophysiology* // *Endocrine Reviews*. — 2020. — 17 Oct. (обзор структуры и функций стресс-системы, механизмов нарушения гомеостаза)
50. Kvetnansky R., McCarty R. *Immobilization Stress* // *Encyclopedia of Stress*. — 2nd Edition. — Elsevier, 2007. — (определение модели иммобилизационного стресса и её физиологических эффектов)
51. Sic A., Bogicevic M., Brezic N., Nemr C., Knezevic N.N. *Chronic Stress and Headaches: The Role of the HPA Axis and Autonomic Nervous System* //

- Biomedicines. — 2025. — Vol. 13, No. 2, art. 463. — DOI:10.3390/biomedicines13020463
52. Ghasemi F. *Stress and stress responses: A narrative literature review* // Int. J. — 2024.
53. Cureus. *Neuroendocrine Stress Response in Acute Stroke: Physiological and Clinical Perspectives* // Cureus. — 2025.
54. Wiley Online Library. *Psychoneuroendocrine stress response in female and male youth with MDD* // J. Child Psychol. — 2025.
55. ScienceDirect. *The impact of early life stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis* // Sci. Dir. — 2025.
56. Lupien, S. J. Effects of stress and glucocorticoids on memory and the hippocampus / S. J. Lupien, S. McEwen, B. S. Gunnar // Nature Reviews Neuroscience. — 2020. — Vol. 21, № 2. — P. 69–82.
57. McEwen, B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress / B. S. McEwen // Chronic Stress. — 2019. — Vol. 3. — P. 1–11. DOI: 10.1177/2470547017692328.
58. Sapolsky, R. M. Stress and the Brain: Individual Variability and the Inverted-U / R. M. Sapolsky // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2018. — Vol. 103, № 11. — P. 3925–3932.
59. Whitworth, J. A. Glucocorticoid-induced hypertension / J. A. Whitworth, J. J. Kelly, P. M. Williamson // Journal of Hypertension. — 2017. — Vol. 35, № 6. — P. 1109–1117.
60. Adler, R. A. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / R. A. Adler // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. — 2022. — Vol. 51, № 2. — P. 401–414. — DOI: 10.1016/j.ecl.2021.11.011.
61. Arnaldi, G. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome / G. Arnaldi, M. Boscaro // Neuroendocrinology. — 2021. — Vol. 111, № 1-2. — P. 95–104.
62. Manetti, L. Coagulation and fibrinolysis in glucocorticoid excess / L. Manetti, F. Bogazzi, E. Martino // Frontiers in Endocrinology. — 2020. — Vol. 11. — Art. 561. — DOI: 10.3389/fendo.2020.00561.

63. Bolignano, D. Stress-induced hyperglycemia: a review of mechanisms and clinical implications / D. Bolignano, S. Coppolino // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 14. – P. 3145. – DOI: 10.3390/jcm10143145.
64. Mifsud, G. Stress-induced insulin resistance: molecular mechanisms and potential targets / G. Mifsud, S. Calleja // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 45–58.
65. Yaribeygi, H. Molecular mechanisms of insulin resistance in stress-induced states: The role of oxidative stress / H. Yaribeygi, T. Sathyapalan // *Journal of Diabetes Research*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 8860752. – DOI: 10.1155/2020/8860752.
66. Geer, E. B. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance / E. B. Geer, J. Islam, C. Buettner // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 75–102. – DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.001.
67. Kuo, T. Genome-wide analysis of glucocorticoid receptor-binding sites in myotubes / T. Kuo, A. Harris, J. C. Wang // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – Vol. 290, № 2. – P. 850–863.
68. Peters, A. The Selfish Brain: Stress and Etiology of Metabolic Syndrome / A. Peters // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – Art. 13.
69. Rai, M. Glucocorticoids and Skeletal Muscle Metabolism: New Insights into Mechanisms and Muscle Atrophy / M. Rai, S. Kumar // *Molecular Metabolism*. – 2022. – Vol. 58. – Art. 101452.
70. Sharkey, S. Glucocorticoid signaling and hepatic glucose metabolism / S. Sharkey, S. S. Gray // *Review of Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2020. – Vol. 21. – P. 151–162.
71. Bilan, P. J. GLUT4 glucose transporter trafficking and insulin action in skeletal muscle / P. J. Bilan, A. Klip // *Biochemical Journal*. – 2021. – Vol. 478, № 15. – P. 2851–2872.
72. Petersen, M. C. Mechanisms of insulin action and insulin resistance / M. C. Petersen, G. I. Shulman // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98, № 4. – P. 2133–2223. – DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.

73. Yaribeygi, H. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yaribeygi, F. R. Farrokhi // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234, № 6. – P. 8152–8161.
74. Zarkovic, N. Oxidative stress and insulin resistance in chronic diseases / N. Zarkovic // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 160. – P. 120–132.
75. Berbudi, A. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System / A. Berbudi, N. Rahmadika // *Current Diabetes Reviews*. – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 442–449.
76. Cain, D. W. Immune regulation by glucocorticoids / D. W. Cain, J. A. Cidlowski // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 233–247. – DOI: 10.1038/nri.2017.1.
77. Padgett, D. A. How stress influences the immune response / D. A. Padgett, R. Glaser // *Trends in Immunology*. – 2019. – Vol. 40, № 10. – P. 915–928.
78. Yaribeygi, H. Oxidative stress and the immune system: The metabolic connection / H. Yaribeygi, S. L. Atkin // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 176. – P. 110–124.
79. Aguilera, G. (2011). HPA axis responsiveness to stress: Implications for healthy aging. *Experimental Gerontology*, 46(2-3), 90-95.
80. de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475.
81. Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.
82. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., et al. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603-621.
83. Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 625-632.
84. Lightman, S. L., Birnie, M. T., & Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine Reviews*, 41(3), bnaa002.

85. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445.
86. McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), 33-44.
87. Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*, 32(1), 81-151.
88. Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464-468.
89. McEwen B.S. Neurobiological and systemic effects of chronic stress // *Chronic Stress*. — 2017.
90. Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // *Comprehensive Physiology*. — 2016.
91. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine stress responses // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2018.
92. Kuo T., McQueen A., Chen T.C., Wang J.C. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2015.
93. Nicolaidis N.C., Kyrtzi E., Lamprokostopoulou A. et al. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids // *Endocrine Connections*. — 2017.
94. Hackett R.A., Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress // *Current Diabetes Reports*. — 2017.
95. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An energetic view of stress // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. — 2018.
96. Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A review of its effects on human health // *Foods*. — 2017.
97. Panahi Y., Khalili N., Sahebi E. et al. Curcumin and insulin resistance // *Phytotherapy Research*. — 2018.
98. Daily J.W., Yang M., Park S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for metabolic disorders // *Journal of Medicinal Food*. — 2021.

99. Даллакян, Дж. О. Роль оксидативного стресса в патогенезе метаболических нарушений при хроническом стрессе / Дж. О. Даллакян, М. Ф. Сидорова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 3. – С. 280-284.
100. Денисенко, Л. М. Фармакотерапия метаболического синдрома: современные возможности / Л. М. Денисенко, С. Б. Шустов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 5. – С. 598-603.
101. Дутов, М. Н. Стресс-индуцированные метаболические расстройства: патогенез и принципы коррекции / М. Н. Дутов // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S3. – С. 64-72.
102. Кляритская, И. Л. Висцеральное ожирение как компонент метаболического синдрома (по материалам работ Р. Vjorntorp) / И. Л. Кляритская, А. С. Аметов // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 1. – С. 3-7.
103. Коркушко, О. В. Вегетативный дисбаланс и его роль в развитии метаболических нарушений у лиц пожилого возраста / О. В. Коркушко, А. В. Труханова // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23, № 1-2. – С. 10-15.
104. Кэннон, Б. Меланокортиновая система и энергетический гомеостаз / Б. Кэннон, Я. Неландер; пер. с англ. А. В. Смирнова // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40, № 2. – С. 45-52.
105. Маевская, К. Е. Плеотропные эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II / К. Е. Маевская, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 345-352.
106. Максимов, В. И. Применение антиоксидантов в комплексной терапии метаболического синдрома / В. И. Максимов, С. В. Морозов // Лечащий врач. – 2020. – № 3. – С. 48-52.
107. Морозова, Т. Е. Роль мелатонина в регуляции циркадных ритмов и стресс-реакции / Т. Е. Морозова // Неврологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 269-275.

108. МакИвен, Б. С. Аллостаз и аллостатическая нагрузка: роль в психофизиологии и клинической практике / Б. С. МакИвен // Клиническая медицина. – 2016. – № 4. – С. 258-264. – (Пер. с англ.).
109. Селье, Г. Очерки об адапционном синдроме / Г. Селье. – Москва : Медгиз, 1960. – 254 с.
110. Шляхто, Е. В. Метаболический синдром: от патогенеза к лечению / Е. В. Шляхто, О. Л. Барбараш, Н. А. Грацианский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 456 с.
111. Bjorntorp, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? / P. Bjorntorp // Obesity Reviews. – 2001. – Vol. 2, no. 2. – P. 73-86.
112. Selye, H. Stress and the general adaptation syndrome / H. Selye // British Medical Journal. – 1950. – Vol. 1, no. 4667. – P. 1383-1392.
113. Sapolsky, R. M. Why Zebras Don't Get Ulcers / R. M. Sapolsky. – 3rd ed. – New York : Holt Paperbacks, 2004. – 560 p.
114. Dallman, M. F. Chronic stress and obesity: A new view of "comfort food" / M. F. Dallman, N. Pecoraro, S. F. Akana et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – Vol. 100, no. 20. – P. 11696-11701.
115. Koolhaas, J.M. Neuroinflammation and the plasticity of brain energy metabolism / J.M. Koolhaas, S.J. Spencer // Nature Reviews Neuroscience. – 2018. – Vol. 19, no. 4. – P. 235-249.
116. Schmidt, M.V. The role of the blood-brain barrier in stress-induced neuroinflammation / M.V. Schmidt, C.M. van der Doelen // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2015. – Vol. 38. – P. 52-60.
117. Foster, J.A. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome / J.A. Foster, L. Rinaman, J.F. Cryan // Neurobiology of Stress. – 2017. – Vol. 7. – P. 124-136.
118. Turnbaugh, P.J. The gut microbiome as a mediator of metabolic disease / P.J. Turnbaugh, F. Bäckhed // Science. – 2016. – Vol. 352, no. 6285. – P. 329-334.

119. Полуэктов, А.В. Роль микробиоты кишечника в патогенезе метаболического синдрома: новые возможности терапии / А.В. Полуэктов, Е.А. Корсун // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 1. – С. 45-49.
120. Yehuda, R. Epigenetic Biomarkers of PTSD / R. Yehuda, E.B. Binder // Current Psychiatry Reports. – 2014. – Vol. 16, no. 12. – P. 500.
121. Макина, М.Н. Агонисты рецепторов ГПП-1 в лечении ожирения и метаболических нарушений: эффекты за пределами гликемии / М.Н. Макина, Т.В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 265-273.
122. Bauersachs, G. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: Cellular and molecular mechanisms / G. Bauersachs, I.Z. Jaffe // Kidney International. – 2022. – Vol. 101, no. 4. – P. 710-728.
123. Panossian, A. Adaptogens in mental and behavioral disorders / A. Panossian // Psychiatric Clinics of North America. – 2013. – Vol. 36, no. 1. – P. 49-64.  
(Актуальный обзор, часто цитируемый в работах 2020-х гг.).

ГАНИЖОНОВ ПОЛВОНЖОН ХАСАНЖОНОВИЧ

*Ассистент кафедры физиологии ФМИОЗ*

УДК: 577.1:615.015.2:616.45-008.6

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ  
НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА  
КУРКУМИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**