

УДК: 616-092:616-009:616-008

**ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

М.В. КОНДАШЕВСКАЯ

ФГБУ «НИИ морфологии человека», ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия

Аннотация. Посттравматическое стрессовое расстройство характеризуется поведенческими изменениями, проявлением тревожно-депрессивного состояния и снижением уровня кортикостерона в сыворотке крови. Хорошо известно, что иммунная система обладает высокой чувствительностью к стрессорным воздействиям различной природы. Нарушения функции иммунной системы могут быть как основным проявлением соматической патологии, так и усугублять тяжесть других сопутствующих заболеваний. Предаторный стресс при моделировании посттравматического стрессового расстройства у крыс Вистар обусловил изменения в ткани самого большого органа иммунной системы – селезенке. Установлено, что при посттравматическом стрессовом расстройстве в лимфоидных узелках появляются герминативные центры, кроме того, в мантийной и маргинальной зонах лимфоидных узелков, а также в периартериолярных лимфоидных муфтах значительно меньше лимфоцитов и они расположены более рыхло чем в контроле. При этом оставались неизменными масса органа и уровень интерлейкина-6 (ИЛ), продуцируемого спленоцитами, стимулированными конканавалином А, тогда как продукция ИЛ-10 достоверно значимо снижалась. Полученные данные указывают на усиление процессов рециркуляции иммунокомпетентных клеток селезенки, которые, по сведениям литературы, могут проникать в головной мозг. При этом возможны aberrantные изменения фенотипа лимфоцитов, что может трансформировать иммунные реакции и нарушать ключевые функциональные взаимодействия между иммунной системой и головным мозгом, что в конечном итоге повышает вероятность влияния на поведение и психоэмоциональное состояние животных с дополнительным усилением тревожно-депрессивных проявлений.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, селезенка, лимфоциты, интерлейкины, иммунная система, поведение, кортикостерон, крысы Вистар.

**CHARACTERIZATION OF SPLEEN TISSUE STRUCTURE
AT THE POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER SIMULATION**

M.V. KONDASHEVSKAYA

*Federal State Budgetary Institution “Scientific Research Institute of Human Morphology”,
Tzurupa St., 3, Moscow, 117418, Russia*

Abstract. Posttraumatic stress disorder (PTSD) is characterized by behavioral changes, manifestation of an anxiety-depressive condition and a decreasing in the level of corticosterone in the blood serum. It is well known that the immune system has a high sensitivity to stressors of various natures. Disturbances in the function of the immune system can be both the main manifestation of somatic pathology and aggravate the severity of other concomitant diseases. Predatory stress in the modeling of PTSD in Wistar rats caused changes in the tissues of the largest organ of the immune system – the spleen. It was found that with PTSD, germinal centers appear in the lymphoid nodules, in addition, in the mantle and marginal zones of the lymphoid nodules, as well as in the periarteriolar lymphoid clutches, there are significantly fewer lymphocytes and they are more friable than in the control. At the same time, the organ mass and the level of interleukin-6 (IL) produced by splenocytes stimulated with concanavalin A remained unchanged, while IL-10 production decreased significantly. The data obtained indicate an intensification of the recycling processes of immune competent spleen cells, which, according to the literature, can penetrate the brain. In this case, aberrant changes in the phenotype of lymphocytes are possible, which can transform immune responses and disrupt the key functional interactions between the immune system and the brain, which ultimately increases the likelihood of influencing the behavior and psychoemotional state of animals with an additional increase in anxiety-depressive symptoms.

Key words: posttraumatic stress disorder, spleen, lymphocytes, interleukins, immune system, behavior, corticosterone, Wistar rats.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) возникает при столкновении с ситуацией смерти или обстоятельствами, угрожающими жизни, или с сексуальным насилием. В настоящее

время ПТСР входит в пятерку самых распространенных психологических патологий. Наиболее изученными причинными факторами являются военные конфликты, вызывающие у активных участников «военный невроз». Характерной особенностью ПТСР является отсроченное начало, чаще всего не ранее полугода после травматического события, хотя проявление некоторых симптомов может быть незамедлительным. ПТСР с успехом диагностируется, если в анамнезе пациента имеются указания на перенесенный стресс и развитие тревожно-депрессивного состояния [2]. Признаки дистресса при ПТСР часто соматизируются, кроме того, могут обостряться хронические заболевания, наблюдавшиеся до развития ПТСР. Медикаментозная терапия, назначаемая при ПТСР также может способствовать соматизации заболевания.

Общеизвестно, что иммунная система обладает высокой чувствительностью к стрессорным воздействиям различной природы. Нарушения функции иммунной системы могут быть как основным проявлением соматической патологии, так и усугублять тяжесть других сопутствующих заболеваний. К настоящему времени основные проявления заболеваний иммунной системы при ПТСР изучены недостаточно, отсутствуют сведения о реакции органа периферической иммунной системы – селезенки.

Цель исследования – выявление закономерностей структурно-функциональных изменений самого крупного органа периферической иммунной системы – селезенки при моделировании посттравматического стрессового расстройства у самцов крыс Вистар.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в осенне-зимний период на 20 половозрелых самцах крыс Вистар (питомник Столбовая, исходная масса тела 180 ± 25 г), содержащихся в отдельных клетках по 10 особей. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г.) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (GLP), утвержденными Приказом МЗ РФ N 267 от 19.06.2003.

Для изучения патогенеза ПТСР, разработки методов прогнозирования течения и лечения данного заболевания, разработаны модели и методы исследования на животных. В настоящее время наиболее адекватной психосоматическим признакам развития ПТСР и современным требованиям работы с экспериментальными животными считается модель витального предаторного стресса – страха жертвы перед хищником (лабораторных грызунов, например перед котом, или его мочой) [4]. Исследование выполнено на 2-х группах животных: 1 – крысы, у которых моделировали ПТСР, помещая их в условия воздействия запаха хищника (кошачьей мочи) в течение 10 сут по 10 мин ежедневно, с последующим содержанием 14 сут. в обычных условиях (группа ПТСР); 2 – контрольную группу составили интактные животные, не подвергавшиеся стрессорным воздействиям. Общая длительность эксперимента – 24 дня.

Для выявления тревожно-депрессивного состояния животных чаще всего тестируют в *приподнятом крестообразном лабиринте* (ПКЛ), регистрируя весьма небольшой спектр психоэмоциональных проявлений, тогда как лабораторные грызуны демонстрируют достаточно обширный репертуар реакций. В наших работах мы регистрировали не менее 17 разновидностей психоэмоциональных проявлений, позволяющих корректно и достоверно оценить психоэмоциональное состояние животных [9]. С целью выявления ситуативных поведенческих и психоэмоциональных проявлений развития ПТСР, всех животных в конце эксперимента (на 24-й день) тестировали поодиночке в ПКЛ модифицированном М.В. Кондашевской. В тесте ПКЛ регистрировали в течение 600 с: время нахождения в открытых и закрытых рукавах; *локомоторную активность* (ЛА) – число зон, пересекаемых за 600 с); виды психоэмоциональных проявлений (всего 17), разделенных на классы [1, 11].

На 25-й день животных выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира. Объектами исследований были: селезенка, *интерлейкин-6* (ИЛ) и ИЛ-10. Селезенку взвешивали, для гистологического исследования фрагменты селезенки фиксировали в 10% забуференном формалине, заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Цифровые версии микрофотографий получали на микроскопе «*Axioplan 2 imaging*», проводили морфометрическую обработку при помощи программы «*AxioVision*». Измерение всех параметров в нашем эксперименте осуществляли слепым методом.

Для изучения цитокинового профиля клеток селезенки применяли культуральный метод и метод *иммуноферментного анализа* (ИФА). Клетки селезенки выделяли с помощью гомогенизатора Поттера. Полученные клетки центрифугировали в среде RPMI 1640 в течение 10 минут при 1000 об/мин. Далее проводили лизис эритроцитов. Конечная клеточная взвесь содержала: лимфоциты, макрофаги, моноциты, ретикулярные клетки. Для индукции синтеза и секреции интерлейкинов суспензию клеток селезенки в концентрации 5×10^6 /мл культивировали 24 ч в полной ростовой среде с добавлением конканавалина А (5 мкг/мл) в 24-луночных культуральных планшетах при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Среда для культивирования состояла из RPMI 1640 (ПанЭко) с 5% инактивированной телячьей эмбриональной сыворотки, 2 мМ глутамин и 50 мкг/мл гентамицина. По окончании инкубации отбирали надосадочную жидкость, содержащую *интерлейкины* (ИЛ). Для проведения ИФА использовали тест-системы фирмы

eBioscience (США), определяли концентрацию ИЛ-6 и ИЛ-10, используя микропланшетный иммуноферментный анализатор «ANTHOS 2010» (Австрия). В сыворотке крови определяли уровень кортикостерона, ИФА наборы («IBL», Германия).

Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ *Statistica 8.0*. В связи с отсутствием нормального распределения, множественные статистически значимые различия определяли с помощью критерия Краскела-Уолисса, предназначенного для проверки разности медиан нескольких выборок. Результаты выражали как *Me (Q_n; Q_v)* – медиана, нижний и верхний квартили. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Так же, как и в других наших работах, в настоящем эксперименте состоятельность модели ПТСП подтверждалась, по данным поведенческих тестов, достижением тревожно-депрессивного состояния и снижения уровня циркулирующего кортикостерона у крыс Вистар [1, 11].

Селезенка – периферический орган иммунной системы, принимающий участие в формировании гуморального и клеточного иммунитета, разрушении старых и поврежденных эритроцитов, а также в депонировании крови. Между контрольной и опытной группами не выявлено достоверно значимых отличий по массе селезенки и общему плану строения органа, хорошо визуализировались две функциональные зоны – красная и белая пульпа. Белая пульпа представлена лимфоидными узелками и *периартериальными лимфоидными муфтами* (ПАЛМ) (рис.). У крыс контрольной группы лимфоидные узелки, окруженные маргинальной зоной, состояли из плотно расположенных лимфоцитов, имели округлую или овальную форму, герминативные центры отсутствовали (рис. А). Тогда как при ПТСП значительно уменьшалась площадь лимфоидных узелков и маргинальной зоны (в 2,5 и 1,9 раз соответственно), при этом отмечено появление герминативных центров (рис. Б, табл.).

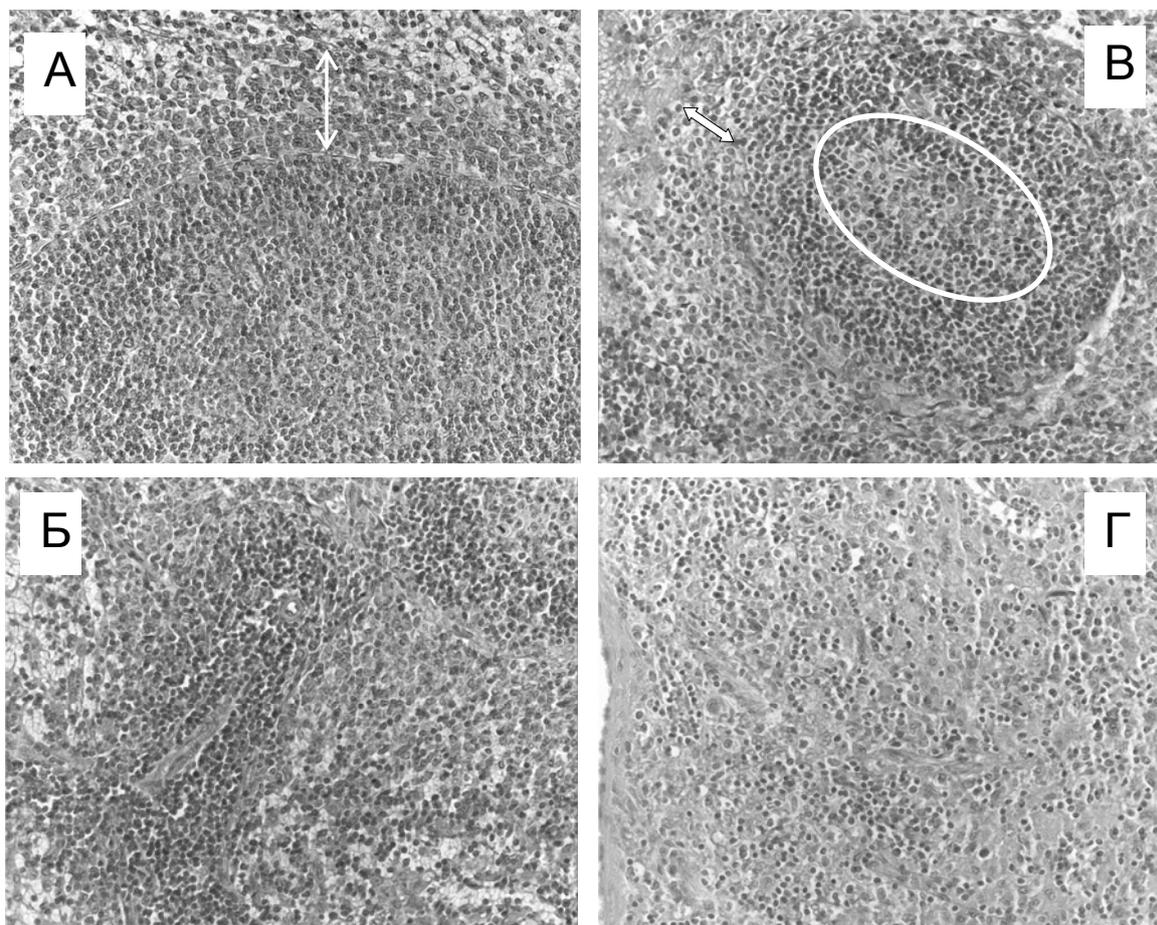


Рис. 1. Функциональные зоны селезенки интактной крысы Вистар (А и Б) и при моделировании посттравматического стрессового расстройства (В и Г) окраска гематоксилином и эозином, Ув 200. А и В – лимфоидные узелки, Б и Г – периартериальные лимфоидные муфты. Стрелками отмечена ширина маргинальной зоны, внутри круга герминативный центр лимфоидного узелка

Показатели морфофункционального состояния селезенки крыс Вистар при моделировании ПТСР $Me (Q_n; Q_d)$

Группы / Показатели	Контроль	ПТСР
Площадь лимфоидного узелка, мкм ²	725,28 (591,68; 987,73)	282,16* (248,37; 386,59)
Площадь маргинальной зоны, мкм ²	86,76 (67,73; 112,14)	44,71* (36,58; 57,89)
Площадь герминативного центра, мкм ²	0	18,76* (16,91; 24,48)
Площадь периаартериолярных лимфоидных муфт, мкм ²	33,91 (22,78; 39,67)	16,89* (10,37; 23,18)
Количество лимфоцитов в мм ² мантйной зоны	52478,12 (43125,46; 76593,38)	35688,42* (23280,74; 39762,43)
Содержание ИЛ-6, пг/мл	64,74 (48,76; 85,24)	56,45 (45,88; 71,12)
Содержание ИЛ-10, пг/мл	163,12 (119,61; 201,23)	81,72* (48,67; 112,73)

Примечание: * $p \leq 0,05$ – достоверно значимые отличия от контроля

Установлено, что при ПТСР в мантйной и маргинальной зонах лимфоидных узелков значительно меньше лимфоцитов и они расположены более рыхло чем в контроле (рис. Б). Следовательно, при ПТСР приток к белой пульпе лимфоцитов и макрофагов существенно снижен. Тем не менее, появление при ПТСР реактивных, светлых, герминативных центров, в которых располагаются ретикулярные клетки, макрофаги, презентующие антиген, дифференцирующиеся плазматические клетки, продуцирующие антитела и делящиеся В-лимфоциты, позволяет сделать вывод о реактивных адаптивных процессах, происходящих в селезенке. В отличие от контроля, где зона ПАЛМ представляла собой компактные скопления лимфоцитов, расположенных в 4-8 рядов, при ПТСР плотность расположения лимфоцитов была в 2 раза ниже и состояла из 1-4 рядов клеток (табл., рис. Г).

Анализ содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 в спленocyтцах, стимулированных конканавалином А, позволил установить, что при ПТСР достоверно значимые изменения происходили только с уровнем продукции ИЛ-10 – по сравнению с контрольными значениями он снижался в 2 раза (таблица). Полученные данные свидетельствуют об ослаблении реакции иммуносупрессии, которую осуществляет ИЛ-10 в отношении провоспалительных цитокинов. Кроме того, возможно снижение ингибирующего действия ИЛ-10 в отношении Т-хелперов 1-го типа и стимулирующего действия в отношении Т-хелперов 2-го типа. По данным литературы известно, что при стрессе снижается продукция ИЛ-10 макрофагами в большей степени, чем другими иммунокомпетентными клетками, что объясняется некоторыми авторами как смена фенотипа макрофагов и их активности [4, 5, 7].

Отсутствие в нашем эксперименте повышения продукции ИЛ-6, которое обнаруживают исследователи при других видах стресса, вероятно, объясняется более быстрыми изменениями нейроиммунноэндокринного статуса животных в случае использования предаторного стресса – эволюционно закрепленного страха жертвы перед хищником. Подтверждением этого мнения служат данные исследований с применением социального стресса, через 24 дня после которого отмечается усиление в костном мозге продукции моноцитов и гранулоцитов – клеток, которые в процессе рециркуляции попадают в селезенку увеличивая ее объем, массу и продукцию провоспалительных цитокинов [3, 12]. Тогда как в нашем эксперименте указанные изменения в те же сроки отсутствовали. Вероятно, это объясняется характерным для состояния ПТСР развитием быстрой патологической отрицательной обратной связи, индуцирующей форсированное торможение выброса в кровь глюкокортикоидов, причиной которого по нашим данным является состояние дисфункции коры надпочечников [6, 11, 15].

Обобщая данные, полученные в нашем эксперименте и сведения литературы, можно заключить, что при ПТСР, так же, как и при других видах стресса, происходят изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и симпатической нервной системы, сигналы от которых через нейроэндокринные пути передаются иммунной системе [7, 14]. В нашей работе мы установили, что селезенка, как орган периферической иммунной системы, отвечает усилением рециркуляции иммунокомпетентных клеток, которые, по сведениям литературы, могут проникать в головной мозг [12]. Этому процессу способствует трансформация под действием стрессора эндотелиальных клеток сосудов мозга, увеличивающих экспрессию молекул клеточной адгезии, облегчающих адгезию и экстравазацию иммунокомпетентных клеток. Проникающие в головной мозг клетки изменяют свой фенотип и начинают продуцировать преимущественно провоспалительные цитокины, что приводит к инициации воспалительного

ответа в структурах мозга – нейровоспаления, сопровождающегося усилением проявлений тревожно-депрессивного состояния [6-8, 12, 13].

Выводы:

1. Установлено, что у самцов крыс Вистар при моделировании ПТСР, развивающегося в результате предаторного стресса, наблюдаются реактивные изменения функциональных зон белой пульпы селезенки – снижение количества лимфоцитов в периартериальных лимфоидных муфтах и лимфоидных узелках, в которых появляются герминативные центры. Опустошение белой пульпы селезенки свидетельствует об усилении процессов рециркуляции лимфоцитов, что косвенно отражает роль иммунной системы во взаимодействии с центральной нервной системой и, возможно обуславливает длительность тревожно-депрессивного состояния.
2. При ПТСР редукция лимфоидной ткани сопровождается снижением продукции клетками селезенки противовоспалительного ИЛ-10, при этом образование провоспалительного ИЛ-6 не изменяется.
3. Изменения морфофункционального состояния селезенки можно рассматривать в качестве предикторов развития иммунной недостаточности.

Литература

1. Кондашевская М.В., Пономаренко Е.А. Характеристика поведенческих изменений, сопровождающихся снижением уровня кортикостерона при посттравматическом стрессовом расстройстве. Использование новых моделей и методов тестирования в эксперименте // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103, № 1. С. 61–70.
2. Молчанова Е.С. Посттравматическое стрессовое и острое стрессовое расстройство в формате DSM-V: внесенные изменения и прежние проблемы // Медицинская психология в России. 2014. Т. 6, № 1. С. 2.
3. Насиббулин Б.А., Змиевский А.В., Павлова Е.С. Особенности реакций популяций клеток периферической крови и лимфоидной ткани на действие длительного иммобилизационного стресса // Світ медицини та біології. 2011. Т. 7, № 2. С. 034–036.
4. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.
5. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Морфо-функциональные проявления острог респираторного дистресс-синдрома и его коррекция СВЧ-излучением в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. №1. Публикация 2-58. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4817.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI 10.12737/5026.
6. Cohen H. Maintaining the clinical relevance of animal models in translational studies of post-traumatic stress disorder // Institute for Laboratory Animal Research. 2014. Vol. 55, № 2. P. 233–245.
7. Cohen, S. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol. 109, №16. P. 5995–5999.
8. Cole S.W. Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011. Vol. 108, № 7. P. 3080–3085.
9. Frank M.G. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses // Brain Behavior and Immunity. 2007. №21. P. 47–59.
10. Hammamieh R. Murine model of repeated exposures to conspecific trained aggressors simulates features of post-traumatic stress disorder // Behavioural Brain Research. 2012. Vol. 235, № 1. P. 55–66.
11. Kondashevskaya M.V. Experimental evaluation of the effects of low-dose heparin on the behavior and morphofunctional status of the liver in Wistar rats with posttraumatic stress disorders // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018. Vol. 164, № 10. P. 490–494.
12. Ramirez K. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations // Brain Behavior and Immunity. 2016. №51. P. 154–168.
13. Wohleb E.S. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior // Journal of Neuroscience. 2013. Vol. 33, №34. P. 13820–13833.
14. Wohleb E.S. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain // Biological Psychiatry. 2014. Vol. 75, № 12. P. 970–981.
15. Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD // Handbook of Experimental Pharmacology. 2005. №169. P. 371–403.

References

1. Kondashevskaya MV., Ponomarenko EA. Harakteristika povedencheskih izmenenij, soprovozhdajushchihsya snizheniem urovnya kortikosterona pri posttravmaticheskom stressovom rasstrojstve. Ispol'zovanie novyh modelej i metodov testirovaniya v ehksperimente [The characteristic of the behavioural changes which are followed by decrease in level of a kortikosteron at post-traumatic stressful frustration. Use of new models and methods of testing in an experiment]. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM. Sechenova. 2017; 103(1):61-70. Russian.
2. Molchanova ES. Posttravmaticheskoe stressovoe i ostroe stressovoe rasstrojstvo v formate DSM-V: vnesennye izmeneniya i prezhnie problemy [Post-traumatic stressful and sharp stressful frustration in the DSM-V format: the made changes and former problems]. Medicinskaya psixologiya v Rossii. 2014;6(1):2. Russia.
3. Nasibbulin BA, Zmievsckij AV, Pavlova ES. Osobennosti reakcij populyacij kletok perifericheskoj krovi i limfoidnoj tkani na dejstvie dlitel'nogo immobilizacionnogo stressa [Peculiarities of responses populations of peripheral blood cells and lymphoid tissue to prolonged immobilization stress]. Svit medicini ta biologii. 2011; 7(2): 034–0,36. Ukraine.
4. Terekhov IV, Hadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'ничной пневмонии под vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI 10.12737/5025.
5. Terekhov IV, Hadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Morfo-funkcional'nye proyavleniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma i ego korrekciya SVCH-izlucheniem v ehksperimente [Morpho-functional manifestations of acute respiratory distress syndrome and its correction by microwave radiation in experiment]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4817.pdf>. DOI 10.12737/5026.
4. Cohen H, Matar MA, Zohar J. Maintaining the clinical relevance of animal models in translational studies of post-traumatic stress disorder. Institute for Laboratory Animal Research. 2014; 55(2):233-45.
5. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012; 109(16):5995-9.
6. Cole SW, Hawkey LC, Arevalo JM, Cacioppo JT. Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011; 108(7):3080-5.
7. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. Brain Behavior and Immunity. 2007; 21:47-59.
8. Hammamieh R, Chakraborty N, De Lima TC, Meyerhoff J, Gautam A, Muhie S, D'Arpa P, Lumley L, Carroll E, Jett M. Murine model of repeated exposures to conspecific trained aggressors simulates features of post-traumatic stress disorder. Behavioural Brain Research. 2012; 235(1):55-66.
9. Kondashevskaya MV. Experimental evaluation of the effects of low-dose heparin on the behavior and morphofunctional status of the liver in Wistar rats with posttraumatic stress disorders. Bulletin of experimental biology and medicine. 2018; 164(10):490-4. Russia.
10. Ramirez K, Niraula A, Sheridan JF. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations. Brain Behavior and Immunity. 2016; 51:154-68.
11. Wohleb ES, Powell ND, Godbout JP, Sheridan JF. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. Journal of Neuroscience. 2013; 33(34):13820-33.
12. Wohleb ES, McKim DB, Shea DT, Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain. Biological Psychiatry. 2014; 75(12):970-81.
13. Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD. Handbook of Experimental Pharmacology. 2005; 169:371-403.

Библиографическая ссылка:

Кондашевская М.В. Характеристика структурной организации ткани селезенки при моделировании посттравматического стрессового расстройства // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/1-8.pdf> (дата обращения: 20.10.2018). *
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/e2018-5.pdf>