

DOI: 10.7868/S2658655X26010098
УДК 612

Экспериментальные статьи

Влияние липополисахарида на уровень цитокинов в крови у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности

**Д.О. Паротькин^{1,*}, С.С. Перцов¹, И.В. Алексеева¹,
А.С. Мартюшева¹, А.Ю. Абрамова¹**

¹Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Российская Федерация

**E-mail: dobrydaniil@yandex.ru*

Аннотация. В последние годы внимание исследователей привлекает роль иммунной системы в реализации стресс-ответа. Хронический стресс часто ассоциируется с нарушением цитокинового баланса и формированием персистирующего воспалительного ответа. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния липополисахарида (ЛПС) на уровень цитокинов в крови у крыс, подвергнутых хроническому непредсказуемому мягкому стрессу (ХНМС). Эксперимент проведен на 90 самцах крыс Вистар. Животные подвергались ХНМС продолжительностью от 1 до 4 недель с предварительным введением ЛПС или физиологического раствора. Концентрацию ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови крыс определяли методом иммуноферментного анализа. Установлено, что после 1-й недели моделирования ХНМС у животных, получавших предварительную инъекцию ЛПС, наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-10 и ФНО- α , тогда как изолированное воздействие ХНМС не сопровождалось изменениями исследуемых цитокинов. После 2 недель стрессорных нагрузок отмечалось увеличение уровня ИЛ-10 и ФНО- α как при изолированном воздействии ХНМС, так и в условиях предварительной антигенной стимуляции. После 3 недель отрицательных эмоциогенных нагрузок повышение уровня ФНО- α отмечалось только при изолированном воздействии ХНМС. После 4 недель воздействия стрессоров статистически значимых изменений уровня ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α ни в одной из экспериментальных групп по сравнению с интактными крысами не наблюдалось. Таким образом, предварительное введение ЛПС приводит к активации иммунных реакций на ранних этапах моделирования ХНМС, тогда как в более поздние сроки предварительное антигенное воздействие не оказывает влияния на стресс-индуцированные изменения концентрации исследуемых цитокинов. Полученные данные перспективны в аспекте разработки новых методов и подходов к предупреждению или коррекции иммунозависимых стресс-индуцированных расстройств.

Ключевые слова: хронический непредсказуемый мягкий стресс, липополисахарид, цитокины, иммунная регуляция, крысы

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122040500027-7.

Соблюдение этических стандартов. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Этического комитета Федерального исследовательского центра оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (протокол № 2 от 13.02.2024 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. ДОП – выполнение экспериментальной части, анализ результатов, подготовка рукописи; ССП – идея исследования, научное руководство, проверка и редактирование окончательной версии рукописи. ИВА – выполнение экспериментальной части, сбор данных; АСМ – выполнение экспериментальной части, сбор данных; АЮА – разработка дизайна исследования, методологическое сопровождение, участие в интерпретации данных.

Ссылка для цитирования: Паротькин Д.О., Перцов С.С., Алексеева И.В., Мартюшева А.С., Абрамова А.Ю. Влияние липополисахарида на уровень цитокинов в крови у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 1. С. 268–288. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010098>

Сокращения: ХНМС – хронический непредсказуемый мягкий стресс; ЛПС – липополисахарид; ФР – физиологический раствор; Th1/Th2 – Т-хелперы, Treg – регуляторные Т-клетки; АПК – антигенпрезентирующие клетки; АКТГ – адренокортикотропный гормон; TLRs – Toll-подобные рецепторы; ИФА – ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay); ЭДТА – EDTA; ИЛ-1Ra – ингибитор ИЛ-1; DAMPs – молекулы, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns); PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns).

The Effect of Lipopolysaccharide on Blood Cytokine Levels in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress of Different Durations

D.O. Parotkin^{1,*}, S.S. Pertsov¹, I.V. Alekseeva¹,
A.S. Martyusheva¹, A.Yu. Abramova¹

¹*Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical
and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation*

**E-mail: dobrydaniil@yandex.ru*

Abstract. In recent years, researchers have paid increasing attention to the role of the immune system in the implementation of the stress response. Chronic stress is often associated with cytokine imbalance and the development of a persistent inflammatory response. The aim of the present study was to investigate the effect of lipopolysaccharide (LPS) on blood cytokine levels in rats subjected to chronic unpredictable mild stress (CUMS). The experiment was carried out on 90 male Wistar rats. The animals were exposed to CUMS for 1 to 4 weeks, with prior administration of either LPS or saline. Serum concentrations of TNF- α , IL-4, and IL-10 were determined using the ELISA method. It was found that after the first week of CUMS modeling, animals that had received prior LPS injection showed a statistically significant increase in IL-10 and TNF- α levels, whereas isolated CUMS exposure was not accompanied by changes in the studied cytokines. After two weeks of stress exposure, an increase in IL-10 and TNF- α levels was observed both under isolated CUMS and under conditions of prior antigenic stimulation. After three weeks of negative emotional stress, an increase in TNF- α levels was recorded only under isolated CUMS exposure. After four weeks of stress exposure, no statistically significant changes in IL-4, IL-10, or TNF- α levels were observed in any of the experimental groups compared to intact rats. Thus, prior administration of LPS leads to activation of immune responses at the early stages of CUMS modeling, whereas at later stages, prior antigenic exposure has no effect on stress-induced changes in the concentrations of the studied cytokines. The obtained data are promising in terms of developing new methods and approaches for the prevention or correction of immune-dependent stress-induced disorders.

Keywords: chronic unpredictable mild stress, lipopolysaccharide, cytokines, immune regulation, rats

Funding. This study was carried out within the framework of the state assignment No. 122040500027-7.

Ethics declarations. All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed. All procedures performed in

studies involving animals were in accordance with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and the recommendations of the Ethics Committee of the Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies (Protocol No. 2 of February 13, 2024).

Conflict of interests. The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interests associated with the publication of this article.

Authors contribution. PDO — experimental work, analysis of results, manuscript preparation; PSS — research concept, scientific supervision, review and editing of the final version of the manuscript; AIV, MAS — experimental work and data collection; AAYu — study design development, methodological support, and participation in data interpretation.

For Citation: Parotkin D.O., Pertsov S.S., Alekseeva I. V., Martyusheva A.S., Abramova A.Yu. The Effect of Lipopolysaccharide on Blood Cytokine Levels in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress of Different Durations. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(1):268–288. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010098>

Abbreviations: CUMS – chronic unpredictable mild stress; LPS – lipopolysaccharide; PS – physiological saline; Th1/Th2 – T helper cells; Treg – regulatory T cells; APC – antigen-presenting cells; ACTH – adrenocorticotrophic hormone; TLRs – Toll-like receptors; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; EDTA – ethylenediaminetetraacetic acid; IL-1Ra – interleukin-1 receptor antagonist; DAMPs – damage-associated molecular patterns; PAMPs – pathogen-associated molecular patterns.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно стресс-ответ организма млекопитающих рассматривается как результат взаимодействия нервной и эндокринной систем, обеспечивающих мобилизацию ресурсов в условиях отрицательных эмоциогенных воздействий. Однако современные исследования иллюстрируют значимую роль иммунной системы в реализации стресс-реакции, включая регуляцию воспалительных процессов и поддержание гомеостаза [1]. Кратковременное воздействие стрессоров инициирует нейроэндокринные и иммунные изменения, способствующие адаптации организма в данных условиях. Такая реакция классифицируется как эустресс – физиологическая форма стресса. В противоположность этому хроническое стрессорное воздействие приводит к дистрессу, характеризующемуся нарушением регуляторных механизмов и развитием патологических состояний [2].

Состояние хронического стресса развивается при длительном или повторяющемся воздействии стрессоров, когда адаптивные механизмы оказываются неспособными поддерживать гомеостаз. Согласно концепции Судакова [3], хронический стресс сопровождается истощением регуляторных возможностей гипоталамуса, что приводит к повышению чувствительности организма к действию стрессоров и дезинтеграции его функциональных систем.

Длительное стрессорное воздействие оказывает влияние на различные компоненты иммунной системы, вызывая изменения регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В частности, одним из основных проявлений

хронического стресса является нарушение цитокинового баланса биологических тканей. Цитокины – пептидные медиаторы межклеточной сигнализации, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и активность клеток иммунной системы путем координации всех звеньев иммунного ответа [4]. Показано, что многократные стрессогенные воздействия могут вызывать смещение иммунного ответа в сторону Th2-типа, что сопровождается снижением уровня ИФН- γ и ИЛ-2, но повышением концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10. Состояние хронического стресса связано с активацией компонентов врожденного иммунного ответа и формированием персистирующего воспаления [5].

При продолжительном воздействии стрессоров из поврежденных клеток высвобождаются молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), к которым относятся АТФ, мочевая кислота, белки теплового шока и компоненты внеклеточного матрикса. Эти молекулы распознаются рецепторами врожденного иммунитета, в том числе Toll-подобными рецепторами (TLRs), вызывая активацию асептического воспалительного ответа – стерильного воспаления [6, 7].

В реализации врожденного иммунного ответа участвуют патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), одним из которых является липополисахарид (ЛПС). ЛПС часто используется в экспериментальных исследованиях для стимуляции иммунного ответа. Он связывается с TLR4 на поверхности иммунных клеток и запускает сигнальные каскады с участием белков MyD88 и TRIF, приводящие к увеличению экспрессии генов цитокинов и других медиаторов воспаления [8].

Для изучения влияния отрицательных эмоциогенных факторов на организм млекопитающих в экспериментальных исследованиях часто используется модель хронического непредсказуемого мягкого стресса (ХНМС), предложенная Willner с соавт. [9], в рамках которой животные подвергаются воздействию различных стрессоров. Такой подход имитирует условия, характерные для повседневной жизни человека, и вызывает изменения, которые наблюдаются при депрессивных и тревожных расстройствах [10].

Несмотря на значительный объем работ, посвященных анализу механизмов регуляции стрессорного ответа у млекопитающих, сведения о роли отдельных цитокинов в условиях длительного стрессорного воздействия малочисленны и фрагментарны. При этом, как было отмечено выше, ХНМС является валидной моделью для изучения стресс-индуцированных изменений в организме, а ЛПС используется как стандартный стимул для оценки функционального состояния врожденного иммунитета. Совместное применение этих подходов позволяет исследовать нейро-иммуногуморальные механизмы стресс-индуцированных патологий, уточнить роль иммунной системы в адаптации и дезадаптации, а также выявить органы-мишени, вовлеченные в патологический процесс.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ЛПС на уровень цитокинов в периферической крови крыс, подвергнутых ХНМС разной продолжительности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на 90 самцах крыс Вистар (масса тела 235.5 ± 6.7 г), полученных из питомника “Столбовая” (филиал “Столбовая”, Национальный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России). Животные были случайным образом разделены на 9 равных групп ($n = 10$).

Крысы группы 1 оставались интактными и служили в качестве пассивного контроля. Животным экспериментальных групп (2–9) до моделирования ХНМС однократно внутрибрюшинно вводили либо 1 мл физиологического раствора (ФР) (группы 2–5), либо ЛПС (“Пирогенал”, Медгамал, Россия, источник ЛПС – *Pseudomonas aeruginosa*) в дозе 100 мкг/кг, доведенного до объема в 1 мл ФР (группы 6–9). Далее животных экспериментальных групп подвергали ХНМС продолжительностью 1, 2, 3 или 4 недели. Таким образом, для каждой временной точки (1, 2, 3 и 4 недели соответственно) формировались две экспериментальные группы сравнения: одна с предварительным введением ФР и одна с предварительным введением ЛПС. Крысы, получавшие ФР, рассматривались в качестве активного контроля.

ЛПС применялся как широко используемый в экспериментальных исследованиях иммуностимулятор для оценки иммунного ответа у животных, подвергнутых хроническому стрессорному воздействию. Доза 100 мкг/кг выбрана в соответствии с ранее опубликованными экспериментальными работами [11].

Модель ХНМС включала ежедневное непрерывное воздействие различных стрессоров: наклон клетки под углом 30° в течение 7 ч, 12-часовое ограничение доступа к воде, предоставление пустой бутылки на 12 ч, 24-часовая пищевая депривация, замена сухой подстилки на влажную, удаление подстилки из клеток, содержание животных в условиях скученности (по 4 крысы в клетке) и круглосуточное освещение [11].

Концентрацию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови крыс определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для этого сразу после декапитации кровь отбирали в пробирки с ЭДТА и оставляли на 30 мин при комнатной температуре. Декапитацию выполняли под легким эфирным наркозом. Затем образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин при 4 °С, после чего переносили в отдельные пробирки типа “эппендорф” и замораживали при –70 °С до проведения анализа. ИФА проводили согласно протоколу производителя (Вектор-Бест, Россия). Оптическую плотность регистрировали с помощью планшетного фотометра STAT FAX 2100 (Awareness Technology, США); концентрацию ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10 (пг/мл) вычисляли по калибровочным кривым.

В случае нормального распределения данных для оценки статистической значимости различий между группами применяли *t*-тест для независимых выборок или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Тьюки для множественных сравнений.

Статистическую обработку результатов выполняли в программе Statistica (версия 13.5.0.17) и GraphPad Prism (версия 8.4.3). Так как распределение данных в группах отличалось от нормального (по критерию Шапиро–Уилка), для анализа межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскала–Уоллиса с апостериорным тестом Данна для множественных сравнений. Оценку статистической значимости проводили при сопоставлении каждой экспериментальной группы с контрольной (интактные животные, пассивный контроль), а также между экспериментальными группами в пределах одной временной точки – для выявления различий между воздействием ХНМС (активный контроль) и ХНМС в условиях предварительного введения ЛПС. Результаты представлены в виде ящичных диаграмм: центральная линия соответствует медиане, нижняя и верхняя границы прямоугольника – 1-му (25-й перцентиль) и 3-му квартилю (75-й перцентиль). Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тест Краскела–Уоллиса выявил статистически значимые межгрупповые различия уровня исследованных цитокинов у животных всех групп, за исключением ИЛ-4; в связи с этим последующие апостериорные различия по ИЛ-4 не рассматривались как статистически значимые.

Через 1 неделю моделирования ХНМС у животных, получавших предварительную инъекцию ФР, отмечено увеличение уровня ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α (в 1.46, 1.11 и 1.98 раз соответственно, рис. 1–3) в сыворотке крови по сравнению с таковым у интактных крыс. Указанные изменения не достигли уровня статистической значимости.

У животных, подвергнутых в течение одной недели ежедневным стрессорным воздействиям и получавших предварительную инъекцию ЛПС, выявлено повышение концентрации ИЛ-10 и ФНО- α в сыворотке крови в 1.49 ($p < 0.01$) и 2.29 раз ($p < 0.05$) соответственно по сравнению с показателями у животных в группе пассивного контроля; уровень ИЛ-4 в этих условиях оставался неизменным.

Через 1 неделю моделирования ХНМС у животных, получавших предварительную инъекцию ЛПС, уровень ИЛ-10 был выше по сравнению с показателями

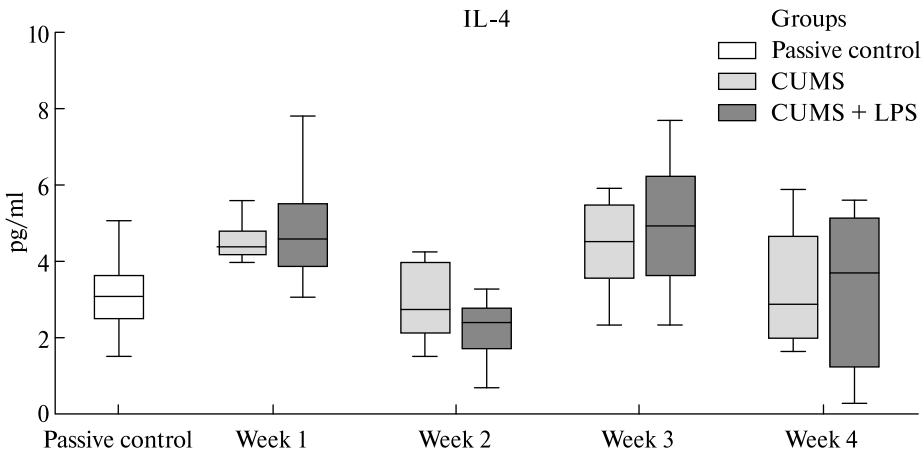


Рис. 1. Концентрация ИЛ-4 в крови (Me, Q1; Q3, пг/мл) у интактных крыс, а также в условиях ХНМС разной длительности после введения ФР или ЛПС. Здесь и на рис. 2, 3 – белый столбик – интактные крысы (пассивный контроль, passive control); светло-серые столбики – животные, подвергнутые ХНМС (CUMS – chronic unpredictable mild stress) и получавшие предварительную инъекцию ФР (физиологического раствора; physiological saline, активный контроль); темно-серые столбики – животные, подвергнутые ХНМС и получавшие предварительную инъекцию ЛПС (LPS – lipopolysaccharide). Week 1–4 (неделя 1–4). Значения представлены в пг/мл (pg/mL; picograms per milliliter)

Fig. 1. Blood IL-4 concentration (Me, Q1; Q3, pg/mL) in intact rats and under CUMS of varying duration after pre-injection of physiological saline or LPS. Here and in Figs. 2 and 3: white bars – intact rats (passive control); light-gray bars – animals exposed to CUMS (chronic unpredictable mild stress) that received a pre-injection of physiological saline (active control); dark-gray bars – animals exposed to CUMS that received a pre-injection of LPS (lipopolysaccharide). Weeks 1–4. Values are presented in pg/mL (picograms per milliliter)

у крыс группы активного контроля ($p < 0.01$). В указанных экспериментальных условиях концентрация ИЛ-4 и ФНО- α не отличалась от таковой у животных группы активного контроля.

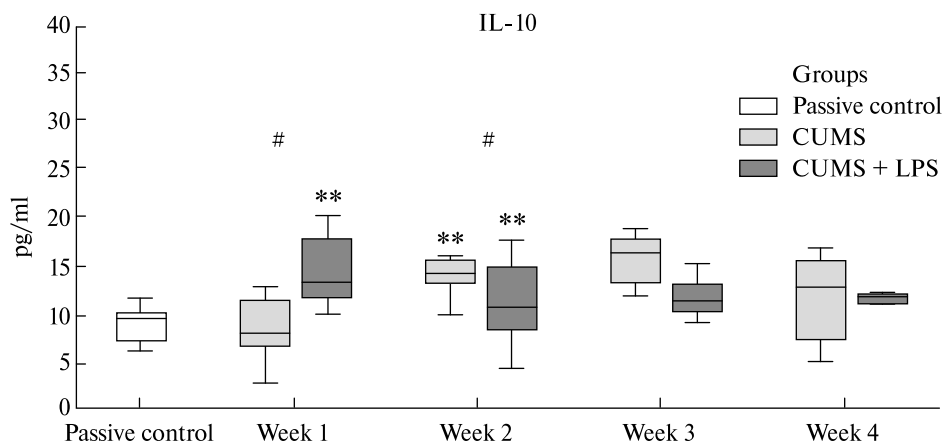


Рис. 2. Концентрация ИЛ-10 в крови (Me, Q1; Q3, пг/мл) у интактных крыс, а также в условиях ХНМС разной длительности после введения ФР или ЛПС. Здесь и на рис. 3 * – $p < 0.05$ – по сравнению с интактными крысами, ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – по сравнению с интактными крысами, # – $p < 0.05$ – по сравнению с крысами, получавшими ФР

Fig. 2. Blood IL-10 concentration (Me, Q1; Q3, pg/mL) in intact rats and under CUMS (chronic unpredictable mild stress) of varying duration after pre-injection of physiological saline or LPS (lipopolysaccharide). Symbols for Figs. 2 and 3: * $p < 0.05$ vs. intact rats; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ vs. intact rats; # $p < 0.05$ vs. rats pre-injected with physiological saline

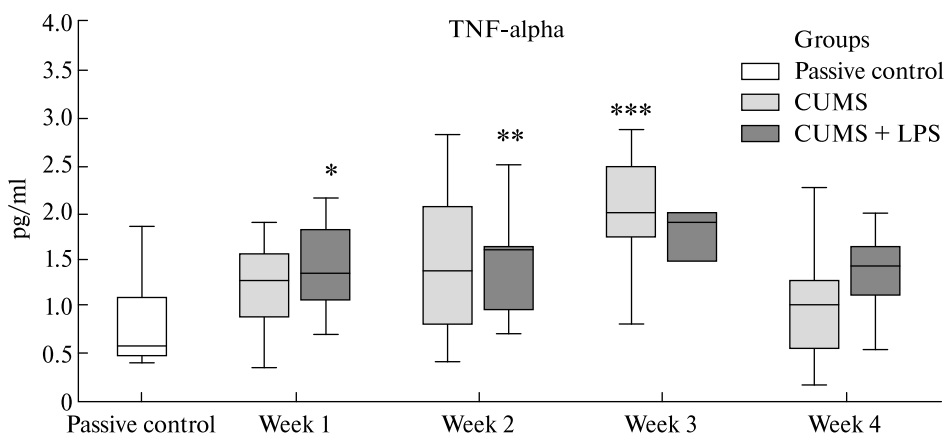


Рис. 3. Концентрация ФНО- α в крови (Me, Q1; Q3, пг/мл) у интактных крыс, а также в условиях ХНМС разной длительности после введения ФР или ЛПС

Fig. 3. Blood TNF- α concentration (Me, Q1; Q3, pg/mL) in intact rats and under CUMS of varying duration after pre-injection of physiological saline or LPS

Через две недели моделирования отрицательных эмоциогенных нагрузок у животных, которым предварительно вводили ФР, уровень ИЛ-10 увеличился в 1.6 раза ($p < 0.01$) по сравнению с таковым у особей группы пассивного контроля. Концентрации ИЛ-4 и ФНО- α в этих условиях не отличалась от значений у крыс группы пассивного контроля.

У крыс, подвергавшихся в течение двух недель стрессогенным воздействиям на фоне предварительного введения ЛПС, уровень ИЛ-10 и ФНО- α был выше по сравнению с показателями у животных группы пассивного контроля (в 1.20 и 2.73 раз, $p < 0.01$ и $p < 0.001$ соответственно). Уровень ИЛ-4 был ниже в 1.25 раза по сравнению с показателями у животных группы пассивного контроля, однако эти изменения не были статистически значимыми.

Через 2 недели моделирования ХНМС концентрация ИЛ-10 у крыс, получавших предварительную инъекцию ЛПС, была выше по сравнению с таковой в группе животных активного контроля ($p < 0.01$). Концентрация ФНО- α и ИЛ-4 не отличалась от контрольных значений.

После 3 недель моделирования ХНМС у крыс, предварительно получавших инъекцию ФР, отмечено повышение концентрации ФНО- α (в 1.98 раза; $p < 0.01$) по сравнению с таковой у животных группы пассивного контроля. Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 у этих крыс также была выше (в 1.46 и 1.11 раза соответственно), однако данные различия не достигли уровня статистической значимости.

У крыс, подвергавшихся в течение 3 недель многократным стрессорным воздействиям на фоне предварительного введения ЛПС, уровень ИЛ-10, ИЛ-4 и ФНО- α увеличился (в 1.33, 1.64 и 3.20 раза соответственно) по сравнению с таковым у животных группы пассивного контроля, однако статистически значимых различий не выявлено.

Через 3 недели моделирования ХНМС концентрация ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α у крыс, получавших предварительно инъекцию ЛПС, не отличалась от таковой в группе животных активного контроля.

После 4 недель многократных стрессорных воздействий у крыс, предварительно получавших как инъекцию ФР, так и ЛПС, уровень ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α не отличался от показателей у животных группы пассивного контроля.

Через 4 недели моделирования ХНМС уровни всех исследованных цитокинов у животных, получавших предварительную инъекцию ЛПС, не различались от таковых у крыс группы активного контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обсуждая полученные данные, следует отметить, что продукция цитокинов осуществляется в том числе Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2 соответственно), играющими ключевую роль в координации иммунного ответа. Известно, что Th1-ответ преимущественно сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- α , IFN- γ и ИЛ-1 β), тогда как Th2-ответ – секретцией медиаторов, обладающих противовоспалительным действием (например, ИЛ-4 и ИЛ-10) [12, 13].

Метаболизм глюкозы играет важную роль в реализации функций иммунных клеток, обеспечивая их энергией и определяя направление их активации в сторону про- или противовоспалительного профиля. Иммунный ответ, индуцированный введением ЛПС, сопровождается активацией сигнального киназного комплекса

mTOR и увеличением концентрации транскрипционного фактора NF- κ B. Указанные изменения инициируют переключение на аэробный гликолиз с быстрым образованием энергии и последующей продукцией провоспалительных медиаторов, включая ФНО- α [14]. Напротив, формирование противовоспалительного ответа, отражающееся в повышении уровня ИЛ-4 и ИЛ-10, реализуется в большей степени за счет окислительного фосфорилирования, усиления интенсивности реакций цикла Кребса, β -окисления жирных кислот и глутаминолиза [15].

Нами установлено, что после 1-й недели эксперимента у животных, подвергнутых ХНМС, уровень ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α в крови не изменился. У крыс, подвергнутых ХНМС в условиях предварительного введения ЛПС, на данном этапе отмечено повышение уровня ИЛ-10 и ФНО- α , но не ИЛ-4.

Тот факт, что в указанные сроки исследования уровень цитокинов в группе животных, подвергавшихся только ХНМС, не отличался от контрольных значений, косвенно указывает на то, что воздействие стрессогенных факторов в течение 1 недели является недостаточным для инициирования выраженного изменения уровня исследуемых иммунных параметров. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, согласно которым на ранних этапах хронического стрессорного воздействия активация иммунных реакций может быть умеренной и не всегда приводит к изменениям концентрации циркулирующих провоспалительных медиаторов [16].

Выявленные нами факты свидетельствуют об увеличении концентрации ИЛ-10 и ФНО- α на фоне введения ЛПС и ХНМС, что согласуется с данными о влиянии этого вещества на изменения со стороны иммунной системы. Известно, что ЛПС, действуя как PAMP, вовлекает в иммунный ответ компоненты врожденного и адаптивного иммунитета через связывание с рецепторным комплексом TLR4/CD14/MD-2 на поверхности макрофагов и нейтрофилов. В результате стимуляции внутриклеточных сигнальных каскадов с участием адаптеров MyD88 и TRIF происходит транскрипционная активация генов цитокинов через NF- κ B, что ведёт к выработке ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 [17, 18]. Однако в нашем исследовании не происходило увеличения концентрации ИЛ-4, что может быть обусловлено повышением уровня ИЛ-10. Известно, что данный цитокин тормозит экспрессию GATA3 и синтез ИЛ-4, а также ингибирует костимуляцию Т-клеток, синтезирующих ИЛ-4 [19]. Секретия ИЛ-10 запускает каскад противовоспалительных реакций, реализуемый через вовлечение в процесс сигнального пути ИЛ-10/STAT3. При связывании этого цитокина с рецептором ИЛ-10R1/ИЛ-10R2 происходит фосфорилирование STAT3 и его транслокация в ядро с последующим подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-6 [20 - 22].

Таким образом, после 1 недели моделирования ХНМС воздействие стрессогенных факторов не приводит к значимым изменениям уровня ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10. Предварительная инъекция ЛПС в этих условиях вызывает усиление иммунного ответа, сопровождающегося изменением концентрации ИЛ-10 и ФНО- α .

На следующем этапе нашей работы мы проанализировали уровень цитокинов в сыворотке крови крыс после 2-х недель моделирования ХНМС. Нами установлено, что хроническая стрессорная нагрузка сопровождалась повышением концентрации ИЛ-10, в то время как уровни ФНО- α и ИЛ-4 не отличались от значений у особой группы пассивного контроля. После 2 недель моделирования ХНМС у животных, предварительно получавших инъекцию ЛПС, показатели ИЛ-10, ФНО- α

были повышены по сравнению с таковыми у крыс группы пассивного контроля, а уровень ИЛ-4 не отличался от контрольных значений.

Повышение уровня ИЛ-10 у животных, подвергавшихся в течение 2-х недель воздействию стрессогенных факторов, может быть обусловлено стимуляцией Treg-клеток, способных подавлять системное воспаление как за счет усиления секреции ИЛ-10, так и опосредовано через механизмы прямого клеточного контакта, включая экспрессию молекул CTLA-4, взаимодействующих с CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках и ингибирующих их костимулирующую активность [23]. Отсутствие повышения уровня ФНО- α после 2-х недель моделирования ХНМС, по всей видимости, обусловлено инициацией воспаления преимущественно за счет активации гуморального звена иммунного ответа на стрессогенные факторы. Известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса сопровождается увеличением секреции глюкокортикоидов, которые взаимодействуют с рецепторами в цитоплазме иммунных клеток. Это приводит к транслокации рецепторов в ядро и ингибированию активности транскрипционного фактора NF- κ B, а также к подавлению экспрессии TLRs на поверхности моноцитов и макрофагов, снижая уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α [24].

Через 2 недели моделирования ХНМС у животных с предварительным введением ЛПС наблюдалось повышение концентрации ИЛ-10 и ФНО- α при отсутствии изменений уровня ИЛ-4. Это может иллюстрировать плеiotропность ИЛ-10, который, с одной стороны, ограничивает избыточное воспаление, а с другой – позволяет поддерживать умеренный уровень провоспалительных сигналов за счет стимуляции секреции ФНО- α в условиях адаптации. Известно, что ИЛ-10 может выступать в роли модулятора иммунного ответа, предотвращая повреждение тканей при избыточной активации [25]. В состоянии хронического стресса активируется ось IL-10/STAT3, что способствует подавлению воспалительных реакций [26]. Кроме того, было показано, что IL-10 через индукцию синтеза miR-146b может снижать интенсивность внутриклеточных сигнальных каскадов, реализуемых после активации TLR4, что ограничивает дальнейшее усиление ответа и препятствует увеличению продукции IL-4 [27].

Таким образом, после 2-х недель моделирования ХНМС у крыс наблюдается повышение уровня ИЛ-10. Предварительная инъекция ЛПС в аналогичных условиях модулирует этот ответ, что выражается в увеличении концентрации ИЛ-10, ФНО- α , но не ИЛ-4. Концентрация ИЛ-10 повышалась значимо выше у крыс, подвергнутых предварительному антигенному воздействию, по сравнению с особями группы активного контроля.

После 3-х недель ХНМС уровень ФНО- α был значимо выше только у животных, подвергнутых изолированным стрессорным нагрузкам, по сравнению с интактными крысами. Изменений уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 в данный период времени не установлено ни в одной из исследуемых групп животных.

Наблюдаемое повышение концентрации ФНО- α у может свидетельствовать об активации компонентов врождённого иммунного ответа. Катехоламины, выделяющиеся при продолжительном воздействии отрицательных эмоциогенных факторов в течение 3 недель, активируют экспрессию TLR4, а также усиливают транскрипцию ФНО- α через MAPK- и NF- κ B-зависимые пути [28].

Описанные изменения подтверждаются экспериментальными данными об увеличении экспрессии TLR4, MyD88 и p-NF- κ B в иммунных клетках при

окислительном стрессе [29, 30]. Отсутствие изменений концентрации ИЛ-4 может отражать устойчивое подавление Th2-ответа на фоне действия глюкокортикоидов, высвобождающихся при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. Данные изменения способствуют смещению иммунного ответа в сторону Th1-профиля, снижая продукцию противовоспалительных медиаторов, ассоциированных с Th2-клетками (например, ИЛ-4) [31]. Отсутствие изменений концентрации ИЛ-10 и ИЛ-4 у животных, однократно получивших ЛПС до начала стрессорных нагрузок, вероятнее всего, объясняется кратковременным системным ответом на однократную стимуляцию TLR4. Увеличение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, наблюдаемое нами в ранний период после воздействия, сменяется возвращением концентрации цитокинов к исходному уровню. Это может быть связано с тем, что эти пептидные молекулы, выступающие медиаторами передачи межклеточных сигналов, синтезируются с высокими энергетическими затратами, и после формирования адаптивного ответа поддержание их избыточной секреции становится нецелесообразным [32]. Полученные в нашем исследовании данные через 21 день отрицательных эмоциональных нагрузок свидетельствуют о том, что концентрация исследуемых цитокинов на данном этапе наблюдений определяется преимущественно влиянием ХНМС, а не предварительным введением антигена.

Таким образом, моделирование ХНМС в течение 3 недель приводит к повышению уровня ФНО- α только при изолированном воздействии стрессорных нагрузок, тогда как предварительное введение ЛПС не оказывает влияния на данный показатель; концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 остаются неизменными во всех исследуемых группах.

Через 4 недели моделирования ХНМС у крыс обеих экспериментальных групп не наблюдалось изменения уровня исследуемых цитокинов относительно интактных особей.

Отсутствие изменения уровня исследуемых цитокинов согласуется с концепцией адаптации в рамках реализации длительного стресс-ответа: при устойчивой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса глюкокортикоиды через глюкокортикоидный рецептор подавляют активность транскрипции генов NF- κ B/AP-1 и снижают эффективность TLR-зависимых каскадов, что приводит к возвращению уровней как про-, так и противовоспалительных иммунных медиаторов к исходным значениям [33]. Кроме того, иммунный ответ требует значительных энергетических затрат, и в условиях ограниченных метаболических ресурсов может наблюдаться снижение синтеза белков и пептидов иммунными клетками [34]. Отсутствие изменений концентрации ФНО- α и ИЛ-4 может свидетельствовать о снижении чувствительности сигнальных путей врожденного иммунного ответа (в случае ФНО- α) и подавлении STAT6-зависимой активации Th2-клеток (в случае ИЛ-4) в условиях ХНМС [35, 36].

Таким образом, спустя 4 недели ХНМС, ни изолированное воздействие стрессорных нагрузок, ни предварительное введение ЛПС не оказывали влияния на уровни ИЛ-10, ФНО- α и ИЛ-4.

Установленные в нашей работе факты позволяют сделать заключение, что предварительное введение ЛПС приводит к выраженному изменению продукции исследуемых цитокинов на ранних этапах моделирования ХНМС. В более поздние сроки исследования воздействие ЛПС не оказывает влияния на изменение уровня исследуемых цитокинов, вызванного многократными стрессогенными воздействиями.

Результаты данного исследования допустимо рассматривать в контексте участия ЦНС в регуляции иммунного ответа при хроническом стрессорном воздействии. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и симпатической нервной системы приводит к усиленному высвобождению глюкокортикоидов и катехоламинов, которые через взаимодействие с соответствующими рецепторами на иммунных клетках модулируют транскрипционную активность факторов NF- κ B и AP-1, подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов и изменяя чувствительность клеток к PAMP-сигналам [37, 38]. Наряду с этим, опосредованный влиянием блуждающего нерва, холинергический противовоспалительный путь, реализуемый через α 7-nAChR на моноцитах и макрофагах, обеспечивает дополнительное ограничение продукции ФНО- α и ИЛ-1 β , способствуя формированию системной противовоспалительной обратной связи [39, 40]. Важным компонентом является также и активация микроглии: хронический стресс индуцирует ее прайминг, усиливает экспрессию TLR4 и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, что обеспечивает двунаправленную интеграцию нейроиммунных сигналов и может способствовать развитию дисбаланса между Th1- и Th2-ответом [41, 42]. Таким образом, выявленные изменения цитокинового профиля в условиях ХНМС и дополнительной стимуляции ЛПС могут отражать не только периферические механизмы, но и вклад центральных регуляторных контуров, обеспечивающих координацию нейроиммунных взаимодействий. Полученные данные перспективны в аспекте разработки новых методов и подходов к предупреждению или коррекции иммунозависимых стресс-индуцированных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleshner M., Crane C.R. Exosomes, DAMPs and miRNA: features of stress physiology and immune homeostasis. *Trends Immunol.* 2017. Vol. 38. No. 10. Pp. 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.003>
2. Ngala E.M., Qulu L.-A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metab. Brain Dis.* 2024. Vol. 39. Pp. 1613–1636. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01050-3>
3. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. Vol. 5. No. 7. Pp. 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
4. Montgomery R.M. Molecular mechanisms of chronic stress in immune dysregulation: from cytokine networks to clinical manifestations. *Sci. J. Immunol. Res.* 2024. Vol. 12. No. 4. Pp. 233–248. <https://doi.org/10.62162/WNSC10609.2>
5. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol. Res.* 2014. Vol. 58. No. 2–3. Pp. 193–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
6. Noworyta-Sokołowska K., Górska A., Gołębiowska K. LPS-induced oxidative stress and inflammatory reaction in the rat striatum. *Pharmacol. Rep.* 2013. Vol. 65. No. 4. Pp. 863–869. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71067-3](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71067-3)
7. Carnac T. Schizophrenia Hypothesis: Autonomic Nervous System Dysregulation of Fetal and Adult Immune Tolerance. *Front. Syst. Neurosci.* 2022. Vol. 16. 844383. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.844383>

8. Firmal P., Shah V.K., Chattopadhyay S. Insight into TLR4-mediated immunomodulation in normal pregnancy and related disorders. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. 807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00807>
9. Скрипкина Д.В., Абрамова А.Ю., Шойбонов Б.Б. и др. Уровень кортикостерона и глюкозы в крови крыс в условиях хронического непредсказуемого стресса разной длительности. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2024. Т. 32. № 2. С. 273–280. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ627521>
10. Markov D.D., Novosadova E.V. Chronic unpredictable mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables. *Biology.* 2022. Vol. 11. No. 11. 1621. <https://doi.org/10.3390/biology11111621>
11. Скрипкина Д.В., Абрамова А.Ю., Шойбонов Б.Б. и др. Иммунные показатели в крови крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности. *Патогенез.* 2024. Т. 22. № 2. С. 89–92. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.89-92>
12. Wang Y., Yu P., Li Y. et al. Early-released interleukin-10 significantly inhibits lipopolysaccharide-elicited neuroinflammation in vitro. *Cells.* 2021. Vol. 10. No. 9. 2173. <https://doi.org/10.3390/cells10092173>
13. Zhao J., Liu J., Denney J. et al. TLR2 involved in naive CD4+ T cells rescue stress-induced immune suppression by regulating Th1/Th2 and Th17. *Neuroimmunomodulation.* 2015. Vol. 22. No. 5. Pp. 328–336. <https://doi.org/10.1159/000371468>
14. Jawla N., Kar R., Patil V.S., Arimbasseri G.A. Inherent metabolic preferences differentially regulate the sensitivity of Th1 and Th2 cells to ribosome-inhibiting antibiotics. *Immunology.* 2025. Vol. 174. No. 1. Pp. 73–91. <https://doi.org/10.1111/imm.13860>
15. Corcoran S.E., O'Neill L.A.J. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126. No. 10. Pp. 3699–3707. <https://doi.org/10.1172/JCI84431>
16. Luo Y., Jiang N., Zhang Y. et al. Chronic unpredictable mild stress induces anxiety-like behavior in female C57BL/6N mice, accompanied by alterations in inflammation and the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. *Front. Neurosci.* 2025. Vol. 19. 1556744. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1556744>
17. Souza-Junior F.J.C., Cunha L.C., Lisboa S.F. Toll-like receptor 4 in the interface between neuroimmune response and behavioral alterations caused by stress. *Explor. Neuroprot. Ther.* 2022. Vol. 2. Pp. 182–209. <https://doi.org/10.37349/ent.2022.00028>
18. de Punder K., Prüimboom L. Stress induces endotoxemia and low grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. 223. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00223>
19. Schmetterer K.G., Pickl W.F. The IL-10/STAT3 axis: contributions to immune tolerance by thymus and peripherally derived regulatory T-cells. *Eur. J. Immunol.* 2017. Vol. 47. No. 8. Pp. 1256–1265. <https://doi.org/10.1002/eji.201646710>
20. Hu D., Wan L., Chen M. et al. Essential role of IL-10/STAT3 in chronic stress-induced immune suppression. *Brain Behav. Immun.* 2014. Vol. 36. Pp. 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.016>

21. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. No. 3. Pp. 170–181. <https://doi.org/10.1038/nri2711>
22. Qin H., Wilson C.A., Roberts K.L. et al. IL-10 inhibits lipopolysaccharide-induced CD40 gene expression through induction of suppressor of cytokine signaling-3. *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. No. 11. Pp. 7761–7771. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.11.7761>
23. Frank M.G., Fonken L.K., Watkins L.R., Maier S.F. Acute stress induces chronic neuroinflammatory, microglial and behavioral priming: a role for potentiated NLRP3 inflammasome activation. *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 89. Pp. 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.063>
24. Gaab J., Rohleder N., Heise S. et al. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2005. Vol. 30. No. 2. Pp. 188–198. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.07.004>
25. Carlini F., Ferreira V.H., Koblinger K. et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in host defense and disease. *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. 1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
26. Frank M.G., Fonken L.K., Watkins L.R., Maier S.F. Acute stress induces chronic neuroinflammatory, microglial and behavioral priming: a role for potentiated NLRP3 inflammasome activation. *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 89. Pp. 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.063>
27. Curtale G., Mirolo M., Renzi T.A., Rossato M., Bazzoni F., Locati M. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by IL-10-dependent microRNA-146b. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013. Vol. 110. No. 28. Pp. 11499–11504. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219852110>
28. Souza-Junior I.D., Mendes-da-Silva R.F., Rocha N.P., Vieira É.L.M., Teixeira A.L. TLR4 signaling and stress: neuroimmune interactions and behavioral consequences. *Explor. Neurother.* 2022. Vol. 2. 100428. <https://doi.org/10.37349/ent.2022.00042>
29. Zhang L., Cheng D., Zhang J. et al. Role of macrophage AHR/TLR4/STAT3 signaling axis in the colitis induced by non-canonical AHR ligand aflatoxin B1. *J. Hazard. Mater.* 2023. Vol. 452. 131262. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131262>
30. Rusetskaya N.Y., Fedotov I.V., Koftina V.A. et al. Selenium compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2019. Vol. 13. No. 4. Pp. 277–292. <https://doi.org/10.1134/S1990750819040085>
31. Sun C., Shen Y., Liu P. et al. NLRC5 deficiency reduces LPS-induced microglial activation via inhibition of NF- κ B signaling and ameliorates mice's depressive-like behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. No. 17. 13265. <https://doi.org/10.3390/ijms241713265>
32. Biesmans S., Meert T.F., Bouwknecht J.A. et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Med. Inflamm.* 2013. 271359. <https://doi.org/10.1155/2013/271359>
33. Díaz-Jiménez D., Kolb J.P., Cidlowski J.A. Glucocorticoids as regulators of macrophage-mediated inflammation and immunity. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. 669891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669891>

34. Liu X., Song Y., Chu J. et al. Advances in reprogramming of energy metabolism in tumor T cells. *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. 1347181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1347181>
35. Cobourne-Duval M.K., Taka E., Mendonça P. et al. Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NF κ B pathway signaling targets in LPS/IFN γ -activated BV-2 microglia cells. *J. Neuroimmunol.* 2018. Vol. 320. Pp. 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.018>
36. Myrianthefs P.M., Lazaris N., Venetsanou K. et al. Immune status evaluation of patients with chronic heart failure. *Cytokine.* 2007. Vol. 37. No. 2. Pp. 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.03.007>
37. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 20. Pp. 125–163. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.082401.104914>
38. Morgan M.M., Korz V., Aicher S.A. Stress and neuroimmune interactions: mechanisms and implications for disease. *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 88. Pp. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.015>
39. Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002. Vol. 420. No. 6917. Pp. 853–859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
40. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20. No. 2. Pp. 156–166. <https://doi.org/10.1038/nn.4477>
41. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S. et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology.* 2016. Vol. 233. No. 9. Pp. 1637–1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>
42. Wohleb E.S., McKim D.B., Sheridan J.F. et al. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 8. 447. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00447>

REFERENCES

1. Fleshner M., Crane C.R. Exosomes, DAMPs and miRNA: features of stress physiology and immune homeostasis. *Trends Immunol.* 2017;**38**(10):768–776. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.003>
2. Ngala E.M., Qulu L.-A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metab. Brain Dis.* 2024;**39**:1613–1636. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01050-3>
3. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;**5**(7):374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
4. Montgomery R.M. Molecular mechanisms of chronic stress in immune dysregulation: from cytokine networks to clinical manifestations. *Sci. J. Immunol. Res.* 2024;**12**(4):233–248. <https://doi.org/10.62162/WNSC10609.2>

5. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol. Res.* 2014;**58**(2–3):193–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
6. Noworyta-Sokołowska K., Górka A., Gołębiowska K. LPS-induced oxidative stress and inflammatory reaction in the rat striatum. *Pharmacol. Rep.* 2013;**65**(4):863–869. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71067-3](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71067-3)
7. Carnac T. Schizophrenia Hypothesis: Autonomic Nervous System Dysregulation of Fetal and Adult Immune Tolerance. *Front. Syst. Neurosci.* 2022;**16**:844383. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.844383>
8. Firmal P., Shah V.K., Chattopadhyay S. Insight into TLR4-mediated immunomodulation in normal pregnancy and related disorders. *Front. Immunol.* 2020;**11**:807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00807>
9. Skripkina D.V., Abramova A.Yu., Shoybonov B.B. et al. Uroven' kortikosterona i glyukozy v krovi krysa v usloviyakh khronicheskogo nepredskazyemogo stressa raznoy dlitel'nosti [Levels of Corticosterone and Glucose in Blood of Rats under Conditions of Chronic Unpredictable Stress of Different Duration]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2024;**32**(2):273–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ627521>
10. Markov D.D., Novosadova E.V. Chronic unpredictable mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables. *Biology.* 2022;**11**(11):1621. <https://doi.org/10.3390/biology11111621>
11. Skripkina D.V., Abramova A.Yu., Shoybonov B.B. et al. Immunnye pokazately v krovi krysa v usloviyakh khronicheskogo nepredskazyemogo myagkogo stressa raznoy dlitel'nosti [Immune parameters in the blood of rats under conditions of chronic unpredictable mild stress of different durations]. *Patogenez = Pathogenesis.* 2024;**22**(2):89–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.89-92>
12. Wang Y., Yu P., Li Y. et al. Early-released interleukin-10 significantly inhibits lipopolysaccharide-elicited neuroinflammation in vitro. *Cells.* 2021;**10**(9):2173. <https://doi.org/10.3390/cells10092173>
13. Zhao J., Liu J., Denney J. et al. TLR2 involved in naive CD4+ T cells rescue stress-induced immune suppression by regulating Th1/Th2 and Th17. *Neuroimmunomodulation.* 2015;**22**(5):328–336. <https://doi.org/10.1159/000371468>
14. Jawa N., Kar R., Patil V.S., Arimbasseri G.A. Inherent metabolic preferences differentially regulate the sensitivity of Th1 and Th2 cells to ribosome-inhibiting antibiotics. *Immunology.* 2025;**174**(1):73–91. <https://doi.org/10.1111/imm.13860>
15. Corcoran S.E., O'Neill L.A.J. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. *J. Clin. Invest.* 2016;**126**(10):3699–3707. <https://doi.org/10.1172/JCI84431>
16. Luo Y., Jiang N., Zhang Y. et al. Chronic unpredictable mild stress induces anxiety-like behavior in female C57BL/6N mice, accompanied by alterations in inflammation and the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. *Front. Neurosci.* 2025;**19**:1556744. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1556744>
17. Souza-Junior F.J.C., Cunha L.C., Lisboa S.F. Toll-like receptor 4 in the interface between neuroimmune response and behavioral alterations caused by stress. *Explor. Neurol. Ther.* 2022;**2**:182–209. <https://doi.org/10.37349/ent.2022.00028>

18. de Punder K., Prümboom L. Stress induces endotoxemia and low grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front. Immunol.* 2015;**6**:223. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00223>
19. Schmetterer K.G., Pickl W.F. The IL-10/STAT3 axis: contributions to immune tolerance by thymus and peripherally derived regulatory T-cells. *Eur. J. Immunol.* 2017;**47**(8):1256–1265. <https://doi.org/10.1002/eji.201646710>
20. Hu D., Wan L., Chen M. et al. Essential role of IL-10/STAT3 in chronic stress-induced immune suppression. *Brain Behav. Immun.* 2014;**36**:118–127. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.016>
21. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;**10**(3):170–181. <https://doi.org/10.1038/nri2711>
22. Qin H., Wilson C.A., Roberts K.L. et al. IL-10 inhibits lipopolysaccharide-induced CD40 gene expression through induction of suppressor of cytokine signaling-3. *J. Immunol.* 2006;**177**(11):7761–7771. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.11.7761>
23. Frank M.G., Fonken L.K., Watkins L.R., Maier S.F. Acute stress induces chronic neuroinflammatory, microglial and behavioral priming: a role for potentiated NLRP3 inflammasome activation. *Brain Behav. Immun.* 2020;**89**:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.063>
24. Gaab J., Rohleder N., Heise S. et al. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;**30**(2):188–198. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.07.004>
25. Carlini F., Ferreira V.H., Koblinger K. et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in host defense and disease. *Front. Immunol.* 2023;**14**:1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
26. Frank M.G., Fonken L.K., Watkins L.R., Maier S.F. Acute stress induces chronic neuroinflammatory, microglial and behavioral priming: a role for potentiated NLRP3 inflammasome activation. *Brain Behav. Immun.* 2020;**89**:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.063>
27. Curtale G., Mirolo M., Renzi T.A., Rossato M., Bazzoni F., Locati M. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by IL-10-dependent microRNA-146b. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013;**110**(28):11499–11504. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219852110>
28. Souza-Junior I.D., Mendes-da-Silva R.F., Rocha N.P., Vieira É.L.M., Teixeira A.L. TLR4 signaling and stress: neuroimmune interactions and behavioral consequences. *Explor. Neurother.* 2022;**2**:100428. <https://doi.org/10.37349/ent.2022.00042>
29. Zhang L., Cheng D., Zhang J. et al. Role of macrophage AHR/TLR4/STAT3 signaling axis in the colitis induced by non-canonical AHR ligand aflatoxin B1. *J. Hazard. Mater.* 2023;**452**:131262. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131262>
30. Rusetskaya N.Y., Fedotov I.V., Koftina V.A. et al. Selenium compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2019;**13**(4):277–292. <https://doi.org/10.1134/S1990750819040085>
31. Sun C., Shen Y., Liu P. et al. NLR C5 deficiency reduces LPS-induced microglial activation via inhibition of NF- κ B signaling and ameliorates mice's depressive-like behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;**24**(17):13265. <https://doi.org/10.3390/ijms241713265>

32. Biesmans S., Meert T.F., Bouwknecht J.A. et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Med. Inflamm.* 2013;271359. <https://doi.org/10.1155/2013/271359>
33. Díaz-Jiménez D., Kolb J.P., Cidlowski J.A. Glucocorticoids as regulators of macrophage-mediated inflammation and immunity. *Front. Immunol.* 2021;12:669891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669891>
34. Liu X., Song Y., Chu J. et al. Advances in reprogramming of energy metabolism in tumor T cells. *Front. Immunol.* 2024;15:1347181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1347181>
35. Cobourne-Duval M.K., Taka E., Mendonça P. et al. Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NF κ B pathway signaling targets in LPS/IFN γ -activated BV-2 microglia cells. *J. Neuroimmunol.* 2018;320:87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.018>
36. Myriantsefs P.M., Lazaris N., Venetsanou K. et al. Immune status evaluation of patients with chronic heart failure. *Cytokine.* 2007;37(2):150–154. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.03.007>
37. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2002;20:125–163. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.082401.104914>
38. Morgan M.M., Korz V., Aicher S.A. Stress and neuroimmune interactions: mechanisms and implications for disease. *Brain Behav. Immun.* 2020;88:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.015>
39. Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853–859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
40. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat. Neurosci.* 2017;20(2):156–166. <https://doi.org/10.1038/nn.4477>
41. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S. et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology.* 2016;233(9):1637–1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>
42. Wohleb E.S., McKim D.B., Sheridan J.F. et al. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.* 2015;8:447. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00447>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паротькин Даниил Олегович — асп., НИИ Нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Российская Федерация
E-mail: dobrydaniil@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6418-7685>

Перцов Сергей Сергеевич — д-р мед. наук; чл.-корр. РАН; дир.,
НИИ Нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Федеральный исследовательский
центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий,
Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Алексеева Ирина Владимировна — канд. биол. наук; науч. сотр., лаборатория системных
механизмов эмоционального стресса и боли, НИИ Нормальной физиологии имени
П.К. Анохина, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Российская Федерация
E-mail: alekseeva_iv@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9236-5143>

Мартюшева Анна Сергеевна — канд. биол. наук; науч. сотр., лаборатория системных
механизмов эмоционального стресса и боли, НИИ Нормальной физиологии имени
П.К. Анохина, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий,
Москва, Российская Федерация
E-mail: martyusheva_as@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8847-0178>

Абрамова Анастасия Юрьевна — д-р мед. наук; зав. лабораторией системных механизмов
эмоционального стресса и боли, НИИ Нормальной физиологии имени П.К. Анохина,
Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий,
Москва, Российская Федерация
E-mail: abramova_ayu@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>

AUTHOR INFORMATION

Parotkin, Daniil O. — Postgraduate, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology,
Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical
Technologies, Moscow, Russian Federation
E-mail: dobrydaniil@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6418-7685>

Pertsov, Sergey S. — Ph.D. (Medicine); Corresponding Member, Russian Academy of Sciences;
Director, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Federal Research Center for
Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies,
Moscow, Russian Federation
E-mail: pertsov_ss@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

Alekseeva, Irina V. — Cand. Sc. (Biology); Research Officer, Laboratory of Systemic
Mechanisms of Emotional Stress and Pain, P.K. Anokhin Research Institute of Normal
Physiology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and
Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
E-mail: alekseeva_iv@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9236-5143>

Martysheva, Anna S. — Cand. Sc. (Biology); Research Officer, Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
E-mail: martysheva_as@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8847-0178>

Abramova, Anastasia Yu. — Ph.D. (Medicine); Head of the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
E-mail: abramova_ayu@academpharm.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>

Поступила в редакцию 08.07.2025
После доработки 02.10.2025
Принята к публикации 03.10.2025

Received July 8, 2025
Revised October 2, 2025
Accepted October 3, 2025