

новы образа болезни пациентом до его полной сформированности составлял от 3 месяцев до 1 года и зависел от возраста, профессионального и социального статуса пациента.

Расширение пределов образа болезни было цикличным и зависело в основном от количества и тяжести гипертонических кризов, оценки пациентами своего состояния после выхода из них. У многих пациентов выявлен высокий уровень тревоги, связанный с вероятностью получения ими инвалидности и, как следствия, ограничения профессиональной и жизненной перспективы. В связи с этим выработка пациентами отношения к болезни и ситуации, с нею связанной, сопровождалась эмоциональной лабильностью (от снижения настроения до состояния стресса) и зависела от индивидуально-психологических особенностей личности. Принятие волевых решений относительно изменения образа жизни в связи с болезнью, определение жизненной перспективы имели индивидуальный временной период и существенным образом зависели от возраста пациента, его образования, социального и профессионального статуса, времени и места пребывания в загрязненной радионуклеидами территории.

СТРЕСС, АДАПТАЦИЯ И ЦИТОКИНЫ

*А.П. Солодков, Н.М. Яцковская
Витебск, УО «ВГУ им. П.М. Машерова»*

В эпоху Возрождения Томас Сиденхем предположил, что важным фактором болезни и здоровья является внутренняя адаптация человека к внешними силам.

В середине XIX века выдающийся французский физиолог Клод Бернар тоже подчёркивал роль *milieu interieur*, внутренней среды, в понимании здоровья и болезни. Затем, в начале XX века, эта идея получила научную основу благодаря гарвардскому физиологу Уолтеру Б. Кеннону, который первым описал реакцию *fight-or-flight*, внутреннюю адаптивную реакцию организма на угрозу, которую он назвал «экстренной секрецией адреналина» при эмоциях страха и ярости. (У. Кеннон, 1932). Эта реакция была жизненно важна в те времена, когда люди сталкивались с физическими угрозами, например дикими животными, которые вызывали острый стресс, и с которыми можно было эффективно справиться, либо сражаясь, либо спасаясь бегством.

В 50-х годах XX века исследователь стресса Ганс Селье продемонстрировал, что и сегодня, как и много веков назад, организм человека реагирует на стресс так, словно он по-прежнему подвергается реальной физической угрозе. Г. Селье, вошел в историю медицины, как автор концепции о стрессе.

Определение стресса. *Стресс* (англ. stress напряжение; синоним стресс-реакция) – неспецифическая реакция организма, развивающаяся под влиянием различных интенсивных или новых воздействий (боли, холода, чрезмерной физической нагрузки психоэмоциональной травмы и др.). Совокупность изменений происходящих в организме под действием стрессоров, Г.Селье

назвал – общим адаптационным синдромом, что указывает на важную роль стресса в развитии адаптации организма к широкому спектру факторов внешней и внутренней среды. Согласно его теории, «Стресс является неспецифической реакцией организма при любых воздействиях на него» [8].

Chrousos и Gold изменили доктрину неспецифичности, предложив, что выше порога интенсивности, любой стрессор способен вызвать «стрессовый синдром». Они определили стресс, как состояние дисгармонии или находящийся под угрозой гомеостаз, что сопровождается, как специфическими, так и неспецифическими реакциями. Они включают генетические факторы, которые взаимодействуют с окружающей средой и предыдущий опыт, как важнейшие детерминанты, определяющие индивидуальные реакции на стресс.

Новое определение стресса, сформулированное Гольштейном, выглядит следующим образом: «Стресс является одним из условий, при котором ожидания, будь то генетически запрограммированные, установленные предшествующем «научением», или вышедшие из обстоятельств не соответствуют текущему или предполагаемому восприятию внутренней или внешней среды, и это несоответствие между тем, что наблюдается и чувствуется и тем, что ожидается или запрограммировано, вызывает структурированные, компенсаторные реакции». Центральным местом в его теории стресса является то, что организм обладает многочисленными гомеостатическими компараторами, которые были названы «гомеостатами». Гомеостат – механизм поддержания динамического постоянства функционирования системы в заданных пределах [9]. Различные гомеостаты могут регулировать деятельность одной и той же эффекторной системы [21].

Стресс и адаптация. Стресс сформировался в процессе эволюции именно как звено адаптации. Живые организмы на протяжении жизни сталкиваются с проблемой переживания стрессовых ситуаций, при которых невозможна активная жизнедеятельность. Нарушение гомеостаза, вызванное каким-либо фактором, активирует системы, ответственные за адаптацию. По мнению Р. Кветнацкого при этом возникают две цепи явлений. Во-первых, мобилизуется функциональная система, специфически ответственная за адаптацию к данному конкретному фактору, например, к физической нагрузке, холоду, гипоксии, во-вторых, формируется неспецифическая, т.е. возникающая при действии любого сильного или нового раздражителя, стандартная стресс-реакция.

В дальнейшем в клетках функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к данному стрессору, повышенная физиологическая функция вызывает активацию генетического аппарата, что сопровождается увеличением синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клеток, лимитирующие ее функцию. В итоге избирательного роста этих структур формируется так называемый системный структурный след, который приводит к увеличению мощности системы, ответственной за адаптацию, и делает возможным превращение первоначально срочной, но ненадежной адаптации в устойчивую, долговременную.

Защита организма от стресса обеспечивается совокупным действием ее различных систем. Важнейшее значение в этих процессах принадлежит

нервной, иммунной системам, а также метаболическим процессам, протекающим в организме, которые в ответ на токсические и чужеродные объекты, формируют адаптацию. В адаптационных процессах основную роль играют соотношение стресс-реализирующих и стресс-лимитирующих систем [17]. Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении и активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур и органов к повреждениям. К числу периферических стресс-лимитирующих механизмов относятся простагландиновая, антиоксидантная системы, NO-система и система защитных стресс-белков теплового шока [7].

Простагландиновая система включает сами простагландины (ПГ), особенно простагландины группы E и I₂, и их рецепторы [15]. В основе цитопротективного действия простагландинов лежит их прямое стабилизирующее влияние на клеточные мембраны. ПГ могут подавлять перекисное окисление липидов и тем самым предупреждать повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов на мембраны клеток.

В последние годы получены данные о том, что NO-система участвует в регуляции стресс-реакции, препятствуя ее чрезмерной активации, оказывая воздействие как на ее центральные, так и на периферические звенья [6]. Установлено, что при стрессах, вызванных действием разных факторов, имеет место увеличение синтеза оксида азота, который способен ограничивать выброс гипоталамических стресс-гормонов, блокировать выброс катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний. Кроме того, с участием NO-зависимых механизмов происходит реализация некоторых периферических стресс-лимитирующих механизмов. Оказалось, что оксид азота способен ограничивать повреждения при стресс-реакции путем подавления свободнорадикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов и усиления экспрессии кодирующих их генов. Кроме того, оксид азота сам обладает антиоксидантными свойствами. Выяснилось также, что NO активирует синтез цитопротекторных белков теплового шока, или стресс-белков, которые, как известно, являются важной системой защиты клеток от стрессорных повреждений. Оксид азота наряду с простагландинами группы E и простациклином играет важную роль в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования.

Одним из механизмов ограничения стресс-индуцированных повреждений является активация синтеза высокоактивных защитных стресс-белков теплового шока (HSP, heat shock proteins), которые помогают клетке пережить стрессовые ситуации. Они участвуют в восстановлении, "ремонте" белков, поврежденных, приобретших неправильную конформацию в результате неблагоприятных воздействий. Белки теплового шока – эта система, состоящая из 4 групп различных по молекулярной массе и функциям регуляторных белков. Но общим для всех них является то, что их синтез резко увеличивается в ответ на разнообразные повреждения клеток и что они повышают устойчивость клетки к повреждению, ограничивают протео-

лиз, стабилизируют сигнальные рецепторы, способствуют работе репарационной системы, индуцируя программы, устраняющие повреждения в клетке или сами поврежденные клетки. В условиях стресса белки теплового шока, взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, могут блокировать избыточное воздействие этих гормонов на клетки [12].

Не менее важным фактором естественной профилактики стрессорных повреждений является антиоксидантная система, непосредственно защищающая клеточные мембраны от повреждающего действия свободных радикалов. Главными элементами защиты организма от действия токсических факторов метаболизма кислорода являются антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, расщепляющие главные активные формы кислорода. В защите от активных форм кислорода в организме участвуют и неферментные антиоксиданты. Из других агентов антиоксидантной активностью обладают стероидные гормоны, билирубин, церулоплазмин (влияя на свободное железо крови), трансферрин, альбумины, SH-группы белков. Стимуляция антиоксидантных механизмов защиты организма способствует ограничению свободнорадикального окисления при стрессе.

Солодков А.П. и Лазуко С.С. показали, что блокада АТФ-чувствительных калиевых каналов в течение адаптации к коротким стрессорным воздействиям, приводит к нарушению формирования ее защитного эффекта. У адаптированных животных, получавших глибенкламид (блокатор K_{ATP} -каналов), иммобилизация сопровождалась теми же изменениями тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, как и у неадаптированных [1, 5]. Эти данные согласуются с работой Kane G. C et al [11] о том, что, физическая нагрузка животных, в кардиомиоцитах которых отсутствовали K_{ATP} -каналы, не приводила к развитию адаптации, а сопровождалась появлением некрозов миокарда, аритмий и внезапной смерти. Следовательно, развитие общего адаптационного синдрома и его исход зависят от степени выраженности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и характера их взаимодействия. Стрессорные воздействия влияют на функционирование иммунной системы организма, изменяя уровни продукции биорегуляторов в ту или другую сторону в зависимости от природы таких воздействий и их продолжительности. Центральную роль в этих процессах играют, прежде всего, цитокины и нейропептиды, участвующие в регуляции защитных функций.

Стресс, адаптация и цитокины. Цитокины – небольшие пептидные информационные молекулы. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Термин предложен англ. S. Cohen в 1974 г. Цитокины активны в очень малых концентрациях. Их биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция ци-

итокинов происходит кратковременно и строго регулируется. Все цитокины, а их в настоящее время известно более 30, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп. Группировка цитокинов по механизму действия позволяет разделить цитокины на следующие группы:

- провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины 1,2,6,8, ФНО α , интерферон γ);
- противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (интерлейкины 4,10, TGF β);
- регуляторы клеточного и гуморального иммунитета - (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

Цитокины – это низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками и способные модулировать их функциональную активность. При физиологическом состоянии, в норме спектр их узок, но при стрессе, воспалении, повреждении, опухолеобразовании и др. расширяется количественный и качественный состав цитокинов, обладающих как местной, так и дистантной (гормональной) активностью [10]. Цитокины продуцируются различными клетками: эндотелиоцитами, кератиноцитами, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, тромбоцитами, стромальными и другими клетками [3]. Известно, что и скелетная мышца обладает способностью выделять несколько миокинов (цитокинов), таких, как IL – 6, IL – 8, IL – 15, BDNF (нейтрофический фактор головного мозга) и LIF (фактор, ингибирующий лейкоз) [20]. Сокращение скелетных мышц может объяснить появление большинства IL-6 в кровообращении, однако другие исследования показали, что скелетная мышца не единственный источник IL-6, вызванного физическими нагрузками. Другими источниками цитокинов являются соединительная ткань [8], ткань головного мозга [19] и жировая ткань [16]. Действие цитокинов реализуется по сетевому принципу, то есть передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом цитокины действуют либо в отношениях синергизма, либо антагонизма, каскадно индуцируют выработку друг друга, трансмодулируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам [13]. Например, интерлейкин-6 (ИЛ-6) - один из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. Он оказывает разнообразное влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ-6 в значительной степени стимулирует секрецию соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов в крови. Кроме того, секреция ИЛ-6 усиливается под влиянием стресса и регулируется катехоламинами по принципу положительной обратной связи. Гиперпродукция ИЛ-6 может способствовать развитию заболеваний в период старения и при хроническом стрессе. Ре-

комбинантный ИЛ-6 человека можно использовать в качестве диагностического теста для оценки функциональной целостности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [2].

Стимулирующее или ингибирующее действие цитокинов осуществляется посредством связывания их с большим количеством рецепторов на поверхности клеток. Количество рецепторов цитокинов на клетке мишени значительно варьирует в зависимости от цитокина (от 100 до 100 000) [4]. Одни и те же цитокины могут выполнять различные функции. Этот феномен объясняется плеiotропностью и полифункциональностью действия цитокинов, а также множеством клеток – мишеней, на которые они действуют.

Лекарственные препараты на основе цитокинов нашли применение в лечении больных злокачественными образованиями, аплазией кроветворения, различными видами иммунопатологии [4]. Известны случаи применения индивидуальных цитокинов с целью регуляции заживления ран в эксперименте при воздействии ИЛ-1 [17]. В 1985 г. А. Г. Бабаевой в эксперименте изучено влияние лимфокинов (интерлейкинов, интерферонов) на процессы регенерации органов и тканей. В дальнейшем рядом исследователей показана роль лимфокинов (цитокинов) в регуляции функции фибробластов и эпителиальных клеток. Иммунокорректирующее действие цитокинов может быть направлено на клетки, участвующие: в воспалении (мононуклеарные и полиморфноядерные фагоциты, Т- лимфоциты и др.), в регенерации (фибробласты, эндотелиальные клетки и др.), в развитии иммунного ответа., а иммунная система является регулятором гомеостаза – способности организма поддерживать свои параметры и физиологические функции в определенном диапазоне, на основе устойчивости внутренней среды.

Жизнь организма представляет собой непрерывную цепь адаптационных изменений, направленных на сохранение и восстановление динамического постоянства внутренней среды или гомеостаза. В современном понимании гомеостаз - это ключевой принцип адаптации, в соответствии с которым осуществляются процессы стабилизации и оптимизации всех функций живых систем.

Список литературы

1. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает увеличение чувствительности сосудов сердца к метилэргоновину после 6-ти часовой мобилизации / С.С. Лазуко [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: 59 итоговая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых – Витебск, 2007 – С. 180-182.
2. Димитрис А. Папаниколау (Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).
3. Зими́на И. В., Лопухин Ю. М., Арион В. Я. - Иммунология. - 1994. - № 1. - С. 8 – 13.
4. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Иммунология. - 1995. - №1. - С. 4-7.
5. Лазуко, С.С. Возможность профилактики стрессорных изменений коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда зависит от состояния функциональной активности K_{ATP} -каналов / С.С. Лазуко // «Вестник Витебского государственного медицинского университета». – 2007. – Т.6, №3. – С.20-26

6. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. //Биохимия,- 1998.- Т. 63, вып. 7.- С.992-1006.
7. Меерсон Ф.З. //Физиология адаптационных процессов. -М., 1986. - С. 521-631.
8. Селье Г. Стресс без дистресса. Мозырь, 1998г.
9. Степанов А.М., Горский Ю.М., Масленников В.В Гомеостатические механизмы и частотные характеристики точек акупунктуры.// Гомеостатика живых, технических, социальных и экологических систем. - Новосибирск: Наука Сиб. отд-ние. - 1990. - С.142-162.
10. Щепкин И. А., Гердынцева Н. В., Васильев Н.В. - Иммунология. - 1994. - №1. - С. 4-7.
11. ATP-Sensitive K- Channel knockout compromises the metabolic benefit of exercise training, resulting in cardiac deficits / G. C. Kane [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – Suppl. 3. – S169–S175.
12. Feder M. E., Hofmann C. E. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Anny Rev Physical.* – 1999. - Vol. 61. – P. 243-82.
13. Galve-de Rochemonteix B., Wiktorowicz K., Kushner I. et al. - *J. Leukocyte Biol.* - 1993. - Vol. 151. - P. 3758-3766.
14. Langberg H, Olesen JL, Gemmer C and Kjaer M. Substantial elevation of interleukin-6 concentration in peritendinous tissue, in contrast to muscle, following prolonged exercise in humans. *J. Physiol.* - 2002. Vol. 542. – P. 985-990.
15. Lefter A.M. //Biochem. Pharmacol. - 1986. - Vol.35. - P.123-127.
16. Lyngso D, Simonsen Land Bulow J. Interleukin-6 productions in human subcutaneous abdominal adipose tissue; the effect of exercise. *J. Physiol.* - 2002. Vol. 543. – P. 373-378.
17. Moncada S., Vane J.R. //Pharmacol. Rew. – 1979. - Vol 30. - P.293-331.
18. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir 6.1 / Takashi Miki [et al.] // *Nature medicine.* – 2002. – Vol. 8, N 7. – P. 446-472.
19. Nybo L, Nielsen B, Pedersen BK, Moller K and Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *J. Physiol.* - 2002. - Vol. 542. – P. 991-995.
20. Pedersen B.K and Febbraio M.A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev.* - 2008. - Vol. 88. – P. 1379-1406.
21. Quillen EW Jr, Cowley AW Jr. Influence of volume changes on osmolality-vasopressin relationships in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 1983. - Vol. 244. – P. H73–H79.

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ СТРЕССОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

*И.К. Дремза, Е.А. Лапина, В.А Аверин, И.Б. Заводник
Гродно, ИФБ НАН Беларуси*

В настоящее время существенный интерес представляют исследования механизмов системной регуляции физиологических и биохимических процессов в клетках, органах, целостном организме. При этом многие биохимические реакции регулируются и контролируются надклеточными физиологическими параметрами организма. Так, интенсивность окислительных