

**СТРЕСС КАК ОТРАЖЕНИЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ  
(ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ) РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ  
СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ СИНДРОМОВ  
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ  
И НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

***Ю.Я. Родионов***  
*Витебск, УО «ВГМУ»*

Жизнь живых существ в окружающем пространстве, а человека ещё и в социальной среде изобилует безмерным количеством воздействий внешних и внутренних факторов, постоянно напрягающих механизмы адаптации. Последствия действия чрезвычайно сильных раздражителей – стрессоров Ханс Селье назвал «стрессом», понимая под этим «общий адаптационный синдром». Наиболее сильными и часто действующими на организм

человека стрессорами являются инфектагенты и факторы психосоциальной среды. В ходе развития стресса перестраивается функция и структура органов и тканей – сердечно-сосудистой, гормональной и метаболической систем. Все они находятся под управлением «гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы» или «оси» (ГГН). В конечном итоге освобождаются глюкокортикоиды – ключевые компоненты адаптационной стресс-реакции, которые обеспечивают развитие итоговых событий [1]. Однако, по мере глубоких и многосторонних исследований стресса удалось установить не только стадийность этих реакций, но и временно-пространственные особенности участия в стресс-реакции множества других систем и механизмов. Прежде всего, – автономной нервной системы и систем «ограниченного протеолиза» или триггерных механизмов – калликреин-кининовой системы, системы простагландинообразования (эйкозаноидов и простаноидов), ренин-ангиотензиновой системы (РАС), систем образования монооксида азота, сероводорода, монооксида углерода [4, 5] энкефалин-эндорфиновой системы и др. Мы обратили особое внимание на некоторые аспекты стресса как отражения мультифункциональности (полифункциональности) физиологических систем на примере состояния РАС, поскольку она повсеместно распространена в организме и участвует в мириадах реакций патофизиологического и защитного характера [1, 2, 8]. Кроме того, в литературе появляются сведения о положительном терапевтическом эффекте ингибиторов компонентов РАС и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, например, в условиях ишемических нарушений мозгового кровообращения и некоторых нервно-психических расстройств. Описано смягчение интенсивности патологических реакций при некоторых видах стресса, при синдроме тревожности (anxietas), воспалении мозга и артериальной гипертензии [3].

**Материал и методы.** Аналитический обзор результатов собственных научных исследований в свете информации, опубликованной в доступной мировой литературе.

**Результаты и их обсуждение.** Итак, в 1936 году Селье назвал общий адаптационный синдром в ответ на действие сильных раздражителей из окружающей среды «стрессом». По мере развития идей Селье было установлено, что взаимодействия живых организмов со стрессорами не всегда происходят в классической трёхстадийной манере. В 1988 году Sterling и Eyer ввели понятие «аллостаз», чтобы описать процесс достижения некоей стабильности или гомеостаза через мобилизацию активности системы или оси ГГН. Аллостаз – это совокупность реакций кратковременной адаптации к действию самых различных факторов окружающей среды. По мнению Sterling и Eyer, аллостаз и гомеостаз ответственны за сохранение внутренней стабильности организма, в то время как аллостаз – это достижение стабильности посредством постоянной подстройки своей динамики в ответ на постоянное воздействие множества факторов внешней и внутренней среды на организм. Аллостаз как явление динамичности реакций организма на входные сигналы определяется главным образом функцией головного мозга. Несомненное участие в этих процессах принимает РАС. И здесь необходимо подчеркнуть следующее. В работах, начатых ещё в 1965 году, нами

было открыто ранее неизвестное явление участия РАС в регуляции свёртываемости крови, фибринолиза, динамических свойств тромбоцитов и компонента [2, 6, 8]. Сделан важный в общебиологическом отношении вывод: механизмы любой физиологической системы не могут свободно устанавливать уровни своей активности в изолированном виде, т.е., вне зависимости от всей совокупности уровней активности других физиологических систем [6]. Экспериментальные и клинические исследования показали высокую терапевтическую эффективность ингибиторов компонентов РАС и блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1 типа (АТ<sub>1</sub>R). Положительный терапевтический эффект обусловлен как снижением артериального давления (нормализацией) и водно-солевого обмена, так и подавлением провоспалительного и митогенного действия ангиотензина II (А2) и альдостерона [3]. Высокая активность РАС и выраженность действия А2 в значительной степени зависят от состояния генерализованной РАС и от локальных тканевых механизмов образования ангиотензинов и альдостерона [3], в том числе и на уровне головного мозга. В 2004 году мы с В.И. Шебеко пришли к обоснованию взгляда, что РАС не только образует ангиотензины, но может являться генератором «сигналов опасности» для иммунной системы в форме стрессора или «аларм-сигнала» [7]. Ангиотензин II может выступать в качестве такого «сигнала опасности» для иммунной системы. Продолжительная усиленная продукция А2 возможна в условиях активации локальной мозговой системы ангиотензиногенеза, например, индуцированного бактериальными патогенами при повреждении барьерной функции кишечника при энтеритах, снижении моторики кишечника и кишечном дисбактериозе с избыточным ростом кишечной микрофлоры, после приёма алкоголя или при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д. В результате повышения проницаемости кишечного барьера развивается перемещение бактерий или бактериальная транслокация в систему кровообращения. Возникает состояние, при котором в крови появляется несколько видов микробов и их токсинов – «бремя патогенов». В этих условиях усиленная выработка А2 через «Толль-лайк-рецепторы» мобилизует моноциты/макрофаги и представляющие антиген клетки (дендритные клетки, клетки макроглии и микроглии и т.п.) с освобождением целого ряда провоспалительных цитокининов. Через стимуляцию АТ<sub>1</sub>R А2 участвует в регуляции мозгового кровообращения и в развитии воспалительных реакций. Оказалось, что усиленная стимуляция АТ<sub>1</sub>R приводит к формированию избыточной реакции по типу «аллостатической нагрузки». Соответствующие адаптационные системы, функционирующие максимально напряжённо, могут истощаться. Общая реактивность к стрессорам ослабляется. Нарушается мозговое кровообращение и развивается прогрессирующее нарастание воспалительных реакций. Такие явления играют критически важную роль в патофизиологии глубокой депрессии, в состояниях посттравматического стресса, в патогенезе шизофрении, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Учитывая, что арсенал средств для лечения практически всех форм названной патологии довольно ограничен, необходимо, прежде всего, расширять и углублять исследования патогенеза этих патологических процессов для того, чтобы вы-

явить наиболее важные звенья в их патогенезе, и попытаться найти способы воздействия на них. Неожиданно было установлено, что блокаторы АТ<sub>1</sub>R оказывают благоприятное действие на течение этих болезней, улучшая состояние мозгового кровообращения и смягчая выраженность воспалительных реакций [3]. С другой стороны, эти факты ещё раз подчёркивают мультифункциональность РАС и плейотропность эффектов ангиотензина II. Избыточная активность и экспрессия АТ<sub>1</sub>R сопровождается усилением симпато-адреналовой реактивности на стрессоры с более глубоким повреждением тканей мозга и нейронов при цереброваскулярной ишемии и при воспалении мозга. Экспериментально доказано нейропротективное действие блокаторов АТ<sub>1</sub>R, снижение выраженности стресс-реакций и тяжести тревожного синдрома. Предотвращалось язвенное поражение желудка, индуцированное стрессом, и наблюдались менее выраженные ишемические и некротические изменения в очаге мозгового инсульта. Быстрее наступало разрешение воспаления, и нередко наблюдалось обратное развитие процессов хронического воспаления с явным ограничением воспалительных реакций в мозговой ткани на действие эндотоксина. Продолжительность жизни экспериментальных животных возрастала [3]. Блокаторы АТ<sub>1</sub>R у людей вызвали нейропротективное и противовоспалительное действие, ограничивали размеры зоны инсульта. Благоприятные терапевтически эффекты этих блокаторов наблюдались при их применении в комплексной терапии болезни Альцгеймера и некоторых психических и нейродегенеративных заболеваний мозга.

**Заключение.** Таким образом, при стрессе как общем адаптационном синдроме с явлением аллостаза и аллостатической нагрузки раскрывается факт мультифункциональности РАС. Модуляция активности РАС может вносить существенный вклад как в определении степени тяжести повреждения органов и тканей, так и в эффективность защитных противострессорных реакций. Более того, РАС участвует в реализации тех физиологических и патофизиологических событий, которые непосредственно связаны с комплексом механизмов, входящих в так называемую «ось стресса» или «гипоталамо-гипофиз-адреналовую ось». Исходя из положений сформулированной нами теории патогенеза эссенциальной гипертензии как следствия первичной генетически обусловленной или приобретённой недостаточности гуморальной депрессорной системы [1, 2], а эссенциальная гипертензия – это болезнь адаптации, в дальнейшем представляется важным и перспективным исследовать значение взаимоотношений РАС с механизмами образования монооксида азота, простагландинов депрессорного действия, монооксида углерода и сероводорода в регуляции функциональной активности механизмов и систем, входящих в «гипоталамо-гипофиз-адреналовую ось».

#### Список литературы

1. Родионов Ю.Я. Эссенциальная гипертензия как форма «болезни адаптации» к действию различных «стрессоров» // Фундаментальные и прикладные проблемы стресса. Материалы II Международной научно-практической конференции. – 2011. Витебск. – С. 59 – 61.
2. Родионов Ю.Я. К проблеме патогенеза эссенциальной гипертензии (о возможной первичной недостаточности гуморального депрессорного механизма) // – 1974. – Т. 5, № 4. – С. 146 – 159.

3. Saavedra J.M., Sánchez-Lemus E. Blockade of brain angiotensin II AT<sub>1</sub> receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: therapeutic implications // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011.- vol. 36, № 1. – P. 1 – 18.
4. Mancuso C., Navarra P., Preziosi P. Roles of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *J. Neurochem.* – 2010.- vol. 113.- P. 563 – 575.
5. Furuyashiki T., Naruma S. Stress responses: the contribution of prostaglandin E<sub>2</sub> and its receptors // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2011. – vol. 7. – P. 163 – 175.
6. Родионов Ю.Я. К проблеме физиологической регуляции системы свёртывания крови // *Здорово-охранение Белоруссии*. – 1975. - № 7. – С. 31 – 33.
7. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Механизмы локального и системного провоспалительного действия ангиотензина II // *Дисфункция эндотелия. Экспериментальные и клинические исследования. Труды III международной научно-практической конференции*. - Витебск: ВГМУ, 2004. – С. 56 – 60.
8. Родионов Ю.Я. Патологические аспекты прессорно-депрессорной (эндокринной) функции почек // *Диссертация докт. мед. наук*.- Витебск, 1979.