



**В. В. Виноградов**

# **СТРЕСС И ПАТОЛОГИЯ**



Владимир Виноградов

**Стресс и патология**

«Издательский дом “Белорусская наука”»

2007

## **Виноградов В. В.**

Стресс и патология / В. В. Виноградов — «Издательский дом “Белорусская наука”», 2007

Книга посвящена экспериментально-клиническому изучению роли стресса в развитии стрессобусловленной кардио- и иммунопатологии. Разработана, испытана и предложена для внедрения новая научно обоснованная концепция и соответствующие методы нетрадиционного использования витаминов в клинике. Научная и практическая значимость работы заключается в реализации предсказательной силы теории некоферментного действия витаминов через оптимизацию существующих клинических методов патогенетической коррекции стрессорных кардиопатий (гипертония и ишемическая болезнь сердца, стенокардия и инфаркт миокарда) и стрессорных иммунодефицитов (сепсис). Книга рассчитана на медиков и широкий круг специалистов, интересующихся проблемой коррекции кардио- и иммунопатологии стресса.

© Виноградов В. В., 2007

© Издательский дом “Белорусская наука”, 2007

# Содержание

Предисловие	6
Принятые сокращения	9
Часть I	11
Введение	11
1. Современные концепции патогенеза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний	13
1.1. Стресс и сердечно-сосудистая патология	13
1.2. Перспективы витаминотерапии кардиопатологии	24
Конец ознакомительного фрагмента.	25

# **Владимир Викторович Виноградов**

## **Стресс и патология**

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН Д. К. Новиков;

доктор медицинских наук, профессор В. И. Новикова;

доктор биологических наук, профессор,

лауреат Государственной премии Беларуси А. А. Чиркин;

доктор медицинских наук, профессор В. М. Пырочкин

## Предисловие

Наш рассказ о патологии стресса и способах ее коррекции, очевидно, следует начать с книги, на обложке которой представлена формула тиаминдифосфата (ТДФ) на фоне альтерированного миокарда как символ традиционного лечебного применения витамина В<sub>1</sub> при сердечно-сосудистых заболеваниях. Она называется «Кокарбоксилаза и другие тиаминфосфаты» и была написана в 1974 г. под руководством Ю. М. Островского коллективом в основном молодых авторов, которые с гордостью называли себя «тиаминщиками» и с юношеской безоглядностью и энтузиазмом декларировали свою верность канонам классической витаминологии и прежде всего ее, казалось бы, незыблемому постулату о существовании в тканях апоферментов, т. е. витаминзависимых ферментов, нефункционирующих по причине отсутствия в них простетической части – кофермента.

Все мы свято верили в то, что коферментные витамины необходимы для посттрансляционного достраивания *in vivo* предсуществующих специфических апоферментных белков до функционально активной холоформы, которая с этого момента начинает выполнять свою биологическую задачу по восстановлению дефектных звеньев в различных метаболических цепях превращения веществ. Эта эйфория продолжалась до тех пор, пока не появились «убийственные» для теории коферментного действия витаминов факты, которые заставили лично меня радикально пересмотреть свою позицию и написать в 1984 г. свою первую книгу: «Гормональные механизмы метаболического действия тиамин»

Установленный нами факт наличия внутриклеточного депо эндогенного ТДФ, емкость которого многократно превышает потребности витаминзависимых ферментов, и то, что оно организовано за счет легкодоступных, т. е. не связанных с белками, форм кофермента, фактически исключает возможность проявления *in vivo* специфической активности вводимого витамина, а отсутствие в гиалоплазме свободной апотранскетолазы делает бессмысленной саму постановку вопроса о коферментном действии вводимого витамина, поскольку здесь исходно устранена возможность акцепции новообразованного ТДФ предсуществующим апоферментом, в чем, собственно, и состоит его смысл.

Идея гормонального опосредования действия витамина возникла после получения нами экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что активация транскетолазы в печени В<sub>1</sub>-гиповитаминозных крыс при введении тиамин происходит не за счет насыщения новообразованным ТДФ апофермента, которого фактически нет, а в результате стимуляции им дополнительного синтеза ферментного белка. В этих условиях тиамин активно включается в белок транскетолазы в виде С<sup>14</sup>-ТДФ и повышает включение в него С<sup>14</sup>-лейцина. Тиамин способен реактивировать транскетолазу не только у гиповитаминозных животных, у которых тканевое витаминное депо полностью опустошено, но и у адреналэктомированных крыс при его максимальном заполнении в условиях гипокортицизма.

Факты ингибирования транскетолазы на фоне избытка эндогенного ТДФ и ее реактивация экзогенным витамином говорят о том, что ни тот, ни другой не могут быть ее индуктором.

У животных с удаленной поджелудочной железой тиамин уже не способен восстанавливать сниженную активность транскетолазы печени, а инсулин с этим легко справляется. Отсюда следует вывод о гормональном опосредовании действия витамина. Если исходить из того, что транскетолаза – инсулининдуцибельный фермент, печень – орган-мишень для инсулина, а тиамин способен стимулировать инсулинсинтетическую функцию поджелудочной железы, то даже на уровне витаминзависимых реакций регулирующая роль тиамин должна рассматриваться через призму гормонального влияния, поскольку его участие здесь может быть пассивным:

кофермент просто достраивает в процессе синтеза на рибосомах новообразующийся под действием гормонов ферментный белок до функционально активной формы.

Теперь важно было доказать, что идея гормонального опосредования действия справедлива не только для тиамина, но и для других витаминов. Поэтому в 1987 г. появилась еще одна книга автора «Некоферментные функции витамина РР», где приведены экспериментальные данные, показывающие, что никотиновая кислота и никотинамид при введении *in vivo* могут действовать как стресс-агенты, способные неспецифически активировать гипофизадrenalную систему. Следовательно, с помощью витаминов можно целенаправленно воздействовать на стрессреализующие (надпочечники) и стресслимитирующие (инсулярный аппарат поджелудочной железы) системы организма, что предопределяет их применение, не связанное с рутинной компенсацией витаминodefицитов, т. е. обозначился стрессорный вектор дальнейших исследований.

Итак, после выхода этих книг на нашем горизонте отчетливо замаячила проблема стресса и стрессорной патологии, которая наряду с идеей гормонального опосредования действия витаминов потребовала фундаментальной проработки. По результатам проведенных исследований, в том числе и на молекулярном уровне, была написана серия монографий: 1988 г. – «Витаминзависимые ферменты надпочечников» (соавтор С. А. Струмило), 1989 г. – «Гормоны, адаптация и системные реакции организма», 1998 г. – «Стресс: Морфобиология коры надпочечников», 1999 г. – «Стресс и витамины», где очерчены общие перспективы использования полученной информации в клинике. Полученные результаты легли в основу теоретического обоснования постулатов некоферментной витаминологии и послужили предпосылкой для расшифровки биохимических механизмов развития эндокринопатий.

В монографии 2000 г., которая так и называется – «Некоферментная витаминология», сформулирована достаточно общая теория витаминно-гормональных взаимоотношений, которая позволяет объяснить метаболическую активность вводимых витаминов вне терминов традиционного механизма, т. е. без привлечения коферментной гипотезы.

Некоферментные эффекты, составляющие сейчас почти на 100 % предмет клинической витаминологии, – это метаболическое эхо первичного влияния витаминов на функцию конкретных эндокринных органов, т. е. по сути они результат гормонального опосредования действия витаминов. После многолетней «обкатки» постулатов некоферментной витаминологии на клинической базе Регионального эндокринологического научно-практического центра (г. Гродно) и получения безусловных доказательств работоспособности теории некоферментного действия витаминов в лечебной практике можно было предъявлять ее широкой публике как новую идеологию в медицине.

Повреждения сердца при стрессе сегодня приобретают для клиники все большее значение в связи с тем, что в возникновении и развитии основных заболеваний системы кровообращения важную роль играют тяжелые и часто повторяющиеся стрессорные перегрузки организма. Прямое следствие стресса – инфаркт миокарда является наиболее часто встречающейся патологией сердца и одной из основных причин смерти больных. Поэтому оправдан поиск средств профилактики и методов коррекции этого тяжелого осложнения стресса. Стратегия поиска может базироваться на непреложном факте, что большинство людей и животных, поставленных в безвыходные стрессорные ситуации, не погибают, а приобретают ту или иную степень резистентности к этим обстоятельствам. Это означает, что организм в принципе изначально обладает механизмами, обеспечивающими совершенную адаптацию к стрессорным воздействиям и возможность выживания в тяжелых экстремальных условиях. Нужно только научиться рационально использовать собственные защитные реакции организма и уметь управлять ими [98].

Такую возможность исследователям и клиницистам предоставляет концепция витаминно-гормональных взаимоотношений, которая опирается на выработанные в процессе эво-

люции биохимические механизмы гомеостаза и отобранные самой Природой естественные регуляторы адаптации – витамины, являющиеся жизненно необходимыми для организма факторами внешней среды. Научно обоснованная регламентация витаминотерапии и витаминoproфилактики клинических эквивалентов стресса – это главная задача настоящей работы.

Автор глубоко признателен коллегам биохимикам **А. В. Арцукевичу**, Р. И. Кравчук, Р. Е. Лису, И. И. Степуру, **А. Б. Шнейдеру** за плодотворное участие в экспериментах, результаты которых легли в основу данной книги, и сердечно благодарит клиницистов В. А. Басинского, С. В. Виноградова, Т. А. Виноградову, В. П. Водоевича,

В. В. Спаса за высококвалифицированную помощь, позволившую реализовать предсказательную силу концепции витаминно-гормональных связей в лечебной практике для оптимизации стресса.

## Принятые сокращения

АГ – артериальная гипертензия  
АД С/Д – артериальное давление систолическое / диастолическое  
АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
АМФ, АДФ, АТФ – аденозинмоно-, ди- и трифосфат  
БОК – бляшкообразующие клетки  
ВИД – вторичный иммунодефицит  
ГАМК – гаммааминомасляная кислота  
ГК – гексокиназа  
ГС – гемосорбция  
Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат  
Г-6-Фаза – глюкозо-6-фосфатаза  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДК – диеновые конъюгаты  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДНКЖ – динитрозильные комплексы железа  
ДНФ – динитрофенол  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6... – интерлейкин-1, -2, -6...  
ИЛ-2Р – рецептор ИЛ-2  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИРИ – иммунореактивный инсулин  
ИФН- $\gamma$  – интерферон  
КАТ – каталаза  
КОЕс – колониеобразующие клетки селезенки  
Кон-А – конканавалин-А  
ЛПС – липополисахарид  
МАТ – моноклональные антитела  
МДА – малоновый диальдегид  
МРС – минутная работа сердца  
НК – натуральные киллеры  
11-ОКС – 11-оксикортикостероиды  
ОТ – окситиамин  
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПФП – пентозофосфатный путь  
РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
САД – систолическое артериальное давление  
СОД – супероксиддисмутаза  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита  
СКМ – стрессорные кардиомиопатии  
СПР – саркоплазматический ретикулум

- Т – тиамин  
ТДФ – тиаминдифосфат  
УОК – ударный объем крови  
УРС – ударная работа сердца  
УФОК – ультрафиолетовое облучение крови  
ФАТ – фактор активации тромбоцитов  
ФГА – фитогемагглютинин  
ФК – функциональные классы  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ФППГ – фактор пролиферации предшественников гранулоцитов  
ЦАМФ – циклический аденозин-3'-5'-монофосфат  
цГМФ – циклический гуанозин-3-5-монофосфат  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭБС – эмоционально-болевой стресс  
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭФРС – эндотелиальный фактор релаксации сосудов  
ЯК – янтарная кислота  
NAD(H)/ NADF(H) – никотинамидадениндинуклеотид (фосфат) окисленный / восстановленный  
AICD – гибель клеток, индуцированная активацией  
В – кортикостерон  
CARS – синдром компенсаторного анти-воспалительного ответа  
CD3, CD4, CD8... – субфракции Т-лимфоцитов F – гидрокортизон  
IgA, IgM, IgG... – субклассы иммуноглобулинов  
MOD – мультиорганная дисфункция  
NO – оксид азота  
PKW – поквидмитоген  
SIRS – синдром системной воспалительной реакции  
Th1, Th2 – субклассы Т-хелперов

# Часть I

## Кардиопатология

### Введение

В течение последнего столетия структура заболеваемости и смертности в развитых странах принципиально изменилась. Массовые инфекции, которые некогда были бичом человеческой популяции, отодвинулись на второй план, а на первое место уверенно вышла сердечно-сосудистая патология. Как свидетельствуют эпидемиологические и экспериментальные исследования, в возникновении этих заболеваний важную, а иногда и решающую роль играет чрезмерно интенсивная и длительная стресс-реакция, вызванная определенными факторами окружающей среды. Последнее означает, что изучение принципов профилактики стрессорных повреждений составляет необходимый этап в решении ключевой проблемы современной медицины – повышение резистентности здорового организма и профилактики основных неинфекционных заболеваний.

Стресс, ишемия и сочетание этих факторов играют главную роль в возникновении основных заболеваний сердца [98]. Различаясь по этиологии, патогенезу и клинике, стресс-реакция и ишемия в то же время потенцируют друг друга за счет трех основных механизмов. Во-первых, стресс-реакция путем прямого некоронарогенного повреждения проводящей системы и сократительного миокарда может создавать множественные зоны деполяризации и нарушения проводимости. Вызванное стрессом увеличение электрической гетерогенности сердца усугубляется нарушением межклеточных контактов избытком кальция и все это добавляется к вызванным ишемией очагам деполяризации и множественным блокам проводимости. В результате электрическая стабильность сердца, которая даже у совершенно здоровых людей является относительной, серьезно нарушается, и это приводит к тяжелым аритмиям, фибрилляции и остановке сердца. Во-вторых, в определенных условиях стресс может способствовать ускорению развития коронаросклероза, коронароспазма и тромбоза, тем самым усугубляя ишемию и приводя к острому инфаркту миокарда, который, в свою очередь, осложняется аритмией и фибрилляцией желудочков. В-третьих, ишемический очаг или инфаркт сопровождается болью и страхом смерти, что вызывает стресс-реакцию, которая повреждает неишемизированные отделы миокарда, увеличивает нагрузку на сердце и может осложнять течение и ухудшать исход первичного ишемического повреждения. Следовательно, предупреждение, ограничение или исключение стрессорного воздействия на миокард является высокоэффективным средством защиты сердца не только от аритмий, но и от ишемии, вызванной или усугубляемой стрессом.

Предрасположенность и устойчивость организма к стрессорным повреждениям лимитируется функционированием стрессреализующей и стресслимитирующих систем, а также степенью их мобилизации под влиянием стрессора. Исходный уровень активности этих систем детерминирован генетически, т. е. является наследственным, однако может изменяться в процессе жизнедеятельности. Нормализация базальной активности стрессреализующей системы и повышение эффективности стресслимитирующих систем организма либо путем его адаптации к факторам среды, либо фармакологическими методами (с помощью медиаторов или активаторов этих систем) служат одним из факторов повышения и коррекции устойчивости организма к стрессорным воздействиям [98].

Хроническое действие на организм интенсивных эмоциональных стрессоров, вызывающее «застойную» активацию адренергического звена регуляции тонуса сосудов и нарушение

Ca<sup>2+</sup>-транспортирующей системы в клетках гладкой мышцы сосудов, связанное с адренергической активацией свободно радикального окисления при стрессе, является важным фактором этиологии и патогенеза стойкой артериальной гипертензии и развития гипертонической болезни. Как и стрессчувствительность в целом, так и патологическое действие эмоционального стресса на систему регуляции сосудистого тонуса лимитируется генетически обусловленной или приобретенной предрасположенностью. В основе этой предрасположенности может лежать врожденный или приобретенный дефект функционирования отдельных стресслимитирующих систем, в том числе системы продукции NO. Ограничение или исключение этого дефекта с помощью соответствующих активаторов является одним из эффективных способов предупреждения и коррекции артериальной гипертензии стрессорной этиологии.

Анализ фармакологических средств, применяемых в настоящее время для коррекции состояний эмоционального стресса и постстрессорных нарушений, показывает, что центральное место среди них занимают препараты, действие которых направлено на ограничение активности стрессреализующей системы и соответственно стресс-реакции. Это либо прямые ингибиторы адренергической системы (блокаторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов), либо препараты, повышающие эффективность естественных стресслимитирующих систем, либо стабильные химические аналоги медиаторов этих систем. Противоишемическими средствами первого ряда всегда были нитровазодилататоры. В свое время с нитроглицерина и пропранолола началась новая эпоха в кардиологии – эпоха целенаправленной патогенетической коррекции стрессобусловленных сердечно-сосудистых заболеваний. Сейчас фарминдустрия выпускает препараты, сочетающие в себе свойства высокоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов и NO-зависимых вазодилататоров (небилет) – новое «высокоточное оружие» против стрессорной кардиопатологии.

Кроме того, в арсенале кардиотерапевта имеются испытанные антистрессорные средства – витамины. При лечебном использовании больших доз, как правило, не эксплуатируется собственное витаминное начало препаратов и они в этом случае лишь условно могут называться витаминами, фактически являясь биоактивными соединениями с некоферментным механизмом действия, составляющим предмет альтернативной (некоферментной) витаминологии [17,18], практическое значение которой состоит в том, что она позволяет обосновать принципиально отличную от существующей стратегию витаминотерапии и витаминопрофилактики (разработка новых показаний к применению витаминов в лечебной практике). Оптимизация патогенетической коррекции системных нарушений гомеостаза при стрессе сочетанием высокоаффинных кардиотропных средств с антистрессорными витаминами является существенным вкладом в программу борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которая предусматривает развитие исследований, направленных на изучение патогенеза и обоснование принципов профилактики стрессорной кардиопатологии.

# 1. Современные концепции патогенеза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний

## 1.1. Стресс и сердечно-сосудистая патология

**Стрессорные кардиомиопатии (первичное стрессорное повреждение сердца).** Классификационные критерии и термин «стрессорные кардиомиопатии» были введены в клиническую практику М. Цебелином и Ц. Хиршем в 1980 г. после обнаружения признаков дегенеративного поражения пересокращенных миофибрилл сердечной мышцы при ретроспективном обследовании погибших от эмоционального стресса жертв террористических актов, которые не имели травм внутренних органов и каких-либо заболеваний сердца в анамнезе [192]. В отличие от ишемического повреждения при инфаркте миокарда, которое характеризуется коагуляционным некрозом миофибрилл без выраженных полос пересокращения, когда клетки сердечной мышцы гибнут в состоянии расслабления, стрессорное повреждение документируется гиперсокращением участков миокарда с выраженными полосами сокращения миофибрилл и появлением гранулярности, т. е. миофибриллярной дегенерацией [308]. Указанные контрактурные повреждения являются следствием мощного адренергического воздействия на сердце при введении больших доз катехоламинов или электростимуляции зон гипоталамуса, ответственных за симпатическую, но не парасимпатическую регуляцию сердца [306]. Для воспроизведения необратимой альтерации клеточных структур миокарда достаточно 3-часовой экспозиции электростимуляции отрицательных (оборонительных) эмоциогенных центров гипоталамуса (вентромедиальные ядра) у иммобилизованных кроликов (модель острого эмоционального стресса) [153].

Электронномикроскопическими признаками дезинтеграции ультраструктуры кардиомиоцитов в принятых условиях являются резкий внутриклеточный отек и деструкция митохондрий. Структура органелл резко изменена: большинство крист разрушено или фрагментировано, матрикс гомогенизирован. Наружные оболочки разорваны или растворены. Наряду с тотально разрушенными встречаются отдельные митохондрии, полностью или частично сохранившие кристы, находящиеся, очевидно, в разных стадиях процесса разрушения, растворения и гомогенизации содержимого. Миофибриллы в мышечных клетках находятся в состоянии релаксации и пересокращения. Пучки миофибрилл разволокнены, контуры их размыты, наблюдается гомогенизация миофиламентов, стирание геометрически правильной организации их расположения, диски контурируются нечетко. Форма ядер сердечных миоцитов причудлива, хроматин располагается под оболочкой. Трубочки и цистерны саркоплазматической системы расширены до размера крупных вакуолей. Отмечается расхождение вставочных дисков, мембраны их фрагментированы, местами размыты, широкие промежутки, повторяют зигзагообразную форму диска. Все это указывает на явления острой сердечной недостаточности как на причину гибели части животных при указанном воздействии [109].

Д. Миллер и С. Малов [270] оценивали степень повреждения сердечной мышцы при электрошоковом стрессе по выходу из кардиомиоцитов ферментов-маркеров повреждения клеточных мембран и по включению в структуры миокарда меченого технецием радиоактивного пирофосфата. При этом оказалось, что выход ферментов после 4—16 ч электрошокового раздражения был увеличен в 2—3 раза, а величина включения технеция зависела от экспозиции стресса: чем длительнее было стрессорное воздействие, тем больше было включение, а следовательно, и повреждение миокарда.

Изучение механизмов развития стрессорной кардиомиопатии активно проводилось в 70—80-е годы XX в. в комплексных физиологических, биохимических и цитологических исследова-

дованиях на животных с использованием модели эмоционально-болевого стресса, сходного с «неврозом тревоги» у человека, и иммобилизационного стресса – стресса «неволи, лишения свободы», где было четко показано, что при увеличении интенсивности и экспозиции раздражения адаптивные эффекты стресс-реакции могут превращаться в повреждающие [98,132].

Формирование патогенетической цепи первичного стрессорного повреждения сердца происходит следующим образом. Многократное увеличение действующей на сердце концентрации катехоламинов и других стресс-гормонов стимулирует входение  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты, мобилизацию резервов гликогена и фосфокреатина, а также реализацию «липидной триады» (активация перекисного окисления липидов, липаз, фосфолипаз и накопление свободных жирных кислот). Именно «липидная триада», продуцирующая гидроперекиси липидов, длинноцепочечные дериваты жирных кислот, лизофосфолипиды, т. е. факторы, обладающие детергентным действием, вызывает лабильзацию лизосом и освобождение протеолитических ферментов. В результате липотропного эффекта, действия лизосомальных протеолитических ферментов и нарушений в системе гликолиза развиваются повреждения мембран сарколеммы, саркоплазматического ретикулума и нарушение функционирования катионных насосов, ответственных за транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ . Блокируются также  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -насос,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ионообменник и  $\text{Ca}^{2+}$ -насос саркоплазматического ретикулума (СПР). При этом угнетение  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насоса увеличивает внутриклеточное содержание  $\text{Na}^+$ , что препятствует удалению  $\text{Ca}^{2+}$  и способствует, подобно сердечным гликозидам, увеличению его содержания в клетке. Торможение функции  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса СПР уменьшает захват  $\text{Ca}^{2+}$  в СПР и также способствует росту его уровня в саркоплазме. В совокупности с увеличением входения  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку это приводит к его избытку в кардиомиоцитах и связанным с этим последствиям – активации «липидной триады» (см. выше) и «кальциевой триады» (собственное повреждающее действие катиона: контрактура миофибрилл, нарушение функции перегруженных кальцием митохондрий, активация протеаз в миофибриллах и фосфолипаз в митохондриях), которые замыкают порочный круг [98].

Оценивая эти факты, следует иметь в виду, что влияние стресса на сердце является по существу адренергическим и реализуется через накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах. Данный феномен играет важную роль в положительном инотропном эффекте катехоламинов и при умеренном стрессе оказывается транзиторным, так как благодаря нормальному функционированию мембранных механизмов ионного транспорта избыток  $\text{Ca}^{2+}$  быстро удаляется из саркоплазмы. При чрезмерной по длительности стресс-реакции, повреждении мембран и катионных насосов удаление  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазмы может оказаться нарушенным, что закономерно приведет к «кальцификации» кардиомиоцитов.

Действительно, исследование кардиомиоцитов гисто-химическими и электронномикроскопическими методами показало, что стресс существенно увеличивает количество пироантимоната  $\text{Ca}^{2+}$  в субсарколеммальной области, саркоплазме и вокруг митохондрий [132]. Это согласуется с известными данными, что повреждение сердца большими дозами катехоламинов сопровождается увеличением накопления в миокарде  $\text{Ca}^{2+}$  [98]. Кстати, «кальцификация» миокарда характерна не только для повреждающего адренергического эффекта, но составляет общее звено патогенеза самых различных повреждений сердечной мышцы – от наследственных кардиопатий до недостаточности гипертрофированного сердца [102].

Увеличение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах может способствовать чрезмерной активации гликолиза, разобщению окисления и фосфорилирования в митохондриях, нарушению процесса расслабления миофибрилл, вплоть до развития их контрактурного повреждения [98]. Так, эмоционально-болевым стресс сопровождается активацией фосфорилазной системы (переходом В-формы фосфорилазы в А-форму) и снижением на треть резерва гликогена в

миокарде [319], разобщением окислительного фосфорилирования [89] и снижением активности креатинфосфокиназы [45]. В совокупности эти сдвиги катионного и энергетического метаболизма закономерно приводят к целому комплексу нарушений электрической стабильности и сократительной функции сердца, который складывается из снижения порога фибрилляции сердца и аритмий [262], нарушения растяжимости сердечной мышцы, ее постстрессорной ригидности [40], депрессии силы сокращения, а также значительного повышения контрактурной реакции миокарда на избыток  $Ca^{2+}$  и гипоксию [98]. Важно, что стрессобусловленные изменения биоэнергетики и сократительной функции, охватывающие миокард в целом, для большинства кардиомиоцитов оказываются обратимыми и постепенно исчезают в течение 3–4 суток. Лишь в ограниченных группах клеток они прогрессируют и приводят к разрушению структур. Соответственно морфологические изменения после перенесенного стресса у животных обычно носят очаговый характер, достигая максимума через 48 ч раздражения, и проявляются при поляризационной микроскопии контрактурой групп мышечных клеток, которая в некоторых местах приводит к формированию микронекрозов, а затем фибробластических гранул и очагов кардиосклероза [98].

Исходя из того, что спектр стрессорных повреждений миокарда аналогичен изменениям, развивающимся в сердце под влиянием больших доз катехоламинов или их синтетического аналога изопротеренола, и может быть в обоих случаях нивелирован большими дозами  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола, можно заключить, что альтерация кардиомиоцитов при стрессе по сути дела является адренергической.

При СКМ повреждаются не только миокардиальные клетки, но и проводящая система сердца, где 6-часовой эмоционально-болевым стресс приводит к наиболее выраженным дегенеративным изменениям в синусовом узле, умеренным – в атриовентрикулярном узле и наименьшим – в волокнах Пуркинье [159]. Эти повреждения несомненно играют ключевую роль в возникновении постстрессорной электрической гетерогенности миокарда, постстрессорных нарушений электрической стабильности сердца и аритмий. Многодневное периодическое раздражение отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса вызывает у иммобилизованных кроликов появление различных сердечных аритмий: желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной желудочковой тахисистолии, стойких приступов мерцания и трепетания предсердий [158]. Все эти нарушения сердечного ритма прекращались после введения 0,5–2,0 мг/кг блокатора  $\beta$ -адренорецепторов – пропранолола. Атропин (блокатор н-холинорецепторов) и фентоламин (блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов) не устраняли этих нарушений. У нескольких животных в первые дни стимуляции наступала внезапная смерть от фибрилляции желудочков сердца. Развитию фибрилляции предшествовало появление одиночных или групповых желудочковых экстрасистол [158].

Б. Лоун и соавторы [262] у иммобилизованных собак вырабатывали условный рефлекс на электроболовое воздействие. После этого только воспроизведение иммобилизационного стресса (помещение животных в станок) приводило к существенному снижению порога аритмий и фибрилляции сердца, т. е. повышало уязвимость сердца к аритмогенным факторам.

Параллельно показано, что аритмогенные эффекты стресса предупреждаются удалением звездчатых симпатических узлов или адреноблокаторами. В то же время стимуляция симпатических сердечных нервов и симпатических узлов репродуцирует аритмогенные эффекты стимуляции среднего мозга даже в условиях стабилизированных АД и ЧСС [262].

Приступы аритмии у людей всегда сопровождаются гиперэкскрецией катехоламинов, а также увеличением продукции цАМФ и уменьшением продукции цГМФ [55]. Поэтому не вызывает сомнений, что возбуждение симпатических нервных центров и адренергическое влияние на сердце играют ключевую роль в патогенезе нейрогенных аритмий. Одновременно выяснилось, что анти-аритмические кардиопротекторные препараты (этмазин, норпайс) не только подавляют активность эктопических очагов в миокарде и снимают сердечные аритмии, но син-

хронно влияют на биоэлектрическую активность коры лобных долей головного мозга у людей и животных, снижая амплитуду медленных потенциалов в этой зоне. При этом оба эффекта хорошо коррелируют друг с другом [318].

При одновременной регистрации биоэлектрической активности сердца и фронтальной коры при аритмиях, вызванных стрессом, было установлено, что действие стрессора сопровождается возбуждением определенной зоны фронтальной коры. Это означает, что вся цепь последующих «событий», приводящих к фибрилляции сердца, является кортикально обусловленной [77, 318]. Клинической иллюстрацией к этому положению служат данные о том, что у людей с повреждением (выключением) лобных долей головного мозга полностью отсутствуют вегетативные реакции на психологически значимые стимулы (т. е. на эмоциональные стрессоры); эти люди вообще не подвержены стрессу [334].

Согласно [132], механизм аритмогенного действия стресс-реакции можно представить следующим образом. Сигнал о внешнем стрессоре воспринимается соответствующими рецепторами и по таламокортикальной системе передается в таламус и далее в воспринимающие нейроны основной коры больших полушарий, отвечающих за «вход» в кору. Там сигнал «переключается» и поступает во фронтальную кору. Из фронтальной коры начинается кортикостволовой путь, который соединяет фронтальную кору с таламусом, гипоталамусом и ядрами ствола мозга, непосредственно связанными с регуляцией сердца. Основным звеном этого пути является гипоталамус, который «собирает» информацию от вышележащих отделов головного мозга, а также с периферии и в том числе от сердца. Из гипоталамуса информация при участии стволовых ядер – синего пятна, п. *ambiguus* и др. поступает в нейроны ядер продолговатого мозга, осуществляющих симпатическую и парасимпатическую иннервацию сердца. При этом именно преобладание симпатического «выхода» на сердце создает аритмогенную ситуацию. Электрическая стимуляция или

функциональная блокада этого триггерного пути вызывает соответственно либо фибрилляцию сердца, либо ее предотвращение (при эмоционально-болевым стрессе) [261]. Холодовая блокада подкорковой зоны и амигдалы вызывает предупреждение возникновения аритмий при эмоциональном стрессе, а также предупреждает возникновение фибрилляции сердца и гибель животных при острой ишемии сердца. Интрацеребральное введение  $\beta$ -адреноблокаторов может воздействовать непосредственно на механизм инициации активности в триггерном пути либо предупреждать переключение центральной информации в триггерном пути на вегетативный «выход», либо и то и другое. Существенно, что этот механизм, первично обусловленный стрессорным воздействием, может «закрепиться» благодаря формированию патологической доминанты (по А. Ухтомскому), или патологической системы «застойно» возбужденных центров [77], или за счет «длительного циклического движения процессов возбуждения» между кортиколимбическими структурами [153].

Следует подчеркнуть роль адренергического эффекта стресс-реакции как фактора, приводящего к возникновению сердечных аритмий. Во-первых, усиление симпатической составляющей в хронорегуляции сердечных сокращений при стрессе создает преобладание адренергического влияния над холинергическим и тем самым вызывает анахронизм в работе водителей ритма. Уже одно это может вызвать аритмии сердца вплоть до фибрилляции желудочков. Во-вторых, однократное мощное стрессорное воздействие экстремальной ситуации, а тем более ее повторные эпизоды за счет усиления адренергического влияния на сердце вызывают первичное стрессорное повреждение микроструктур сердечной мышцы и очаговые микронекрозы [132].

У кроликов с выраженными нарушениями ритма ультраструктура клеток миокарда значительно отличалась от нормы. У большинства опытных животных обнаруживаются очаги пересокращения. В этих участках миофибриллы теряли четкость протофибрилл и становились более электронноплотными. Длина саркомера таких миофибрилл была меньше мини-

мальной и не одинаковой на протяжении данного участка. Саркоплазматическая сеть местами значительно расширена. Большинство митохондрий имели разную степень разрушения наружной мембраны и кристного аппарата. Иногда органеллы полностью теряли эту мембрану, а деструкция крист заходила настолько далеко, что митохондрии представляли собой сплошную гомогенную массу повышенной электронной плотности [109]. Все эти изменения миокарда присущи мерцательной аритмии, однако наиболее характерными изменениями при стойких нарушениях ритма являются повреждения саркотубулярной системы (резкое расширение трубочек и цистерн), играющей важную роль в распространении возбуждения по миокардиальной клетке, которые могут привести к замедлению проведения импульса и возникновению блоков проведения, т. е. к прогрессированию возникшей в миокарде фибрилляции [122]. Этот комплекс изменений знаменует собой нарушение функционирования мембранного аппарата кардиомиоцитов, который осуществляет генерацию и проведение возбуждения, и может играть существенную роль в возникновении эктопических очагов, из которых исходят «преждевременные» импульсы.

Клиническое значение вышеприведенных фактов состоит в том, что выраженные стрессорные повреждения проводящей системы сердца, энергетическое истощение, дисфункция энергопотребляющего (миофибриллы) и энергообразующего (митохондрии) аппарата кардиомиоцитов, а также нарушение саркотубулярной системы могут сопровождаться различными блоками проведения, например блокадой правой ножки пучка Гиса у ранее практически здоровых людей после перенесенного стресса, что может считаться главной причиной фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти.

**Ишемическая болезнь сердца.** Многообразные нарушения регуляции гомеостаза, формирующие патогенетическую цепь ишемической болезни и ее исход, нередко даже летальный, часто детерминированы чрезмерной по силе и длительности стресс-реакцией организма.

Последняя в сочетании с основными этиологическими факторами ИБС (наследственные, алиментарные и стрессорные нарушения липидного обмена – гиперхолестеринемия и гиперлипидемия) лимитирует патогенетические сдвиги, непосредственно приводящие к ишемии миокарда: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, спазм коронарных артерий и нарушение реологических свойств крови, вплоть до тромбозов коронарных артерий [98].

*Стресс и гиперхолестеринемия.* Главные этиологические факторы ИБС – избыток холестерина в пище и генетически обусловленные дефекты механизмов захвата и элиминирования излишков холестерина в печени в совокупности вызывают атерогенную дислипидотемию и способствуют развитию стенозирующего коронарного атеросклероза. Ярким примером здесь является «семейная» гиперхолестеринемия, приводящая к коронарному атеросклерозу в связи с генетическим дефектом механизма захвата и катаболизма атерогенных липопротеидов низкой плотности в печени [134]. В то же время негативное стрессорное «давление» окружающей среды на организм может давать свой вклад в развитие дислипидотемию. Известно, что нейрогенный, по существу стрессорный атеросклероз у животных можно получить частой сменной («сшибкой») условно-рефлекторных стереотипов, с помощью эмоционального возбуждения, вызываемого прерывистым голоданием или длительной электростимуляцией вентромедиального гипоталамуса, а также созданием психосоциального стресса [195].

При эпидемиологических исследованиях четко установлен факт, что случаи возникновения коронарного атеросклероза, ИБС и связанного с ИБС инфаркта миокарда особенно часто встречаются у людей, чья профессия или образ жизни сопряжены с эмоциональным стрессом [252]. Трудная психосоциальная ситуация вызывает у людей дислипидотемию, т. е. увеличение в крови уровня холестерина во фракции липопротеидов низкой плотности и рост индекса атерогенности [125]. Показано, что стрессорная ситуация на работе приводит к нарушению функции печени [244].

Интенсивное разноэкспозиционное эмоционально-болевое раздражение животных приводит к атерогенной дислипидемии, которая при хроническом стрессе сопровождается развитием коронарного атеросклероза [195], что может быть следствием стрессорного поражения печени и развития «печеночной» гиперхолестеринемии за счет нарушения в органе процессов окисления холестерина, превращения его в желчные кислоты и выведения из организма [101].

На повреждение печени прямо указывает снижение в крови опытных животных лецитинхолестеринацетил-трансферазы, которая синтезируется в гепатоцитах, и резкое повышение содержания в ней другого фермента – фруктозо-1,6-дифосфатаальдозазы – специфического маркера альтерации печеночных клеток, что, очевидно, обусловлено чрезмерной активацией перекисного окисления липидов в этом органе. Действительно, появлению в крови фруктозо-1,6-дифосфатаальдозазы всегда сопутствует накопление малонового альдегида в печени на фоне снижения в ней активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы [155].

Отсюда следует, что гиперхолестеринемия и атерогенная дислипидемия обусловлены глубокими стрессорными нарушениями структуры и функции печени и нарушениями процесса удаления холестерина из организма. В результате этого, даже при отсутствии избытка холестерина в пище, стресс может приводить к развитию стенозирующего коронарного склероза и играет важную роль в развитии ИБС [132].

*Стресс и коронароспазм.* С помощью коронарографии было доказано, что сильный адренергический компонент стресс-реакции может приводить к спазму гладкой мускулатуры анатомически интактных коронарных артерий, и этот достаточно стойкий спазм становится причиной вторичного ишемического поражения миокарда. На первый взгляд, превращение адаптивного эффекта увеличения коронарного кровотока в повреждающий представляется маловероятным, так как показано, что в сердце  $\beta$ -адренергический эффект катехоламинов может

стимулировать коронародилатацию и «рабочую гиперемия» миокарда [178]. Однако при большой длительности стресса, особенно при эмоциональном стрессе, высокие концентрации в крови адреналина, вазопрессина и гистамина могут приводить к десентизации  $\beta$ -адренергических рецепторов и реализации эффектов катехоламинов через констрикторные  $\alpha$ -рецепторы. В экспериментах такой спазм коронарных сосудов был показан при действии вазопрессина [161] и норадреналина [178]. Коронароспазм под влиянием сильного стресса зафиксирован у практически здоровых людей [359]. Отмечено, что при внутривенном введении катехоламины проявляют фазовый характер действия: вначале в ответ на норадреналин коронарный кровоток увеличивался, затем возвращался к исходному уровню, после чего сопротивление коронарного русла возрастало вдвое, кровоток снижался и 48 ч спустя развивалось ишемическое повреждение сердца. На фоне блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламина коронароспазм и ишемизация миокарда не возникали [316].

Считается, что важную роль в регуляции коронарного кровотока играет оксид азота (NO) – мощный вазодилататор. Известно, что умеренный стресс увеличивает продукцию NO, и это, очевидно, обуславливает развитие «рабочей гиперемии». При длительном и интенсивном раздражении генерация NO снижается, и этот факт, очевидно, может быть одной из решающих причин возникновения стрессорного коронароспазма [90]. Поэтому при стенокардии помогают нитроглицерин и другие NO-доноры.

*Стресс и коронаротромбоз.* Стрессиндуцированный выброс катехоламинов в кровь потенцирует свертывание крови и тромбоз коронарных сосудов [231]. Следствием возникающей при этом агрегации тромбоцитов является выделение из них мощных вазоактивных веществ, особенно тромбоксана  $A_2$  [209], серотонина и гистамина, которые заведомо усиливают спазм и в сочетании с тромбозом делают его более опасным в плане развития ишемии

и инфаркта миокарда. Холтер-мониторирование ЭКГ у 126 больных, страдающих коронарной болезнью,

показало, что эмоциональный («ментальный») стресс вызывал у них резкие ишемические изменения электрокардиограммы [276]. При этом важную роль в роковом усугублении коронарной болезни играет стрессиндуцированный тромбоз [181, 252]. Показано, что у военных летчиков один ответственный полет на истребителе вызывает повышение активности тромбина в 2 раза [181]. В связи с этим необходимо отметить, что гормоны коры надпочечников, участвующие наряду с катехоламинами в формировании стресс-реакции, также влияют на реологические свойства крови – сокращают время свертывания, уменьшают фибринолитическую активность [98], что может резко ухудшать микроциркуляцию в миокарде и интенсифицировать тромбообразование во всех отделах коронарной системы.

*Стресс и ишемия миокарда.* Ишемия миокарда, сопровождающаяся исключением дыхательной цепи митохондрий, закономерно вызывает боль и усиливает стресс-реакцию, увеличивая через стимуляцию адренергической системы продукцию катехоламинов в организме [132]. Эти сдвиги, если они не устраняются эндогенными механизмами поддержания гомеостаза или своевременной терапией, приводят к ингибированию цикла трикарбоновых кислот и дефициту АТФ, что, в свою очередь, вызывает активацию и последующее торможение гликолиза, нарушение окисления жирных кислот и их накопление в сердечной мышце [98]. Одновременно происходят ингибирование медленного канала электрогенного вхождения  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты и мгновенная обратимая депрессия сократительной активности сердца, что играет важную роль, с одной стороны, в нарушении его насосной функции, а с другой – в ограничении энергетических потребностей ишемизированного миокарда и предупреждении его необратимого повреждения [138].

Вслед за кратковременным торможением медленного  $Ca^{2+}$ -канала развивается обратимая блокада АТФ-зависимых катионных насосов и, как следствие, – избыток  $Ca^{2+}$  в саркоплазме, что в свою очередь может привести к развитию уже малообратимых изменений в липидном бислое мембран миокардиальной клетки – так называемой «липидной триаде» повреждения мембран, которая потенцируется главным образом избытком катехоламинов и складывается из активации липаз и фосфолипаз, детергентного действия повышенного содержания жирных кислот и лизофосфолипидов на мембраны и из активации перекисного окисления липидов. Развитие липидной триады приводит к лабильности лизосом, повреждению сарколеммы и миофибрилл, саркоплазматического ретикулума и митохондрий, а также к увеличению проницаемости этих мембранных структур для  $Ca^{2+}$  [102].

Обратимость или, напротив, необратимость этих повреждений определяется степенью их выраженности. При длительной ишемии повреждения мембранных структур прогрессируют и определяют развитие финального процесса – некробиоза. Избыток  $Ca^{2+}$ , возникший в результате повреждения сарколеммы, приводит к контрактуре миофибрилл и разрушению их миофибриллярными протеазами, вызывает дополнительную активацию липидной триады и стимулирует таким образом разрушение мембран саркоплазматического ретикулума и митохондрий [100]. В итоге необратимо поврежденными оказываются все основные органеллы кардиомиоцита, что приводит к гибели этих клеток и прекращению сократительной функции ишемизированного участка сердечной мышцы [245].

Таким образом, стресс-реакция является чрезвычайно важным фактором возникновения, течения и исхода ИБС.

**Артериальная гипертензия.** Важная роль длительного «эмоционального перенапряжения» в этиологии и патогенезе артериальной гипертензии сейчас никем не оспаривается, поскольку давно замечено, что причины и усугубление ее течения в значительной степени связаны с воздействием стрессогенных жизненных ситуаций [12]. Умеренные, но социально зна-

чимые стрессоры способны инициировать постоянные «всплески» подъема артериального давления (АД), что может вызывать структурные изменения (утолщение) сосудистой стенки и приводить далее к стойкой гипертензии [219]. Развитие хронической гипертензии наблюдали у исходно нормотензивных крыс при психосоциальном стрессе [236].

*Стрессорная гипертензия.* Значение эмоционального стресса и лимитирующая роль катехоламинов и кортикостероидов в генезе артериальной гипертензии четко продемонстрированы в опытах на адреналэктомированных кроликах с электростимуляцией вентромедиальных ядер гипоталамуса и введением стрессорных гормонов [4]. Проведенные эксперименты показали следующее: двусторонняя адреналэктомия приводит к падению среднего артериального давления, а компенсаторное введение гормонов адреналэктомированным животным восстанавливает его исходный уровень. Многочасовая стимуляция отрицательных эмоциогенных центров у адреналэктомированных кроликов обеспечивает первую транзиторную фазу гипертензии (повышение АД на 40–50 мм рт. ст.). Раздельное подкожное введение гидрокортизона или адреналина таким животным увеличивает начальное повышение АД в ответ на стимуляцию вентромедиальных ядер гипоталамуса; затем оно снижалось до исходного уровня. Только после комбинированного применения обоих гормонов электрораздражение отрицательных эмоциогенных центров вызывало вторичное устойчивое повышение АД. Следовательно, для формирования устойчивой артериальной гипертензии эмоционального происхождения необходимо совместное включение в патогенетический процесс гормонов коркового и мозгового слоев надпочечников. Мишенью аддитивного действия стрессорных гормонов, очевидно, является ретикулярная формация среднего мозга, поскольку раздельные и совместные микроинъекции адреналина и гидрокортизона в эту область перед электростимуляцией вентромедиальных ядер гипоталамуса у адреналэктомированных кроликов вызывали такие же гипертензивные эффекты, как и при подкожном введении [153]. Показано, что при двусторонней коагуляции ретикулярной формации на уровне моста мозга (разрушались вентральные и дорсальные части передних сетчатых ядер моста) раздражение вентромедиального ядра гипоталамуса адреналэктомированных животных после введения им гидрокортизона и адреналина уже не приводило к артериальной гипертензии [4]. Отсюда следует, что активация гормоносинтеза в корковой и хромаффинной ткани адреналовых желез при эмоциональном стрессе обеспечивает вторую фазу развития гипертензии и это происходит за счет вторичного тонизирующего действия кортикостероидов и катехоламинов на ретикулярную формацию. Вследствие этого усиливаются тонические влияния на сосудосуживающие центры продолговатого мозга, что обуславливает стойкое преобладание стрессорных влияний на периферические артериальные сосуды и развитие устойчивой артериальной гипертензии. Создается своеобразный порочный круг, когда первично возникающее под влиянием острого эмоционального стресса возбуждение лимбико-ретикулярных структур мозга вторично устойчиво поддерживается обратным («восходящим») действием на них гормонов надпочечников. Это в свою очередь порождает непрерывные тонические нисходящие влияния на сосуды, в результате чего формируется устойчивая артериальная гипертензия [153].

*Клеточный ресетинг.* Важную роль в реализации стрессорного повышения АД играют нарушения внутриклеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$ . Согласно мембранной концепции Ю. Постнова, основой патогенеза первичной гипертензии является нарушение ионтранспортной функции клеточных мембран, проявляющееся снижением их способности поддерживать в цитоплазме клеток нормальные величины градиента концентрации важнейших ионов ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) по отношению к внеклеточной среде [129]. Ключевым следствием мембранного дефекта, проявляющегося изменением функционирования некоторых ионтранспортных систем плазматической мембраны и аккумулярующей способности кальциевых депо (эндоплазматического ретикулаума, митохондрий), является смещение пределов регуляции стационарной концентрации свободного кальция цитоплазмы в сторону более высоких, чем в норме, значений с после-

дующим развитием клеточного ресетинга – функциональной адаптации клетки к кальциевой перегрузке.

Сохранение специфической функции лимитируется взаимодействием клетки – носителя дефекта (клеточной мишени) – с гормонами и медиаторами, а через них с системами, осуществляющими в организме интегративную функцию. Примером такой адаптивной перестройки клетки служит изменение мембранной сигнальной системы  $\beta_2$ -адренорецептор – аденилатциклаза (уменьшение чувствительности к норадреналину), обнаруженное в мембранах липоцитов жировой ткани крыс SHR со спонтанной гипертензией [131], в лимфоцитах [128], а также в жировых клетках [130] больных с эссенциальной гипертензией. Важно отметить, что во всех этих случаях катехоламинорезистентность проявлялась, несмотря на значительное увеличение числа рецепторов, отличающимся, однако, от нормы более низким сродством к лиганду. Совершенно очевидно, что адекватный ответ клетки (т. е. полная компенсация ее функции при ресетинге) будет достигаться в этих условиях при существенно более высоком уровне адренергического влияния (симпатической активности). Таким образом, кальциевая мембранопатия эффекторных клеток воздействует на симпато-ад-реналовую систему как бы изнутри, т. е. со стороны обширной клеточно-тканевой мишени, возбуждая гиперактивацию биосинтеза катехоламинов. То же касается и стероидогенеза. Как показали опыты на адреналэктомизированных крысах SHR, клеточный ресетинг при первичной гипертензии достигается с обязательным участием кортикостероидов [127]. Возрастающее потребление стероидных гормонов тканями составляет, по-видимому, одну из причин гипертрофии (гиперфункции) коры надпочечников, которая постоянно наблюдается при первичной гипертензии, особенно на начальных стадиях ее развития до возникновения структурно-морфологических изменений в органах и сердечно-сосудистой системе. При широкой распространенности экспрессии мембранных нарушений влияние со стороны клеточной мишени является также причиной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, характерных для гипертензии [60]. Таким образом, есть основания полагать, что основное проявление метаболического синдрома при первичной гипертензии, определяющее развитие сахарного диабета II типа, – повышенная резистентность тканей к инсулину – органически связано с кальциевой перегрузкой клеток как следствия недостаточности мембранной регуляции внутриклеточного распределения этого катиона. Феномен гиперинсулинемии рассматривается при этом как мера компенсации высокой резистентности тканей к инсулину в целях сохранения клеточной функции [128].

С последовательным развитием «переключения» (ресетинга) почечного баростата, поддерживающего АД на уровне, обеспечивающем достаточную экскрецию, достигается функциональное равновесие между главными системами регуляции водно-солевого гомеостаза организма – плазматической мембраной клеток и почкой. Стабилизация гипертензии и ее необратимость обеспечиваются развитием структурно-морфологических изменений в артериальной части сосудистого русла (включая сосуды почек) и почечной медулле. Мощным фактором стабилизации и «хронизации» гипертензии являются необходимость обеспечения достаточного перфузионного давления для осуществления ауторегуляции мозгового кровообращения при возросшем церебрососудистом сопротивлении [206], а также ресетинг систем, контролирующих уровень системного АД (синокаротидная барорецепция, ренин-ангиотензиновая система и др.) [127].

Такова общая конструкция патогенеза первичной гипертензии, составляющая основу мембранной концепции. Она показывает, что артериальная гипертензия – это естественное и неперемное качество конкретного организма, обусловленное особенностями клеточного метаболизма, и делает понятным, почему действие известных лекарственных гипотензивных средств всегда транзиторно, а высокое давление неминуемо возвращается к прежнему уровню после их отмены.

Однако в представленном виде концепция не рассматривает роль инсулина в ресетинге клеток, а значит, и в патогенезе гипертензии, что требует уточнения.

По сути дела инсулин является фактором, противодействующим ресетингу, поскольку он блокирует не только механизм его инициирования за счет снижения содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле клеток-мишеней [71], но и механизм его стабилизации, снижая содержание катехоламинов [355] и кортикостероидов [177] в крови при стрессе. Если, несмотря на это, ресетинг является фактом и тем более воспроизводится на фоне гиперинсулинемии [128], то последнее означает, что антиресетинговое действие инсулина в принятых условиях не проявляется. Очевидно, при экспрессии мембранных нарушений в первую очередь и главным образом повреждаются инсулиновые рецепторы, что обусловлено смещением пределов регуляции гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$ , определяемым геномом [128]. В литературе рассматривается возможность влияния на тканевую чувствительность к инсулину избытка свободного цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  [284] и сниженного внутриклеточного содержания  $\text{Mg}^{2+}$  [189] как результата генетически обусловленного нарушения функции инсулиновых рецепторов или, более вероятно, пострецепторного дефекта [272].

Перечисленные выше факторы интересны, прежде всего, в контексте первичного нарушения чувствительности к инсулину. Но на нее влияют и многочисленные вторичные факторы, такие, как ожирение, голодание, высокий уровень свободных жирных кислот в крови, гипергликемия, лихорадка, повышенная концентрация в крови контринсулярных гормонов (кортикостероиды, катехоламины, глюкагон), старение организма, наличие антител к рецепторам инсулина и самому инсулину и многие другие [60]. В этом смысле примечателен патогенез стероидного диабета [5]. Показано, что у крыс глюкокортикостероиды вызывают гипергликемию через подавление утилизации глюкозы в тканях, повышают скорость ее новообразования в глюконеогенезе, активируют липолиз с повышенным поступлением свободных жирных кислот в кровь. Развивается выраженная инсулинорезистентность [221]. В ответ на это компенсаторно повышается продукция инсулина поджелудочной железой, о чем свидетельствуют высокий уровень ИРИ в крови и гистоструктурные изменения (гиперплазия) островкового аппарата [191]. При длительном введении высоких доз глюкокортикостероидов наступает истощение компенсаторных механизмов, морфологически проявляющееся гидропической дегенерацией  $\beta$ -клеток [356].

Подобный сценарий поэтапного развития устойчивого стероидного диабета вполне реален для АГ, которая практически всегда сопровождается хроническим гиперкортицизмом. При первичной гипертензии крыс (SHR) еще в начале 1970-х годов была обнаружена редукция островков Лангерганса с морфологическими проявлениями снижения секреторной активности  $\beta$ -клеток [296]. Позже эти результаты были подтверждены в опытах с использованием абсолютного генетического контроля к SHR – нормотензивных крыс линии WKY. Морфологическая характеристика эндокринной части поджелудочной железы у крыс SHR позволяет сделать заключение о наличии у них атрофии или, возможно, гипоплазии островкового аппарата. Основанием для такого заключения служат данные о почти 50 %-ном уменьшении массы островковой ткани и почти 40 %-ном уменьшении числа островков у крыс SHR по сравнению с WKY. Кроме того, у SHR сами  $\beta$ -клетки обладают сниженной способностью к секреции инсулина [8].

Если исходить из того, что артериальная гипертензия часто сочетается с явным инсулинодефицитом (сахарный диабет I типа), а инсулинорезистентность (даже при наличии гиперинсулинемии) при сахарном диабете II типа документирует факт выпадения инсулинового звена регуляции гомеостаза, то эта констатация ставит под сомнение роль инсулина в развитии АГ. Строго говоря, бытующее представление об этиологической роли инсулиннезависимого сахарного диабета в генезе АГ [60] является не более чем гипотезой, поскольку имеющиеся

экспериментальные и клинические данные о возможной причинной (или патогенетической) связи между инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и гипертензией достаточно противоречивы [60]. Нет и убедительных доказательств прямого гипертензивного действия инсулина при хронической гиперинсулинемии у человека [225]. Напротив,

у больных сахарным диабетом II типа инсулинотерапия улучшает эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию [346]. В то же время известно, что первичная гиперинсулинемия с вторичной инсулинорезистентностью у больных с опухолями островкового аппарата поджелудочной железы (инсулиномами) к АГ не приводит [310], а у больных с первичной артериальной гипертензией без признаков ожирения и не имеющих в семейном анамнезе инсулиннезависимого сахарного диабета состояние инсулинорезистентности обычно не выявляется [266].

*Генетическая предрасположенность.* Генетически обусловленная предрасположенность к стрессорным нарушениям регуляции сосудистого тонуса является важным фактором этиологии и патогенеза артериальной гипертензии. По мнению Г. Ф. Ланга, гипертензия возникает не у всех людей, а только у тех, у которых есть «некие качества», которые предрасполагают к этому заболеванию, и среди них важное место занимают «конституциональные особенности нервной системы» [83]. Нолл с соавторами [283] изучали реакцию на эмоциональный стресс и гипоксию у людей с нормальным АД, родители которых были также «нормотензивными», и у людей с нормальным АД, родители которых страдали эссенциальной гипертензией. Реакция на гипоксию была одинаковой у всех испытуемых, а чувствительными к ментальному стрессу оказались только пациенты с отягощенным анамнезом: у них в ответ на раздражение резко увеличивались показатели активности симпатической системы (АД, уровень норадреналина и эндотелина в крови, имульсация мышечных симпатических нервов). Следовательно, у людей, родители которых страдали гипертензией, имела место генетически обусловленная повышенная реактивность симпатического звена нервной системы к стрессу.

Ярким примером генетической обусловленности гипертензивного эффекта стресса является реакция на различного рода эмоциональные стрессоры у крыс с наследственной спонтанной гипертензией (линия SHR). При сопоставлении сдвигов АД на стрессоры у SHR и крыс линии Вистар показано, что у крыс Вистар в ответ на стрессоры увеличение АД составляло в среднем 15 мм рт. ст., а у SHR – 40–50 мм рт. ст., при этом максимально достижимое АД составляло у Вистар 165 мм рт. ст., а у SHR – более 200 мм рт. ст. [210].

Таким образом, существует предрасположенность к стрессорному повышению АД и развитию стойкой гипертензии, в основе которой лежит лабильность (повышенная возбудимость) сосудосуживающих нейрогуморальных систем. Резистентность к стрессорной гипертензии определяется состоянием стрессреализующих и стресслимитирующих систем. Показано, что у крыс SHR врожденная увеличенная активность симпато-адреналового звена стрессреализующей системы [357] связана с врожденным дефицитом активности стресслимитирующих систем: ГАМК-ергической [232], опиоидергической [208], инсулинергической [8, 296] и др.

Показана также роль NO-ергической стресслимитирующей системы [90] в поддержании нормального уровня АД. Хроническое ингибирование NO-синтазы и соответственно уменьшение продукции NO приводит у крыс к активации стрессорных систем – адренергической и ренин-ангиотензиновой, что выражается в повышении содержания в крови адреналина, норадреналина, ренина и развитии стойкой гипертензии [360].

Из вышеизложенного следует, что важную роль в механизме устойчивости организма к стрессорным повреждениям и соответственно в патогенезе стрессорной патологии играют активность и реактивность стрессреализующей и стресслимитирующих систем. Естественные медиаторы стресслимитирующих систем или их активаторы повышают устойчивость организма к стрессорным повреждениям и оказывают профилактическое и терапевтическое действие при стрессорных воздействиях главным образом за счет ограничения чрезмерной или

«застойной» стресс-реакции. В связи с этим способы профилактики и коррекции стрессорных повреждений принципиально ясны – это применение методов и средств, повышающих эффективность естественных стресслимитирующих систем.

## **1.2. Перспективы витаминотерапии кардиопатологии**

Исходя из экспериментальных и клинических данных, кажется совершенно очевидным, что альтернатива осуществления специфического (коферментного) механизма действия витаминов сохраняется только для гиповитаминозного состояния [18]. В случае, когда позитивный эффект витаминотерапии проявляется при нормальном и тем более повышенном исходном содержании соответствующих коферментов в тканях, вероятно, можно говорить лишь о каком-то опосредованном действии экзогенного витамина, что автоматически ставит вопрос о целесообразности его применения в данной ситуации. Действительно, зачем применять витамин, если тот же лечебный результат можно получить с помощью иных средств, возможно, еще более эффективных? С другой стороны, знание особенностей конкретного механизма опосредования витаминного действия позволяет оценить его недостатки или преимущества перед альтернативными способами лечения, что дает возможность обоснованно и целенаправленно эксплуатировать его «побочные» эффекты для устранения патологии, не связанной с развитием вторичных гиповитаминозов [17, 18].

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.