

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА СТРЕССА

ОВСЯННИКОВ В. И.

Отдел физиологии висцеральных систем им. К. М. Быкова,

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

Овсянников В. И. Механизмы реализации патогенного потенциала стресса // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 21–29. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

На основе исследований, проведенных в Отделе физиологии висцеральных систем в течение последних 45 лет, представлено обоснование концепции реализации патогенного потенциала стресса. В соответствии с ней, профилактика таких социально значимых видов патологии, как гипертоническая болезнь и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, возможна на основе коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, вызываемых стрессом. Обобщены результаты исследования адренергических влияний на гладкую мускулатуру артериальных и венозных сосудов и желудочно-кишечного тракта, соотношения возбуждающего и тормозного механизмов энтеральной нервной системы при стрессе. Представлены возможные механизмы реализации патогенного потенциала стресса: гастродуоденальная моторная дискоординация, тотальное повышение тонуса толстой кишки в постстрессорном периоде и адренергическая констрикция венозных сфинктеров в сочетании с повышенным давлением в органых венозных сосудах.

Ключевые слова: стресс, адаптация, висцеральные системы.

Ovsiannikov V. I. Mechanisms of realization of the pathogenic potential of stress // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 21–29. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS. St. Petersburg.

On the basis of studies conducted in the Department of Physiology of visceral systems in the past 45 years, provided rationale for the concept of realization of the pathogenic potential of stress. In accordance with this, prevention of socially significant types of pathologies as hypertension and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract is possible on the basis of correction of functional disorders in cardiovascular and digestive systems, caused by stress. Summarized the results of study of adrenergic influences on the smooth muscle of arterial and venous vessels and the gastro-intestinal tract, of the coordination of stimulatory and inhibitory mechanisms of the enteric nervous system during stress. Described possible mechanisms of realization of the pathogenic potential of stress: gastroduodenal motor discoordination, total increase of the colon tone in the poststress period and adrenergic constriction of venous sphincters in the combination with hightend pressure in organ veins.

Key words: stress, adaptation, visceral systems.

Для корреспонденции: Овсянников Владимир Иванович, д-р мед. наук, проф., зав. отд. физиологии висцеральных систем, тел. (8142) 234-06-70, моб. (8) 911 716 17 37, e-mail: vladovs@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая болезнь и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта с их осложнениями являются доминирующими в структуре заболеваемости и смертности населения и характеризуются как социально значимые виды патологии. Современные методы медикаментозного лечения этих заболеваний сфокусированы на стадии устойчивого патологического состояния: они направлены на снижение уровня повышенного системного артериального давления или заживление язвенного дефекта. Недостаточная успешность такой методологии побуждает искать новые способы снижения распространенности обсуждаемых видов патологии. Одним из возможных путей является акцентирование внимания на донологических стадиях заболевания, на профилактике развития устойчивого патологического состояния.

Гипертоническая и язвенная болезнь и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта являются «болезнями регуляции», развивающимися на осно-

ве адаптивных реакций организма. Систематическое перенапряжение физиологических функций при сильных стрессорных воздействиях на организм рассматривают как патогенетический фактор гипертонической болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Для решения проблемы донологической коррекции нарушений физиологических функций необходимо установить пути реализации патогенного потенциала стресса, определить те стрессорные изменения в сердечно-сосудистой системе и желудочно-кишечном тракте, которые являются потенциально опасными для развития патологического состояния.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
АРТЕРИАЛЬНЫХ И ВЕНОЗНЫХ
СОСУДОВ

В условиях интактного организма затруднено проведение аналитических исследований с непре-

рывной количественной регистрацией реакций эффекторных органов и жестким фармакологическим анализом, предусматривающим применение больших доз агонистов и антагонистов клеточных рецепторов. В связи с этим в оценке адаптивных реакций организма необходимым звеном является исследование в условиях острого опыта функциональных изменений, возникающих в ответ на изолированное действие нейрогенных и гуморальных факторов стресса. Среди этих факторов прежде всего следует отметить норадреналин – нейромедиатор симпатической нервной системы и адреналин – гормон мозгового слоя надпочечников, которые являются адренергическими посредниками срочных адаптивных перестроек в организме при стрессе. Стрессорное возбуждение симпатической нервной системы моделируется в острых опытах прессорными рефлексом сердечно-сосудистой системы, вызываемыми ноцицептивным раздражением афферентных волокон соматических нервов, или электрической стимуляцией симпатических нервов

Стресс вызывает повышение системного артериального давления, усиление и учащение сердечных сокращений. Это важные интегральные показатели стрессорной реакции. Вместе с тем для полной оценки влияния стресса на сердечно-сосудистую систему необходимо установить характер влияния стрессорных факторов не только на системные, но и на регионарные функции системы кровообращения. К ним относятся резистивная и емкостная функции органных артериальных и венозных сосудов, которые проявляются в изменениях общего сопротивления сосудистого русла, пре- и посткапиллярного сопротивления, капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации [12].

При прессорном синокаротидном рефлексом и химиорефлексом с тонкой кишки, наряду с повышением системного артериального давления, происходит увеличение сопротивления (сужение) артериальных сосудов скелетной мускулатуры, желудка, толстой и тонкой кишки, селезенки, печени и почки, а также мозга и сердца. При этом наиболее выраженная констрикция имеет место в сосудистом русле скелетной мускулатуры и тонкой кишки, а реакции артерий мозга и сердца незначительны по величине. При олигемической гипотензии возникают констрикторные реакции коронарных артерий двух типов: слабовыраженные нейрогенные и существенно превышающие их по величине гуморальные [13].

Невысокая эффективность адренергических стимулов в отношении артерий мозга и сердца рассматривается как «самозащита», поскольку их «резистентность» к констрикторным влияниям снижает риск возникновения ишемического повреждения органа при стрессе. Отмечена инверсия рефлекторной ноци-

цептивной реакции коронарных артерий у животных со сниженным уровнем мужских половых гормонов: у кастрированных котов возникает не констрикция, а дилатация коронарных артерий [13]. Этот факт указывает на значение гормонального фона для проявления адренергической констрикции коронарных артерий. В связи с этим следует отметить, что повышение риска инфаркта миокарда у женщин в возрасте свыше 50 лет связывают с повышением в их организме уровня мужских половых гормонов.

Электрическая стимуляция симпатических нервов, снабжающих сосуды скелетной мышцы, вызывает повышение общего, пре- и посткапиллярного сопротивления, уменьшение емкости сосудистого русла, увеличение коэффициента капиллярной фильтрации и снижение капиллярного гидростатического давления, что сопровождается увеличением абсорбции жидкости в сосудистое русло. Внутрисосудистое введение норадреналина в сосудистое русло желудка и кишечника вызывает повышение пре- и посткапиллярного сопротивления [12].

Известно, что повышение системного артериального давления при действии катехоламинов обусловлено усилением работы сердца и повышением общего периферического сопротивления сосудов. Оказалось, что эти два механизма разнесены во времени: начальная фаза повышения системного артериального давления обеспечивается преимущественно увеличением общего периферического сопротивления, а его последующее поддержание на высоком уровне – увеличением венозного возврата и сердечного выброса [9].

Прессорный синокаротидный рефлекс и электрическое раздражение афферентных волокон соматических нервов (седалищного или плечевого), наряду с констрикцией артериальных сосудов скелетной мускулатуры и тонкой кишки, вызывают уменьшение или увеличение емкости венозного русла. Два типа изменений емкости венозного русла были отмечены и при действии на сосуды скелетной мускулатуры катехоламинов, а также при электрической стимуляции гипоталамуса, продолговатого мозга и ретикулярной формации среднего мозга [11].

Показано, что проявление разнонаправленных изменений емкости венозного русла при прессорных рефлексом, вызывающих однозначное усиление симпатической импульсации ко всем органам висцеральной сферы, зависит от исходного уровня давления на выходе из венозной системы органа [4]. По данным литературы, в венозном русле мышечные участки чередуются с безмышечными. Кроме того, в венах имеются сфинктероподобные сгущения гладкомышечных волокон. Данные литературы и результаты собственных исследований позволяют предположить существование двух путей реализации адренергичес-

ких констрикторных влияний в венозном сосудистом русле. Первый из них – тотальное сокращение мышечных венозных сосудов, приводящее к уменьшению емкости сосудистого русла, второй – локальное сокращение мышечных (сфинктерных) участков венозных сосудов с пассивным расширением лежащих безмышечных отделов венозного русла и увеличением его емкости.

При изучении регуляторных механизмов венозных сосудов сердца показано, что адреналин и норадреналин вызывают уменьшение емкости коронарного сосудистого русла, обусловленное активной реакцией вен сердца. Проведенные исследования позволили сделать вывод, что уменьшение коронарной емкости при действии вазоактивных веществ обусловлено двумя различными механизмами: активной констрикцией крупных, «мышечных» вен, лежащих на поверхности сердца, и/или активной дилатацией венозных сфинктеров с пассивным уменьшением среднего диаметра безмышечных интрамиокардиальных вен в условиях фазовых изменений их просвета [11].

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что в формировании ответа сердечно-сосудистой системы на адренергическую стимуляцию участвуют как артериальные, так и венозные сосуды. При этом преобладает активационный ответ их гладкой мускулатуры – обусловленное стимуляцией α -адренорецепторов сокращение гладкой мускулатуры артерий и вен. Расслабление сосудистой гладкой мускулатуры в результате действия катехоламинов на β -адренорецепторы возможно, однако его роль в формировании системного ответа на возбуждение симпатико-адреналовой системы остается неясной.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В желудочно-кишечном тракте выделено несколько подтипов α - и β -адренорецепторов с постсинаптической локализацией: $\alpha 1$, $\beta 1$ и $\beta 2$ (слепая кишка морской свинки), $\alpha 1$ и $\alpha 2$ (подвздошная кишка морской свинки), $\beta 1$ (подвздошная кишка морской свинки), $\beta 2$ (толстая кишка кролика, крысы и кошки). Кроме того, в желудочно-кишечном тракте имеются пресинаптические $\alpha 2$ -адренорецепторы, локализующиеся на холинергических нейронах энтеральной нервной системы. Нами показано, что в желудочно-кишечном тракте имеются функционально значимые возбуждающие β -адренорецепторы, которые располагаются на холинергических интернейронах энтеральной нервной системы [6].

Адренергические влияния на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта реализуются через посредство постсинаптических α - и β -адренорецепторов (« α -адренергическое» и « β -адренер-

гическое» торможение), пресинаптических $\alpha 2$ -адренорецепторов («адренергическое холинергическое» торможение) и β -адренорецепторов холинергических нейронов («адренергическое холинергическое» возбуждение).

Кроме указанных трех типов торможения в желудочно-кишечном тракте существует торможение, обусловленное воздействием на гладкие мышцы неадренергических тормозных нейронов, нейромедиаторами которых являются NO, VIP и PACAP. Эти нейроны вызывают расслабление гладкомышечных клеток в условиях блокады адренергической и холинергической медиации, в связи с чем данное торможение обозначают как «неадренергическое нехолинергическое».

Неадренергические тормозные нейроны оказывают тоническое влияние на циркулярный мышечный слой. Противоположное тонической ингибиторной импульсации оказывают возбуждающие эффекторные нейроны энтеральной нервной системы, иннервирующие продольный слой гладкой мускулатуры. Как возбуждающие холинергические, так и неадренергические тормозные нейроны, испытывают нейроэндокринные и рефлекторные (эстра- и интрамуральные) управляющие воздействия. Кроме того, активность указанных эффекторных нейронов может модулироваться гастроинтестинальными гормонами, действующими по паракринному или эндокринному пути. Такими гормонами являются, в частности, серотонин и гистамин.

Серотонин, введенный внутривенно бодрствующим животным, вызывает реакцию, включающую как стимуляцию, так и торможение сократительной активности тонкой кишки. Тормозный компонент реакции сохраняется после блокады α - и β -адренорецепторов. Это свидетельствует о том, что серотонин тормозит сократительную активность кишки, стимулируя неадренергические тормозные нейроны. Гистамин при наличии фоновой сократительной активности тонкой кишки вызывает двухфазные реакции ее гладкой мускулатуры: стимуляцию, за которой следует торможение. Ингибирующее влияние гистамина не устраняется блокадой обоих типов адренорецепторов, но исчезает после блокады H-холинергических рецепторов. Эти данные позволяют заключить, что гистамин оказывает стимулирующее влияние на холинергические интернейроны энтеральной нервной системы; последние, в свою очередь, через посредство H-холинергических рецепторов активируют неадренергические тормозные нейроны [5].

С позиций современного представления о регуляции сократительной активности желудочно-кишечного тракта роль основного тормозного механизма должна быть отведена нейрональному контуру, осуществляющему неадренергическое нехолинер-

гическое торможение. Активация данного контура обуславливает нисходящее торможение гладкой мускулатуры тонкой кишки при перистальтическом рефлексе, расслабление сфинктеров и рецептивную релаксацию желудка. Участие симпатико-адреналовой системы в регуляции моторной функции нефинктерных зон желудочно-кишечного тракта ограничивается ролью центрального (нейрогенного или эндокринного) модулятора активности холинергического нейронального контура энтеральной нервной системы. Можно предположить, что тормозные и активирующие адренергические механизмы наиболее полно проявят себя в условиях общего возбуждения симпатико-адреналовой системы при стрессе.

СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕГО И ТОРМОЗНОГО МЕХАНИЗМОВ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТРЕССЕ

«Первый медиатор стресса» кортикотропин-рилизинг гормон, наряду со стимуляцией секреции АКТП, действует на дорсальное ядро блуждающего нерва и нейроны сакрального отдела спинного мозга. При этом он активирует расположенные в указанных отделах продолговатого и спинного мозга преганглионарные нейроны парасимпатической нервной системы. Выделяющийся из этих нейронов ацетилхолин стимулирует холинергические интернейроны энтеральной нервной системы. Кроме того, он стимулирует Н-холинорецепторы хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, усиливая секрецию ими катехоламинов, преимущественно адреналина. Таким образом, наряду с возбуждением симпатической нервной системы, при стрессе происходит активация парасимпатической нервной системы и мозгового слоя надпочечников.

По данным литературы [18], стрессорное воздействие вызывает повышение содержания кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) не только в ткани головного мозга, но и в кровеносной системе, что свидетельствует о возможности его действия на висцеральные эффекторы по эндокринному типу. О возможности влияния CRH на интрамуральные нейроны кишки свидетельствует наличие на них CRH1-рецепторов; введение антагониста CRH-рецепторов подавляло вызванное иммобилизационным стрессом усиление моторики толстой кишки [20]. Установлено, что введенный периферически CRH вызывает характерную для стресса моторную реакцию желудочно-кишечного тракта: ускорение транзита по толстой кишке, опосредованное CRH-рецепторами 1-го типа, расположенными на нейронах сакрального отдела парасимпатической нервной системы, и торможение

эвакуации содержимого желудка, опосредованное CRH-рецепторами 2-го типа [17].

В наших исследованиях показано, что психогенный стресс сопровождается торможением сократительной активности антрального и пилорического отделов желудка. Этот эффект сохраняется в условиях блокады М- и Н-холинорецепторов, $\alpha 2$ -адренорецепторов и $\beta 1/\beta 2$ -адренорецепторов; стрессорное угнетение сократительной активности антрального и пилорического отделов желудка является неадренергическим нехолинергическим и обусловлено воздействием на желудок стрессорного фактора гормональной природы, возможно, через посредство неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы [2]. Исходя из приведенных выше данных литературы о наличии на нейронах миентерального сплетения CRH-рецепторов, можно предположить, что наблюдавшееся нами торможение сократительной активности желудка обусловлено воздействием на неадренергические тормозные нейроны энтеральной нервной системы кортикотропин-рилизинг гормона. Такое предположение согласуется с данными о том, что нейропептид урокортин, эндогенный лиганд CRH-рецепторов [18], введенный внутривенно, вызывает снижение индекса моторной активности в антральном отделе желудка.

Стрессорное воздействие вызывает кратковременное торможение сократительной активности проксимального (постпилорического) и дистального (конечная треть) отделов двенадцатиперстной кишки с последующим ее усилением. В тощей кишке стрессорное воздействие в первые 30 мин реакции сопровождается торможением сократительной активности, которое сменяется ее усилением, более выраженным в проксимальном участке кишки; в подвздошной кишке в период стрессорного воздействия проявляется только торможение сократительной активности.

В опытах с блокадой α -адренорецепторов показано, что начальное торможение сократительной активности двенадцатиперстной кишки по своему механизму является « α -адренергическим». Усиление сократительной активности постпилорического участка двенадцатиперстной кишки сохраняется в условиях блокады М-, Н-холинорецепторов α - и β -адренорецепторов. Это позволяет заключить, что данная реакция является неадренергической, формируется без участия нейрогенных механизмов и имеет гуморальную природу. Усиление сократительной активности дистального отдела двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки устраняется блокадой М-холино- и β -адренорецепторов и обусловлено воздействием циркулирующих в крови катехоламинов на возбуждающие β -адренорецепторы холинергических нейронов энтеральной нервной системы [7].

Торможение сократительной активности тощей кишки в первой фазе стрессорной реакции сохраняется в условиях блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов, неселективной блокады α -адренорецепторов и блокады β_1/β_2 -адренорецепторов. На основании этого сделан вывод, что торможение сократительной активности тощей кишки осуществляется по механизму «неадренергического нехолинергического» торможения и опосредовано неадренергическими тормозными нейронами энтеральной нервной системы. Торможение сократительной активности проксимального участка подвздошной кишки сохраняется в условиях блокады М- и Н-холинорецепторов, пресинаптических α_2 -адренорецепторов и β_1/β_2 -адренорецепторов и, следовательно, не является «адренергическим холинергическим» или « β -адренергическим». В то же время неселективная блокада α -адренорецепторов приводит к ослаблению стрессорного торможения сократительной активности подвздошной кишки. Таким образом, стрессорное угнетение сократительной активности подвздошной кишки обусловлено «неадренергическим нехолинергическим» торможением с участием « α -адренергического» торможения [3]. Показано, что психогенный стресс вызывает торможение сократительной активности краниального и каудального участков проксимального отдела толстой кишки. В краниальном участке дистального ее отдела возникает усиление сократительной активности при торможении в каудальном участке, расположенном ниже по ходу кишечника. Во всех участках толстой кишки в начальный период реакции длительностью до 20 мин имеет место полное торможение сократительной активности.

Показано, что в начальном периоде (около 15–20 мин) стрессорной реакции слепой и толстой кишки проявляется « α -адренергическое» торможение. Устойчивые к блокаде α -, β -адренорецепторов и М-холинорецепторов периоды угнетения сократительной активности указанных отделов кишечника обусловлены «неадренергическим нехолинергическим» торможением, реализующимся за счет активации неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы [1].

Блокада β -адренорецепторов приводит к существенному усилению стрессорной активации сократительной активности толстой кишки и ослаблению, но не исчезновению ее стрессорного торможения. В то же время ослабление торможения в условиях блокады β -адренорецепторов свидетельствует об участии в формировании тормозного компонента стрессорной реакции толстой кишки « β -адренергического» торможения.

Следует отметить, что «адренергическое холинергическое» торможение, по-видимому, не уча-

ствует в формировании тормозной реакции толстой кишки на стрессорное воздействие, поскольку блокада проведения с холинергических эффекторных нейронов на гладкомышечные клетки в результате блокады М-холинорецепторов не только не устраняет, но и существенно усиливает стрессорное торможение сократительной активности толстой кишки.

Как показали опыты, в условиях блокады М- или Н-холинорецепторов не происходит стрессорного усиления сократительной активности толстой кишки, следовательно, оно обусловлено стимулирующим воздействием на эффекторные холинергические нейроны со стороны преганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы. Сохранение стрессорной активации сократительной активности толстой кишки в условиях блокады β -адренорецепторов свидетельствует о том, что оно осуществляется без участия возбуждающих β -адренорецепторов холинергических нейронов энтеральной нервной системы.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы о том, что усиление сократительной активности толстой кишки при стрессе обусловлено активацией эффекторных холинергических нейронов в результате воздействия кортикотропин-рилизинг гормона на преганглионарные парасимпатические нейроны дорсального ядра блуждающего нерва и сакрального отдела спинного мозга [16].

Анализ полученного экспериментального материала показывает, что полным торможением сократительной активности при психогенном стрессе характеризуются желудок, подвздошная, слепая, начальные и конечные отделы толстой кишки. Возбуждающие эффекты стресса проявляются в двенадцатиперстной и тощей кишке, однако и в этих отделах кишечника возникает торможение, которое предшествует усилению сократительной активности. Усиление сократительной активности в толстой кишке носит локальный характер, и ему также предшествует тормозная фаза.

Как показывают наши исследования, в реализации стрессорных влияний на гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта участвуют три тормозных механизма (« α -адренергический», « β -адренергический» и «неадренергический нехолинергический») при одном возбуждающем (холинергическом). Основную роль в ингибировании сократительной активности играет неадренергическое нехолинергическое торможение, обусловленное активацией неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы. Его дополняет « α -адренергическое» и в меньшей мере « β -адренергическое» торможение. Неясна природа гуморального фактора, осуществляющего прямую стимуляцию сократительной активности постпилорического отдела двенад-

цатиперстной кишки. Участие холинергического возбуждающего механизма (субстанции P) возможно, однако его удельный вес в стрессорных реакциях пока неясен.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при стрессорном воздействии на организм преобладает торможение сократительной активности желудочно-кишечного тракта. Такая реакция представляется биологически целесообразной, поскольку она способствует энергосбережению при усилении потребления энергии со стороны сердечно-сосудистой системы и скелетной мускулатуры в условиях стресса.

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА СТРЕССА

Патогенетическое значение стресса в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время не вызывает сомнения, как и то, что одного стресса недостаточно для формирования «полноценной» язвы. Обращает на себя внимание недостаток наших знаний относительно того, какая цепочка событий на уровне организма, органа, ткани и клетки ведет к формированию патологического состояния, называемого язвенной болезнью. Концептуально причину язвообразования видят в снижении защитного потенциала слизисто-бикарбонатного барьера и в повышении вероятности реализации агрессивных свойств желудочного сока. Кислотно-пептическому фактору до недавнего времени отводили ведущую роль в язвообразовании, однако в последние годы его потеснили (хотя и не вытеснили), другие потенциально значимые факторы — ульцерогенеза. Установлено, что на клеточном уровне патогенетическим звеном язвообразования является нарушение синтеза простагландинов. Ульцерогенным фактором тканевого уровня является нарушение микроциркуляции. Достаточно дискуссионным является вопрос об ульцерогенных свойствах *Helicobacter Pylori*. При рассмотрении факторов патогенеза язвенной болезни исследователи отмечают роль моторных нарушений в желудочно-кишечном тракте.

Нами показано, что психогенный стресс, вызываемый жесткой иммобилизацией животного в положении «на спине», сопровождается торможением сократительной активности антрального и пилорического отделов желудка при одновременном усилении сократительной активности двенадцатиперстной кишки [5, 7]. Такое нарушение нормального соотношения моторной активности желудка и двенадцатиперстной кишки может характеризоваться как функциональная асимметрия гастродуоденальной зоны (дискинезия). По данным литературы [15], иммобили-

зация животного является сильным стрессорным воздействием, приводящим к язвенному поражению слизистой оболочки желудка. В наших опытах иммобилизация кролика в течение 1 или 3 ч вызывала появление на слизистой оболочке тела желудка множественных геморрагий и/или геморрагических эрозий на слизистой желудка [5].

Таким образом, при психогенном стрессе имеет место сочетание гастродуоденальной дискинезии и поражения слизистой оболочки желудка. Резкое усиление сократительной активности двенадцатиперстной кишки при сниженной активности желудка способно приводить к забросу дуоденального содержимого в желудок. В связи с этим следует отметить, что в качестве важного патогенетического механизма язвообразования в желудке рассматривают дуодено-гастральный рефлюкс с деструктивным действием на слизисто-бикарбонатный барьер желчных кислот и лизолецитина. Ульцерогенную способность дуодено-гастрального рефлюкса используют [19] в модели хронической язвы желудка. По-видимому, именно дуодено-гастральный рефлюкс, возникающий в результате дискинезии гастродуоденальной зоны, является одним из факторов, приводящих к язвообразованию при иммобилизационном стрессе. Приведенные данные позволяют провести причинно-следственную цепочку между стрессом и повреждающим действием желчи на слизисто-бикарбонатный барьер желудка через дискоординацию моторики гастродуоденальной зоны и дуодено-гастральный рефлюкс.

Следует отметить, что дуоденогастральный рефлюкс может иметь место и в здоровом организме. При этом он не вызывает каких-либо неблагоприятных последствий. Вместе с тем хронизация данного явления может приводить к повреждающему действию забрасываемого в желудок дуоденального содержимого на слизистую оболочку желудка. В связи с обсуждаемым вопросом представляет интерес работа [14], в которой показано, что выраженность дуодено-гастрального рефлюкса повышена у больных язвой желудка.

Следует отметить, что механизмом, опосредующим неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка гастродуоденальной дискинезии, может быть, по-видимому, как дуодено-гастральный рефлюкс желчи, так и нарушение эвакуации из желудка, возникающее в результате усиления сократительной активности двенадцатиперстной кишки. В этих условиях задержка эвакуации агрессивного содержимого из желудка может быть фактором, увеличивающим вероятность нарушения защитного барьера слизистой оболочки желудка.

В последние годы пристальное внимание гастроэнтерологов привлекает расстройство функций желудочно-кишечного тракта, получившее название

«синдром раздраженной кишки». Этиология и патогенез его оставляют много вопросов. Вместе с тем большинство исследователей признают важную роль стресса в возникновении данного синдрома, который характеризуется нарушением эвакуаторной функции кишечника и абдоминальной болью.

Нами показано, что при последовательном применении двух стрессорных воздействий в постстрессорном периоде возникает устойчивое длительное усиление сократительной активности в проксимальном и дистальном отделах толстой кишки. Такое одновременное усиление сократительной активности по всей длине толстой кишки способно, очевидно, приводить к срочной тотальной эвакуации ее содержимого. Последнее может рассматриваться как адаптивная реакция на стресс, направленная на освобождение организма от балласта в условиях мобилизации всех ресурсов организма для защиты от возможных повреждающих факторов. Вместе с тем очевидно, что в этих условиях происходит нарушение дифференцированного распределения участков толстой кишки с повышенной и пониженной сократительной активностью, которое обеспечивает адекватный транзит содержимого кишки в дистальном направлении и его эвакуацию: нарушается принцип перистальтического рефлекса – сокращение кишки выше и расслабление ниже движущегося болюса химуса. В результате становится невозможным нормальный транзит содержимого толстой кишки и его эвакуация. Исходя из этого, мы рассматриваем постстрессорное усиление сократительной активности всех отделов толстой кишки как моторную дискинезию, которая способна приводить к нарушению ее эвакуаторной функции. Тотальное повышение тонуса толстой кишки в результате повторяющихся стрессорных ситуаций может быть патогенетическим фактором констипации как одного из ключевых нарушений в желудочно-кишечном тракте при синдроме раздраженной кишки.

Таким образом, гастродуоденальная моторная дискоординация и тотальное повышение тонуса толстой кишки – это два возможных механизма реализации патогенного потенциала стресса в желудочно-кишечном тракте.

По современным представлениям, устойчивая гипертензия развивается в результате повышения тонуса артериальных сосудов с последующей гиперплазией их мышечного слоя. Усиление сердечной деятельности также является фактором формирования повышенного артериального давления. В качестве фактора риска развития гипертонии рассматривают повышение реактивности артериальных сосудов к стрессорным воздействиям, прежде всего, психоэмоционального характера [21].

Реактивность артериальных сосудов к констрикторному стимулу в первую очередь зависит от сократительной способности их гладкой мускулатуры, которая определяется эффективностью кальциевого механизма сокращения гладкомышечных клеток. Величина сократительного ответа гладкомышечных клеток на один и тот же нейрогуморальный стимул зависит также от плотности мембранных рецепторов, от исходного растяжения гладкомышечных клеток (деполяризации их мембраны) и от наличия или отсутствия в данный момент воздействия на гладкие мышцы релаксирующих факторов: продуктов метаболизма, например аденозина, или продуктов секреции эндотелиальных клеток, в частности оксида азота.

Патогенетическая роль стресса в формировании гипертензии может состоять в том, что артериальные сосуды с повышенной реактивностью отвечают гиперреакцией на стрессорные факторы прессорного характера (катехоламины, вазопрессин). Вместе с тем стрессорные факторы могут сами влиять на формирование уровня вазомоторной реактивности. Так, кортикостероиды увеличивают продукцию ряда белков медиаторного характера, в том числе адренорецепторов, и могут, следовательно, влиять на адренореактивность гладкомышечных клеток. Исходя из сказанного, потенциальная патогенность повторного (хронического) стресса может состоять в том, что он является источником постоянных сильных констрикторных влияний на артериальные сосуды с исходно повышенной реактивностью. С другой стороны, можно предположить, что сам стресс через посредство кортикостероидов может быть причиной повышения реактивности артериальных сосудов.

Стрессорные изменения системной гемодинамики характеризуются не только повышением общего артериального давления и периферического сопротивления, но и изменением амплитуды пульсового давления, которое является фактором формирования миогенного тонуса кровеносных сосудов. В связи с этим заслуживает внимания вопрос о роли усиленных пульсаций артериального давления и изменения их характеристик (амплитуды, скорости нарастания пульсового давления) в формировании повышенной реактивности артериальных сосудов к стрессорным факторам констрикторного характера как за счет миогенной реакции, так и в результате выделения эндотелиального релаксирующего фактора.

При экспериментальной гипертензии (нейрогенной или нефрогенной) вызываемое адреналином или норадреналином повышение артериального давления и венозного возврата более выражено по сравнению с контролем [8]. Это дает основание предположить, что при гипертонической болезни возможно повышение реактивности к воздействию стрессорных

факторов не только артериального, но и венозного отдела кровообращения.

Как уже указывалось, проявление разнонаправленных изменений емкости венозного русла при прессорных рефлексах зависит от исходного уровня давления на выходе из венозной системы органа. Полученные данные позволили предположить, что повышение давления оттока и, в результате, перерастяжение венозного русла является фактором, способствующим реализации «сфинктерного» механизма увеличения емкости сосудистого русла при действии норадреналина. Это предположение нашло подтверждение в опытах, в которых длительное повышение давления в задних конечностях и перерастяжение венозных сосудов у бодрствующих животных достигалось иммобилизацией в вертикальном положении. У этих животных в результате иммобилизационного стресса существенно возрос удельный вес реакций, в основе которых лежит α -адренергическая констрикция сфинктерных участков венозного русла [4].

Известно, что у человека в положении стоя венозное давление в венах нижних конечностей достигает 80–100 мм рт. ст. Можно предположить, что именно в таких условиях «катехоламиновый удар» по венам, имеющий место при эмоциональном стрессе, вызывает констрикцию венозных сфинктеров нижних конечностей и растяжение подлежащих участков венозного русла. Повторение таких эпизодов способно, очевидно, приводить к нарушению структуры вен и возникновению варикозного расширения. Таким образом, физиологическая в своей основе адренергическая констрикция венозных сфинктеров при сочетании ее с повышенным давлением в органах венозных сосудах может служить механизмом реализации патогенного потенциала стресса.

До последнего времени при разработке методов фармакологической коррекции тех или иных заболеваний усилия были направлены преимущественно на специфическую составляющую патологического процесса. Однако в последние годы проявилось понимание того, что для повышения эффективности фармакотерапии необходимо дополнить коррекцию специфических нарушений целенаправленным воздействием на неспецифическую составляющую патологического процесса – на стрессорные нарушения функций организма [10]. Известно, что истощение его адаптивных механизмов и развитие патологического процесса может быть результатом нарастания силы и/или длительности действия стрессорного фактора, т. е. превращения стресса в суперстресс. К суперстрессу может привести суммация стрессорных стимулов при их неоднократном воздействии на организм. Для решения вопроса о механизмах реализации патогенного потенциала стресса представля-

ется необходимым изучение нарушений адаптивных механизмов регуляции висцеральных функций при повторных стрессорных воздействиях и в постстрессорном периоде, что способствовало бы раскрытию причин указанных нарушений и обоснованию методов их фармакологической коррекции в целях профилактики формирования устойчивых патологических состояний.

Литература

1. Березина Т.П., Овсянников В.И. Механизмы торможения сократительной активности илеоцекальной зоны у кроликов при психогенном стрессе // Рос. физиол. журн. 2005. Т. 91. № 8. С. 893–902.
2. Березина Т.П., Овсянников В.И. Механизм торможения сократительной активности антрального и пилорического отделов желудка при психогенном стрессе у кроликов // Бюл. эксп. биол. 2009. Т. 147. № 3. С. 267–271.
3. Березина Т.П., Овсянников В.И. Механизм торможения сократительной активности тощей и подвздошной кишки при психогенном стрессе у кроликов // Рос. физиол. журн. 2009. Т. 95. № 6. С. 639–651.
4. Кудряшов Ю.А. Роль венозных сосудов в сдвигах кровенаполнения и фильтрационно-абсорбционных отношений в скелетной мышце // Интеграция сосудистых функций. Л., 1984. С. 41–49.
5. Овсянников В.И. Интеграция нейромедиаторов и гормонов в системе регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта // Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины. СПб., 2000. С. 146–161.
6. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте. Интегративные аспекты. СПб., 2003. 136 с.
7. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // Рос. физиол. журн. 2008. Т. 94. № 6. С. 689–698.
8. Самойленко А.В., Ничков Ст., Крегер К., Шенфельдер Г. Изменение реактивности венозного отдела системного сосудистого русла при введении вазоактивных веществ при экспериментальной гипертензии // Патол. физиол. эксп. тер. 1987. № 4. С. 34–37.
9. Самойленко А.В., Цешке Г. Венозный возврат и его взаимоотношения с основными параметрами системной гемодинамики // Интеграция сосудистых функций. Л., 1984. С. 109–125.
10. Сапронов Н.С., Хныченко А.К., Шелемеха С.Е. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция. СПб., 2009. 240 с.
11. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. Л., 1979. 224 с.

12. Ткаченко Б.И. Сопряженные функции органических сосудов // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1986. Т. 72. № 9. С. 1161–1169.
13. Ткаченко Б.И., Дворецкий Д.П., Овсянников В.И., Самойленко А.В., Красильников В.Г. Регионарные и системные вазомоторные реакции. Л., 1971. 295 с.
14. Fujimura J., Haruma K., Hata J. Quantitation of duodenogastric reflux and antral motility by color Doppler ultrasonography. Study in health volunteers and patients with gastric ulcer // Scand. J. Gastroenterol. 1994. Vol. 29. P. 897–902.
15. Honda Kazufumi, Fucuda Syuichi, Ishikawa San-E. Role of endogenous vasopressin in development of gastric ulcer induced by restraint and water immersion // Am. J. Physiol. 1994. Vol. 266. P. 1448–1453.
16. Lewis M.W., Hermann G.E., Rogers R.R., Travagli R.A. In vitro and in vivo analysis of the effect of corticotrophin-releasing factor on rat dorsal vagal complex // J. Physiol. 2002. Vol. 543. № 1. P. 135–146.
17. Martinez V., Wang L., River J., Vale W., Tache Y. Differential actions of peripheral corticotrophin-releasing Factor (CRF), Urocortin II, and Urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtypes 1 and 2 // J. Pharmacol. Exp. Therap. 2002. Vol. 301. № 2. P. 611–617.
18. Tache Y. Corticotropin-releasing factor receptor antagonists: potential future therapy in gastroenterology // Gut. 2004. Vol. 53. P. 919–921.
19. Michio Kaminishi, Hidekazu Sadtzuki, Yoshiaki Johima. A new model for production of chronic gastric ulcer by duodenogastric reflux in rats // Gastroenterol. 1987. Vol. 92. P. 1913–1918.
20. Tache Y., Perdue M.H. Role of peripheral CRF signaling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function // Neurogastroenterol. Mot. 2004. Vol. 16. Suppl. 1. P. 1–6.
21. Treiber F.A., Kamarck Th., Schneiderman N. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states // Psychosomatic Med. 2003. Vol. 65. P. 46–62.