

ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ ПРИ СТРЕССЕ

Академик РАМН **ТКАЧЕНКО Б. И.**, **ОВСЯННИКОВ В. И.**

Учреждение Российской Академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН», Санкт-Петербург

Ткаченко Б. И., Овсянников В. И. Интегративные механизмы регуляции сердечно-сосудистой и пищеварительной систем при стрессе // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 4–8. УРАМН «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В статье отражены основные вехи научного творчества выдающегося ученого академика РАМН Б. И. Ткаченко. В результате многочисленных исследований, выполненных под его руководством, дано экспериментальное обоснование и теоретическое обобщение активной роли органных венозных сосудов в формировании венозного возврата крови к сердцу и в регуляции посткапиллярного сопротивления, определяющего уровень давления в капиллярном сосудистом русле. Установлено, что главной отличительной особенностью венозных сосудов является наличие двух четко выраженных функций – емкостной и резистивной, тогда как артериальным сосудам присуща лишь резистивная функция. Экспериментально обоснована гипотеза о многоконтурной регуляции венозных сосудов, которая имеет центральное и периферическое звенья, включающие нейрогуморальные и биофизические механизмы, предложена функциональная классификация системы кровообращения, вместо существовавшей анатомической схемы путей циркуляции крови. Проведенные под руководством Б. И. Ткаченко исследования позволили выдвинуть концепцию двойного адренергического контроля холинергических нейронов энтеральной нервной системы.

Ключевые слова: интегративные регуляторные механизмы, сердечно-сосудистая система, пищеварительная система.

Tkachenko B. I., Ovsiannikov V. I. Integrative regulatory mechanisms of cardiovascular and digestive systems in stress // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 4–8. Scientific Research Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg.

In the article are reflected the basic landmarks of the scientific work of the outstanding scientist academician RAMS B. I. Tkachenko. As a result of the numerous studies, executed under his management, is given experimental substantiation and theoretical generalization of the active role of organ venous vessels in the formation of the venous return of the blood to the heart and in the regulation of the postcapillary resistance, which determines the pressure level in the capillary vascular bed. It is established that the main distinctive special feature of venous vessels in comparison with the arterial is the fact that they have two clearly expressed functions, capacitive and resistive, whereas only resistive function is inherent in arterial vessels. The hypothesis about the multiple-contour regulation of venous vessels, which has the central and peripheral components, which switch on neurohumoral and biophysical mechanisms, is experimentally substantiated, proposed the functional classification of the blood circulatory system instead of the existed anatomical track layout of the blood circulation. Investigations conducted under B. I. Tkachenko management enabled to advance conception of the double adrenergic control of cholinergic neurons in the enteric nervous system.

Key words: integrative regulatory mechanisms, cardiovascular system, digestive system.

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 видов патологии 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, т. е. на профилактике развития устойчивого патологического состояния.

Гипертоническая болезнь и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта являются «болезнями регуляции», развивающимися на основе адаптивных реакций организма. Их называют также стрессорными заболеваниями. Систематическое перенапряжение физиологических функций при сильных повторных стрессорных воздействиях на организм рассматривают как патогенетический фактор развития гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенного колита и болезни Крона.

Для решения проблемы донологической коррекции физиологических функций необходимо установить, какие функциональные изменения являются потенциально опасными для развития устойчивого патологического состояния, и выявить их механизмы. Указанные функциональные изменения возникают

в первую очередь при чрезвычайных воздействиях на организм, являясь компонентом неспецифической адаптивной (стрессорной) реакции организма. Следовательно, необходимо установить характер изменений функций сердечно-сосудистой и пищеварительной систем при стрессе, а также оценить роль центральной и вегетативной нервной системы, нейромедиаторных, эндокринных, тканевых (паракринных) факторов в формировании стрессорных реакций. На основании этого возможна разработка эффективных методов фармакологической коррекции указанных функциональных изменений с целью профилактики развития устойчивого патологического состояния. На решение этой задачи и были направлены многолетние исследования, проводившиеся в Отделе физиологии висцеральных систем НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН под руководством академика РАМН Б. И. Ткаченко. В данной статье очерчены основные направления научного поиска выдающегося ученого.

Стресс (общий адаптационный синдром), как известно, является проявлением неспецифической реактивности организма, его адаптации к меняющимся условиям. Различают психоэмоциональный, болевой, температурный стресс. Состояние стресса вызывают также физические и умственные перегрузки. Психоэмоциональный стресс вызывается страхом, связанным с прямой или косвенной угрозой здоровью и жизни особи. У человека психоэмоциональный стресс часто связан с неразрешимыми конфликтными ситуациями. Стрессом сопровождаются и острые нарушения кровообращения с ишемизацией тканей: стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, кровопотеря. При этих видах патологии происходит нарушение нейрогуморального статуса всего организма, что рассматривается как состояние эндогенного стресса.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССОРНЫХ ФАКТОРОВ НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И РЕГИОНАРНУЮ СОСУДИСТУЮ СЕТЬ

При стрессе активируются симпатико-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы. Норадреналин – нейромедиатор постганглионарных симпатических волокон и адреналин – гормон мозгового слоя надпочечников оказывают модулирующее влияние на функциональное состояние сердца и кровеносных сосудов. Известно, что при эмоциональном возбуждении учащаются и усиливаются сердцебиения, повышается артериальное давление. Это важные интегральные показатели стрессорной реакции. Вместе с тем для оценки влияния стресса на сердечно-сосудистую систему необходимо установить характер влияния стрессорных факторов не только на артериальный, но и на ве-

нозный отдел системы кровообращения. Состояние системной гемодинамики определяется интеграцией в единую функциональную систему работы сердца, регионарного сопротивления и кровотока, возврата крови к сердцу по полым венам. В связи с этим встал вопрос о характере соотношения этих показателей в процессе формирования реакции системы кровообращения на действие стрессорных факторов.

В проведенных исследованиях показано, что стрессорное (ноцицептивное) воздействие или моделирование стрессорного «катехоламинового удара» внутривенным введением норадреналина или адреналина вызывает повышение системного артериального давления, которое сопровождается увеличением общего периферического сопротивления. При этом повышение сопротивления в бассейне нисходящей аорты в 4 раза превышает таковое в бассейне плечеголовной артерии. Это приводит к перераспределению сердечного выброса между указанными бассейнами в пользу сосудистого русла плечеголовной артерии. В условиях стресса увеличение кровоснабжения головного мозга представляется полезным адаптивным сдвигом. Показателем преимущественного кровоснабжения бассейна плечеголовной артерии является также увеличение кровотока в передней полой вене вне зависимости от направленности его изменений в нижней полой вене. При экспериментальной гипертензии (нейрогенной или нефрогенной) вызываемое адреналином или норадреналином повышение артериального давления и венозного возврата более выражено по сравнению с контролем. Можно предположить, что при гипертонической болезни возможно повышение реактивности к воздействию стрессорных факторов не только артериального, но и венозного отдела кровообращения.

Использование методики «управляемого эксперимента» позволило установить, что при стрессорной реакции, вызываемой катехоламинами, наблюдается дисбаланс между величинами повышения сердечного выброса и венозного возврата; это свидетельствует о том, что при стрессорном воздействии на сердечно-сосудистую систему происходит задержка определенного объема крови в легочном сосудистом русле. Такое «депонирование» крови, увеличивая нагрузку на проницаемость сосудов легких, способно, по-видимому, в условиях стрессорных нагрузок на организм служить дополнительным патогенетическим механизмом острого отека легких.

В таких же методических условиях получены оригинальные данные, позволяющие судить о механизмах формирования стрессорной реакции системного артериального давления при стрессорных воздействиях. Начальная фаза стрессорной реакции (повышения артериального давления до максимума) обеспечивается преимущественно увеличением об-

щего периферического сопротивления, а поддержание артериального давления на повышенном уровне (от максимума до окончания прессорной реакции) обеспечивается увеличением венозного возврата и, соответственно, сердечного выброса. Полученные результаты позволяют предполагать, что гипертензивные состояния, вызванные хроническим стрессом, могут характеризоваться преобладанием как «сосудистого» так и «сердечного» компонентов.

Стрессорные изменения системной гемодинамики являются интегративным результатом адаптивных изменений в различных частях системы кровообращения, на регионарном, тканевом и микроциркуляторном уровнях. В частности, показано, что при действии на систему кровообращения прессорных стимулов проявляется зависимость величин изменений венозного возврата крови к сердцу, кровотока в легочной артерии и сердечного выброса. В связи с общепризнанным фактом повышения системного артериального давления при стрессе и критичностью этого показателя в диагностике гипертонической болезни исследователи направляют свое внимание прежде всего на процессы, происходящие в артериальной части сосудистого русла, и гораздо меньшее внимание отводится стрессорным реакциям венозных сосудов.

В результате многочисленных исследований, выполненных под руководством академика РАМН Б. И. Ткаченко, дано экспериментальное обоснование и теоретическое обобщение активной роли органных венозных сосудов в формировании венозного возврата крови к сердцу и в регуляции посткапиллярного сопротивления, определяющего уровень давления в капиллярном сосудистом русле. Одним из основных направлений научных исследований было изучение функционального назначения и особенностей регуляции внутриорганных венозных сосудов. Экспериментально обоснована гипотеза о многоконтурной регуляции венозных сосудов, которая имеет центральное и периферическое звенья, включающие нейрогуморальные и биофизические механизмы. Установлено, что главной отличительной особенностью венозных сосудов по сравнению с артериальными является то, что они имеют две четко выраженные функции, емкостную и резистивную, тогда как артериальным сосудам присуща лишь резистивная функция. Емкостная функция органных венозных сосудов направлена на формирование венозного возврата крови к сердцу, а резистивная — на регуляцию процессов фильтрации и абсорбции в капиллярном сегменте органного сосудистого русла. На основании проведенных исследований Б. И. Ткаченко предложена функциональная классификация системы кровообращения, вместо существовавшей анатомической схемы путей циркуляции крови.

Исследование влияния на органное сосудистое русло биофизических факторов показало, что в обеспечении сопряженных функций артериальных и венозных сосудов важную роль играют пульсовые характеристики кровотока. Различие амплитудно-частотных характеристик и несовпадение их экстремумов для ряда гемодинамических показателей свидетельствует о функциональной специфичности реакций последовательно расположенных участков органного сосудистого русла на изменение параметров пульсовых колебаний кровотока.

В дальнейшем было установлено, что важным модулирующим фактором при изменениях емкости сосудистого русла в ответ на нейрогенные и гуморальные воздействия является венозное давление. Так, у животных, подвергнутых стрессорному воздействию (иммобилизация) и длительному повышению давления в венах задних конечностей, частота проявления увеличения сосудистой емкости в ответ на действие катехоламинов повышалась. Изучение участия альфа- и бета-адренорецепторов в проявлении данного феномена, а также данные литературы о неоднородном распределении гладкомышечных элементов в венозном сосудистом русле позволили выдвинуть гипотезу о локальной констрикции сфинктероподобных образований вен. В результате такой реакции сфинктерных структур происходит задержка крови в тех участках венозных сосудов, которые оказались перерастянутыми в результате действия повышенного венозного давления. Указанная гипотеза поставила вопрос о существовании нового физиологического механизма обеспечения емкостной функции венозных сосудов. Данные проведенных исследований со стрессорным воздействием и моделированием венозной недостаточности позволили предположить, что для образования пассивно растянутых сегментов вен необходимы два фактора: констрикторный стимул и повышенное венозное давление. Эти воздействия могут рассматриваться как возможный патогенетический механизм варикозного расширения вен.

В экспериментах на животных проведено углубленное изучение используемого в хирургии протективного действия гипотермии в отношении повреждения тканей, обусловленного гипоксией. Показано, что одним из механизмов такого защитного действия гипотермии является действие на органные артерии и вены поступающих в кровь стрессорных катехоламинов. Получены ранее неизвестные факты об изменении чувствительности органных артериальных и венозных сосудов к вазоактивным веществам при стрессе, вызванном отдельным и сочетанным воздействием на организм гипоксии и гипотермии.

Под руководством Б. И. Ткаченко разработаны оригинальные методические подходы, позволяющие

производить количественную регистрацию активных реакций венозных сосудов скелетной мышцы, тонкой кишки и головного мозга. Их применение позволило установить, что венозные сосуды указанных органов имеют исходный тонус, который может быть понижен при действии вазодилаторных веществ. Кроме того, показано, что эндотелий венозных сосудов мозга препятствует проникновению катехоламинов к их гладким мышцам и далее в ткань мозга. Этот механизм можно рассматривать как элемент гематоэнцефалического барьера, предохраняющего нейроны мозга от стрессорного «катехоламинового удара».

В последние годы медико-биологическая наука характеризуется исследованиями на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях при интегративном подходе к изучению системных процессов в организме. Открытие в системе регуляции висцеральных функций механизмов, реализующихся с участием нейромедиаторов и гормонов различной химической природы, в том числе биогенных аминов и регуляторных пептидов, создало новую концептуальную основу для изучения регуляции сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Б. И. Ткаченко отмечал, что в реальных условиях жизнедеятельности организма на висцеральные системы действует одновременно несколько возмущающих факторов, что диктует необходимость выяснения механизмов интеграции различных регуляторных влияний.

ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

При изучении механизмов включения в физиологические реакции таких биологически активных веществ, как серотонин, гистамин, брадикинин, гастрин и мет-энкефалин, установлено, что их эффекты реализуются в желудочно-кишечном тракте с участием холинергического нейронального контура и неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы.

Исследование механизмов интеграции нейромедиаторных и гормональных факторов в регуляции сократительной активности желудочно-кишечного тракта позволило получить данные, которые свидетельствуют о наличии на холинергических нейронах энтеральной нервной системы неизвестных ранее возбуждающих бета-адренорецепторов. Было показано участие данного типа адренорецепторов в проявлении сократительных реакций кишечника на серотонин, гистамин и брадикинин. В дальнейшем, в опытах на бодрствующих животных было показано, что механизм бета-адренергической стимуляции холинергических нейронов энтеральной нервной системы имеет физиологическое значение и проявляется при психогенном стрессе. Оказалось, что выде-

ляющиеся при стрессе катехоламины мозгового слоя надпочечников, циркулируя в крови, воздействуют на бета-адренорецепторы холинергических нейронов и обуславливают усиление сократительной активности дистального отдела двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки. На основании проведенных исследований выдвинуто концептуальное положение о двойном адренергическом контроле холинергических эффекторных нейронов энтеральной нервной системы, что расширило существующие представления о симпатико-адреналовой системе как центральном модуляторе моторной активности желудочно-кишечного тракта.

В хронических опытах на кроликах показано, что психогенный стресс вызывает усиление сокращений двенадцатиперстной кишки при одновременном торможении моторики антрального отдела желудка и пилорического сфинктера. Следует подчеркнуть, что в патогенезе язвообразования определенную роль отводят нарушениям моторики (дискинезиям). В качестве фактора агрессии в отношении слизисто-бикарбонатного барьера кроме соляной кислоты и пепсина рассматривают воздействие на него лизолецитина при забросе в антральный отдел желудка желчи, вызванном дуодено-гастральным рефлюксом. Наиболее вероятной причиной рефлюкса является упомянутая дуодено-гастральная дискоординация, сопровождающаяся, как было показано, забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок и эрозивно-язвенным повреждением слизистой оболочки антрального отдела желудка. Полученные данные позволяют проследить причинно-следственную связь между стрессом и повреждающим действием лизолецитина желчи на слизисто-бикарбонатный барьер слизистой оболочки желудка через дискоординацию моторики гастродуоденальной зоны и дуодено-гастральный рефлюкс.

В последние годы пристальное внимание гастроэнтерологов привлекает расстройство функций желудочно-кишечного тракта, получившее название «синдром раздраженного кишечника». Этиология и патогенез его оставляют много вопросов. Вместе с тем большинство исследователей признают важную роль стресса в возникновении данного синдрома, который характеризуется запором и абдоминальной болью.

В Отделе физиологии висцеральных систем под руководством Б. И. Ткаченко впервые показано, что при неоднократном применении стрессорного стимула в постстрессорном периоде возникает моторная дискинезия толстой кишки. Последняя проявляется устойчивым усилением сократительной активности как в дистальном, так и в проксимальном отделе кишки; это нарушает существующее в норме соотношение: возбуждение в центральных и торможение в дистальных участках органа, что обеспечивает про-

движение содержимого по толстой кишке и его эвакуацию. Выявленная моторная дискинезия толстой кишки может рассматриваться как возможный патогенетический механизм нарушения эвакуаторной функции кишечника при хроническом стрессе. Показано также, что оптимизация моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта возможна лишь при соблюдении принципа циркадианной регулярности в деятельности висцеральных систем.

Известно, что истощение адаптивных механизмов организма 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 суммирование стрессорных стимулов при их неоднократном воздействии на организм. 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 коррекцию специфических нарушений необходимо дополнить целенаправленным воздействием и на неспецифическую составляющую патологического процесса стрессорного характера. В связи с этим следует отметить, что Б. И. Ткаченко планировал использовать в ближайшие годы имеющиеся в Отделе физиологии висцеральных систем методические возможности для изучения нарушений функций органов вен и сдвигов системной гемодинамики при эндогенном стрессе, вызванном экспериментальной ишемизацией тканей, а также олигемической гипотензией и гипоксической гипоксией. Для решения вопроса о механизмах реализации патогенного потенциала стресса Б. И. Ткаченко признавал целесообразным изучение нарушений функций висцеральных систем 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.

Избранные труды Б. И. Ткаченко

1. Ткаченко Б.И., Дворецкий Д.П., Овсянников В.И., Самойленко А.В., Красильников В.Г. Регионарные и системные вазомоторные реакции. Л.: Медицина, 1971. 292 с.

2. Ткаченко Б.И., Поленов С.А., Агнаев А.К. Кардиоваскулярные рефлексы. Л.: Медицина. 1975. 229 с.
3. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. Л.: Медицина, 1979. 222 с.
4. Ткаченко Б.И. Интеграция сосудистых функций. Л., 1984. 157 с.
5. Ткаченко Б.И. Общая характеристика физиологических исследований кровеносных сосудов // Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / Ред. Б. И. Ткаченко. Л.: Наука, 1984. С. 5–38.
6. Ткаченко Б.И. Движение крови по венам // Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / Ред. Б. И. Ткаченко. Л.: Наука, 1984. С. 234–270.
7. Ткаченко Б.И. Физиология висцеральных систем. Настоящее и будущее. Л.: Наука, 1985. 29 с.
8. Ткаченко Б.И., Султанов Ф.Ф., Султанов Г.Ф. Кровообращение при гипотермии. Ашхабад: Ылым, 1988. 342 с.
9. Ткаченко Б.И., Овсянников В.И. Физиологические основы регуляции функций висцеральных систем // Первый в России исследовательский центр в области биологии и медицины. Л.: Наука, 1990. С. 245–253.
10. Ткаченко Б.И., Кульчицкий В.А., Вишневский А.А. Центральная регуляция органной гемодинамики. СПб.: Наука, 1992. 242 с.
11. Ткаченко Б.И. Кровообращение и антиангинальные препараты. Ташкент: Изд.-полиграфическое объединение им. Ибн Сины, 1993. 144 с.
12. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Пуговкин А.П., Табаров М.С. Гемодинамика при сочетанных воздействиях. СПб. – Душанбе, 1996. 248 с.
13. Ткаченко Б.И. Сопряженные функции органов сосудов // Физиол. журн. СССР. 1986. Т. 72. С. 1161–1169.
14. Ткаченко Б.И. Системная и органная гемодинамика при сочетанном применении различных по силе и направленности раздражителей // Рос. физиол. журн. 1998. Т. 84. С. 833–844.
15. Ткаченко Б.И. Системная гемодинамика // Рос. физиол. журн. 1999. Т. 85. С. 1255–1266.
16. Ткаченко Б.И., Кудряшов Ю.А., Самойленко А.В. Роль венозных сосудов в органной и системной гемодинамике // Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины. Гл. 6. СПб.: Наука, 2000. С. 112–129.