

БИБЛИОГРАФИЯ = *Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. - М.: Медицина, 1988. - 256 с.

[ЭЛЕКТРОННОЕ ОГЛАВЛЕНИЕ](#)

**Ф. З. МЕЕРСОН
М. Г. ПШЕННИКОВА**

АДАПТАЦИЯ

**к стрессорным
ситуациям
и физическим
нагрузкам**

МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1988

ББК 52.5
М41
УДК 613.863+612.766.1]:612.014.49

Рецензент И. К. Шхвацабая, академик АМН СССР

М 41 Меерсон Ф. 3., Пшенникова М. Г

Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. - М.: Медицина, 1988. -- 256 с.:ил.
ISBN 5-225-00115-7

Книга посвящена механизму адаптации организма к физическим нагрузкам и стрессорным ситуациям, использованию этой адаптации и её химических "медиаторов" для предупреждения и лечения неинфекционных заболеваний, составляющих открытую проблему современной медицины. Обосновано новое представление о стресс-лимитирующих системах организма и показано, что при помощи метаболитов этих систем и их синтетических аналогов могут быть успешно предупреждены многообразные стрессорные повреждения организма – от язвенных поражений слизистой оболочки желудка до сердечной аритмии и фибрилляции сердца при инфаркте миокарда. Книга предназначена для патофизиологов, кардиологов, терапевтов.

ББК 52.5

М $\frac{410600000-284}{039(01)-88} 84-88$

ISBN 5—225—00115—7 © Издательство «Медицина», Москва, 1988

ПРЕДИСЛОВИЕ

В течение последнего столетия структура заболеваемости и смертности в развитых странах принципиально изменилась. Инфекционные заболевания, за исключением некоторых вирусных болезней, отодвинулись на второй план, а главное место заняли рак, ишемическая болезнь сердца, гипертония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психические болезни, диабет и др. При всем разнообразии этих так называемых эндогенных, или неинфекционных, болезней в их этимологии и патогенезе имеются общие черты. Как свидетельствуют эпидемиологические и экспериментальные исследования, в возникновении всех этих заболеваний важную, а иногда и решающую роль играет чрезмерно интенсивная и длительная стресс-реакция, вызванная определенными факторами окружающей среды. Это означает, что изучение принципов профилактики стрессорных повреждений составляет необходимый этап в решении ключевой проблемы современной медицины — повышения резистентности здорового организма и профилактики основных неинфекционных заболеваний. Именно в этом направлении развиваются в течение последнего десятилетия исследования Ф. З. Меерсона и его сотрудников. Важно, что они сосредоточили внимание на важнейшем обстоятельстве, которое состоит в том, 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 должен обладать механизмами, обеспечивающими совершенную адаптацию к стрессорным воздействиям, возможность выживания в тяжелых стрессорных ситуациях.

На основе этого исходного положения развернулись многообразные экспериментальные исследования, которые позволили Ф. З. Меерсону сформулировать новое представление о так называемых стресс-лимитирующих системах организма и использовать метаболиты этих систем с целью экспериментальной профилактики многообразных стрессорных, ишемических и других повреждений организма.

Предлагаемая читателю книга Ф. З. Меерсона и М. Г. Пшенниковой представляет собой систематическое изложение проблемы адаптации к стрессорным ситуациям и концепции стресс-лимитирующих систем. При этом впервые доказан защитный эффект адаптации, а также метаболитов и активаторов стресс-лимитирующих систем не только при стрессорных, но также при ишемических повреждениях сердца, нарушениях его электрической стабильности, аритмиях и фибрилляции желудочков, составляющей причину внезапной сердечной смерти.

Эти данные имеют первостепенное значение для клинической кардиологии.

Монография Ф. З. Меерсона и М. Г. Пшенниковой является примером эффективного использования результатов изучения такой фундаментальной биологической проблемы, как адаптация, для того, чтобы катализировать решение прикладных вопросов современной медицины. Она представляет несомненный интерес для биологов, физиологов, кардиологов, специалистов в области экстремальных состояний и спортивной медицины.

Академик П. Г. Костюк

Академик АМН СССР
Герой Социалистического Труда
В. Х. Василенко

ВВЕДЕНИЕ

Индивидуальную адаптацию можно определить как развивающийся в ходе жизни процесс, в результате которого организм приобретает устойчивость к определенному фактору окружающей среды и, таким образом, получает возможность жить в условиях, ранее несовместимых с жизнью, и решать задачи, прежде не разрешимые.

Очевидно, определение «жить в условиях, ранее несовместимых с жизнью», может соответствовать полной адаптации, которая в условиях холода или недостатка кислорода обеспечивает возможность сохранения широкого диапазона поведенческих реакций и продолжения рода, или, напротив, далеко не полной адаптации, которая позволяет в течение более или менее длительного времени сохранить лишь саму жизнь. Аналогичным образом возможность «решать задачи, прежде не разрешимые», охватывает решение самых примитивных и самых сложных задач — от умения избежать встречи с хищником путем пассивного оборонительного рефлекса замирания до решения математических задач и сознательного управления процессами жизнедеятельности организма. Такое преднамеренно широкое определение соответствует реальному значению процесса адаптации, который составляет неотъемлемую принадлежность всего живого и характеризуется таким же многообразием, как сама жизнь.

Поэтому проблема адаптации стала традиционным предметом дискуссий по вопросам философии и теоретической биологии. В последние десятилетия содержание таких дискуссий и самой проблемы существенно изменилось. Помимо теоретического, она приобрела большое практическое значение. Два обстоятельства делают ее исключительно важной для современной медицины: 1) необходимость адаптации больших контингентов людей к условиям холода, высоты, больших нагрузок, интенсивной операторской деятельности, т. е. к стрессорным по своему существу ситуациям, выдвигает на первый план вопрос об управлении адаптационным процессом как за счет правильной тактики адаптации, так и путем применения химических факторов и 2) развитие главной открытой проблемы современной медицины — профилактики и лечения неинфекционных болезней, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертония, психические и онкологические заболевания, — привело к появлению множества лекарственных препаратов, которые далеко не всегда эффективны. При не критическом отношении к этой ситуации может возникнуть реальная угроза формирования *homo pharmacologicus*. Естественной альтернативой такому развитию событий является использование с целью профилактики рационально дозированной адаптации к определенным факто-

рам окружающей среды или таких химических веществ, которые в организме являются своеобразными «медиаторами» адаптации.

С таких позиций в данной книге рассмотрены и сопоставлены между собой две во многом различные, но одинаково важные приспособительные реакции организма — адаптация к физическим нагрузкам и адаптация к стрессорным ситуациям окружающей среды. Для того чтобы осуществить такое сопоставление, мы предварительно рассмотрим основные понятия теории и индивидуальной адаптации, сформулированные в последние годы [Меерсон Ф. З., 1981-1986].

В развитии большинства адаптационных реакций определенно прослеживается два этапа: начальный этап — «срочная», но несовершенная адаптация и последующий этап — совершенная долговременная адаптации.

Начальный этап адаптационной реакции возникает непосредственно после начала действия раздражителя и, следовательно, может реализоваться лишь на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов. Очевидными проявлениями «срочной» адаптации являются бегство животного в ответ на причиняемую боль, увеличение теплопродукции в ответ на холод, увеличение теплоотдачи в ответ на тепло, рост легочной вентиляции и минутного объема сердца в ответ на недостаток кислорода и т. д. Важнейшая черта этого этапа адаптации состоит в том, что деятельность организма протекает на пределе его физиологических возможностей, при почти полной мобилизации функционального резерва и далеко не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Так, бег неадаптированного животного или человека (происходит при близких к максимуму величинах минутного объема сердца и легочной вентиляции, при максимальной мобилизации резерва гликогена в печени, увеличенном содержании лактата в крови, который лимитирует интенсивность работы, двигательная реакция не может быть ни достаточно быстрой, ни достаточно длительной. Таким образом, адаптация реализуется «с места», но оказывается несовершенной.

Аналогичным образом при адаптации к новым сложным ситуациям окружающей среды, реализуемой на уровне головного мозга, этап «срочной» адаптации осуществляется посредством готовых, уже имеющихся механизмов и проявляется известным в физиологии высшей нервной деятельности периодом «генерализованных двигательных реакций», или «периодом эмоционального поведения». При этом необходимый адаптационный эффект, диктуемый потребностями организма в пище или самосохранении, может остаться неосуществленным или обеспечивается случайным удачным движением, т. е. является непостоянным.

«Долговременный» этап адаптации возникает постепенно, в результате длительного или многократного действия на организм факторов окружающей среды. Он развивается на основе многократной реализации «срочной» адаптации и характеризуется тем, что в итоге постепенного количественного накопления каких-то

изменений организм приобретает новое качество — из неадаптированного превращается в адаптированный. Такова адаптация, обеспечивающая осуществление организмом ранее недостижимой по своей интенсивности физической работы, развитие устойчивости организма к значительной высотной гипоксии, которая ранее была несовместима с жизнью, приобретение устойчивости к холоду, теплу, большим дозам ядов, введение которых ранее было несовместимо с жизнью. Такова же качественно более сложная адаптация к окружающей действительности, развивающаяся в процессе обучения на основе памяти мозга и проявляющаяся возникновением новых устойчивых временных связей и их реализацией в виде соответствующих поведенческих реакций.

Сопоставляя «срочный» и «долговременный» этапы адаптации, нетрудно сделать вывод, что переход от «срочного» этапа к «долговременному» знаменует собой узловой момент адаптационного процесса, так как именно этот переход делает возможной постоянную жизнь организма в новых условиях, расширяет сферу его обитания и свободу поведения в меняющейся биологической и социальной среде.

Механизм данного перехода, очевидно, должен рассматриваться на основе принятого в физиологии представления о том, что реакции организма на факторы окружающей среды обеспечиваются не отдельными органами, а организованными определенным образом и соподчиненными между собой системами. Это представление, получившее многостороннее развитие в трудах Р. Декарта, В. Гарвея, И. М. Сеченова, И. П. Павлова, А. А. Ухтомского, Н. Винера, Л. Бертоламфи, П. К. Анохина, Г. Селье, не является предметом специального изложения в данной книге. Однако именно оно дает нам сегодня возможность констатировать, что реакция на любое новое и достаточно сильное воздействие среды — на любое нарушение гомеостаза — обеспечивается, во-первых, системой, специфически реагирующей на данный раздражитель, и, во-вторых, стрессреализующими адренергической и гипофизарно-адреналовой системами, неспецифически реагирующими на самые различные изменения в среде обитания.

Оперируя понятием «система» при изучении индивидуальной— фенотипической адаптации, целесообразно подчеркнуть, что ближе всего к раскрытию существа такого рода систем, обеспечивающих решение главной задачи организма на определенном этапе его индивидуальной жизни, подошел создатель учения о доминанте, один из величайших физиологов нашего века А. А. Ухтомский (1923). Он детально исследовал роль внутренних потребностей организма, реализуемых через гормоны, роль интероцептивной и экстроцептивной афферентной сигнализации в формировании доминант и при этом рассматривал доминанту как систему — констелляцию нервных центров, подчиняющих себе исполнительные органы, определяющую направление поведенческих реакций организма — его вектор. По существу адаптация это формирование определенной функциональной доминирующей системы.

Рассматривая переход «срочной» адаптации в «долговременную» в плане представления о функциональной системе, нетрудно заметить важное, но не всегда учитываемое обстоятельство, которое заключается в том, что наличие функциональной системы или ее образование само по себе еще не означает устойчивой, эффективной адаптации.

Действительно, первоначальный эффект любого безусловного раздражителя, вызывающего значительную и длительную двигательную реакцию, состоит в возбуждении соответствующих афферентных и моторных центров мобилизации скелетных мышц, а также кровообращения и дыхания, которые в совокупности образуют единую функциональную систему, специфически ответственную за реализацию данной двигательной реакции. Однако эффективность этой системы невелика — бег не может быть ни длительным, ни интенсивным, он становится таким только после многократных повторений ситуации, мобилизующей функциональную систему, т. е. после тренировки, которая приводит к развитию «долговременной» адаптации.

При действии недостатка кислорода влияние гипоксемии на хеморецепторы, непосредственно на нервные центры и исполнительные органы влечет за собой реакцию, в которой роль функциональной системы, специфически ответственной за устранение недостатка кислорода в организме, играют регуляторно связанные воедино и осуществляющие повышенную функцию органы кровообращения и внешнего дыхания. Первоначальный результат мобилизации этой функциональной системы после подъема неадаптированного человека на высоту 5 тыс. м заключается в том, что гиперфункция сердца и гипервентиляция легких выражены весьма резко, но все же оказываются недостаточными для устранения гипоксемии и сочетаются с более или менее выраженной адинамией, явлениями апатии, эйфории, а в итоге со снижением физической и интеллектуальной работоспособности. Для того чтобы эта «срочная», но несовершенная адаптация сменилась совершенной, «долговременной», необходимо, длительное или многократное пребывание на высоте, т. е. длительная или многократная мобилизация функциональной системы, ответственной за адаптацию.

Аналогичным образом при введении в организм яда, например нембутала, роль механизма, специфически ответственного за его разрушение, играет мобилизация системы микросомального окисления, локализованной в клетках печени. Активация этой системы ограничивает повреждающее действие яда, но не устраняет его полностью. В результате картина интоксикации достаточно выражена и адаптация соответственно несовершенна. В дальнейшем после многократного введения нембутала первоначальная доза перестает вызывать интоксикацию.

Таким образом, наличие функциональной системы, ответственной за адаптацию к данному фактору, и моментальная активация этой системы сами по себе не обеспечивают совершенной адаптации, она развивается значительно позже, после того как в «ответ-

ственной» системе возникают какие-то важные изменения, обеспечивающие увеличение ее функциональных возможностей.

При действии на организм более сложных ситуаций окружающей среды (например, не встречавшихся ранее раздражителей или ситуаций, возникающих в процессе обучения новым навыкам) в организме не бывает готовых функциональных систем, способных обеспечить соответствующую требованиям окружающей среды реакцию. Ответ организма обеспечивается уже упомянутой генерализованной ориентировочной реакцией на фоне достаточно сильного стресса. В подобной ситуации некоторые из многочисленных двигательных реакций организма оказываются адекватными, получают подкрепление. Это становится началом образования в головном мозге новой функциональной системы — системы временных связей, которая становится основой новых навыков и поведенческих реакций. Однако непосредственно после своего возникновения система эта обычно весьма непрочна, она может быть выключена торможением, вызванным возникновением других поведенческих доминант, периодически реализующихся в деятельности организма, сравнительно легко угашена повторным подкреплением и т. д. Для того чтобы сложилась устойчивая, гарантированная в будущем адаптация, необходимо время и некоторое количество повторений, т. е. упрочение нового стереотипа.

Таким образом, наличие готовой функциональной системы при относительно простых приспособительных реакциях и возникновение такой системы при более сложных реакциях, реализуемых на уровне коры головного мозга, сами по себе не приводят к моментальному возникновению устойчивой адаптации, а являются основой начального, так называемого срочного, несовершенного этапа адаптации. Для перехода «срочной» адаптации в гарантированную, «долговременную», внутри возникшей функциональной системы должен реализоваться некоторый важный процесс, обеспечивающий фиксацию сложившихся адаптационных систем и увеличение их мощности до уровня, диктуемого средой. Исследования, выполненные в течение последних 25 лет лабораторией патофизиологии сердца НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, руководимой Ф. З. Меерсоном, а также многими другими лабораториями, показали, что таким процессом является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, возникающая в клетках, ответственных за адаптацию систем, обеспечивающая формирование там системного структурного «следа». Было показано, что увеличение функции органов и систем приводит к активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках, образующих эти органы и системы. Поскольку в ответ на требование окружающей среды возрастает функция ответственных за адаптацию, т. е. доминирующих, систем, то именно в них развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков. Активация приводит к формированию структурных изменений, которые увеличивают мощность систем, ответственных за адаптацию, что и составляет основу перехода от «срочной» адаптации к «долговременной» — ре-

шающий фактор формирования структурного базиса «долговременной» адаптации.

Последовательность явлений при процессе формирования долговременной адаптации состоит в том, что увеличение физиологической функции клеток систем, ответственных за адаптацию, вызывает в качестве первого изменения увеличение скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток.

Рост количества информационной РНК приводит к увеличению программированных этой РНК рибосом и полисом, на которых интенсивно протекает синтез клеточных белков. В результате масса структур увеличивается и происходит увеличение функциональных возможностей клетки, составляющих основу «долговременной» адаптации.

Существенно, что активирующее влияние увеличенной функции, опосредованное через механизмы внутриклеточной регуляции, адресовано именно в генетический аппарат клетки. Введение животным актиномицина — антибиотика, который делает невозможной транскрипцию, лишает генетический аппарат клеток возможности отреагировать на увеличение функции. В результате переход «срочной» адаптации в «долговременную» становится неосуществимым: адаптация к физическим нагрузкам, гипоксии, образованию новых временных связей и другие адаптационные реакции оказываются невыполнимыми при действии нетоксичных доз актиномицина, которые не нарушают осуществления готовых, ранее сложившихся адаптационных реакций. На основании этих и других фактов механизм, через который функция регулирует количественный показатель активности генетического аппарата — скорость транскрипции, был обозначен нами как «взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки» [Меерсон Ф. 3., 1963]. Важно, что формирование на основе этой взаимосвязи структурных изменений в доминирующей системе, ответственной за адаптацию, всегда происходит при решающем участии нейрогуморальных механизмов целого организма, прежде всего механизмов стресс-реакции, которую Г. Селье (1960) прозорливо обозначил как общий адаптационный синдром. Достаточно известная теперь концепция о механизме индивидуальной адаптации организма к внешней среде [Меерсон Ф. 3., 1981] определяет стресс-реакцию как звено этого механизма. Нарушение гомеостаза, вызванное фактором окружающей среды, или сигнал возможности такого нарушения через высшие уровни регуляции активирует системы, ответственные за адаптацию. В результате возникают две цепи явлений: 1) мобилизация функциональной системы, которая доминирует в адаптации к данному конкретному фактору, например, к физической нагрузке, холоду, недостатку кислорода; 2) совершенно неспецифическая, возникающая при действии любого нового или сильного раздражителя стандартная активация стресс-реализующей системы. В дальнейшем в клетках доминирующей функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию, увеличенная физиологическая функция активирует генетический аппарат; воз-

никает активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клеток, лимитирующих функцию. В итоге избирательного роста этих ключевых структур формируется так называемый системный структурный след, который приводит к увеличению функциональной мощности системы, ответственной за адаптацию, и создает возможность превращения первоначальной, «срочной», но ненадежной адаптации в устойчивую, «долговременную». Формирование системного структурного «следа» и устойчивой адаптации осуществляется при потенцирующем участии стресс-реакции, которая играет важную роль именно на этапе перехода «срочной» адаптации в «долговременную». Существенно, что после того, как системный структурный «след» полностью сформировался и стал основой адаптации, например к физической нагрузке, к холоду или гипоксии, устойчивая адаптация устраняет нарушения гомеостаза, и как следствие исчезает ставшая излишней стресс-реакция. Два момента этой концепции, а именно значение системного структурного следа и адаптивная роль стресс-реакции, требуют специальных разъяснений.

Системный структурный «след» — комплекс структурных изменений, развивающихся в системе, ответственной за адаптацию, — обладает несколькими чертами, которые имеют определяющее значение для понимания природы адаптации.

1. Формирование системного структурного «следа» обеспечивает увеличение физиологических возможностей доминирующей системы отнюдь не за счет глобального роста массы ее клеток, а, напротив, за счет избирательного увеличения экспрессии определенных генов и роста именно тех клеточных структур, которые лимитируют функцию доминирующей системы. Так, при адаптации к физическим нагрузкам на выносливость в скелетных мышцах избирательно в $1\frac{1}{2}$ —2 раза возрастает число митохондрий, активность цитохромоксидазы и других ферментов дыхательной цепи, при адаптации к гипоксии происходит увеличение числа альвеол в легких и концентрации миоглобина в миокарде и гемоглобина в крови.

При адаптации к повторным стрессорным воздействиям быстро возрастает активность ключевого фермента синтеза катехоламинов — тирозингидроксилазы в надпочечниках и в нервных центрах и тем самым увеличивается мощность стресс-реализующей адренергической системы. При этом одновременно возрастает активность ферментов биосинтеза таких стресс-лимитирующих факторов, как γ -аминомасляная кислота (ГАМК), опиоидные пептиды, простагландины, — увеличивается эффективность систем, ограничивающих интенсивность и длительность стресс-реакции. При адаптации к увеличивающимся дозам ядов происходит не только простая гипертрофия печени, но и возрастает активность ферментов микросомального окисления, которые играют роль в ее дезинтоксикационной функции.

Таким образом, избирательное увеличение экспрессии определенных генетических комплексов и селективный рост лимитирующих функцию структур — основа формирования системного структурного «следа».

2. Системный структурный «след» образуется при адаптации к самым различным факторам окружающей среды и вместе с тем конкретная архитектура этого «следа» различна для каждого из этих факторов. Так, например, при адаптации к физическим нагрузкам системный структурный «след» обладает разветвленной архитектурой. На уровне центральной регуляции он характеризуется консолидацией целого стереотипа временных связей, обеспечивающих устойчивую реализацию вновь приобретенных навыков, а также прямой гипертрофией двигательных нейронов. На уровне гормональной регуляции — гипертрофией коркового и мозгового вещества надпочечников, на уровне сердца — умеренной гипертрофией миокарда, ростом АТФазной активности миозина, увеличением числа коронарных капилляров и емкости коронарного русла и т. д. Наконец, на уровне двигательного аппарата развивается гипертрофия скелетных мышц и увеличение в них числа митохондрий, последнее изменение имеет исключительное значение, так как в сочетании с увеличением мощности систем кровообращения и внешнего дыхания оно обеспечивает увеличение аэробной мощности организма — рост его способности утилизировать кислород и осуществлять аэробный ресинтез АТФ, необходимый для интенсивного функционирования аппарата движения. В результате увеличения числа митохондрий рост аэробной мощности организма сочетается с большей способностью мышц утилизировать пируват, образующийся при нагрузках вследствие активации гликолиза. Это предупреждает повышение концентрации лактата в крови адаптированных людей и животных. Лактат, как известно, является ингибитором липаз и, соответственно, увеличение его концентрации в крови тормозит использование жиров. При развитой адаптации увеличение использования пирувата в митохондриях предотвращает избыточный рост концентрации лактата в крови, обеспечивает мобилизацию и использование в митохондриях жирных кислот и в итоге повышает максимальную интенсивность и продолжительность работы.

При адаптации к достаточно длительному и интенсивному действию холода в результате активации синтеза нуклеиновых кислот и белков формируется системный структурный «след» также характерной архитектуры, выражающийся гипертрофией симпатических нейронов и щитовидной железы, значительным ростом числа митохондрий в бурой жировой ткани и скелетных мышцах, а также большей пропускной способностью всех звеньев системы транспорта кислорода. В результате мощность систем энергообеспечения организма оказывается достаточной для одновременного обеспечения увеличенной теплопродукции и нормальной поведенческой активности.

В процессе высших адаптационных реакций организма, реализующихся на уровне головного мозга, архитектура структурного «следа» совершенно иная. В настоящее время известно, что в нейронах головного мозга весьма интенсивно и с большой срочностью осуществляется взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом. Возбуждение определенных корковых нейронов в процессе выработки временной связи сопровождается активацией в них синтеза РНК и белка. Белки, образующиеся в результате этой активации, поступают из тела нейрона в его отростки и определяют реорганизацию межнейронных синаптических связей. В результате формируется определенная система структурно связанных между собой нейронов. Этот структурный системный «след» составляет основу [консолидации памяти, основу фиксации временной связи.

При некоторых адаптационных реакциях структурный «след» относительно прост и может иметь ограниченную локализацию. Это наблюдается при компенсаторном процессе, развивающемся после удаления или заболевания одного из парных органов — почки, легкого, надпочечника: гиперфункция оставшегося органа вызывает в нем активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, развитие компенсаторной гипертрофии, в результате которой орган приобретает способность выполнять ту же работу, которую раньше осуществляли два органа. Таким образом, основа формирования всех структурных «следов» едина, а именно взаимосвязь функции и генетического аппарата клетки, но функциональные системы, в которых формируются эти «следы», и соответственно их архитектура специфичны для каждого фактора окружающей среды.

3. Системный структурный «след» определенное время сохраняет результаты взаимодействия организма с факторами окружающей среды и в этом смысле представляет собой памятный «след»; как таковой он почти всегда содержит некоторые «избыточные» компоненты, которые влияют на резистентность организма не только к тому фактору, к которому шла адаптация, но и к другим. Если при этом резистентность к другим факторам возрастает, то речь идет о положительной перекрестной адаптации, а если резистентность снижается, мы встречаемся с отрицательной перекрестной адаптацией.

Так, при адаптации к физической нагрузке или высотной гипоксии, помимо повышения эффективности транспорта кислорода и других черт адаптации, закономерно наблюдается увеличение мощности регуляторной системы опиоидных пептидов и, по-видимому, других стресс-лимитирующих систем. В результате повышается резистентность организма к стрессорным повреждениям. Одновременно при адаптации к высотной гипоксии развивается частичная атрофия супраоптического ядра, ответственного за образование антидиуретического гормона, и клубочковой зоны надпочечников, где образуется альдостерон. В итоге облегчается выделение из ор-

ганизма воды и хлористого натрия, а как следствие — возрастает резистентность ко всем факторам, вызывающим гипертонию. При адаптации к повторным стрессорным ситуациям увеличение мощности стресс-лимитирующих систем, т. е. антиоксидантной системы, системы синтеза простагландинов, ГАМК-ергической, опиоид-ергической систем и т. д., повышает резистентность организма к таким факторам, как ишемия, ионизирующая радиация, и даже к химическим факторам, вызывающим прямое повреждение клеточных структур. Явления такой положительной перекрестной резистентности весьма многообразны и составляют основу адаптационной профилактики многих болезней.

Примеры отрицательной перекрестной резистентности при напряженной адаптации к интенсивному действию факторов окружающей среды также могут оказаться достаточно выраженными. Так, при адаптации к холоду увеличение мощности системы, ответственной за теплопродукцию, может сочетаться с частичной атрофией печени, которая выполняет дезинтоксикационную функцию и реализует окисление холестерина. В результате снижается резистентность организма к химическим факторам и потенцируется развитие атеросклероза. Аналогичным образом адаптация к чрезмерным физическим нагрузкам или гипоксии может нарушить эффективность функционирования системы иммунитета и снизить резистентность к простудным инфекциям, а адаптация к стрессорным ситуациям и некоторым видам физической нагрузки тормозит функцию половых желез.

Такого рода явления отрицательной перекрестной адаптации или «цены» адаптации повышают значимость правильного «дозирования» факторов окружающей среды и управления адаптационным процессом и подробнее рассматриваются в последующих главах.

4. Системный структурный «след» обеспечивает экономичность функционирования системы, ответственной за адаптацию. Так, например, при адаптации к физическим нагрузкам на выносливость значительное увеличение числа митохондрий в скелетных мышцах приводит к тому, что как в покое, так и при нагрузках мускулатура извлекает на каждого литра притекающей крови большую, чем в нетренированном организме, долю кислорода и в результате чрезмерное увеличение минутного объема сердца при нагрузке оказывается излишним и обеспечивается экономность функционирования кровообращения. Далее при адаптации к физическим нагрузкам наблюдается увеличение числа адренорецепторов в сердечной мышце и усиление положительной инотропной реакции сердца на стандартную дозу катехоламинов — обеспечивается экономичное функционирование адренергической регуляции.

При адаптации к другому фактору — повторным стрессорным ситуациям, которых нельзя избежать, благодаря постепенному увеличению эффективности стресс-лимитирующих систем происходит постепенное угасание стресс-реакции, оказываются устраненными

чрезмерный катаболический эффект стресса и стрессорные повреждения. В результате исчезает необходимость в последующих интенсивных регенераторных процессах за счет активации синтеза нуклеиновых кислот и белков — структурная «цена» адаптации оказывается значительно сниженной. Таким образом, системный структурный «след» не просто увеличивает возможности физиологической системы, ответственной за адаптацию, но делает ее функционирование более экономичным и, следовательно, более надежным.

В плане данного изложения целесообразно конкретизировать второе положение теории индивидуальной адаптации — об основных механизмах, за счет которых стресс-реакция потенцирует формирование системных структурных «следов» при адаптации к самым различным факторам окружающей среды.

Рассмотрим некоторые адаптивные эффекты стресса. Первый, наиболее известный из них, — мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма, проявляющаяся резким повышением концентрации в крови глюкозы, аминокислот, жирных кислот, нуклеотидов; по существу она обеспечивает большую доступность для тканей и органов субстратов окисления. Однако это генерализованное явление едва ли могло бы играть большую адаптивную роль, если бы не существовало второго адаптивного эффекта, который заключается в том, что организм избирательно направляет все эти освободившиеся ресурсы в ответственную за адаптацию доминирующую систему — туда, где формируется системный структурный «след». Это происходит вследствие избирательного расширения сосудов работающих мышц, активных центров и внутренних органов при одновременном сужении сосудов в других органах, а также за счет реализации в доминирующей системе активации синтеза нуклеиновых кислот и белков, в то время как в других органах метаболический эффект стресса приводит к увеличению распада и подавлению синтеза белков. Такое векторное перемещение ресурсов организма в доминирующую систему, ответственную за адаптацию, легко прослеживается при любом долговременном приспособлении; оно означает, что стресс-реакция обеспечивает сосредоточение ресурсов организма в функциональной системе, ответственной за адаптацию, за счет других систем и является «инструментом» перепрограммирования ресурсов организма на решение новых задач, выдвигаемых средой. Другие адаптивные эффекты стресса являются результатом прямого действия стрессорных гормонов — катехоламинов, глюкокортикоидов и др. — в клетках системы, ответственной за адаптацию. В последнее время особое внимание привлекает липотронный эффект стресса в биомембранах, который осуществляется путем активации липаз, фосфолипаз, перекисного окисления липидов и, таким образом, меняет липидное микроокружение жизненно важных мембраносвязанных белков: рецепторов, каналов ионного транспорта таких ключевых ферментов, как Na, K-АТФаза, Са-АТФаза, аденилатциклаза. Липидзависимое увеличение активности этих белков может иметь шаговое адаптивное значение в начальной, «срочной», стадии адап-

тации. Аналогичную роль играет и стрессорная активация гликолиза, которая при использовании коротких стрессорных воздействий повышает резистентность органов к гипоксии.

Несомненное адаптивное значение имеет описанная в последние годы постстрессорная генерализованная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков. Эта довольно длительная активация, наступающая вскоре после однократного стрессорного воздействия вслед за сравнительно короткой катаболической фазой стресса, потенцирует развитие различных системных структурных «следов» и соответственно активирует формирование всевозможных адапционных реакций — от фиксации временной связи до иммунного ответа.

Вышеизложенное не исчерпывает современных представлений о роли стресса в адаптации, но позволяет подчеркнуть, что стрессреакция является важным достижением эволюции и составляет необходимое звено в адаптации. Однако в так называемых безвыходных условиях, когда действующий на организм фактор необычайно силен или ситуация, возникающая в окружающей среде, слишком сложна, приспособительная реакция оказывается неосуществимой. Эффективная функциональная система и системный структурный «след» в ней не формируются. В результате первоначальные нарушения гомеостаза сохраняются, а стимулируемая ими стресс-реакция достигает чрезмерной интенсивности и длительности. Именно в этой ситуации стресс-реакция может превращаться из общего звена адаптации в общее звено патогенеза многочисленных заболеваний. При этом переход стресса из звена адаптации в звено повреждения осуществляется главным образом за счет чрезмерного увеличения адаптивных эффектов стресса. Действительно, большая мобилизация структурных и энергетических ресурсов организма при отсутствии доминирующей функциональной системы, в которой эти ресурсы можно использовать, приводит к их утрате в истощению, типичному для затянувшейся стресс-реакции. Чрезмерно длительное и значительное сужение артерий, первоначально необходимое для перераспределения крови, перерастает в контрактурный спазм, который может стать основой таких различных на первый взгляд повреждений, как стрессорные язвы слизистой желудочно-кишечного тракта, некроз миокарда или нарушение мозгового кровообращения. Наконец, обусловленная избытком катехоламинов активация липаз, фосфолипаз, перекисного окисления липидов, достигая чрезмерного уровня, приводит уже не к интенсификации обновления и физиологически выгодным изменениям состава липидного бислоя мембран, а к повреждению мембран.

Это превращение стресса из звена адаптации в звено патогенеза является основным примером перехода адапционной реакции в патологическую. Действительно, факты свидетельствуют, что стрессорные ситуации окружающей среды могут вызвать или потенцировать развитие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, диабета, психических и кожных за-

болеваний и, как доказано в последнее время, бластоматозного роста.

Таким образом, чрезмерная по интенсивности и длительности стресс-реакция и превращение ее из звена адаптации в звено патогенеза играет важную, а может быть и решающую роль в возникновении эндогенных, а точнее, неинфекционных заболеваний, профилактика и терапия которых составляет главную нерешенную проблему современной медицины. Соответственно, разработка методов предупреждения стрессорных повреждений составляет необходимый этап в развитии проблемы профилактики неинфекционных болезней — одну из главных задач; медицины.

При решении этого вопроса следует учитывать, что положение о роли стресса в патологии нередко мешает сосредоточить внимание на важном обстоятельстве, которое состоит в том, что большинство людей и животных, поставленных в так называемые безвыходные ситуации, не погибают, а приобретают ту или иную степень резистентности к стрессорным факторам.

Стрессорные ситуации в форме длительных периодов голода, холода, стихийных бедствий, межвидовых и внутривидовых конфликтов всегда широко представлены в естественной среде обитания животных. В среде обитания человека (качественно более сложные социально детерминированные стрессорные ситуации представлены не менее широко. Только в течение последнего, сравнительно короткого отрезка своей истории человечество прошло через периоды рабства, крепостного права, мировых войн и при этом отнюдь не деградировало, продемонстрировав таким образом высокую эффективность адаптации к стрессорным ситуациям.

Это означает, что временное превращение стресс-реакции из звена адаптации в звено патогенеза — не конец жизненного процесса, а его промежуточный этап. Этим переходом дело не ограничивается — большинство животных и людей не умирают от длительных и повторных стрессорных воздействий, и следовательно, организм обладает механизмами, обеспечивающими адаптацию к стрессорным ситуациям. Таким образом, мы встречаемся с двумя различными вариантами адаптационных реакций организма:

- 1) приспособительные реакции, выражающиеся появлением устойчивости к совершенно конкретным факторам или формированием новых, нередко высокоспециализированных, поведенческих реакций. Ярким примером такой адаптации является приспособление к физической нагрузке, которое формируется в ответ на систематическое действие раздражителей или ситуаций, требующих значительной и упорядоченной двигательной активности — точной и вместе с тем интенсивной и длительной физической работы без отказа. Эта адаптация рассматривается в 1-й и 2-й главах книги;
- 2) адаптация к стрессорным ситуациям, которая сама по себе не приводит к формированию каких-либо новых важных поведенческих реакций, но обеспечивает возможность бесперебойного функционирования организма в необычных условиях, которые, с одной стороны, сигнализируют о реальной опасности, вызывают боль,

страх, другие отрицательные эмоции, а с другой исключают всякую возможность быстрого избегания или избавления. В оптимальном варианте эта адаптация дает возможность поддерживать жизнь, здоровье, какую-то биологическую или социальную активность в экстремальных условиях и, таким образом, сохраняет организм, а тем самым и популяцию, для будущего, когда станет возможным устранение этих условий.

Адаптация к стрессорным, казалось бы безвыходным, ситуациям тысячелетиями используется в практике спортивного и военного воспитания. Однако изучение механизма адаптации к стрессорным ситуациям на строгом физиологическом и биохимическом уровнях, а также оценка возможностей использования такой адаптации для повышения резистентности организма к повреждающим факторам имеют весьма короткую историю.

Рассмотрению этого по существу нового предмета — анализа адаптации к стрессорным ситуациям — посвящены 3-я и 4-я главы книги, где обосновано представление о модуляторных стресс-лимитирующих системах организма и показано, что активация таких систем сопряжена со стресс-реакцией, своевременно ограничивает интенсивность и длительность этой реакции и таким образом предупреждает стрессорные повреждения. Стресс-реакция, как известно, возникает в начальной стадии адаптации к любому новому фактору окружающей среды. Соответственно, в книге представлены данные о том, что активация и увеличение эффективности стресс-лимитирующих систем также реализуется при адаптации к самым различным факторам среды, например, при адаптации к высотной гипоксии и физическим нагрузкам, и составляет такое же неспецифическое и необходимое звено адаптации и повышения резистентности организма как сама стресс-реакция. На основе этих представлений во 2-й и 5-й главах книги рассмотрены возможности использования предварительной адаптации к физическим нагрузкам, стрессорным ситуациям и другим факторам для профилактики и терапии стрессорных и ишемических повреждений организма и прежде всего — нарушений электрической стабильности и фибрилляции сердца. Во многих случаях такого рода профилактика оказалась весьма эффективной. Поэтому в дальнейшем на основе принципа «подражания организму» метаболиты стресс-лимитирующих систем или их синтетические аналогии были успешно использованы для предупреждения или устранения сердечных аритмий. Рассмотрению результатов этих исследований посвящена 6-я глава книги.

Наметившиеся в настоящее время представления о физиологическом и биологическом значении стресс-лимитирующих систем резюмированы в заключении книги.

ГЛАВА 1. МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

Проблема адаптации к физическим нагрузкам, или «тренированности», с давних пор привлекала внимание исследователей и в настоящее время остается одной из актуальных проблем биологии и медицины. Существо ее заключается в раскрытии механизмов, за счет которых нетренированный организм становится тренированным, т. е. механизмов, лежащих в основе формирования положительных сторон адаптации, обеспечивающих тренированному организму преимущества перед нетренированным, и отрицательных сторон, которые составляют так называемую цену адаптации. Преимущества тренированного организма достаточно хорошо изучены и характеризуются тремя основными чертами: 1) тренированный организм может выполнять мышечную работу такой продолжительности или интенсивности, которая не под силу нетренированному; 2) тренированный организм отличается более экономным функционированием физиологических систем в покое и при умеренных, непредельных физических нагрузках и способностью достигать при максимальных нагрузках такого высокого уровня функционирования этих систем, который недостижим для нетренированного организма; 3) у тренированного организма повышается резистентность к повреждающим воздействиям и неблагоприятным факторам.

Если первые две черты отражают особенности выполнения тренированным организмом мышечной работы и представляют преимущественный интерес для физиологии труда и спорта, то третья черта, являющаяся выражением положительных перекрестных эффектов адаптации, имеет непосредственное значение для здоровья человека и составляет основу использования адаптации к физическим нагрузкам в медицине как средства профилактики заболеваний здоровых людей и как средства лечения и реабилитации больных.

«Цена» адаптации отражает общебиологическую закономерность, которая состоит в том, что все приспособительные реакции организма обладают лишь относительной целесообразностью. «Цена» адаптации к физическим нагрузкам может проявляться как в прямом «изнашивании» функциональной системы, на которую при адаптации падает главная нагрузка, так и в виде отрицательных перекрестных эффектов, т. е. в нарушении функционирования органов и систем, не связанных непосредственно с выполнением мышечной работы.

Очевидно, что понимание механизма формирования тренированности составляет необходимую предпосылку активного управления этим процессом, которое может обеспечить наиболее рациональное достижение преимуществ адаптации и снижение ее «цены».

Существенно, что в процессе развития адаптации к любому фактору среды определяются два основных этапа: начальный этап — «срочная», но несовершенная адаптация и последующий этап — «долговременная», устойчивая адаптация. Во всех случаях «срочная» адаптация реализуется мгновенно, но реакция организма протекает «на пределе», с утратой резервов, с низким, кратковременным результатом, и сопровождается выраженной стресс-реакцией. «Долговременная», устойчивая адаптация характеризуется более совершенной экономной реакцией организма на данный фактор среды, отсутствием выраженной стресс-реакции и возможностью нормальной жизнедеятельности в условиях действия этого фактора. В основе перехода «срочной» адаптации в «долговременную», устойчивую лежит обеспечиваемое активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков формирование разветвленного структурного «следа» (структурного базиса адаптации) в функциональной системе, ответственной за адаптацию к данному фактору среды.

При адаптации к физическим нагрузкам ответственная за нее функциональная система формируется при первоначальном действии любого сигнала, вызывающего интенсивную и длительную двигательную реакцию. При этом в ответ на действие сигнала на рецепторы возникает возбуждение соответствующих афферентных, моторных и вегетативных центров, активация функции эндокринных желез, что приводит к мобилизации скелетной мускулатуры, непосредственно осуществляющей данную двигательную реакцию, а также органов дыхания и кровообращения, обеспечивающих энергетический метаболизм работающих мышц. Таким образом, функциональная система, ответственная за адаптацию к физическим нагрузкам, включает в себя афферентное звено — рецепторы, центральное регуляторное звено — центры нейрогуморальной регуляции на разных уровнях ЦНС, и эффекторное звено — скелетные мышцы, органы дыхания, кровообращения. Переход от «срочного» этапа адаптации к устойчивой, «долговременной» основан на формировании структурных изменений, — «следа», — во всех этих звеньях.

Формирование структурного «следа» обеспечивается активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков, закономерно возникающей в ответ на действие физической нагрузки в клетках органов и тканей, составляющих функциональную систему. Эти структурные изменения «расширяют» в процессе развития адаптации звенья, лимитирующие на этапе срочной адаптации интенсивность и длительность мышечной работы, и в результате — организм приобретает указанные выше преимущества.

В соответствии с изложенным в данной главе мы кратко¹ ознакомим читателей с основными стадиями процесса формирования адаптации к физическим нагрузкам и охарактеризуем особен-

¹Пшенникова М. Г. Адаптация к физическим нагрузкам. — В кн.: Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии. М.; Наука. 1986, с. 124—221.

ности структурного «следа» адаптации, которые играют решающую роль как в приспособлении организма к выполнению мышечной работы, так и в повышении его резистентности к повреждающим воздействиям. На этой основе во 2-й главе будут подробно проанализированы возможности и пути использования адаптации к физическим нагрузкам как средства профилактики, лечения и реабилитации при различных заболеваниях.

Основные стадии адаптации к физическим нагрузкам. Структурный «след» адаптации

Приспособление организма к факторам, вызывающим интенсивную мышечную работу, представляет собой реакцию целого организма, направленную на решение двух задач — обеспечение мышечной деятельности и поддержание или восстановление постоянства внутренней среды организма, его гомеостаза. Эти задачи решаются путем мобилизации специфической функциональной системы, ответственной за выполнение мышечной работы, а также реализации неспецифической стресс-реакции организма. Эти процессы «запускаются» и регулируются центральным управляющим механизмом, имеющим два звена — нейрогенное и гормональное. В ответ на сигнал о необходимости совершения мышечной работы (сигнал о физической нагрузке) нейрогенное звено управления «включает» двигательную реакцию и вызывает мобилизацию кровообращения, дыхания и других компонентов функциональной системы организма, обеспечивающей выполнение такой работы. Одновременно происходит активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и симпатико-адреналовой системы, т. е. гормонального звена управления адаптационным процессом. Это звено, которое можно определить как «стресс-реализующие» системы, обуславливает возникновение стресс-реакции организма и потенцирует мобилизацию и работу органов и тканей функциональной системы на клеточном и молекулярном уровнях.

Указанная совокупность процессов закономерно возникает в ответ на нагрузку в любом организме, однако их течение в нетренированном организме, т. е. на этапе «срочной» адаптации к нагрузке, будет отличаться от такового в организме, тренированном, т. е. при сформировавшейся долговременной адаптации.

«Срочная» адаптация, т.е. начальная «аварийная» стадия процесса приспособления к физической нагрузке характеризуется мобилизацией функциональной системы, ответственной за адаптацию, до предельно достижимого уровня, выраженной стресс-реакцией, сопровождающейся повреждениями, и вместе с тем — определенным «несовершенством» самой двигательной реакции. В зависимости от вида требуемой мышечной работы двигательный ответ нетренированного организма может быть либо недостаточно мощным по силе, либо менее продолжительным по времени, чем требуется, либо не совсем точным по координации движений и ритму исполнения и т. д. Не-

достаточно эффективной и рациональной на этом этапе обычно бывает реакция системы кровообращения, дыхания и др. Наиболее важная причина «несовершенства» реакции состоит в том, что «несовершенной» является в нетренированном организме центральная, «управляющая» система, т. е. аппарат нейрогормональной регуляции.

На этой стадии адаптации в ответ на нагрузку происходит интенсивное, избыточное по своему пространственному распространению (иррадирующее) возбуждение корковых, подкорковых в нижележащих двигательных центров, которому соответствует генерализованная, с мобилизацией «излишних» мышц, но недостаточно координированная двигательная реакция. Этот процесс характеризует собой начальный этап, первую стадию формирования новых, условнорефлекторных по своей природе, динамических стереотипов, двигательных навыков [Зимкин Н. В., 1969; 1984; Виноградов М. И., 1983; Косилов С. А., 1983]. При этом нейрогенно детерминированная активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и адренергической систем, т. е. стресс-реализующих систем, носит интенсивный, нередко избыточный характер и сопровождается ярко выраженной стресс-реакцией.

Это проявляется значительным по величине и длительности высвобождением соответствующих гормонов и медиаторов, и в том числе — кортиколиберина, АКТГ, соматолиберина, соматотропина и других тройных гормонов [Виру А. А., Кырге П. К., 1983; Shephard R., Sidney K., 1975], катехоламинов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов [Кассиль Г. Н. и др., 1978; Виру А. А., 1981; Galbo H. et al., 1975]. Высвобождение тройных гормонов, катехоламинов и кортикостероидов приводит к стимуляции или угнетению секреции гормонов следующей линии регуляции. Стимулируется секреция глюкагона [Galbo H. et al., 1975; 1976 b; Winder W. et al., 1982], тиреоидных гормонов [Виру А. А., Кырге П. К., 1983; Galbo H. et al., 1977], альдостерона, вазопрессина, ренина [Geysant A. et al., 1981], тирокальцитонина [Држевецкая И. И., Лиманский Н. Н., 1978] и угнетается секреция инсулина [Galbo H. et al., 1976a; James D. et al., 1983].

Главными результатами стресс-реакции являются: 1) мобилизация энергетических ресурсов организма и их перераспределение с избирательным направлением в органы и ткани функциональной системы адаптации; 2) потенциация работы самой этой системы; 3) формирование структурной основы долговременной адаптации. Ведущая роль в этих процессах принадлежит катехоламинам и кортикостероидам.

Катехоламины через α -адренорецепторы и β -рецептор-аденилатциклазный комплекс стимулируют ключевые ферменты гликолиза, гликогенолиза, липолиза и приводят к мобилизации углеводных и жировых депо [Виру А. А., Кырге П. К., 1983; Clark M. et al., 1983; Carlson K. et al., 1985]. Кроме того через те же механизмы катехоламины стимулируют сократительную функцию сердца [Пшенникова М. Г., 1979], облегчают нервно-мышечную передачу и увеличивают силу сокращения в скелетных мышцах [Добромыслова О. П. и др., 1980; Bowman W., Nott M., 1969].

Мощный липотропный эффект катехоламинов, связанный с их действием на ферменты липолиза и фосфолиполиза и активацией

перекисного окисления липидов, вызывает изменение липидного окружения мембраносвязанных ферментов ионных каналов и рецепторов, что при нечрезмерной интенсивности этого процесса активирует данные компоненты в клетках органов функциональной системы и способствует мобилизации функции этих органов на «срочном» этапе адаптации (подробно данный эффект катехоламинов рассмотрен в 3-й главе). Важная роль в мобилизации белкового обмена, создании фонда свободных аминокислот, их трансаминировании в нужных направлениях и в индукции синтеза ферментов, и в том числе транспортных АТФаз, принадлежит глюкокортикоидам [Виру А. А., Кырге П. К., 1983; Виру А. А. и др., 1984]. Это, в частности, играет важную роль в мобилизации и поддержании функции сердца и мышц [Кырге П. К., 1976]. Большое значение в формировании структурной основы будущей устойчивой адаптации имеет активация секреции соматотропина, тиреоидных гормонов, андрогенов, являющихся индукторами синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Отмечая положительную роль стресс-реакции в реализации «срочного» этапа адаптации к физическим нагрузкам, следует подчеркнуть, что при продолжительных и интенсивных нагрузках, действующих на нетренированный организм, чрезмерная активация стресс-реализующих систем и главным образом адренергической системы нередко приводит к проявлению отрицательного, повреждающего эффекта стресс-реакции.

Этот эффект обусловлен вызванной под влиянием катехоламинов чрезмерной активацией перекисного окисления липидов в мембранах клеток скелетных мышц, миокарда и других тканей [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Береснева З. В. и др., 1983; Dillard C. et al., 1978; Quantanilha A., 1983; Jenkins R. et al., 1984]. В комплексе с другими причинами активации свободнорадикального окисления при интенсивных нагрузках — гипоксемией, тканевой гипоксией, ацидозом — это действие катехоламинов приводит к повреждению клеточных мембран, сопровождающемуся ферментемией [Меерсон Ф. З., Красиков С. И. и др., 1982; Dunn R., Critz J., 1971; Quantanilha A., 1984], язвенными поражениями слизистой оболочки желудка [Nelson R., 1979] и другими повреждениями. В результате положительные эффекты катехоламинов, выражающиеся мобилизацией энергообеспечения и работоспособности системы, ответственной за адаптацию, переходят в повреждающие, отрицательные.

С определенной долей вероятности можно полагать, что одновременно с активацией стресс-реализующих систем происходит активация сопряженных с ними модуляторных регуляторных систем, которые можно назвать стресс-лимитирующими. Эти системы, к которым относятся ГАМК-ергическая, серотонинергическая системы, система опиоидных и других регуляторных пептидов, играют важную роль в приспособлении организма к меняющимся условиям среды и в том числе — в модулировании и ограничении активации стресс-реализующих систем.

В настоящее время применительно к действию физической нагрузки доказана активация системы опиоидных пептидов [Haier R. et al., 1981; Howlett T. et al., 1984], обладающих способностью

ограничивать активность адренергической системы. Однако на этой стадии адаптации мощность данных систем, по-видимому, оказывается недостаточной для предупреждения выраженной стресс-реакции и ее отрицательных последствий при интенсивных нагрузках.

Таким образом, на этапе «срочной» адаптации активация нейрогуморального звена функциональной системы, ответственной за адаптацию, и возникающая стресс-реакция обеспечивают мобилизацию этой системы на данном этапе приспособления организма к мышечной нагрузке и играют важную роль в формировании следующего этапа процесса — устойчивой адаптации. Вместе с тем чрезмерно интенсивная стресс-реакция является причиной возникновения повреждений и тем самым в значительной степени определяет несовершенство приспособления организма на стадии «срочной» адаптации.

На уровне двигательного аппарата «срочная» адаптация характеризуется рекрутированием лишь части моторных единиц, т. е. моторных нейронов и связанных с ними мышечных волокон (примерно 30—50% имеющихся единиц, в то время как в состоянии тренированности число вовлеченных в сокращение моторных единиц достигает 80—90% и более), а также генерализованным включением «лишних» мышц [Зимкин Н. В., 1969, 1984]. В результате сила и скорость сокращений мобилизованных мышц оказываются ограниченными, хотя и максимально достижимыми для данной стадии адаптации, а координация движений — недостаточно совершенной. Интенсивность и длительность мышечной работы лимитированы на данном, «срочном», этапе адаптации также возможностями локализованной в мышечной клетке системы преобразования энергии, главным образом системы митохондрий, а также системы метаболизма аммиака.

Мышечная деятельность быстро приводит к снижению содержания в мобилизованных скелетных мышцах креатинфосфата, гликогена и в меньшей мере АТФ, росту концентрации аммиака и лактата [Яковлев Н. Н. и др., 1978а, 1978б; Mutch V., Banister V., 1983; Tesch P., Karlsson J., 1984; Vollestad N., Blom P., 1985], что сопровождается быстрым развитием утомления. Лимитирующим мышечную работу фактором на данной стадии является также АТФазная активность миозина в работающих мышцах [Яковлев Н. Н. и др., 1978а; Holloszy J. et al., 1977].

Наряду с ростом концентрации лактата в крови наблюдается ферментемия, связанная, с повреждениями мембран мышечных клеток, обусловленными главным образом активацией перекисного окисления липидов. Эта стадия адаптации характеризуется также значительным распадом сократительных белков скелетных мышц, что проявляется ростом экскреции специфического метаболита этих белков 3-метилгистидина и в значительной мере обусловлено катаболическим эффектом избытка глюкокортикоидов [Виру А. А. и др., 1984; Варрик Э. В., Виру А. А., 1985]. Это явление наряду с увеличением распада белков в других органах приводит к развитию отрицательного азотистого баланса организма.

На уровне системы дыхания «срочный» этап адаптации характеризуется максимальной мобилизацией [внешнего дыхания, проявляющейся неэкономным ростом легочной вентиляции вследствие увеличения частоты, но не глубины дыхания, дискоординацией между регионарным кровотоком в легких и вентиляцией соответствующих участков легочной ткани, а также дискоординацией между дыханием и движениями [Маршак М. Е., 1973; Бреслав И. С., Глебовский В. Д., 1981]. В итоге — увеличение легочной вентиляции на этой стадии адаптации не избавляет от более или менее выраженной гипоксемии и гиперкапнии. Лимитирующими факторами являются анатомо-функциональные возможности аппарата внешнего дыхания (емкость легких, выносливость дыхательных мышц и др.), а также функциональные возможности центрального аппарата регуляции дыхания [Шик Л. Л., 1962; Гудзь П. З., 1975; Бреслав И. С., Глебовский В. Д., 1981], способность дыхательного центра поддерживать возбуждение.

На уровне системы кровообращения на этой стадии происходит значительное, но недостаточное для длительного поддержания высокого уровня работы увеличение минутного объема сердца, которое вследствие недостаточно полной диастолы и недостаточно увеличенной интенсивности сокращений сердечной мышцы достигается неэкономным, расточительным путем — за счет роста частоты сокращений сердца при ограниченном увеличении ударного объема. При этом увеличение частоты сокращений также ограничено недостаточно быстрым восстановлением энергетического резерва сердечной мышцы во время диастолы и скоростью реализации самой диастолы. Совершенство функционирования сердца на этой стадии адаптации лимитировано интенсивностью основных процессов, определяющих сократительные возможности сердечной мышцы, а именно — процессов возбуждения, сопряжения возбуждения с сокращением и расслаблением, сокращения и расслабления, энергообеспечения кардиомиоцита, а также мощностью структур, обеспечивающих эти процессы.

Одновременно на этой стадии происходит перераспределение кровотока в сторону преимущественного кровоснабжения работающей мускулатуры, сердца, мозга за счет внутренних органов и кожи. Вследствие ограниченного минутного объема это может приводить к повреждающей анемизации внутренних органов. Несмотря на указанное перераспределение кровотока, ограниченные возможности васкуляризации сердца и скелетных мышц в нетренированном организме могут быть одним из факторов, лимитирующих мышечную работу при нагрузке.

В целом эта «аварийная» стадия характеризуется максимальной по уровню и неэкономной гиперфункцией системы, ответственной за адаптацию, утратой функционального резерва данной системы, явлениями чрезмерной стресс-реакции и повреждения. В результате двигательные, т. е. по существу поведенческие реакции организма оказываются неадекватными по интенсивности, длительности и точности.

Вторая, переходная, стадия долговременной адаптации к физическим нагрузкам определяется тем, что возникающая в процессе тренировки активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, вызванная гормональными и другими факторами, приводит к избирательному росту определенных структур в клетках органов функциональной системы и таким образом «расширяет» звенья, лимитирующие интенсивность и длительность двигательной реакции на этапе «срочной» адаптации.

При этом на уровне нейрогормонального звена функциональной системы в результате активации синтеза белков [Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И., 1986] развивается консолидация временных связей и целых условнорефлекторных стереотипов, обеспечивающих формирование новых двигательных навыков. В соответствии с этим совершенствуется координация движений, участие «лишних» мышц исчезает, двигательная реакция становится в целом более точной и экономной. Наряду с формированием двигательных навыков образуются условнорефлекторные «навыки» дыхательной системы, системы кровообращения и т. д., обеспечивающие развитие координации между аппаратом движения и этими системами [Маршак М. Е., 1973; Виноградов М. И., 1983]. В результате управление деятельностью всей функциональной системы, ответственной за адаптацию, начинает экономизироваться, несмотря на более интенсивную двигательную реакцию. Одновременно активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в скелетных мышцах, сердце, дыхательных мышцах и других органах, составляющих функциональную систему, приводит к увеличению массы и функциональных возможностей клеточных структур, лимитирующих интенсивность работы этих органов и уровень двигательной реакции в целом. Таким образом происходит формирование разветвленного структурного «следа», приводящего к повышению мощности специфической системы, ответственной за адаптацию организма к физической нагрузке.

В результате повышения мощности системы митохондрий, аппарата гликолиза и синтеза гликогена, механизмов метаболизма аммиака в скелетных мышцах, сердечной мышце и печени лакцидемия, дефицит гликогена, креатинфосфата и другие изменения, приводящие к утомлению и нарушению гомеостаза, уменьшаются.

Вследствие этих изменений, а также в связи с вероятным повышением активности стресс-лимитирующих систем по всем показателям уменьшается стресс-реакция, т. е. высвобождение и повышение уровня в крови катехоламинов, кортикостероидов и других гормонов. В итоге рассмотренных сдвигов постепенно уменьшаются ферментемия, распад белков, нарушение азотистого баланса и другие явления повреждения, характерные для «срочного» этапа адаптации. Звенья, лимитирующие двигательную реакцию, постепенно начинают «расширяться», а ее интенсивность и длительность возрастать.

Третья стадия процесса — стадия «устойчивой» адаптации характеризуется завершением формирования

системного структурного «следа». Особенности этого структурного базиса адаптации—черты структурного «следа», играют решающую роль не только в приспособлении организма к физическим нагрузкам, но и в повышении его резистентности к повреждающим воздействиям, т. е. являются основой для использования тренированности как средства профилактики, лечения и реабилитации.

Первая черта структурного «следа» характеризуется изменением аппарата нейрогормональной регуляции на всех его уровнях, которое выражается прежде всего в формировании устойчивого условнорефлекторного динамического стереотипа и увеличении фонда двигательных навыков. За счет так называемой экстраполяции эти изменения повышают возможность быстрой перестройки двигательной реакции в ответ на изменения требований среды [Зимкин Н. В., 1982]. На основе условнорефлекторных связей устанавливается устойчивая координация между циклами двигательной реакции и дыханием; за счет требующего изучения механизма такая же координация устанавливается между легочным кровотоком и вентиляцией различных отделов легких. В итоге образуется уравновешенная система целостного центрального регулирования, характеризующаяся экономизацией, облегчением процесса управления адаптационными реакциями и обеспечивающая адекватное выполнение мышечной работы [Виноградов М. И., 1983; Косилов С. А., 1983].

Существенные изменения формируются в гормональных звеньях регуляции, в стресс-реализующих системах. Они характеризуются двумя особенностями — повышением функциональной мощности структур, образующих эти системы, и экономностью их функционирования. Важным изменением такого рода является увеличение мощности основной стресс-реализующей системы — симпатико-адреналовой.

На уровне адренергического звена данной системы это выражается в развитии гипертрофии мозгового слоя надпочечников, повышении мощности аппарата синтеза катехоламинов и увеличение их запаса в этих железах [Горохов А. Л., 1969; Кассиль Г. Н. и др., 1978; Виру А. А., Кырге П. К., 1983], росте числа адренергических нервных волокон и плотности их терминалей в сердце [Unge G. et al., 1973] и вероятно других органах, а также повышении, по данным ряда авторов, числа β -адренорецепторов (или степени их мобилизуемости) и активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы в тканях [Яковлев Н. Н. и др., 1974; Wyatt H. et al., 1978; Palmer W., Doukas S., 1983; Bunnan K. et al., 1985].

Эти изменения сопровождаются повышением адренореактивности тканей, что обуславливает уменьшение необходимых «расходов» катехоламинов при обеспечении мышечной работы и предполагает меньшую активацию адренергической системы в тренированном организме [Яковлев Н. Н. и др., 1974; Сауля А. И., 1985; Askew E. et al., 1975; Cox R. et al., 1976].

Указанные изменения, свидетельствующие о повышении мощности и эффективности функционирования адренергического звена, в значительной степени определяют другое важное проявление перестройки симпатико-адреналовой системы — уменьшение ее мобилизации при нагрузках и других ситуациях, приводящих к ее

Таблица 1. Содержание опиоидных пептидов в головном

Объект исследования	Лей-энкефалин, пмоль/мг	
	контроль	адаптация
Кора	9,11± 1,02 (7)	16,59±2,57* (10)
Мозжечок	9,57±1,75 (6)	15,88±1,70* (10)
Стриатум	79,73±16,81 (7)	138,60±20,62* (9)
Гипофиз	—	—
Надпочечники	6,34±0,56 (5)	29,40±6,49** (7)

Примечание. Цифры в скобках — число крыс; содержание β-эндорфина

* p<0,05. ** p<0,01. *** p<0,001.

активации, т. е. экономность функционирования. Эта экономность проявляется в том, что у тренированных людей и животных в ответ на одну и ту же стандартную нагрузку происходит значительно меньшее высвобождение катехоламинов и увеличение их содержания в крови и моче, чем у нетренированных [Горохов А. Л., 1970; Кассиль Г. Н. и др., 1978; Winder et al., 1979, и др.]. На уровне гипофизарно-адренкортикального звена адаптационная перестройка приводит также к повышению функциональных резервов и экономности функционирования. Это выражается в развитии гипертрофии коры надпочечников и в том числе — ее пучковой зоны, секретирующей глюкокортикоиды, что сопровождается изменениями ультраструктуры кортикоцитов, приводящими к повышению способности синтезировать кортикостероиды. Данные изменения обеспечивают возможность длительного поддержания в тренированном организме адекватного уровня гормонов при длительной интенсивной мышечной работе. Результаты перестройки заключаются в том, что при непредельных нагрузках степень активации этого звена и соответственно «выброс» кортикостероидов и повышение их содержания в крови в тренированном организме значительно меньше, «экономнее» [Кассиль Г. Н. и др., 1978; Виру А. А., 1981].

Важным следствием рассмотренных изменений, составляющих один из компонентов структурного «следа» адаптации и приводящих к уменьшению степени активации симпатико-адреналовой системы при нагрузках и других стрессорных ситуациях, является уменьшение выраженности стресс-реакции и исчезновение повреждающего компонента этой реакции, связанного с избыточным «выбросом» гормонов. Исследования последних лет позволяют полагать, что ограничение стресс-реакции в тренированном организме, играющее решающую роль в повышении его резистентности к по-

мозге и надпочечниках крыс (M±m) при адаптации (продолжение разворота Табл.1)

Мет-энкефалин, пмоль/мг		В-эндорфин, фмоль/мг	
контроль	адаптация	контроль	адаптация
0,07±0,01 (8)	0,22±0,03*** (10)	0,53±0,09 (7)	1,02±0,14** (9)
0,13±0,02 (8)	0,23±0,03** (10)	0,80±0,13 (7)	1,14±0,25 (9)
2,28±0,50 (8)	2,05±0,23 (10)	1,47±0,30 (4)	3,42±0,94 (8)
—	—	608,12±82,54 (8)	968,86± 133,90* (10)
0,16±0,04 (7)	0,21±0,01 (10)	—	—

в гипофизе дано в пмоль на всю ткань.

вреждающим факторам, обусловлено двумя основными обстоятельствами. Первое из них состоит в том, что активация стресс-реализующих систем в таком организме может быть ограничена за счет уменьшения «потребности» функциональной системы, ответственной за адаптацию, в интенсивных регулирующих стимулах и в том числе — гормональных. Это связано с повышением в адаптированном организме мощности механизмов саморегуляции органов и их чувствительности к гормонам и медиаторам [Меерсон Ф. З., Гибер Л. М., Капелько В. И., 1977; Пшенникова М. Г. и др., 1979]. Второе обстоятельство состоит в том, что ограничение активации стресс-реализующих систем в тренированном организме может быть связано с повышением функциональной мощности указанных выше модуляторных стресс-лимитирующих систем. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие об увеличении у тренированных людей и животных содержания опиоидных пептидов в крови [Fraioli F. et al., 1980; Colt E. et al., 1981]. В исследованиях, проведенных А. Д. Дмитриевым и Э. Х. Орловой совместно с нами (1987), было также установлено, что тренировка крыс плаванием приводит к существенному повышению содержания опиоидных пептидов в головном мозге и надпочечниках. Результаты этих исследований представлены в табл. 1. Дальнейшие исследования позволят судить о состоянии других стресс-лимитирующих систем в тренированном организме. Однако уже теперь на основании значительного сходства компонентов структурного «следа» адаптации к физическим нагрузкам и к высотной гипоксии можно с большой долей вероятности предполагать, что при тренированности развивается увеличение функциональной мощности ГАМК-ергической системы, доказанное для адаптации к высотной гипоксии.

Перестройка гормонального звена регуляции при тренированности приводит также к повышению резервной мощности эндо-

кринной функции поджелудочной железы и ее экономизации. В отношении секреции глюкагона это проявляется увеличением в тренированном организме числа и размеров α -клеток железы, секретирующих гормон [Гудзь П. З. и др., 1969], что сопровождается повышением способности поддержания адекватного содержания гормона в крови при длительной мышечной работе. В ответ на стандартную нагрузку в тренированном организме происходит меньший рост секреции глюкагона, чем в нетренированном, что может быть обусловлено ограничением активации адренергической системы и соответственно меньшим стимуляторным действием катехоламинов [Winder W. et al., 1979, 1982].

Важным проявлением адаптационной перестройки эндокринной функции поджелудочной железы является также снижение секреции инсулина и его концентрации в крови в покое, а также уменьшение инсулиновой реакции на введение глюкозы, углеводную пищу и нагрузку у тренированных людей и животных [Lohmann D. et al., 1978; Winder W. et al., 1982; Le Blanc J. et al., 1983].

Данные изменения инсулинового обмена связаны с повышением чувствительности к гормону скелетных мышц и других тканей в тренированном организме, что обусловлено как ростом чувствительности инсулиновых рецепторов, так и увеличением эффективности пострецепторных внутриклеточных процессов, «запускаемых» инсулином, в том числе повышением активности инсулинзависимых ферментов [Mondon, C. et al., 1980; Soman V. et al., 1980; Koivisto V., Groop L., 1982; James D. et al., 1984]. Эти изменения играют важную роль в благоприятном действии тренированности на жировой обмен, а также в предупреждении ожирения и развития атеросклероза, так как уменьшение секреции инсулина в ответ на углеводную пищу уменьшает стимуляцию в печени синтеза триглицеридов, особенно липопротеинов низкой плотности [Zavarony I. et al., 1981]. Кроме того, эти изменения являются основой использования тренированности как средства предупреждения и лечения гиперинсулинемии ожирения и диабета.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что в процессе формирования устойчивой долговременной адаптации организма к физическим нагрузкам в различных звеньях аппарата нейрогормональной регуляции функциональной системы, ответственной за адаптацию, развиваются определенные структурные изменения, повышающие функциональную мощность этого аппарата и обеспечивающие его устойчивое экономное функционирование при мышечной работе.

Вторая черта системного структурного «следа» адаптации состоит в увеличении мощности и одновременно экономности функционирования двигательного аппарата. Структурные изменения в аппарате управления мышечной работой на уровне ЦНС создают возможности мобилизовать большее число моторных единиц при нагрузке и приводят к совершенствованию межмышечной координации.

На уровне скелетных мышц на основе активации синтеза нуклеиновых кислот и белков развивается выраженная рабочая гипертрофия, реализующаяся за счет увеличения массы имеющихся мышечных волокон «быстрого» или «медленного» типа в зависимости от вида нагрузки [McDonagh M.,

Davies G., 1984]. Увеличивается энергообеспечение мышц. Это происходит вследствие роста мощности системы преобразования энергии, что выражается в увеличении числа и массы митохондрий [Яковлев Н. Н., 1981; Saltin B. et al, 1977; Davies K. J. A. et al., 1981], росте популяции ферментов гликолиза и гликогенолиза [Яковлев Н. Н., 1981; Baldwin K. et al., 1975; Wenger H. et al., 1981] и увеличении содержания в мышцах гликогена и активности фермента ресинтеза гликогена гликогенсинтетазы [Яковлев Н. Н. и др., 1978 а, 1978 б; Яковлев Н. Н., 1981, и др.], а также за счет усиления АТФазной активности миофибрилл, связанного, по-видимому, с изменением субъединичного состава миозина [Яковлев Н. Н., 1981, Baldwin K. et al., 1975]. Следует отметить, что при тренированности наряду с увеличением мощности системы окислительного ресинтеза АТФ в мышцах за счет роста числа митохондрий повышается эффективность еще одного пути образования АТФ, реализующегося при недостатке кислорода, показателем интенсивности которого является содержание сукцината в крови [Hochachka P., Dressendorfer R., 1976; Pisarenko O. et al., 1985]. Рост активности липопротеинлипаз в мышцах повышает доступность триглицеридов [Spriet L. et al., 1985] и наряду с усилением мощности системы митохондрий способствует утилизации жирных кислот в мышцах [Riedy M. et al., 1983].

Увеличение плотности капилляров и концентрации миоглобина обеспечивает эффективность системы транспорта кислорода [Andersen P., 1975; Tesch P. et al., 1984], что вместе с ростом числа митохондрий приводит к повышению способности мышечной ткани утилизировать кислород из притекающей крови.

За счет увеличения мощности системы энергообеспечения скелетных мышц в тренированном организме в ответ на высокие, но привычные нагрузки не происходит значительного снижения концентрации гликогена, креатинфосфата и подъема концентрации аммиака и лактата в мышечной ткани, играющих важную роль в генезе утомления и уменьшения работоспособности [Karlsson J., Saltin B., 1970; Holloszy J. et al., 1977; Mutch B., Vanister E., 1983]. Это положение подтверждает работа В. Hurley и соавт. (1984), которые показали, что у спортсменов-бегунов при максимальной нагрузке концентрация лактата в крови более чем в 2 раза ниже, чем у нетренированных людей (рис. 1). Уменьшение накопления аммиака в крови при максимальной нагрузке в тренированном организме связано с повышением интенсивности его утилизации в мышцах в орнитиновом цикле [Barnes R. et al., 1964; Mutch B., Vanister E., 1983].

Решающим фактором, определяющим повышение выносливости тренированного организма, фактором, «расширяющим» одно

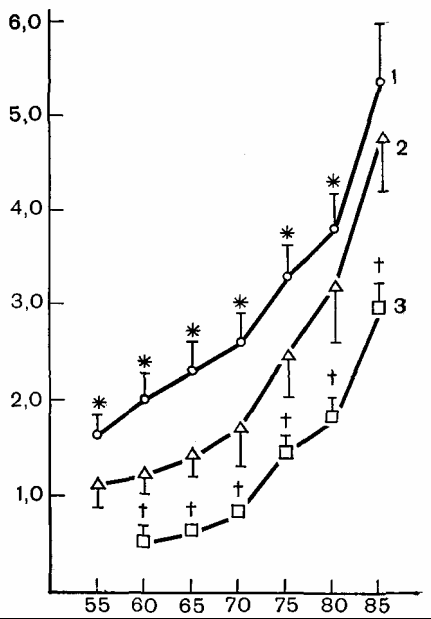


Рис. 1. Концентрация лактата в крови у людей при различной тренированности.

1 — нетренированные люди; 2 — те же люди после 12-недельной тренировки бегом; 3 — спортсмены-бегуны.

Ордината — концентрация лактата, мМ; абсцисса — интенсивность нагрузки, оцениваемая по величине потребления O₂, % от максимального. Звездочками обозначена достоверность различий

из главных звеньев, лимитирующих работоспособность мышц и организма в целом при интенсивных нагрузках, является увеличение мощности системы митохондрий и повышение оксидативной способности. Значение этого фактора определяется: 1) ростом способности синтезировать АТФ; 2) ростом способности утилизировать жирные кислоты и пируват, тем самым уменьшая переход пирувата в лактат и накопление последнего в мышцах. Значение увеличения числа митохондрий в мышцах определяется тем, что оно способствует снижению степени активации свободнорадикального окисления в мышцах при интенсивных нагрузках за счет уменьшения продукции в митохондриях радикальных форм кислорода [Boveris A., Chance B., 1973; Davies K. et al., 1981; Jenkins R. et al., 1983]. Существенным компонентом структурного «следа» адаптации на уровне скелетных мышц является повышение мощности системы антиоксидантных ферментов в миоцитах, что также способствует уменьшению активация перекисного окисления липидов в мышцах при максимальных нагрузках [Higuchi M. et al., 1983; Jenkins R. et al., 1983]. Активация этой, по существу стресс-лимитирующей, системы является важным фактором, ограничивающим или предупреждающим повреждающее действие стресс-реакции на уровне скелетной мускулатуры.

Третья черта системного структурного «следа» адаптации состоит в увеличении мощности и одновременно экономности функционирования аппарата внешнего дыхания и кровообращения.

Благодаря развитию гипертрофии и увеличению скорости и амплитуды сокращения дыхательной мускулатуры [Киеня А. И., Жарков Д. М., Гудзь П. З., 1975; Fanta Ch. et al., 1983] увеличивается жизненная емкость легких и возрастает коэффициент утилизации кислорода. Вместе с увеличением максимальной вентиляции легких при физической работе и ростом массы митохондрий в скелетных мышцах достигается значительное увеличение аэробной мощности организма. Повышение способности дыхательного центра длительно поддерживать возбуждение на предельном уровне обеспечивает в тренированном организме возможность осуществлять в течение продолжительного времени максимальную гипервентиляцию при сверхинтенсивных мышечных нагрузках [Шик Л. Л., 1962; Маршак М. Е., 1973; Бреслав И. С., Глебовский В. Д., 1981].

Данное достижение адаптации сочетается с экономизацией функционирования аппарата внешнего дыхания в покое и при нагрузках. Эта экономность обеспечивается двумя основными особенностями тренированного организма: 1) увеличением объема вдоха и емкости легких, что позволяет поддерживать адекватный (вплоть до максимального минутный объем вентиляции при меньшей частоте дыхания, т. е. при меньшей работе дыхательной мускулатуры и соответственно при меньших энергетических затратах; 2) повышением кислородной емкости крови и способности скелетной мускулатуры и других тканей утилизировать кислород из притекающей крови, что создает условия для уменьшения легочной венти-

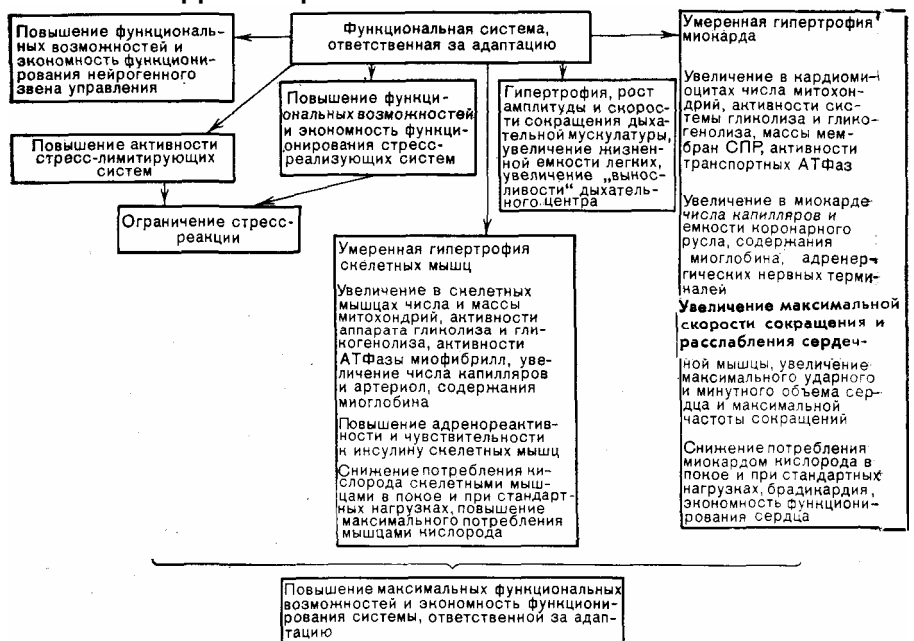
ляции в покое и при стандартных нагрузках. Кроме того, адаптационная перестройка на уровне ЦНС обеспечивает ритмичность дыхания и четкую координацию его с работой двигательного аппарата, что также способствует экономности функционирования аппарата дыхания.

На уровне системы кровообращения структурный «след» адаптации выражается прежде всего в развитии структурных изменений в сердце.

При адаптации на выносливость они представлены умеренной гипертрофией миокарда, увеличением числа коронарных капилляров и их плотности, сопровождающимся ростом просвета крупных коронарных артерий [Bassler T., 1977; Wyatt H., Mitchel J., 1978], увеличением концентрации миоглобина в миокарде [Трошанова Е. С., 1951; McDonald R. et al., 1984]. Это сопровождается повышением мощности системы окислительного ресинтеза АТФ за счет роста числа митохондрий и поверхности митохондриальных мембран на единицу объема миокардиальной ткани [Penpargkul S. et al., 1976; Guski H. et al., 1981], а также повышением мощности системы гликолиза и гликогенолиза за счет увеличения содержания гликогена и активности гликолитических ферментов. Указанные изменения в сочетании с увеличением АТФазной активности сократительных белков, обусловленным изменением их изозимного спектра [Medugorac I. et al., 1975; Resing T. et al., 1981], приводят к значительному усилению мощности системы энергообеспечения сократительной функции сердца. Активация синтеза миокардиальных белков, лежащая в основе перечисленных структурных изменений, приводит также к увеличению в тренированном организме массы мембранных структур саркоплазматического ретикулума (СПР) миокарда, ответственных за транспорт Ca^{2+} в сердечной мышце и реализацию процесса ее расслабления [Penpargkul S. et al., 1977; 1980; Guski H. et al., 1981], к повышению активности транспортных АТФаз сарколеммы кардиомиоцитов желудочков сердца [Кырге П. К., 1976; Murthy K., Saxena I., 1984].

В результате развития этого комплекса изменений адаптация приводит к «расширению» звеньев, лимитирующих адекватное функционирование сердца при нагрузках в нетренированном организме. Благодаря этому комплексу сердце приобретает большую максимальную скорость сокращения и расслабления и в условиях максимальных нагрузок обеспечивает большой конечный диастолический, ударный и, в конечном счете, большой максимальный минутный объем [Меерсон Ф. З., 1975; Капелько В. И., 1978; Сауля А. И., 1985]. Из-за высокого минутного объема и более экономичного функционирования скелетных мышц, которые, как показано выше, способны извлекать кислород из крови более эффективно, перераспределение крови при интенсивных нагрузках не приводит в тренированном организме к резкому уменьшению кровотока во внутренних органах и степень анемизации этих органов снижается. Этому способствуют также адаптационные изменения в системе регионарного кровообращения в органах и тканях. Существенную роль в этом процессе играют регуляторные депрессорные системы организма и, в частности, кининовая система, активация которой в тренированном организме предупреждает снижение кровотока в почках при максимальных нагрузках [Ланцберг Л. А., Некрасова А. А., 1972; Шхвацабая И. К. и др., 1975]. Повышение максимального уровня функционирования сердца сочетается при

АДАПТАЦИЯ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ



тренированности с экономизацией его функции в покое и при непредельных нагрузках, что характеризуется более низкими, чем в нетренированном организме в аналогичных условиях, значениями общей работы сердца, интенсивности функционирования его структур [Меерсон Ф. 3., 1975] и соответственно меньшими энергетическими затратами. Это обусловлено прежде всего брадикардией покоя и меньшим приростом частоты сердцебиений при непредельных нагрузках, что связано с адаптационными изменениями пейсмекера и нейрогуморальной его регуляции [Пшенникова М. Г., 1986]. В сочетании с некоторой гипотонией покоя и меньшим подъемом частоты в ответ на такие нагрузки данное обстоятельство обеспечивает в тренированном организме снижение в покое и меньшее увеличение при непредельной нагрузке «двойного произведения», или индекса напряжения миокарда, который определяет, как известно, уровень потребления миокардом кислорода [Jorgensen Ch. et al, 1977]. Кроме того, экономность работы сердца определяется при тренированности также указанными выше перестройками в органах и тканях функциональной системы, ответственной за адаптацию, которые обеспечивают более эффективную утилизацию кислорода и эффективное его использование и тем самым «снижают свои требования» к системам кровообращения и дыхания.

В целом эти и другие важные структурные изменения, формирующиеся в процессе длительной адаптации к физическим нагруз-

кам в функциональной системе, ответственной за эту адаптацию, образуют структурный «след» достаточно сложной архитектуры, который создает возможность интенсивной и в то же время экономичной мышечной работы, составляет базис устойчивой адаптации организма к мышечной работе. Вместе с тем этот «след» является основой повышения резистентности организма к ряду повреждающих воздействий и использования адаптации как средства профилактики, лечения и реабилитации при различных заболеваниях.

Основные из этих изменений и компонентов структурного «следа» представлены на схеме 1 (с. 34).

Завершая краткое ознакомление с третьей стадией развития процесса адаптации, следует подчеркнуть, что рассмотренные положительные адаптационные изменения, составляющие преимущества тренированного организма, развиваются, как правило, при наиболее естественных динамических («аэробических», по терминологии современных зарубежных авторов) нагрузках, т. е. при тренировках на выносливость.

Однако при некоторых видах физических нагрузок, например при направленной тренировке к силовым нагрузкам, культуризме и т. д., адаптация в большинстве случаев не приводит к повышению резистентности организма к повреждающим воздействиям.

В задачи нашего изложения не входило рассмотрение такой узкоспециализированной тренированности, однако к некоторым примерам мы будем обращаться во 2-й главе при обсуждении «цены» адаптации.

Четвертая стадия процесса — стадия «изнашивания» системы, ответственной за адаптацию, не является обязательной, так как устойчивая адаптация к физической нагрузке может сохраняться в течение многих лет. Вероятность реализации стадии «изнашивания» возрастает при двух обстоятельствах: во-первых, при длительных перерывах в тренировке к физической нагрузке, когда системный структурный «след» и особенно его компоненты в исполнительных органах функциональной системы могут утрачиваться. Восстановление этого «следа» после возобновления интенсивных нагрузок имеет для организма большую структурную «цену», т. е. вновь требует большой активации синтеза нуклеиновых кислот и белков, и может протекать неудовлетворительно, особенно в немолодом возрасте и при наличии болезней. В связи с этим принятый в спорте принцип непрерывности спортивных тренировок является не только основой сохранения спортивной рабочей формы, но также и условием экономии структурных ресурсов организма. Во-вторых, нарушению устойчивой адаптации к физической нагрузке могут способствовать условия, при которых физическая нагрузка сочетается с интенсивными стрессорными, например соревновательными, ситуациями.

ГЛАВА 2. ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ. «ЦЕНА» АДАПТАЦИИ

В предыдущей главе были рассмотрены механизмы развития тренированности, адаптации организма к физическим нагрузкам, и показано, что формирование определенного системного структурного «следа» адаптации является основой повышения работоспособности организма, возможности выполнения определенной мышечной работы большей интенсивности и длительности с высокой степенью точности без утомления. Вместе с тем известно, что адаптация к физическим нагрузкам обладает также положительными и отрицательными перекрестными эффектами. Положительные перекрестные эффекты определяют роль такой адаптации как средства профилактики, реабилитации и лечения при различных заболеваниях.

Этот эффект адаптации в последнее время привлекает все большее внимание исследователей и врачей. Однако для успешного и безопасного использования тренированности с целью профилактики обострений и лечения заболеваний системы кровообращения и др. наряду с представлением о патогенезе данного конкретного заболевания необходимо четкое понимание степени пригодности того или иного вида тренированности для воздействия на данный патогенез. Вместе с тем данное требование зачастую не учитывается в достаточной мере, так как до настоящего времени в литературе по превентивной (медицине не уделяется должного внимания изучению структурного «следа» адаптации, хотя именно характер «следа» и определяет пригодность того или иного вида тренированности для профилактики или реабилитации конкретного заболевания. В связи с этим в своем изложении при рассмотрении различных перекрестных эффектов тренированности мы будем по возможности выявлять связь этих эффектов с особенностями структурного базиса адаптации.

Существо положительных перекрестных эффектов адаптации к физическим нагрузкам состоит в том, что она повышает резистентность организма не только к физическим нагрузкам, но также к действию других факторов окружающей среды и заболеваниям, т. е. является средством профилактики или коррекция повреждений, вызываемых этими факторами. При этом в каждом конкретном случае положительный эффект адаптации обеспечивается определенными компонентами ее структурного «следа».

Профилактический эффект адаптации к физическим нагрузкам весьма широк: от повышения резистентности к боли [Bai-Chung Shyu et al., 1982] и отрицательным эмоциям [Hughes J., 1984] до повышения способности к выработке поведенческих условнорефлекторных связей [Боев В. М., 1985]. Однако в настоящем изложении мы уделим большее внимание рассмотрению наиболее су-

щественного для человека эффекта тренированности, а именно повышения резистентности организма к факторам, вызывающим повреждения сердца и системы кровообращения, среди которых важное место занимают стрессорные ситуации и ишемия.

Предупреждение стрессорных повреждений

Влияние физически активного образа жизни, тренированности к физическим нагрузкам на резистентность организма человека к таким ситуациям было продемонстрировано в исследованиях E. Hull и соавт. (1984).

Авторы оценивали у людей, тренированных и нетренированных, выраженность стресс-реакции в ответ на 4 вида стрессорных воздействий: холодовой стресс-тест (погружение ступней в ледяную воду на 1 мин); физическая нагрузка (бег в третбане), стандартная и до истощения; пассивный психологический стресс (просмотр фильма, вызывающего раздражение, депрессию, злость); активный психологический стресс (решение задачи в конфликтных условиях). Выраженность стресс-реакции оценивали по изменению настроения, частоты сердцебиений, систолического и диастолического АД, содержания катехоламинов в плазме крови. Выяснилось, что у людей, имеющих лучшую физическую подготовку, выраженность стресс-реакции на 3 вида стресса из 4 (реакция на активный психологический стресс-тест не зависела от уровня тренированности) была существенно ниже, чем у нетренированных. Это выразалось в меньшем увеличении частоты сердцебиений и АД, а также меньшем «выбросе» в кровь катехоламинов. Существенно, что у наиболее тренированных людей при действии физической тест-нагрузки сниженная реакция наблюдалась в ответ на нагрузку стандартной интенсивности; при максимальной же нагрузке («до отказа») у них, напротив, наблюдался более мощный «выброс» катехоламинов и больший подъем частоты сердцебиений, чем у нетренированных при нагрузке «до отказа». Это связано с тем, что у тренированных людей величина максимальной физической работы была значительно больше той, которую в состоянии преодолеть нетренированные, и ее выполнение обеспечивалось большей мобилизацией организма.

Таким образом, данные исследования показали, что при действии одних и тех же стрессорных факторов стресс-реакция организма у тренированных к физическим нагрузкам людей менее выражена, чем у малоподвижных, нетренированных людей, и следовательно их устойчивость к стрессорным воздействиям выше.

Профилактический эффект адаптации к физическим нагрузкам продемонстрирован в ряде исследований при изучении нарушений сократительной функции сердца, вызываемых стрессорными воздействиями.

Так в исследованиях, проведенных В. В. Малышевым совместно с вами [Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1985], в экспериментах на крысах было установлено, что предварительная адаптация крыс к умеренной физической нагрузке плаванием в значительной мере предупреждала нарушения сократительной функции сердца, развивающиеся после перенесенного эмоционально-болевого стресса.

Прежде чем анализировать механизмы данного профилактического антистрессорного эффекта адаптации, рассмотрим еще одну

группу исследований, в которой изучался данный эффект на изолированной сердечной мышце, т. е. в условиях, когда на сократительную функцию миокарда не влияет коронарное кровообращение и факторы экстракардиальной регуляции и сократительные возможности миокарда определяются только его собственными свойствами. Также исследования были проведены А. И. Саулей и Ф. З. Меерсоном (1984—1985). В них изучали влияние предварительной адаптации крыс к умеренной физической нагрузке плаванием (в течение 9—11 нед) на постстрессорные нарушения сократительной функции миокарда и его реакции на изменение концентрации Ca^{2+} и антагонистов этого «катиона — ионов Na^+ и H^+ в экспериментах на изолированной папиллярной мышце левого желудочка. В этих исследованиях адаптация не приводила к существенной гипертрофии миокарда и сопровождалась всеми положительными изменениями функции и метаболизма миокарда, характерными для устойчивой тренированности на выносливость.

Эмоционально-болевое стрессорное воздействие осуществляли, как и в предыдущих экспериментах, по методу O. Desiderate и соавт. (1974) в течение 6 ч. Животных брали в эксперимент через 2 ч после завершения стрессорного воздействия. Сократительную функцию изолированной сердечной мышцы изучали в условиях ее электростимуляции и изотонического режима сокращений в оксигенированном (O_2 —95%; CO_2 —5%) растворе Кребса — Хензелейта при $29 \pm 1^\circ\text{C}$ и pH 7,4 и при оптимальной нагрузке, обеспечивающей максимальную физиологическую длину мышцы.

В табл. 2 сопоставлены основные показатели сократительной функции сердечной мышцы адаптированных и контрольных (неадаптированных) животных после перенесенного стресса. Эти данные показывают, что у неадаптированных животных после стресса наблюдается резкое снижение в среднем в 2—3 раза амплитуды и скорости сокращения, а также скорости расслабления миокарда по сравнению с контролем. Адаптация к физической нагрузке существенно не повлияла на показатели функции мышцы в данных

Таблица 2. Основные показатели сократительной функции папиллярной мышцы левого желудочка сердца адаптированных и контрольных крыс после перенесенного стресса

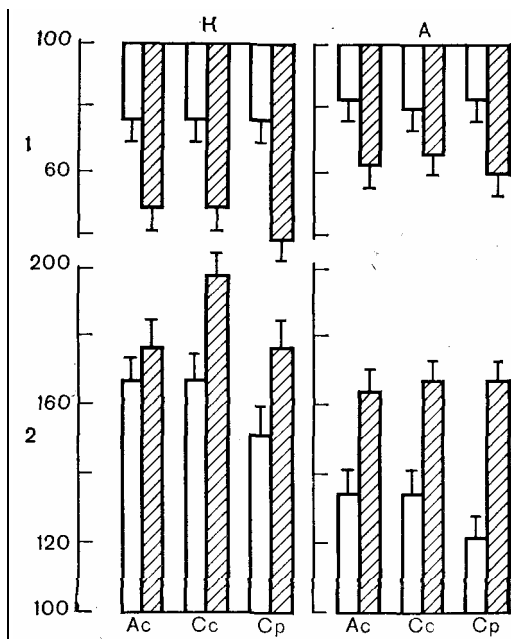
Вариант опытов	Амплитуда сокращения, % исходной длины	Скорость сокращения, м. е./с	Скорость расслабления, м. е./с
Контроль (18)	4,96±0,40	0,64±0,04	0,53±0,04
Стресс (10)	2,14±0,29*	0,24±0,01*	0,18±0,01*
Адаптация (19)	5,35±0,46	0,66±0,05	0,65±0,05
Адаптация ++ стресс (14)	5,54±0,31**	0,70±0,02**	0,66±0,02**

Примечание. Цифра в скобках — число животных; м. е. — мышечная единица; частота сокращений мышцы 20 в минуту. * Отличия от варианта «контроль» достоверны. ** Отличия от варианта «стресс» достоверны.

Рис. 2. Инотропный ответ изолированной папиллярной мышцы у крыс на изменение концентрации Ca^{2+} .

К — контроль. А — адаптация к физической нагрузке. 1 — дефицит Ca^{2+} 1,25 мМ; 2 — избыток Ca^{2+} 7,50 мМ.

Ордината — величины показателей сократительной функции, %; за 100% приняты величины показателей при оптимальной концентрации Ca^{2+} (2,50 мМ). Ас — амплитуда сокращения; Сс — скорость сокращения; Ср — скорость расслабления. Светлые столбики — без стресса; заштрихованные — стресс.



условиях ее сокращения: величины этих показателей у адаптированных животных не отличались от контроля. Однако адаптация полностью предупредила депрессию сократительной функции миокарда, вызванную стрессом. Как следует из табл. 2, у животных, предварительно адаптированных к физической нагрузке, все основные показатели сократительной функции папиллярной мышцы не отличались от контрольных значений.

Далее выяснилось, что депрессия сократительной функции сердечной мышцы сочетается у перенесших стресс животных с повышением ее чувствительности к изменению внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , а также естественных антагонистов этого катиона — ионов Na^+ и H^+ , которые, как известно, конкурируют с Ca^{2+} за ^пункты связывания в структурах сарколеммы кардиомиоцитов и способны при увеличении концентрации вытеснять его из этих пунктов и вызывать тем самым снижение сократительной способности сердечной мышцы [Tillisch J., Langer G., 1974; Poole-Wilson P., 1980]. Выяснилось, что перенесенный стресс снижает способность мембранного аппарата кардиомиоцитов связывать и транспортировать Ca^{2+} . Было показано, что предварительная адаптация к физической нагрузке в значительной мере ограничивает и предупреждает данные эффекты стресса. Это положение демонстрируют рис. 2 и 3. На рис. 2 представлены данные о влиянии перенесенного стресса на чувствительность изолированной папиллярной мышцы к дефициту и избытку ионов Ca^{2+} в омывающем растворе Кребса — Хензелейта у контрольных и адаптированных животных.

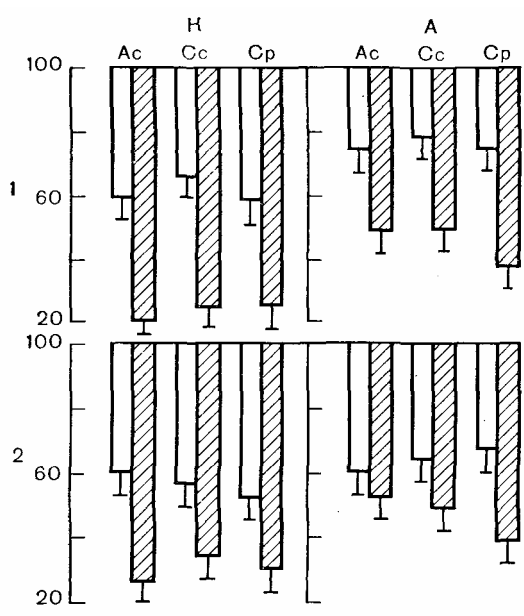


Рис. 3. Инотропный ответ изолированной папиллярной мышцы крысы на изменение концентрации ионов Na^+ и H^+ .

К — контроль; А — адаптация к физической нагрузке. 1 — увеличение концентрации ионов Na^+ до 165 мМ; 2 — снижение рН до 6,85 (увеличение ионов H^+). Ордината — величины показателей сократительной функции, %; за 100% приняты величины показателей при оптимальной концентрации ионов. Остальные обозначения, как на рис. 2.

Эти данные показывают, что у неадаптированных животных стресс увеличивает депрессию показателей сократительной функции миокарда, возникающую в ответ на уменьшение концентрации Ca^{2+} ; отрицательный инотропный эффект дефицита Ca^{2+} увеличивается у них под влиянием стресса более чем в 2 раза (см. 1 на рис. 2).

Предварительная адаптация, как видно из рис. 2, А, не только уменьшает отрицательный инотропный эффект дефицита Ca^{2+} , но и существенно ограничивает его стрессорную потенциацию (см. 1 на рис. 2). Аналогичные данные были получены при действии избытка Ca^{2+} . Как показывает рис. 2, стресс в значительной мере увеличивает обычно возникающий в ответ на повышение концентрации Ca^{2+} в растворе положительный инотропный эффект. Предварительная адаптация к физической нагрузке не только весьма заметно ограничивает вызванный избытком Ca^{2+} прирост сократительной функции миокарда, но существенно предупреждает потенциацию этого эффекта, обусловленную перенесенным стрессом. Таким образом, предварительная адаптация снижает чувствительность миокарда к нарушениям содержания Ca^{2+} и предупреждает стрессорное повышение этой чувствительности. Далее на рис. 3 приведены результаты изучения влияния предварительной адаптации к физической нагрузке на реакцию [миокарда на избыток антагонистов Ca^{2+} — ионов Na^+ и H^+ после перенесенного стресса. Эти данные показывают, что увеличение концентрации H^+ (снижение рН раствора с 7,4 до 6,85) или концентрации ионов Na^+ (увеличение концентрации хлористого натрия до 165 мМ) в омывающем папиллярную мышцу растворе Кребса — Хензелейта приводит у

животных всех групп к характерному уменьшению показателей сократительной функции миокарда—отрицательному инотропному эффекту, связанному с конкурентным вытеснением этими катионами Ca^{2+} . Стресс в значительной мере потенцирует этот эффект: депрессия показателей сократительной функции миокарда, вызванная избытком ионов Na^+ или H^+ , как видно на рис. 3, у перенесших стресс животных возрастает примерно вдвое по сравнению с контролем. Предварительная адаптация существенно предупреждает данную стрессорную потенциацию чувствительности миокарда к катионным сдвигам.

При оценке результатов этих исследований следует подчеркнуть, что используемые катионные пробы, выявляющие способность мембранного аппарата кардиомиоцитов связывать и транспортировать Ca^{2+} , в определенной степени имитируют нарушения катионного обмена в миокарде, характерные как для максимальных физических нагрузок, при которых они лимитируют увеличение функции сердца [Калинин В. М., 1981; Adams R., Welch H., 1980], так и для сердечно-сосудистых заболеваний [Меерсон Ф. З., Уголев А. А., 1980; Капелько В. И., 1981; Poole-Wilson P., 1980]. В частности, экспериментально создаваемый избыток H^+ и снижение pH во внеклеточном пространстве имитируют сопутствующий многим заболеваниям (и в том числе ишемическим повреждениям сердца) метаболический ацидоз, при котором возникающий в крови избыток HCO_3^- и H^+ сопровождается проникновением их через мембраны в клетки [Poole-Wilson P., 1980].

Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что адаптация к физическим нагрузкам может играть важную роль как средство предупреждения нарушений сократительной функции сердца, связанных с катионными сдвигами в миокарде при сердечно-сосудистых заболеваниях и как средство профилактики потенциации этих нарушений при стрессе.

При анализе механизмов продемонстрированного в приведенных исследованиях профилактического перекрестного эффекта следует иметь в виду, что при стрессорном воздействии, как будет подробно рассмотрено в 3-й и последующих главах, интенсивное и длительное влияние на сердце катехоламинов приводит к избыточной активации свободнорадикального окисления и в том числе перекисного окисления липидов, продукты которого повреждают мембраны кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца. Это приводит к нарушению механизмов, ответственных за энергообеспечение кардиомиоцитов и ионный транспорт. Так, в частности, возникающие при этом повреждения липидного бислоя мембран кардиомиоцитов и потеря гликокаликсом сиаловой кислоты [Меерсон Ф. З., Сауля А. И., Гудумак В. С., 1985] приводят к увеличению проницаемости мембран для Ca^{2+} , снижению содержания Ca^{2+} в фосфолипидных участках его связывания в сарколемме, нарушению способности мембран связывать Ca^{2+} и в целом — к нарушению транспорта этого катиона в кардиомиоцитах и дестабилизации кальциевого гомеостаза сердечной мышцы.

Эти изменения в совокупности (вызывают нарушение процессов возбуждения, сокращения и расслабления кардиомиоцитов и, как следствие — депрессию амплитуды и скорости сокращения и расслабления миокарда, что было продемонстрировано в экспериментах на целом сердце и на изолированной сердечной мышце крыс при эмоционально-болевым стрессе.

В связи с этим можно предположить, что профилактический антистрессорный эффект адаптации к физической нагрузке обусловлен прежде всего предупреждением стрессорной активации свободнорадикального окисления липидов. За счет чего может реализоваться ограничение этой активации в адаптированном организме? Во-первых, за счет того, что в таком организме, как рассмотрено в 1-й главе, стресс-реакция, возникающая в ответ на воздействие факторов среды, выражена в значительно меньшей степени, чем в нетренированном. В соответствии с этим в тренированном организме при стрессе существенно уменьшен «выброс» катехоламинов в кровь в исполнительных органах и в том числе — в сердце и, как следствие, — ограничено их активирующее влияние на процессы свободнорадикального окисления.

Во-вторых, в адаптированном организме оказывается увеличенной мощность антиоксидантных ферментных систем, что также может ограничивать активацию перекисного окисления липидов при стрессе.

Действительно, как уже было показано в 1-й главе, в процессе адаптации к нагрузкам на выносливость, к которым относится и плавание, использованное в обсуждаемых исследованиях, повышается активность антиоксидантных ферментов в скелетных мышцах [Higuichi M. et al., 1983; Quantanilha A. T., 1984], что сопровождается менее выраженной, чем у нетренированных животных, активацией в них свободнорадикального окисления, возникающей при максимальных физических нагрузках [Jenkins R. et al., 1983]. Сходные отношения наблюдаются у тренированных животных и в миокарде; причем повышение активности в нем антиоксидантных ферментов сопровождается отсутствием у этих животных повреждений мембран кардиомиоцитов и ферментемии, закономерно возникающих при максимальных физических нагрузках у неадаптированных животных [Quantanilha A., 1984].

Таким образом, существенную роль в рассматриваемом профилактическом эффекте тренированности при стрессорных воздействиях наряду с уменьшением выраженности стресс-реакции играет развивающееся в процессе адаптации увеличение функциональных возможностей стресс-лимитирующей антиоксидантной системы в миокарде.

Как было показано выше, стресс повышает зависимость кардиомиоцитов от изменений концентрации Ca^{2+} во внеклеточной среде и чувствительность к действию конкурентов Ca^{2+} за пункты связывания на мембранах, т. е. стресс снижает способность мембранных механизмов связывать и транспортировать Ca^{2+} . Поскольку эти явления непосредственно связаны с состоянием мембранных механизмов, ответственных за перенос и связывание Ca^{2+} , то можно полагать, что защитный эффект адаптации обусловлен какими-то

определенными изменениями, возникающими в процессе тренированности в липидном бислое или гликокаликсе сарколеммы и мембранах СПР кардиомиоцита, которые повышают мощность механизмов связывания транспорта Ca^{2+} .

Как уже отмечалось в 1-й главе, важным компонентом структурного «следа» устойчивой адаптации к физическим нагрузкам является увеличение в миокарде мощности механизма транспорта Ca^{2+} в мембранах СПР [Penpargkul S. et al., 1977; Sordahl L. et al., 1977], связанное с ростом поверхности продольных канальцев СПР и объема аппарата Гольджи [Guski H. et al., 1981]. Показано далее, что адаптация приводит также к изменению фосфолипидного состава сарколеммы: увеличению в ней на 50% содержания фосфатидилсерина, играющего важную роль в связывании Ca^{2+} [Tibbits G. F. et al., 1981 b]. Эти структурные изменения сопровождаются у адаптированных животных повышением резистентности сердечной мышцы к лантану, который обладает способностью вытеснять Ca^{2+} из пунктов связывания в сарколемме, а также увеличением на 63% количества связывающих Ca^{2+} участков в миокарде [Tibbits G. et al., 1981 a].

Уменьшение чувствительности миокарда адаптированных к физической нагрузке животных к колебаниям концентрации Ca^{2+} во внеклеточном пространстве может быть связано также с увеличенным содержанием у них этого катиона в сарколемме кардиомиоцитов по сравнению с неадаптированными животными. В пользу этого положения свидетельствуют данные исследований D. Bers, K. Phillipson, G. Langer (1981) о том, что реакция изолированного миокарда на недостаток Ca^{2+} в омывающей среде коррелирует с исходным содержанием Ca^{2+} в сарколемме, а также только что рассмотренные данные об увеличенной способности миокарда тренированных животных связывать Ca^{2+} .

Следует отметить, что в сарколемме кардиомиоцитов у тренированных животных содержание линоленовой кислоты и полиненасыщенных жирных кислот больше, чем у нетренированных [Tibbits G. et al., 1978, 1981 a]. Это обстоятельство также может значительно ограничивать у адаптированных животных повреждающее действие активации перекисного окисления липидов в миокарде при стрессе.

При анализе механизмов профилактического защитного действия адаптации к физическим нагрузкам при стрессорных поражениях сердца следует учитывать также, что перенесенный стресс существенно нарушает адаптивные функции коронарного кровообращения.

Показано, что у перенесших иммобилизационный стресс крыс на 30% уменьшен коронарный резерв и значительно снижена авторегуляторная адаптивная реакция коронарных сосудов на ишемию [Солодков А. П., Сухорукова Т. А., 1985]. Это явление может быть связано с непосредственным повреждающим действием продуктов стрессорной активации перекисного окисления липидов на миоциты коронарных сосудов, которое приводит к нарушению сократительной функции сосудов, их хеморецепции и как следствие — к нарушению саморегуляции. Возможны также и другие механизмы этого явления.

В данном контексте мы хотим подчеркнуть, что коль скоро адаптация к физическим нагрузкам способна предупреждать или ограничивать стресс-реакцию и, следовательно, ее повреждающие эффекты, то правомерно полагать, что такая адаптация может

предупреждать также стрессорные повреждения коронарного русла и нарушение его адаптивной реакции на ишемию. Данное положение особенно важно для понимания защитных эффектов адаптации при острой ишемии и инфаркте миокарда.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что в основе перекрестного профилактического эффекта адаптации к физическим нагрузкам при нарушениях сократительной функции сердца, вызванных стрессорным воздействием, лежат определенные компоненты разветвленного структурного «следа» данной адаптации. Это прежде всего адаптационная перестройка центральных и периферических регуляторных механизмов, приводящая к более экономному функционированию при экстремальных воздействиях стресс-реализующей адренергической системы и как следствие — к ограничению стресс-реакции. Эта перестройка приводит, как было показано в 1-й главе, и к увеличению активности системы опиоидных пептидов, важной стресс-лимитирующей системы, что также способствует ограничению стресс-реакции у адаптированных людей и животных (механизм этого действия опиоидных пептидов рассмотрен в 4-й главе). Во-вторых, это повышение мощности антиоксидантной системы в миокарде, которая ингибирует перекисное окисление липидов и, следовательно, ограничивает активацию этого процесса и повреждающее действие его продуктов на кардиомиоциты. В-третьих, это структурные изменения, формирующиеся в процессе адаптации на уровне мембран кардиомиоцитов, которые приводят к увеличению мощности механизмов, ответственных за связывание и транспорт Ca^{2+} , повышению резистентности мембран к ионным нагрузкам и повреждающему действию продуктов активации перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Таким образом, рассмотренные исследования свидетельствуют, что адаптация к физическим нагрузкам является важным фактором предупреждения или ограничения стрессорных повреждений сердца. Этот перекрестный эффект адаптации имеет большое значение для превентивной медицины, поскольку стрессорный компонент занимает важное место в патогенезе ряда заболеваний человека.

Продолжим рассмотрение положительных перекрестных эффектов адаптации к физическим нагрузкам, стараясь выявить их механизмы и структурную основу, что будет способствовать обоснованному и целесообразному использованию этого мощного фактора воздействия на организм человека с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Профилактическое действие тренированности при сердечно-сосудистых заболеваниях характеризуется двумя основными особенностями: 1) предварительная адаптация организма к физическим нагрузкам может способствовать более легкому течению возникшей болезни, например уже «свершившегося» инфаркта миокарда или острой транзиторной ишемии, и более быстрому выздоровлению; 2) тренированность является фактором, предупреждающим само возникновение заболевания, что статистически выражается

более низкой заболеваемостью сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями среди лиц, тренированных к физическим нагрузкам. Эти особенности адаптации связаны в значительной степени с уменьшением вероятности у тренированных людей развития факторов риска, что в свою очередь определяется наличием у них соответствующих компонентов структурного «следа» адаптации.

Профилактика ишемических повреждений сердца

Профилактический эффект адаптации, ограничивающий повреждения миокарда при острой ишемии и инфаркте, убедительно доказан в экспериментах на животных.

Так, в исследованиях М. Bersohn и J. Scheuer (1978) установлено, что предварительная адаптация крыс к физической нагрузке существенно уменьшает снижение параметров сократительной функции сердца даже при тотальной ишемии миокарда.

В работе М. Laughlin и соавт. (1978) было показано, что после 10-минутной ишемии, вызванной пережатием коронарной артерии, максимальное постишемическое увеличение коронарного кровотока у тренированных к бегу собак оказывается более выраженным, чем у нетренированных, и соответственно быстрее ликвидируются у них последствия ишемии миокарда. Показано далее [Koerner J., Terjung R, 1982], что при острой перевязке коронарной артерии у крыс предварительная адаптация животных к физической нагрузке бегом (в течение 12—24 нед), хотя и не влияла на размеры ишемизированной зоны, но существенно увеличивала кровоток в пограничной зоне, что ограничивало дальнейшее распространение некротического процесса.

В работе L. Leclerc и A. Freminet (1982) крыс адаптировали плаванием в течение 10 нед и затем в экспериментах на изолированном сердце определяли уровень энергетического обмена и содержание гликогена в условиях нормальной оксигенации, при действии глубокой гипоксии и после восстановления оксигенации. Установлено, что предварительная адаптация значительно повышала резистентность миокарда к тяжелой гипоксии. Это выражалось в том, что у тренированных животных продукция лактата в миокарде была на 50% меньше, а ресинтез гликогена достоверно выше, чем у нетренированных животных.

Своеобразным развитием этих исследований являются недавние эксперименты Т. Musch и соавт. (1985), которые показали, что предварительная адаптация крыс в третбане в течение 10 нед (5 раз в нед по 1 ч в день при нагрузке, соответствующей 70% от максимальной) оказывает незначительное влияние на размеры некроза миокарда при перевязке коронарной артерии: он составляет у них 34% объема, а в контроле—36%. Однако у тренированных животных с инфарктом гемодинамические показатели лучше, чем в контроле, и что самое существенное, — у них при субмаксимальной тест-нагрузке лишь незначительно возрастает содержание лактата в артериальной крови и вовсе не возникает ацидоза, в то время как у нетренированных животных с инфарктом такая нагрузка вызывает значительное увеличение лактата и ацидоз.

Наблюдения, проведенные К. Magnus и соавт. (1980), показали, что у лиц регулярно (свыше 8 мес в году) занимающихся на досуге динамическими видами физической нагрузки, первый инфаркт миокарда и случаи острой коронарной недостаточности с летальными исходами встречаются вдвое реже, чем у лиц, которые редко (менее 4 мес в году) проводят свой досуг описанным выше образом.

С этими данными прямо коррелируют результаты экспериментов G. Billman и соавт. (1984). Они вживляли у собак окклюдер, позволяющий пережимать левуюгибающую коронарную артерию в бодрствующем состоянии.

С помощью этой методики у большой группы животных вызывали 2-минутную коронароокклюзию на фоне тест-нагрузки и выявляли животных, предрасположенных и устойчивых к ишемической фибрилляции сердца. Затем часть животных, предрасположенных к фибрилляции, тренировали в течение 6 нед бегом в третбане, а часть содержали в обычных условиях. После завершения тренировок вновь повторили коронароокклюзию на фоне тестнагрузки. Оказалось, что у всех нетренированных животных коронароокклюзия вызывала по-прежнему фибрилляцию, а у животных, прошедших 6-недельную тренировку, фибрилляция в ответ на ишемию не возникла вовсе. Интересен следующий этап экспериментов этих авторов. После указанной проверки два тренированных животных были помещены в условия покоя на 6 нед, затем вновь была проведена коронароокклюзия. Выяснилось, что у одного животного защита тренировкой от фибрилляции сохранилась, а у другого нет. Таким образом, в этой работе было установлено, что тренированность защищает от ишемической фибрилляции сердца, а также показано, что этот защитный эффект не всегда сохраняется после прекращения тренировок и, следовательно, требует подкрепления. Это говорит о том, что профилактика должна быть регулярной.

В связи с тем что при ишемических поражениях, вызванных инфарктом миокарда, на ишемизированных отделах сердца падает увеличенная; нагрузка, уместно упомянуть работу Г. И. Марковской и соавт. (1979). Эти исследователи показали, что предварительная адаптация крыс к физической нагрузке бегом в третбане в значительной мере повышает резистентность миокарда к острой перегрузке, вызванной экспериментальной коарктацией аорты: предупреждает лабильзацию лизосом, снижение концентраций креатинфосфата в миокарде и другие нарушения метаболизма, а также депрессию сократительной функции сердца, которые характерны для подобной перегрузки. Таким образом, защитный эффект адаптации при ишемическом повреждении сердца может осуществляться и за счет повышения резистентности неишемизированных отделов миокарда к возросшей нагрузке. Нужно, отметить при этом, что тренировка животных, в значительной степени предупреждает нарушения сократительной функции миокарда, вызываемые гипо- и гиперкапнией [Adams R., Welch P., 1980; Kissling G., Bayer A., 1983]. Поэтому значительный интерес представляют данные, полученные А. А. Жилинской (1985), которая показала, что предварительная адаптация крыс плаванием в течение 6 нед оказывает двойной профилактический эффект при инфаркте миокарда, вызванном перевязкой коронарной артерии. Во-первых, эта адаптация ограничивала нарушения сократительной функции сердца и метаболизма катехоламинов в миокарде, вызванные инфарктом, во-вторых, она в значительной мере предупреждала потенцирующее эти нарушения действие иммобилизационного стресса.

Профилактический перекрестный эффект тренированности при ишемических повреждениях сердца обеспечивается в основном за счет следующих компонентов структурного «следа» адаптации. Во-первых, за счет рассмотренных выше противострессорных компонентов, которые ограничивают реализацию стрессорного звена патогенеза этих повреждений. При этом следует подчеркнуть, что один из таких компонентов, а именно увеличение мощности антиоксидантной системы в миокарде, ограничивает активацию свободнорадикального окисления, вызванную как стресс-реакцией, сопутствующей ишемическому воздействию, так и самой ишемией. Во-вторых, существенное место в обеспечении профилактического эффекта занимают компоненты «следа», повышающие мощность механизмов, ответственных за кровоснабжение сердечной мышцы и ее энергообеспечение. Это прежде всего увеличение плотности коронарных сосудов на единицу объема миокарда и рост емкости коронарного русла, реализующиеся в процессе адаптации за счет

новообразования артериол, капилляров и коллатералей. В результате в адаптированном организме существенно возрастает коронарный резерв и при окклюзии небольших коронарных сосудов размеры ишемизированных участков будут меньше, а при окклюзии крупных сосудов увеличение кровотока в пограничных с ишемизированной зоной участках миокарда будет существенно больше, чем в неадаптированном организме. Это было продемонстрировано, например, в приведенной выше работе J. Koenner и R. Terjung (1982). Важную роль играет также увеличенное содержание в «адаптированном» миокарде миоглобина, — белка, ответственного за накопление и перенос кислорода, а также повышение мощности систем аэробного и анаэробного энергопреобразования и утилизации энергии в таком миокарде. Именно эти изменения, формирующиеся в процессе адаптации в митохондриях, аппарате гликогенолиза и гликолиза, системе ферментов утилизации энергии в сократительном аппарате кардиомиоцитов, повышают резистентность сердечной мышцы к недостатку кислорода, а следовательно, — к гипоксическим и ишемическим воздействиям.

Не менее существенным является влияние вызванных адаптацией к физической нагрузке сдвигов липидного обмена на фосфолипидный состав мембран кардиомиоцитов и связанные с этим параметром транспорт ионов и возбудимость.

Так, G. Tibbits и соавт. (1981 а, 1981 б) показали, что у адаптированных к физической нагрузке животных в сарколемме кардиомиоцитов на 50% увеличено содержание фосфатидилсерина — фосфолипида, ответственного за связывание Ca^{2+} и соответственно повышена способность сарколеммы связывать Ca^{2+} . Этим изменениям в состоянии мембран кардиомиоцитов соответствуют данные о том, что адаптация к физическим нагрузкам существенно повышает порог фибрилляции сердца как в нормальных условиях, так и при действии ишемии и гипоксии [Noakes T. et al., 1983].

Немаловажное место в профилактическом эффекте тренированности при ишемических поражениях занимает повышение резистентности «адаптированного» миокарда к увеличенной нагрузке. Именно эта особенность увеличивает способность неишемизированных отделов сердца осуществлять компенсаторную гиперфункцию. В основе данного преимущества «адаптированного» миокарда, как было показано в 1-й главе, лежат все компоненты структурного «следа» адаптации, обеспечивающие повышение сократительных возможностей кардиомиоцитов и сердца в целом, а именно структурные изменения в системах, ответственных за кровоснабжение сердца, преобразование и утилизацию энергии и ионный транспорт.

Уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Второй важной чертой профилактического действия тренированности при сердечно-сосудистых заболеваниях является способность предупреждать само возникновение этих заболеваний. Дан-

ный эффект в значительной степени определяется уменьшением вероятности развития у тренированных людей факторов риска, к которым в настоящее время относят атеросклероз, нарушения углеводного обмена и в том числе изменение толерантности к углеводам, нарушения жирового обмена и ожирение, гиперхолестеринемию, и т. д.

Возникновение и развитие этих факторов в основном обусловлено социальными явлениями, в число которых входит малоподвижный образ жизни, эмоциональные стрессы, вредные привычки — курение, употребление алкоголя, потребление высококалорийной пищи, богатой холестерином и насыщенными жирами, употребление большого количества соли; кроме того, существенную роль в генезе факторов риска играет генетически обусловленная предрасположенность (наследственные гипертонии, ожирение, диабет и т. д.).

Адаптация к физическим нагрузкам оказывает глубокое влияние на липидный обмен и тем самым на развитие атеросклероза. По современным представлениям, решающую роль в патогенезе атеросклероза играет нарушение соотношения между содержанием липопротеинов низкой и высокой плотности в сторону преобладания липопротеинов низкой плотности, а также повышение содержания холестерина в плазме крови [Kannel W. et al., 1979; Malaspina J. et al., 1981; La Porte R. et al., 1984].

Одним из существенных компонентов системного структурного «следа» адаптации к физическим нагрузкам является рост функциональной активности системы митохондрий, что обеспечивает увеличение аэробной мощности организма и ускорение утилизации пирувата и жирных кислот. В связи с этим рост концентрации лактата в крови при нагрузках у адаптированных людей и животных оказывается меньшим, чем у неадаптированных. Поскольку лактат является ингибитором липаз, то отсутствие при адаптации выраженной лакцидемии увеличивает липолиз, т. е. возможность мобилизации жировых депо и утилизации жирных кислот в работающей мускулатуре.

Кроме того, имеются прямые данные, показывающие, что тренированность увеличивает у людей стимулируемый катехоламинами липолиз в жировых клетках [Despres J. et al., 1984].

В результате, как установлено в экспериментах на животных и наблюдениями на людях, тренированность приводит к увеличению степени мобилизации, утилизации и окисления свободных жирных кислот из жировых депо [Frielberg S. et al., 1960; Mole P. et al., 1971; Despres J. et al., 1984].

При этом показано, что адаптация вызывает также активацию синтеза триглицеридов в жировых клетках из глюкозы. Причем в основе этого явления лежит определенный компонент структурного «следа» адаптации, а именно увеличение интенсивности синтеза переносчиков глюкозы и ферментов, ответственных за превращение ее в триглицериды [Savard R. et al., 1985].

В настоящее время еще недостаточно известны процессы липолиза и их механизмы в мышечной ткани. Однако ряд получен-

ных в последние годы данных позволяет полагать, что гидролиз в сердце и скелетной мускулатуре осуществляется с помощью особых липопротеинлипаз, несколько отличных от тех, которые ответственны за гидролиз жиров в плазме крови, и что эти ферменты стимулируются при большой физической нагрузке и их активность при тренированности возрастает в 2—3 раза [Oscai L. et al., 1982; Oscai L., 1983; Spriet L. et al., 1985].

Все эти изменения оказывают глубокое влияние на весь липидный обмен в тренированном организме. Показано, что развитие тренированности сопровождается не только редукцией жировой ткани, но также значительным снижением содержания триглицеридов в ряде тканей и одновременным повышением в плазме крови концентрации липопротеинов высокой плотности в понижением концентрации липопротеинов низкой плотности в холестерина [Cooper K., 1982; Wood P. et al., 1983; Kiens B. et al., 1984].

На основании эпидемиологических исследований К. Коопер (1982) пришел к заключению, что в течение 70-х годов XX века в США уменьшилось, число людей с факторами риска ишемической болезни сердца в связи с тем, что в этот период сильно возросло число американцев всех возрастных групп, регулярно занимающихся физкультурой, т. е. «произошло изменение стиля жизни», в результате чего к 1980 г. 47% американцев ежедневно занимаются различными видами физических упражнений, в том числе от 27

Таблица 3. Факторы «коронарного риска» (М) в зависимости от физического состояния человека [Cooper K., 1982]

Физическое состояние человека	Холестерин, мг на 100 мл (n=2514)	Триглицериды, мг на 100 мл (n=2477)	Глюкоза, мг на 100 мл (n=2468)	Мочевая кислота, мг на 100 мл (n=2472)	АД, мм рт. ст.		Количество жира в организме, % (n=2266)
					систолическое (n=2905)	диастолическое (n=2905)	
Очень плохое	237,1* (229,9*) n=294	182,1** (176,8**) n=290	112,8** (110,0**) n=290	6,9** (6,7*) n=290	132,6** (127,6**) n=348	86,6** (83,4) n=348	29,3** (26,1**) n=241
Плохое	238,5** (232,9**) n=530	171,6** (163,8**) n=523	107,7** (107,3**) n=522	7,0** (6,8**) n=523	126,5* (124,9*) n=580	83,8* (82,4) n=580	26,9** (25,3**) n=477
Удовлетворительное	228,8* (226,9) n=767	144,4** (138,7**) n=759	105,5* (105,0) n=755	6,8** (6,7*) n=758	124,6* (124,4) n=871	83,2* (82,2) n=871	24,0** (24,0**) n=711
Хорошее	222,9 (225) n=670	114,3** (118,9**) n=665	104,0 (105,3) n=663	6,5 (6,5) n=663	122,5 (123,4) n=797	80,9 (81,9) n=797	20,8** (22,4**) n=620
Отличное	217,3 (221) n=253	87,4 (98,3) n=240	102,0 (103,4) n=238	6,3 (6,4) n=238	122,1 (122,9) n=309	79,8 (81,1) n=309	18,2 (20,8) n=217

Примечание, n — число испытуемых; цифры в скобках в каждой графе — данные, пересчитанные с учетом возраста, массы тела и количества жира (%).

* p<0,05. ** p<0,01.

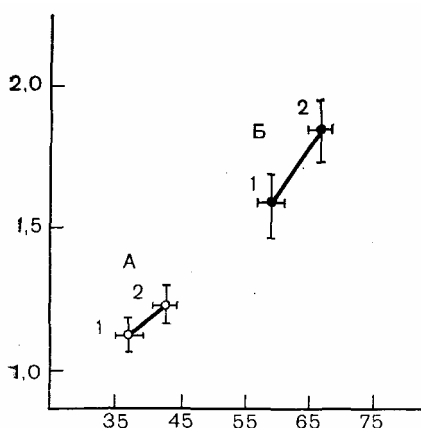


Рис. 4. Изменение содержания ЛПВП-холестерина в плазме крови при тренировке к физической нагрузке (бег). А — нетренированные, Б — тренированные люди. 1, 2 — величина содержания липида соответственно до и после тренировки. Ордината — содержание липида, мМ/л; абсцисса — максимальное потребление O₂, мл/кг • мин [по В. Kiens et al., 1984].

до 30 млн. человек бегают минимум по 1 миле 3 раза в нед. К. Соорег (1982) провел обследование 3000 человек в возрасте от 30 до 60 лет и выявил четкую корреляцию между физическим самочувствием, степенью тренированности к физическим нагрузкам и состоянием факторов риска ишемической болезни сердца. В частности, им было показано, что с ростом степени тренированности и физической выносливости снижается АД, масса тела и содержание в нем жира, уменьшается содержание в плазме крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПНП-холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты и повышается содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПВП-холестерина. В качестве примера результатов этого исследования в табл. 3 приведены данные по сопоставлению уровня физического состояния человека, определяемого по степени тренированности и выносливости к тест-нагрузке и уровня факторов риска ишемической болезни сердца.

На рис. 4 представлены данные, полученные В. Kiens и соавт. (1984), которые изучали изменение содержания ЛПВП-холестерина в плазме крови у нетренированных и тренированных мужчин от 30 до 40 лет под влиянием тренировки бегом. При этом содержание липопротеинов сопоставляли с максимальным потреблением кислорода. Было установлено, как видно на рис. 4, что аэробная мощность и содержание ЛПВП-холестерина у тренированных людей значительно выше, чем у нетренированных, и что особенно существенно, — у обеих групп испытуемых тренировка на выносливость достоверно повышает как содержание липопротеинов высокой плотности в плазме крови, так и аэробную мощность организма, причем это происходит пропорционально длительности тренировки.

В недавних исследованиях Э. И. Зборовского и соавт. (1985), проведенных на 458 практически здоровых мужчинах от 40 до 59 лет, было сопоставлено влияние объема привычной двигательной активности (ходьбы, измеряемой численностью шагов за неделю) на резистентность к субмаксимальной физической нагрузке (тест на велоэргометре) на величину АД, индекс массы тела и на содержание общего холестерина в плазме крови. Выяснилось, что у испытуемых с высоким объемом привычной двигательной активности (более 76 000 шагов в неделю) значительно выше уровень мощности выполняемой тест-нагрузки, максимального потребления кислорода и ниже величины систолического и диастолического АД и содержания общего холестерина, чем у испытуемых с низкой привычной двигательной активностью (менее 40 360 шагов в нед).

В экспериментах, проведенных на алиментарной модели атеросклероза у обезьян, было показано, что тренированность к физической нагрузке в значительной мере ограничивала вызываемое атерогенной диетой развитие коронарного атеросклероза [Kramsch D. et al., 1981].

Завершая рассмотрение изменений липидного обмена при тренированности, как меры ограничения развития соответствующих факторов риска, отметим одно существенное обстоятельство, которое заключается в том, что нормализующее жировой обмен действие эпизодической физической нагрузки у нетренированных людей и животных весьма кратковременно, а у тренированных сохраняется значительно дольше [Scorpio S. et al., 1984].

Важным звеном патогенеза ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и инсультов и в то же время фактором риска этих заболеваний являются нарушения реологических свойств крови, нормального соотношения в ней активности систем фибринолиза и свертывания, недостаточность вазодилаторной и депрессорной системы крови, нарушения микроциркуляции.

Исследования последних лет показали, что тренированность к физическим нагрузкам может способствовать ограничению нарушений процессов свертывания и фибринолиза при различных воздействиях, а также повышать мощность вазодилаторной, депрессорной гуморальной системы, а именно кининовой системы.

Так, исследованиями О. А. Гомазкова и соавт. [Гомазков О. А. и др., 1977; Гомазков О. А., 1977; Комиссарова Н. В., 1979] было показано, что у высокоотренированных спортсменов в покое заметно снижена активность показателей системы свертывания крови и фибринолиза. Однако при больших нагрузках у них наблюдается увеличенная по сравнению с нетренированными испытуемыми активация системы с преимущественной мобилизацией ответственного за фибринолиз плазминового компонента.

Таким образом, тренированность повышает фибринолитический потенциал крови. В более поздних исследованиях L. Rocker и соавт. (1984) были получены близкие по существу результаты. Авторы показали, что в покое у людей, адаптированных и неадаптированных к физической нагрузке, свертываемость крови и активность системы фибринолиза одинаковы.

Однако во время 30-минутной нагрузки средней и высокой интенсивности у адаптированных людей наблюдается заметное увеличение активности в плазме крови первичного ингибитора коагуляции — антитромбина III. У неадаптированных людей такой активации не происходит. Явление повышения фибринолитического потенциала крови у тренированных людей обсуждалось в недавней работе I. Huisveld и соавт. (1984). Подчеркивая сложность проблемы и наличие недостаточной ясности в понимании механизмов изменения системы свертываемости крови при тренированности, авторы пришли к заключению, что у адаптированных людей значительно повышена способность плазминовой системы крови к активации, что, как предполагается, обусловлено у них более интенсивной мобилизацией факторов, активирующих высвобождение плазминогена из стенки сосуда и образование пламина.

В обеспечении адаптационных возможностей кровообращения существенное значение имеет состояние депрессорной кининовой системы крови и почек; истощение ее компенсаторных резервов в ответ на длительное усиление продукции прессорных гормонов является одним из механизмов становления гипертонической болезни ;[Ланцберг Л. А., Некрасова А. А., 1972; Шхвацабая И. К.,

и др., 1975, 1980]. Показано, что у больных гипертонической болезнью активность кининовой системы крови в покое повышена, однако при нагрузках функционирование этой системы оказывается нарушенным [Гомазков О. А. и др., 1977; Шхвацабая И. К. и др., 1980; Хамазюк И. Н., Халтагарова В. Н., 1983].

В частности, в исследованиях И. Н. Хамазюка и В. Н. Халтагаровой (1983) выявлено, что у большинства обследованных больных гипертонической болезнью I и II степени наблюдается снижение функциональных возможностей кининовой системы крови при физической нагрузке и в период восстановления. Это выражается нарушением корреляции между изменением содержания предшественников и ингибиторов калликреина, что сопровождается повышенной гипертензивной реакцией и снижением порога нагрузки. Лишь у 17% больных наблюдалась адекватная реакция кининовой системы крови на нагрузку, что коррелировало с близкими к норме показателями гипертензивной реакции на нагрузку и максимальным значением пороговой нагрузки. При анализе данных выяснилось, что этот более благоприятный тип состояния кининовой системы характерен для больных с профессиями, требующими более высокой физической подготовки. Эти данные наряду с другими свидетельствуют, что компенсаторные возможности кининовой системы играют важную роль в ограничении гипертензивных реакций организма и, что наиболее существенно для нашего изложения, они показывают, что тренированность повышает резистентность кининовой системы к нагрузкам, что сопровождается уменьшением тяжести течения гипертонической болезни.

Прямые исследования изменений функциональных возможностей кининовой депрессорной системы при адаптации к физическим нагрузкам и роли этих изменений в повышении резистентности организма человека к гипертензивным состояниям были проведены И. К. Шхвацабая и соавт. (1975). Они показали, что систематические физические тренировки приводят к изменению возможностей и уровня функционирования кининовой системы крови и почек в покое и при нагрузках. Кининовая система крови при тренированности характеризуется более экономной активностью в покое и менее выраженной активацией при нагрузках; кининовая система почек при этом характеризуется более высокой активностью в покое и значительной активацией при нагрузках. В результате у нетренированных людей нагрузка, близкая к предельной, вызывает резкое снижение активности кининовой системы в почках и повышение ее активности в крови, а у тренированных людей (спортсменов) при аналогичной нагрузке происходит повышение активности кининовой системы почек и менее выраженная мобилизация системы крови,

Такие изменения отражают повышение устойчивости кининовой системы к нагрузкам и тем самым, по мнению авторов, являются фактором профилактики гипертензивных состояний и в том числе — гипертонической болезни. Существо профилактического значения этих сдвигов при развитии гипертонической болезни состоит, в частности, в том, что они могут предупреждать или задерживать включение в патогенез болезни почечно-ишемического и солевого факторов,

Лечение и реабилитация

Структурные изменения в организме, развивающиеся в процессе адаптации к физическим нагрузкам, не только обеспечивают положительные профилактические эффекты адаптации, но и создают основу для использования такой адаптации с целью коррекции определенных нарушений метаболизма и функций организма — для лечения некоторых заболеваний.

Возможности использования системы физических упражнений, тренировок как фактора реабилитации и лечения привлекают в настоящее время все большее внимание исследователей и клиницистов, особенно в области сердечно-сосудистой патологии [Николаева Л. Ф., 1980; Николаева Л. Ф., Аронов Д. М., 1984; Cooper K., 1982; La Porte R. et al., 1984; Mazurek W., Halawa B., 1985; Nabavi S., 1985].

Во многих работах авторы приводят убедительные доказательства благотворного действия физической тренировки как компонента комплексной программы реабилитации и лечения больных, страдающих ишемической болезнью сердца при различных ее проявлениях: стойкой стенокардии, ишемических кардиопатиях, острым инфаркте и постинфарктном кардиосклерозе.

Так, W. Mazurek и B. Halawa (1985) изучали влияние различных физических упражнений, выполнявшихся во время месячного пребывания в санатории, на общую физическую работоспособность, гемодинамические показатели и содержание катехоламинов в сыворотке крови у больных стойкой стенокардией напряжения в возрасте от 45 до 56 лет. Было показано, что с помощью комплекса ежедневных динамических (аэробических) упражнений, в который входили ходьба с грузом 6 кг и без груза со скоростью 5 км/ч, в течение 1 ч в день и езда на велосипеде в течение 35 мин в день, был достигнут высокий лечебный эффект. У больных повысилась физическая работоспособность, снизилось потребление сердцем кислорода, увеличился ударный объем сердца, а также снизилось содержание норадреналина и адреналина в крови при нагрузке.

Аналогичные данные при использовании такого же комплекса тренировки получили V. Schram и P. Hanson (1985).

В исследованиях В. А. Силуяновой и соавт. (1985) применяли специально разработанный метод физической тренировки на велоэргометре в положении лежа на спине для лечения 66 больных ишемической болезнью с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией напряжения. Оценка эффекта лечения проводилась путем нагрузочного тестирования с регистрацией «двойного произведения» (произведения частоты сердцебиений на систолическое АД), определяющего, как известно, потребление сердцем кислорода, при регистрации гемодинамических показателей с помощью эхокардиографии и тетраполярной реографии. Применяемый метод тренировки обеспечивал, по мнению авторов, изотоническую гиперфункцию сердца в условиях субмаксимального конечно-диастолического объема и минимальной внешней работы. Было показано, что в результате такой тренировки в сочетании с улучшением клинического состояния наблюдалось уменьшение «двойного произведения» за счет снижения частоты и АД, уменьшение конечно-систолического размера левого желудочка, увеличение максимальных значений ударного объема и ударной работы.

Существенное повышение сократительной способности миокарда левого желудочка, проявляющееся увеличением ударного объема в покое и фракции изгнания, отмечено также А. Ehsani (1985) у больных ишемической болезнью сердца (в возрасте от 50 до 56 лет) после 12 мес интенсивной тре-

нировки на выносливость, проводимой 3—5 раз в нед при интенсивности, соответствующей 75—90% максимального потребления кислорода.

Значительный интерес представляют результаты исследований, в которых использовали адаптацию к физическим нагрузкам с целью лечения и реабилитации больных после сравнительно недавно перенесенного инфаркта миокарда.

Так, В. А. Люсов и соавт. (1982) проводили 10-недельные тренировки 52 больных, перенесших инфаркт миокарда, у 47 из которых инфаркт диагностировался как трансмуральный или крупноочаговый, и 8 больных со стенокардией напряжения. Возраст больных — от 30 до 68 лет (средний 51,3 года). Тренировки начинались через 2—10 мес после начала болезни и состояли из 30 занятий на велоэргометре 3 раза в нед по особой программе: каждое занятие включало 4 периода нагрузки по 4 мин (при интенсивности, соответствующей частоте сердцебиений 126 в минуту) с двухминутными интервалами покоя. Исследование показало, что у адаптированных таким образом больных достоверно возросла пороговая мощность нагрузки и снизилась величина «двойного произведения» по сравнению с исходным уровнем при сопоставимых нагрузках.

В более ранней работе А. Вjernulf (1973) была использована интенсивная тренировочная программа для реабилитации больных через 3 мес после инфаркта миокарда (средний возраст больных — 52,5 года). Тренировку проводили в течение 12 нед 3 раза в нед по 45 мин, занятие включало 10 мин ритмической гимнастики и 3 упражнения на велоэргометре — по 10 мин с трехминутными интервалами. После окончания этой программы у больных по сравнению с неадаптированной группой отмечены уменьшение частоты сердцебиений в покое и при нагрузке, снижение АД и «минутной работы» левого желудочка, оцениваемой как произведение минутного объема на АД, при нагрузке, и соответственно уменьшение «двойного произведения». Особенно подчеркивает автор значимость последнего достижения, которое, как уже упоминалось выше, свидетельствует о снижении потребности сердца в кислороде.

Д. М. Аронов (1983) проводил исследования с более длительной адаптацией к физическим нагрузкам больных, перенесших инфаркт миокарда. В этой работе 129 мужчин в возрасте от 40 до 55 лет спустя 3—6 мес после инфаркта тренировались в течение 2 лет 3 раза в нед по 1 ч в день на велоэргометре с использованием различных режимов нагрузки (от 50 до 90% от пороговой в разных экспериментальных группах) с различными интервалами. Показано, что у тренировавшихся больных по сравнению с контрольной группой на 40% увеличилась мощность пороговой нагрузки, на 17,6% снизилась кислородная стоимость единицы работы, на 18,6% выросло значение максимального потребления кислорода и снизилось его потребление при работе со стандартной интенсивностью.

Таким образом, приведенные работы и другие исследования в этой области свидетельствуют о важной роли физических тренировок в комплексной программе лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца. Такое действие адаптации к физическим нагрузкам обеспечивается несомненно именно теми компонентами структурного «следа» адаптации, которые были подробно рассмотрены при обсуждении положительных перекрестных эффектов адаптации применительно к ишемическим и стрессорным повреждениям сердца. Речь идет прежде всего об увеличении васкуляризации сердца и, следовательно, улучшении коронарного кровообращения, о повышении мощности систем энергообеспечения и ионного транспорта в миокарде, повышении

мощности сократительного аппарата сердечной мышцы и, следовательно, повышении сократительной функции сердца. Существенное место в лечебном эффекте занимает также рассмотренное выше влияние адаптации на факторы риска.

В качестве примера, иллюстрирующего это положение, можно привести результаты двух исследований, свидетельствующих об улучшении коронарного кровообращения под влиянием физических тренировок при ишемических состояниях. Так, в работе М. Verani и соавт. (1981) показано, что 12-недельная тренировка приводит у больных ишемической болезнью сердца к улучшению перфузии миокарда в покое и при физической нагрузке.

В экспериментах К. Przyblenk и А. Groom (1984) получены прямые морфологические данные, доказывающие увеличение васкуляризации сердца под влиянием физических тренировок, предпринятых после инфаркта миокарда. Авторы воспроизвели у крыс инфаркт левого желудочка путем перевязки левой коронарной артерии и через 1 нед после этого животных начали адаптировать к физической нагрузке бегом в третбане. После завершения 4-недельной тренировки у адаптированных животных обнаружено значительное увеличение количества капилляров в «переходной» зоне миокарда (225—525 мкм от границ некроза) по сравнению с неадаптированными, а также улучшение показателей капиллярной геометрии.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что успешное, без осложнений, применение адаптации к физическим нагрузкам с целью лечения и реабилитации при ишемической болезни сердца и особенно при инфаркте возможно лишь при условии строгого подбора программы тренировок в каждом конкретном случае с учетом особенностей разных видов нагрузки.

Так, например, в исследованиях В. А. Силуяновой и соавт. (1985) при сопоставлении реабилитационных эффектов двух видов физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца выяснилось, что лучший эффект, характеризующийся большим ростом максимального ударного объема и максимальной ударной работы сердца, более выраженным снижением «двойного произведения» и другими положительными сдвигами, наблюдается при использовании разработанной авторами тренировки «низкой интенсивности» на велоэргометре при положении больных лежа на спине. Второй вид тренировок — «по общепринятым в клинических учреждениях методикам» — давал менее выраженный лечебный эффект. При этом авторы отмечают, что за 3 года наблюдений общая сумма тяжелых проявлений ишемической болезни в группе больных, проходящих первый вид тренировок, составляла 9%, в то время как в контрольной (при тренировках второго вида) — 20%.

В последние годы внимание клиницистов привлекали исследования возможности использования адаптации к физической нагрузке при лечении больных с артериальной гипертензией и в том числе гипертонической болезнью. В приведенных выше исследованиях по использованию тренировок при реабилитации больных ишемической болезнью уже был отмечен депрессорный эффект адаптации, выразившийся снижением АД. Именно этот эффект послужил основой для лечебного использования адаптации при гипертонивных состояниях.

Показано, что даже однократная физическая нагрузка средней интенсивности (бег в третбане со скоростью 1,8—2,2 м/с при частоте сердцебиений 125—135 ударов в минуту) вызывает у гипертоников спустя примерно 1 ч после упражнений значительное снижение систолического и диастоли-

ческого АД (Bennet T. et al., 1984). Исследование влияния регулярных физических тренировок на АД у больных с гипертензивными состояниями показало, что адаптация к физическим нагрузкам динамического характера приводит к стойкому снижению АД у больных с умеренной гипертонией в с так называемой «пограничной» гипертонией [Krotkiewski M. et al., 1979; Kukkonen K. et al., 1982; Nagberg J. et al., 1983; Martin J. et al., 1985]. Так, в частности, J. Martin и соавт. (1985) показали, что 10-недельные тренировки динамического («аэробического») характера (велозргомметр, ходьба, перемежающаяся с бегом трусцой) привели у больных с умеренной гипертонией (135/95 мм рт. ст.) к выраженному снижению диастолического (на 9,6 мм рт. ст.) и менее выраженному (на 6,4 мм рт. ст.) снижению систолического АД. При этом авторы отмечают, что тренировки к силовым нагрузкам на оказывали благоприятного действия.

Наиболее эффективным, по мнению некоторых авторов, является использование физических тренировок при «пограничных» гипертензивных состояниях, при которых еще не отработана медикаментозная терапия. Так, в работе К. Kukkonen и соавт. (1982) было показано, что у мужчин среднего возраста от 35 до 50 лет, страдающих «пограничной» гипертонией (141/91 мм рт. ст. или выше), систематические тренировки на велозргомметре поспециальной программе в течение 4 мес привели к существенному снижению диастолического АД в покое, а также к уменьшению подъема систолического и диастолического АД при физической нагрузке, в результате значения АД при тест-нагрузке у этих людей не отличались от значений у нормотензивного контроля. Кроме того, адаптация привела к росту максимального потребления кислорода, улучшению самочувствия и снижению «двойного произведения».

В основе данного нормотензивного действия адаптации к физическим нагрузкам лежит, по-видимому, прежде всего коррекция нарушений нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, обусловленная перестройкой системы кровообращения и ее регуляции в процессе адаптации. В пользу этого положения свидетельствуют данные J. Martin и соавт. (1985), которые показали, что снижение АД под влиянием физических тренировок у больных умеренной гипертонией сопровождалось уменьшением в крови концентрации гормона прессорной группы ренина более чем в 2 раза.

Далее, в исследованиях J. Duncan и соавт. (1983) было изучено влияние физической тренировки на АД и содержание катехоламинов в плазме крови у больных умеренной гипертонией. Выяснилось, что у больных с повышенной концентрацией катехоламинов адаптация к физическим нагрузкам давала более выраженный гипотензивный и симпатолитический эффект, чем у больных с нормальным содержанием катехоламинов.

Важное место в лечебном действии адаптации при гипертонии несомненно занимает ее влияние на состояние депрессорной кининовой системы крови и почек, вызывающее, как было рассмотрено выше, повышение функциональных возможностей этой системы и ее резистентности к нагрузкам.

Помимо влияния на регуляцию сосудистого тонуса, адаптация к физическим нагрузкам может оказывать благотворное воздействие на течение гипертензивных состояний также за счет улучшения коронарного кровообращения. Известно, что стойкие гипертензивные состояния, вызывая повышение сопротивления сосудов большого круга кровообращения и тем самым гиперфункцию сердца, приводят к развитию компенсаторной гипертрофии миокарда, сопровождающейся уменьшением плотности коронарных капилляров и созданием условий относительной гипоксии. Работами М. А. Самотейкина и И. В. Иркина (1972) было установлено, что у людей, умерших от гипертонии, резко уменьшено

число капилляров на 1 мм² площади миокарда и соответственно значительно увеличен радиус диффузии кислорода в сердечной мышце.

Адаптация к умеренным динамическим физическим нагрузкам, вызывая рост васкуляризации сердца, не приводит, как было нами ранее указано, к его гипертрофии и таким образом способна уменьшить данное нарушение коронарного кровообращения.

Действительно, в исследованиях R. Crisman и соавт. (1985) было показано, что у крыс со спонтанной наследственной гипертонией линии SHR 10-недельная тренировка в третбане при интенсивности нагрузки, соответствующей 70—90% максимального потребления кислорода, вызывала рост капилляров в миокарде и ликвидировала недостаточность коронарного кровообращения. Она увеличила на 31% площадь поверхности и на 40% — объем и плотность коронарных капилляров, не влияя на массу сердца; в результате межкапиллярная дистанция в миокарде у адаптированных гипертензивных крыс оказалась уменьшенной в среднем на 20% и не отличалась от таковой у нормотензивных животных линии Вистар.

Нужно отметить, что по данным многих авторов, при выраженной, эссенциальной, гипертонии одни физические тренировки без медикаментозных средств не приводят к надежному снижению АД [Boyer Z., Kasch F., 1970; De Plaen J., Detry J., 1980; Roman O. et al., 1981]. Это, по-видимому, объясняется тем, что при длительных тяжелых гипертониях мы наблюдаем уже развитие глубоких органических изменений в организме, требующих дифференцированного комплексного лечения. При этом вопрос о месте физических тренировок в этом лечении и их программе нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность и перспективность использования адаптации к физическим нагрузкам при лечении ранних стадий гипертонической болезни, «пограничной» гипертензии и гипертензивных состояний, в основе которых лежат нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

Значительно менее изученными в настоящее время являются возможности использования адаптации к физическим нагрузкам при лечении других заболеваний (не считая заболеваний опорнодвигательного аппарата). Вместе с тем такие компоненты структурного «следа» адаптации, как перестройка нейрогуморальных регуляторных механизмов и повышение мощности системы транспорта кислорода, создают предпосылки использования адаптации для коррекции таких регуляторно обусловленных заболеваний, как сахарный диабет, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, анемия и др.

Действительно, имеющиеся данные об изменениях секреции инсулина, чувствительности к нему тканей и эффективности его действия у здоровых людей и животных при адаптации к физическим нагрузкам создают предпосылки для использования такой адаптации с целью лечения гиперинсулиновых состояний как фактора риска диабета, а также диабета, особенно инсулинрезистентной его формы [Sullivan L., 1982; James D. et al., 1984].

Так, ряд исследований показал, что адаптация к физическим нагрузкам весьма эффективна при лечении ожирения, которое рассматривается многи-

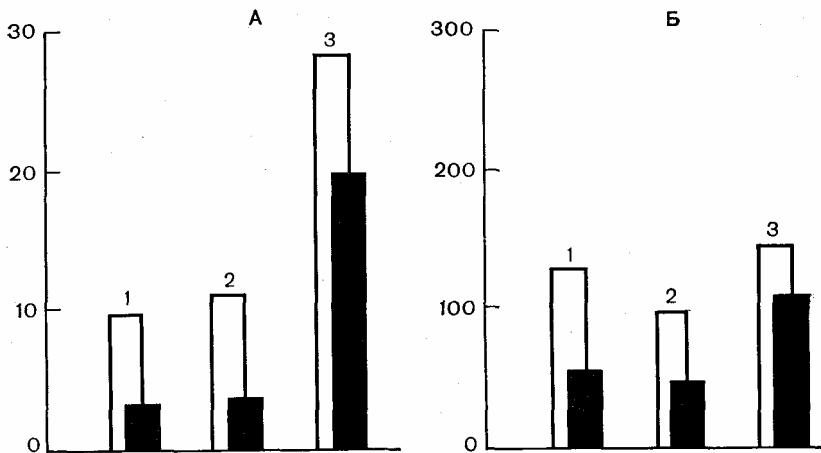


Рис. 5. Содержание инсулина и триглицеридов в плазме крови людей при тренировке к физической нагрузке. 1 — здоровые люди среднего возраста; 2 — здоровые люди молодого возраста; 3 — страдающие ожирением. Светлые и черные столбики — нетренированные и тренированные люди соответственно. Ордината: А — концентрация инсулина, мкЕ/мл; Б — концентрация триглицеридов, мг/100 мл [по L. Sullivan, 1982]. Пояснения в тексте.

ми исследователями как фактор риска диабета, поскольку при ожирении развивается гиперинсулинемия. Истинные механизмы этого явления пока неясны, но предполагается, что при этом состоянии развивается резистентность тканей (скелетных мышц, печени, жировой ткани) к инсулину; это приводит к гипергликемии и, как результат — к гиперинсулинемии. Постоянная увеличенная потребность в инсулине в таких условиях приводит сначала к гипертрофии и (или) гиперплазии р-клеток поджелудочной железы и в дальнейшем — к истощению аппарата синтеза в них гормона из-за длительной гиперфункции [Sullivan L., 1982]. Было показано, что адаптация к физическим нагрузкам наряду со снижением содержания триглицеридов в крови значительно ограничивает гиперинсулинемию при ожирении [Bjorntorp P. et al., 1970; Sullivan L., 1982].

На рис. 5 представлены данные, приведенные в работе L. Sullivan (1982), который сопоставлял содержание инсулина и триглицеридов в плазме крови у людей среднего возраста, ведущих малоподвижный образ жизни и активно двигающихся (бегунов), у молодых людей, тренированных и нетренированных к физической нагрузке, а также у людей, страдающих ожирением, тренировавшихся 2 мес к физическим нагрузкам и нетренировавшихся. Эти результаты особенно четко демонстрируют лечебный эффект адаптации при гиперинсулинемии, связанной с ожирением (см. рис. 5, А, столбики 3).

Механизм данного лечебного эффекта еще не выяснен окончательно. Однако известно, что тренированность к физическим нагрузкам приводит к повышению способности тканей связывать инсулин и увеличению их чувствительности к этому гормону, что способствует более рациональному его расходованию в адаптированном организме. Это позволяет предполагать, что тренированность ограничивает гиперинсулинемию при ожирении путем коррекции чувствительности тканей к инсулину, т. е. за счет исключения основной причины гиперсекреции гормона.

В настоящее время имеются данные, демонстрирующие эффективность использования адаптации к физическим нагрузкам в комплексной терапии диабета (Vranic M., Berger M., 1979; Berger M., Berchtold P., 1982).

Так, показано, что при обычной клинической ситуации, когда больные имеют умеренную гипергликемию, тренировка к физическим упражнениям снижает содержание сахара в крови и улучшает самочувствие [Saltin B. et al., 1979; Koivisto V., Groop L., 1982]. Однако такая терапия противопоказана при жестком дефиците инсулина и кетоацидозе, так как в этих условиях нагрузка приводит к росту продукции глюкозы в печени, который не уравнивается утилизацией, в результате чего гипергликемия возрастает; кроме того, при резком дефиците инсулина нагрузка стимулирует метаболизм липидов, что приводит к повышению в крови содержания свободных жирных кислот (СЖК) и стимуляции образования кетоновых тел и гиперкетонемии [Wahren J. et al., 1978].

Повышение активности стресс-лимитирующих систем организма и рост его резистентности к стрессорным воздействиям при адаптации к физическим нагрузкам, по-видимому, создает предпосылки для использования такой адаптации в качестве фактора реабилитации больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Исследованиями G. Tharp и J. Jackson (1975) было показано, что предварительная адаптация крыс к физическим нагрузкам предупреждала у них образование язв желудка при иммобилизационном стрессе. Этим данным соответствуют наблюдения, свидетельствующие о том, что у людей, тренированных к физическим нагрузкам, повышена устойчивость к образованию язв в желудке [Frenkl R. et al., 1965; Pavlik G., Frenkl R., 1978].

Однако, прямых данных об использовании физических тренировок для реабилитации больных язвенной болезнью пока нет, и поэтому для решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Перспективным представляется изучение возможности использования адаптации к физическим нагрузкам в комплексном лечении некоторых видов анемии. Основой для такого предположения служит наличие в адаптированном организме таких компонентов структурного базиса адаптации, как увеличенная мощность системы транспорта кислорода и системы энергообеспечения мышечной ткани.

В пользу реальности такого предположения говорят недавние исследования R. McDonald и соавт. (1984), которые изучали влияние физических тренировок (бег в третбане) на содержание миоглобина в скелетных и сердечной мышцах, гемоглобина и лактата в крови в покое, а также на работоспособность при тест-нагрузках у крыс с железodefицитной анемией. Было показано, что анемия вызывала увеличение концентрации лактата в крови в 2,5 раза по сравнению с нормой, снижение содержания гемоглобина, а также уменьшение концентрации в скелетных мышцах и сердце миоглобина (табл. 4). После 6-недельной тренировки содержание гемоглобина у интактных крыс и крыс с анемией существенно не изменилось. Но при этом у крыс с анемией в 1,5—2,5 раза возросла концентрация миоглобина в сердце и мышцах. В результате данный показатель у этих животных достиг уровня контрольных животных, а для скелетных мышц даже превысил его.

Таблица 4. Содержание миоглобина ($\text{мг}\cdot\text{г}^{-1}$ ткани) в сердце и мышцах задних конечностей крыс ($\text{M}\pm\text{SD}$) [Mc Donald et al., 1984]

Вариант опыта	Концентрация миоглобина	
	сердце	скелетные мышцы
Контроль (9)	0,70 \pm 0,13	0,24 \pm 0,05
Контроль + адаптация (7)	0,95 \pm 0,17*	0,26 \pm 0,05
Анемия (10)	0,44 \pm 0,08*	0,14 \pm 0,04*
Анемия + адаптация (7)	0,66 \pm 0,13**	0,34 \pm 0,10***

Примечание. Цифры в скобках — число животных. *

Отличия от варианта «контроль» достоверны. ** Отличия от варианта «анемия» достоверны.

Данный сдвиг сопровождался у крыс с анемией полной нормализацией концентрации лактата в крови в покое и повышением работоспособности при субмаксимальных нагрузках. Таким образом, адаптация к физическим нагрузкам привела к ликвидации важного нарушения гомеостаза при анемии — лакцидемии. Механизм этого нарушения еще недостаточно ясен. Однако предполагается, что при железодефицитной анемии оно может быть связано как с нарушением снабжения мышц кислородом, так и со снижением активности железосодержащих ферментов в митохондриях и нарушением работы цикла трикарбоновых кислот в мышечной ткани [Ohira Y. et al., 1982]. Поэтому можно полагать, что установленное в данной работе лечебное действие адаптации при железодефицитной анемии обусловлено такими компонентами структурного «следа» адаптации, как увеличение мощности системы транспорта кислорода в мышцах, доказанное в данной работе, и повышенная мощность системы митохондрий. Именно эти изменения, по-видимому, способствуют нормализации продукции и утилизации лактата при железодефицитной анемии.

Таким образом, возникновение в процессе устойчивой адаптации к физическим нагрузкам многокомпонентного структурного «следа» определяет положительные перекрестные эффекты адаптации и является основой для ее использования с целью профилактики, лечения и реабилитации широкого круга заболеваний и прежде всего стрессорных и ишемических повреждений сердечно-сосудистой системы.

Сходство положительных перекрестных эффектов адаптации к высотной гипоксии и физическим нагрузкам

В основе положительных перекрестных эффектов адаптации к физическим нагрузкам лежит материальный базис адаптации — ее структурный «след».

Известно, что адаптация к умеренной высотной гипоксии, несмотря на свои особенности, имеет общие черты структурного «следа» с адаптацией к физическим нагрузкам.

Очевидно это обстоятельство и определяет общность положительных перекрестных эффектов адаптации к высотной гипоксии с таковыми при адаптации к физическим нагрузкам.

Поэтому уместно кратко охарактеризовать структурный «след» адаптации к высотной гипоксии и рассмотреть некоторые примеры ее перекрестных эффектов.

Высотная гипоксия характеризуется снижением парциального давления кислорода в крови и вызывает кислородное голодание, т. е. недостаточное снабжение кислородом клеток и тканей организма. В связи с этим основные приспособительные реакции организма, возникающие при действии гипоксии, направлены на ликвидацию или уменьшение кислородной недостаточности. Причем в отличие от действия физической нагрузки и других факторов окружающей среды, вызывающих двигательную активность, недостаток кислорода первично не действует на экстерорецепторы и незаметно вторгается во внутреннюю среду, приводя к гипоксемии. И только после возникновения гипоксемии недостаток кислорода начинает действовать как раздражитель на хеморецепторы аортально-каротидной зоны сосудистого русла, непосредственно на центры, регулирующие дыхание и кровообращение и т. д. В результате развивается «комплекс событий», направленных на мобилизацию систем транспорта кислорода, приводящий к явлению «срочной» адаптации к гипоксии, которая характеризуется неполным, неэкономным и в результате — малоэффективным приспособлением организма к недостатку кислорода. При достаточно длительном воздействии высотной гипоксии в результате формирования структурных изменений — структурного «следа» — в функциональной системе, ответственной за приспособление к недостатку кислорода, развивается устойчивая адаптация организма к гипоксии¹.

Структурный «след» этой адаптации характеризуется двумя чертами, которые обеспечивают организму жизнедеятельность в условиях недостатка кислорода, составляют основу перекрестных эффектов и выявляют общность этой адаптации с адаптацией к физическим нагрузкам.

Первая черта состоит в том, что в процессе адаптации растет дыхательная поверхность и емкость легких, мощность дыхательной мускулатуры; увеличивается масса сердца, что сочетается с увеличением в 1,5—2 раза емкости коронарного русла, повышением концентрации миоглобина и числа митохондрий в миокарде и ростом мощности в нем системы гликолиза и транспорта катионов. Сходные изменения формируются и в скелетной мускулатуре. Повышается содержание гемоглобина в крови. Данные компоненты структурного «следа» обеспечивают адаптированному к гипоксии организму увеличение объема вдыхаемого воздуха и коэффициента утилизации из него кислорода, повышение мощности системы энергообеспечения миокарда, снижение потребления им кислорода, увеличение сократительных возможностей сердца,

¹ Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. — М.: Медицина, 1973; Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981.

рост кислородной емкости крови и способности тканей утилизировать кислород и т. д. Кроме того, адаптация к высотной гипоксии повышает активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы — в мозге и печени [Герасимов А. М. и др., 1979] и, по-видимому, в других тканях. Это способствует повышению резистентности адаптированного организма к повреждающему действию чрезмерной активации свободнорадикального окисления.

Как было показано в нашем предшествующем изложении, именно такие компоненты структурного «следа» присущи и адаптации к физическим нагрузкам.

Вторая важная черта структурного «следа» адаптации к гипоксии, сближающая ее с адаптацией к физическим нагрузкам, связана с изменениями на уровне регуляторных систем. Это относится прежде всего к перестройке стресс-реализующей симпатикоадреналовой системы. Рассмотрим ее несколько подробнее, так как адаптационные изменения именно в этой системе имеют непосредственное отношение к защитным перекрестным эффектам обоих типов адаптации при ишемических повреждениях сердца и особенно к эффектам профилактики аритмий и фибрилляции сердца, о которых будет рассказано в 5-й главе.

В наших исследованиях, проведенных ранее, показано, что перестройка симпатико-адреналовой системы в процессе адаптации к умеренной высотной гипоксии характеризуется увеличением мощности аппарата симпатической регуляции сердца, что выражается гипертрофией нейронов, иннервирующих сердце, повышением в них мощности системы синтеза медиатора и ростом способности этой системы обеспечивать нормальное содержание медиатора в миокарде в условиях гипоксии [Пшенникова М. Г., 1973, 1979, 1980]. Кроме того, данная перестройка сопровождается увеличением запасов катехоламинов в надпочечниках [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Матлина Э. Ш., 1977] и ростом активности в них ферментов синтеза катехоламинов, связанным с активацией синтеза белков и в том числе данных ферментов [Klain G., 1972]. Эти изменения сочетаются с повышением адренореактивности сердца [Пшенникова М. Т., Новикова Н. А., 1977; Меерсон Ф. З., Краузе Э. Г. и др., 1979]. Указанные изменения, свидетельствующие о повышении мощности симпатико-адреналовой системы и эффективности ее функционирования, в значительной мере определяют другое важное проявление ее адаптационной перестройки — уменьшение степени мобилизации этой стрессреализующей системы при различных ситуациях, обычно приводящих к ее активации.

Эта существенная черта адаптированного к высотной гипоксии организма проявляется уменьшением «выброса» катехоламинов в ответ на нагрузку и означает, что выраженность стресс-реакции в таком организме уменьшена.

Рассмотренная перестройка приводит прежде всего к повышению резистентности адренергической системы к нагрузкам и стрес-

сорным ситуациям, т. е. к воздействиям, вызывающим у неадаптированных животных истощение запасов катехоламинов в надпочечниках и исполнительных органах и нарушение адренергической регуляции этих органов.

Установлено, что предварительная адаптация к высотной гипоксии в значительной мере защищает миокард от истощения запасов норадреналина, обычно развивающегося при длительной гиперфункции сердца, вызванной экспериментальным пороком [Пшенникова М. Г., Меерсон Ф. З., Манухин В. Н., 1972]. Предварительная адаптация крыс к прерывистому действию высотной гипоксии (на «высоте» 5 км, в течение 8 нед по 5 ч в день) почти в 3 раза уменьшала содержание концентрации норадреналина и полностью предупреждала падение содержания этого медиатора в левом желудочке сердца, возникающее обычно при пороке сердца.

Показано, что такая адаптация защищает сердце от истощения в нем: запаса катехоламинов и нарушения адренергической регуляции, наступающих при истощении физической нагрузкой [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Матлина Э. Ш., 1977; Пшенникова М. Г., 1980].

В соответствии с приведенными выше данными о перестройке адренергической регуляции под влиянием адаптации к гипоксии можно полагать, что рассмотренные защитные эффекты адаптации обусловлены как усилением мощности аппарата синтеза катехоламинов в адренергических нейронах, иннервирующих сердце, так и повышением резервов катехоламинов в надпочечниках. Действительно, по данным наших исследований, у адаптированных животных концентрация норадреналина и адреналина в надпочечниках достигает 649 ± 71 мкг/г и 575 ± 30 мкг/г соответственно при значениях этого показателя в контроле $210 \pm 21,8$ мкг/г и 378 ± 23 мкг/г соответственно, т. е. возрастает в 1,5—3 раза.

Кроме того, эти эффекты обусловлены, по-видимому, также снижением интенсивности стресс-реакции у адаптированных к гипоксии животных и уменьшенным «выходом» норадреналина из терминалей симпатических волокон в миокарде, а следовательно, и меньшей потерей медиатора.

Адаптационные структурные изменения затрагивают и высшие отделы нервной системы. Они основаны на активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в нейронах и глиальных клетках головного мозга и проявляются, в частности, в умеренной гипертрофии этих нейронов [Меерсон Ф. З., Кранц Д., Садыралиев Т. С., 1973], активации синтеза и повышении активности митохондриальных ферментов в нейронах (Smialek A., Hamberger A., 1970) и т. д. Эти изменения приводят к повышению функциональных возможностей мозга, что проявляется увеличением степени сохранения условных рефлексов, ускоренным переходом кратковременной памяти в долговременную и, что особенно существенно, увеличением устойчивости мозга к чрезмерным раздражителям, конфликтным ситуациям, эпилептогенам и т. д. [Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И., 1986].

Общность компонентов структурного «следа» адаптации к высотной гипоксии и адаптации к физическим нагрузкам, охарактеризованная выше, обуславливает и определенное сходство пере-

крестных эффектов этих видов адаптации. Так, адаптация к высотной гипоксии обладает способностью предупреждать или ограничивать стрессорные повреждения. Приведем два примера.

В исследованиях Ф. З. Меерсона и А. И. Саули (1982—1985) установлено, что предварительная адаптация крыс к умеренному действию высотной гипоксии в значительной мере предупреждает нарушения сократительной функции миокарда и его реакции на изменение концентрации Ca^{2+} и антагонистов этого катиона при эмоционально-болевым стрессе. Исследования были проведены на изолированной папиллярной мышце левого желудочка в условиях ее электростимуляции и изотонического режима сокращения в оксигенированном (O_2 —95%; CO_2 —5%) растворе Кребса —Хензелейта при $29\pm 1^\circ\text{C}$ и pH 7,4. Адаптацию к высотной гипоксии проводили в условиях барокамеры (на «высоте» 5,5 км) в течение 8 нед 5 раз в нед по 6 ч в день. Эмоционально-болевым стресс воспроизводили по принятой методике [Desiderato O. et al., 1974] однократно в течение 6 ч. Данные, представленные в табл. 5, позволяют сравнить основные показатели сократительной функции

Таблица 5. Показатели сократительной функции изолированных папиллярных мышц левого желудочка сердца крыс при эмоционально-болевым стрессе (M±m)

Вариант опыта	Площадь поперечного сечения мышцы, мм^2	Амплитуда сокращения, % от исходной длины мышцы	Максимальная скорость сокращения, м. е./с	Максимальная скорость расслабления, м. е./с
Контроль (10)	0,82±0,05	8,41±0,42	0,93±0,04	0,80±0,04
Стресс (11)	0,98±0,06	4,91±0,25*	0,52±0,03*	0,54±0,03*
Адаптация (10)	0,78±0,04	9,71±0,49	0,96±0,05	0,93±0,05
Адаптация + стресс (10)	0,78±0,07	7,80±0,39*	0,87±0,04	0,81±0,04

Примечание. Цифра в скобках — число животных; м. е. — мышечная единица; частота сокращений мышцы 20 в минуту.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

папиллярной мышцы животных исследуемых групп в условиях стабильного функционирования при частоте 20 сокращений в минуту и свидетельствуют о том, что стресс у неадаптированных к гипоксии животных приводит к уменьшению амплитуды и скорости сокращения, а также скорости расслабления сердечной мышцы в среднем на 44—33%. Адаптация к гипоксии сама по себе в условиях данного эксперимента не оказала существенного влияния на основные показатели сокращения и расслабления миокарда. Вместе с тем она полностью предупреждала депрессию скорости сокращения и расслабления и в 2 раза уменьшила депрессию амплитуды сокращения сердечной мышцы, развивающуюся под влиянием стресса у неадаптированных животных.

Далее в этой работе исследовали влияние адаптации на изменение при стрессе реакции миокарда на естественные антагонисты Ca^{2+} — ионы Na^{2+} и H^+ , конкурирующие, как уже упоминалось выше, с Ca^{2+} за пункты связывания в структурах сарколеммы кардиомиоцита и способные вытеснить его из этих пунктов и вызывать поэтому депрессию сокращения миокарда. Данные, представленные в табл. 6, отражают влияние увеличения концентрации ионов Na^+ и H^+ в растворе на показатели сократительной функции папиллярной мышцы у адаптированных и неадаптированных к гипоксии

Таблица 6. Показатели сократительной функции папиллярной мышцы сердца (— Δ) крыс при увеличении концентрации ионов H^+ и Na^+ ($M \pm m$)

Вариант опыта	Амплитуда сокращения, % от исходной длины мышцы	Максимальная скорость сокращения, м. е./с	Максимальная скорость расслабления, м. е./с
Уменьшение pH от 7,40 до 6,85			
Контроль (10)	36,0±1,8	45,0±2,0	54,0±2,7
Стресс (11)	61,0±3,0	65,0±3,0	73,0±1,8
Адаптация (11)	23,0±1,1	28,0±0,9	24,0±1,1
Адаптация + стресс (10)	35,0±1,7	40,0±1,0	49,0±2,4
Увеличение концентрации NaCl с 118 до 165 ммоль			
Контроль (10)	34±1,7	30,0±2,0	38,0±3,8
Стресс (11)	66,0±3,3	65,0±2,9	70,0±3,1
Адаптация (11)	21,0±1,5	16,0±1,3	25,0±1,6
Адаптация + стресс (10)	27,0±1,3	30,0±1,3	31,0±1,6

Примечание. Цифры в скобках — число животных; максимальное уменьшение показателей (— Δ) представлено в % от исходного их значения.

животных, перенесших стресс. Они показывают, что стресс резко увеличивает отрицательный инотропный эффект избытка H^+ и Na^+ у неадаптированных животных. Так, например, у неадаптированных животных, не подвергавшихся действию стресса, максимальные скорости сокращения и расслабления сердечной мышцы снижаются под влиянием избытка H^+ на 45 и 54% соответственно, а у перенесших стресс животных — на 65 и 73%.

Предварительная адаптация к гипоксии не только уменьшает отрицательный инотропный эффект избытка ионов H^+ и Na^+ , но, кроме того, существенно предупреждает стрессорную потенциацию этого эффекта. Действительно, как следует далее из табл. 6, у животных, неадаптированных к гипоксии, отрицательный инотропный эффект увеличенной концентрации ионов H^+ и Na^+ для амплитуды сокращения сердечной мышцы составляет при стрессе соответственно 61 и 66%; у животных, адаптированных к гипоксии, эти данные составляют соответственно 35 и 27%, т. е. в 1,7—2,4 раза меньше. Сходные соотношения наблюдаются и для других параметров сократительной функции.

На рис. 6 представлены данные о влиянии дефицита и избытка ионов Ca^{2+} в омывающем растворе на функцию папиллярных мышц неадаптированных и адаптированных животных после перенесенного эмоционально-болевого стресса. Они говорят о том, что стресс у неадаптированных животных приводит к повышению зависимости сократительной функции от концентрации Ca^{2+} во внеклеточном пространстве. В результате в ответ на снижение концентрации $CaCl_2$ в растворе наполовину (с 2,5 до 1,25 мМ) у перенесших стресс животных возникает депрессия сократительной функции, в 2 раза большая, чем в контроле (см. нижнюю часть рис. 6, А). В ответ на увеличение концентрации $CaCl_2$ в 3 раза (до 7,5 мМ) у перенесших стресс животных сократимость миокарда увеличивается также существенно больше, чем в контроле (см. верхнюю часть рис. 6, А). Предварительная адаптация к гипоксии полностью предупреждает вызванное стрессом потенцирование отрицательного инотропного эффекта сниженной концентрации Ca^{2+} и стрессорное потенцирование положительного инотропного эффекта избытка Ca^{2+} (см. рис. 6, Б). Таким образом, это исследование свидетельствует, о том, что предварительная адаптация животных к прерывистому дей-

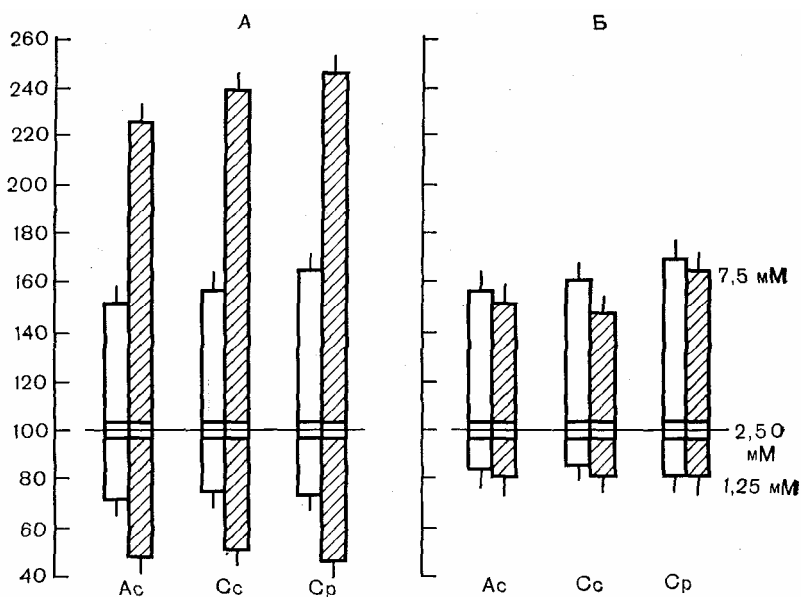


Рис. 6. Инотропный ответ изолированной папиллярной мышцы у крыс на изменение концентрации Ca^{2+} .

А — неадаптированные; Б — адаптированные к высотной гипоксии крысы. Светлые столбики — контроль (без стресса); заштрихованные — стресс. Ас, Сс и Ср соответственно: амплитуда сокращения, скорость сокращения, скорость расслабления. Ордината — величины показателей, %; за 100% приняты величины при оптимальной концентрации Ca^{2+} (2,5 мМ) в растворе.

ствию высотной гипоксии предупреждает стрессорную депрессию сократительной функции миокарда и, следовательно, стрессорную недостаточность насосной функции сердца в целом; она, кроме того, в значительной мере уменьшает отрицательный инотропный эффект антагонистов Ca^{2+} и предупреждает потенциацию этого эффекта, вызываемую стрессом.

Сопоставление результатов этого исследования и рассмотренных в начале этой главы данных о защитном действии адаптации к физическим нагрузкам свидетельствует о том, что адаптация к высотной гипоксии обладает таким же перекрестным профилактическим эффектом при стрессорных повреждениях сердца, как и тренированность к физическим нагрузкам. При рассмотрении механизмов «антистрессорного» эффекта тренированности к физическим нагрузкам мы выявили непосредственную связь этого эффекта с определенными компонентами структурного «следа» данной адаптации, обеспечивающими уменьшение стресс-реакции, увеличение активности антиоксидантных ферментов, повышение мощности системы транспорта Ca^{2+} и т. д. Наличие таких же компонентов в структурном «следе» адаптации к высотной гипоксии позволяет полагать, что перекрестный профилактический эффект этой адаптации при стрессорном повреждении сердца основан на тех же механизмах, которые лежат в основе профилактического

эффекта тренированности к физической нагрузке. В частности, существенное место в противострессорной защите занимает характерное для адаптации уменьшение выраженности стресс-реакции и увеличение функциональной мощности антиоксидантных систем. Именно эти достижения адаптации предупреждают или ограничивают реализацию ключевого звена стрессорных повреждений — активации свободнорадикального окисления. Это положение подтверждается данными о том, что предварительное введение основного блокатора влияния стресс-реакции на сердце индерала, а также антиоксидантов оказывает такое же защитное действие на функцию и метаболизм миокарда при стрессе, как предварительная адаптация к высотной гипоксии (Меерсон Ф. З., Радзиевский С. А. и др., 1977; Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Голубева Л. Ю. и др., 1979; Уголев А. А. и др., 1980; Устинова Е. Е., 1983, и др.). Положительные перекрестные эффекты адаптации к высотной гипоксии реализуются при стрессорных воздействиях не только на сердце. Исследования последних лет показали, что эта адаптация приводит к выраженной активации стресс-лимитирующих систем организма от системы опиоидных пептидов до антиоксидантной системы и на этой основе предупреждает ряд самых различных повреждений.

Так, в экспериментах, выполненных сотрудниками нашей лаборатории, установлено, что предварительная адаптация к высотной гипоксии закономерно предупреждает атерогенную дислипотеидемию у животных, перенесших стресс [Твердохлеб В. П., Лобанова Г. Т., Меерсон Ф. З., 1986]. Известно также, что такая адаптация предупреждает стрессорную депрессию нормальных киллеров и другие нарушения противоопухолевого иммунитета, обусловленные стрессом [Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Фролов Б. А., 1981; Сухих Г. Т., Меерсон Ф. З., 1985].

Завершая рассмотрение перекрестных эффектов адаптации к высотной гипоксии, следует подчеркнуть, что профилактический эффект такой адаптации при сердечно-сосудистых заболеваниях широко представлен в эпидемиологической литературе, посвященной заболеваниям жителей горных местностей и влиянию эпизодических пребываний в горах¹. В нашем дальнейшем изложении мы вернемся к адаптации к высотной гипоксии при рассмотрении вопросов профилактики и терапии нарушений электрической стабильности сердца.

Отрицательные перекрестные эффекты адаптации

Оценивая рассмотренные выше положительные перекрестные эффекты адаптации, нужно учитывать, что они реализуются лишь при рациональном дозировании и адекватном подборе физических нагрузок.

¹ Миррахимов М. М. Болезни сердца и горы. Фрунзе: Илим, 1971; Миррахимов М. М., Мейманалиев Т. С. Высокогорная кардиология (очерки). — Фрунзе: Кыргызстан, 1984; Миррахимов М. М., Гольберг П. Н. Горная медицина. — Фрунзе: Кыргызстан, 1978.

При адаптации к чрезмерным для данного организма нагрузкам в полной мере реализуется общебиологическая закономерность, которая состоит в том, что все приспособительные реакции организма обладают лишь относительной целесообразностью, т. е. даже устойчивая адаптация к физической нагрузке может иметь свою биологическую или структурную «цену», которая может проявляться в двух различных формах: 1) в прямом «изнашивании» функциональной системы, на которую при адаптации падает главная нагрузка, и 2) в явлениях отрицательной перекрестной адаптации — отрицательных перекрестных эффектах, т. е. в нарушении у адаптированных к физической нагрузке людей и животных других функциональных систем и адаптационных реакций, не связанных непосредственно с физической нагрузкой.

Прямая функциональная недостаточность может развиваться в условиях остро возникшей большой нагрузки, при которой описаны прямые повреждения структур сердца (Меерсон Ф. З., 1978], мышц [Гудзь П. З., 1975, и др.], ферментемия (Меерсон Ф. З., Красиков С. И. и др., 1982; Dunn R., Critz J., 1971] и другие изменения, являющиеся как итогом самой перегрузки, так и возникающей при этом стресс-реакции. Эта «цена» срочной адаптации ярко проявляется при первых нагрузках нетренированных людей и животных и устраняется развитием тренированности.

При длительной устойчивой адаптации также могут наблюдаться явления повреждений структур в функциональной системе, ответственной за адаптацию. В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что у спортсменов внезапная сердечная смерть после физических нагрузок или во время физических упражнений отмечается чаще, чем у людей, не занимающихся большим спортом [Green L. et al., 1976; Bassler T., 1977; Keren G., Shoenfeld Y., 1981]. Это относится и к такому оптимальному случаю адаптации к физическим нагрузкам как адаптация на выносливость. Механизм этого явления еще не до конца ясен.

Действительно, с одной стороны, имеются убедительные данные патологоанатомических исследований, свидетельствующих о том, что у погибших от случайных причин марафонцев [Bassler T., 1977], пастухов племени масаи [Mann G. et al., 1972], индейцев Тарахумара, в структуре поведения которых большое место занимает бег на длинные дистанции или длительные ритуальные танцы [Gromm D., 1971], в сердце нет патоморфологических изменений кровообращения: коронарные сосуды широкие, не имеющие признаков атеросклероза; в некоторых случаях диаметр коронарных артерий увеличен по сравнению со средней нормой в 2—3 раза [Curgens J., White P., 1961]. Вместе с тем с 1967 по 1977 г. более чем в 200 статьях были опубликованы сообщения о внезапной смерти бегунов на длинные дистанции во время бега [Bassler L., 1977].

Особый интерес представляет случай, приводимый L. Green и соавт. (1976): высокоотренированный марафонец упал на дистанции, врачи диагностировали фибрилляцию сердца, вывели его из этого состояния, но все же спортсмен погиб от острого инфаркта миокарда, т. е. опять-таки от фибрилляции сердца; причем на вскрытии было доказано полное отсутствие атеросклеротических изменений коронарных сосудов.

В соответствии с современными представлениями о механизме внезапной сердечной смерти, который подробно рассмотрен в 5-й и 6-й главах книги, решающую роль в возникновении фибрилляции и остановки сердца играет сочетание нарушений центральной регуляции ритма сердца и нарушений возбудимости и проводимости в самом сердце. В связи с этим следует иметь в виду, что у спортсменов, занимающихся различными видами спорта, часто наблюдается блокада правой ножки предсердножелудочкового пучка и нередко — блокады ветвей его левой ножки. Поскольку повторные длительные максимальные физические нагрузки у спортсменов часто реализуются во время соревнований и в других стрессорных ситуациях, то вероятно, что эти нарушения проводимости и являются результатом стрессорного по своему происхождению очагового кардиосклероза. В сочетании с выраженной брадикардией эти очаговые нарушения проводимости могут создавать в миокарде спортсмена предпосылки для возникновения так называемого reentry механизма, играющего решающую роль в возникновении фибрилляции сердца [Wit A., Rosen M., 1983]. Большое значение в патогенезе фибрилляции и остановки сердца у спортсменов, испытывающих длительные максимальные физические нагрузки в стрессорных условиях, имеют, по-видимому, также центральные нарушения ритма сердца, связанные со стресс-реакцией и обусловленные возможным «изнашиванием» стресс-лимитирующих систем, ограничивающих с высокой эффективностью выраженность стресс-реакции при умеренной тренированности.

«Цена» адаптации в форме нарушения функции систем, которые не принимают непосредственного участия в реакциях организма на физическую нагрузку, т. е. отрицательная перекрестная резистентность, при интенсивном режиме адаптации или при осуществлении ее на ранних этапах онтогенеза, выражена еще более резко.

Большой интерес представляет в этом отношении известная работа С. Bloog и соавт. (1968), проведенная на растущих животных.

В этом исследовании показано, что в результате тренировки молодых крыс плаванием в течение 10 нед по 1 ч в день 5 раз в нед у них развивались две группы изменений: 1) увеличение массы сердца на 20%, с одновременным ростом числа мышечных волокон на единицу площади миокарда на 36%; 2) увеличение массы и числа волокон миокарда, т. е. структурного резерва сердца, сопровождалось уменьшением массы и числа клеток в печени, почках и надпочечниках. Так, масса почек оказалась уменьшенной на 10—15%, а число клубочков, а следовательно, и нефронов на 20—25%. В результате объем мозгового слоя почек уменьшился примерно в 2 раза. Масса печени существенно не менялась, но вследствие гипертрофии печеночных клеток общее их число в органе было уменьшено на 20—25%. Аналогичная ситуация наблюдалась в надпочечниках. Таким образом, в результате такой адаптации структурный резерв почек, печени и надпочечников оказался сниженным.

Авторы работы не анализировали биологическую значимость обнаруженных явлений. Однако для нас они представляют осо-

бый интерес в связи с представлением о так называемом принципе преимущественного структурного обеспечения систем, доминирующих в процессе конкретной адаптации, т. е. специфических функциональных систем.

Применительно к данному конкретному случаю этот принцип подразумевает, что, если на следующих этапах онтогенеза адаптированные в молодом возрасте животные будут подвергнуты значительной физической нагрузке, то они окажутся в более выгодном положении по сравнению с неадаптированными. Однако в том случае, если окружающая среда предъявит этим животным нагрузки, которые падают на почки или печень, например резкое изменение состава пищи, избыток соли и т. д., то положение окажется противоположным. У животных, адаптированных на раннем этапе онтогенеза к достаточно интенсивным физическим нагрузкам, может возникнуть почечная или печеночная недостаточность. Аналогичным образом можно оценивать результаты исследования Ф. З. Меерсона, В. М. Боева и соавт. (1983), которые показали, что адаптация к умеренным нагрузкам посредством бега не изменяет высшей нервной деятельности. В то же время тренировка к предельной нагрузке того же рода закономерно нарушает процессы выработки, фиксации и воспроизведения временных связей.

Значительное место среди проявлений «цены» адаптации занимают последствия односторонней прицельной адаптации у спортсменов или людей, занимающихся тяжелым физическим трудом.

Так, например, у тяжелоатлетов, тренированных к статическим силовым нагрузкам, наблюдается снижение выносливости к динамическим нагрузкам, требующим быстрых движений; утомление при таких нагрузках у тяжелоатлетов развивается быстрее, чем у нетренированных здоровых людей [Аверкович Н. В., 1970; Озолинь П. П., 1984; Tesch P. et al., 1984; Tesch P., Lindeberg S., 1984]. Это является «ценой» структурного «следа», характерного для адаптации к силовым нагрузкам. Действительно, показано, что при такой адаптации (у тяжелоатлетов, культуристов и др.) в противоположность людям и животным, тренированным на выносливость, в скелетных мышцах, а возможно и в сердце, происходит преимущественная «наработка» сократительных белков без соответствующего увеличения синтеза белков митохондрий и адекватного роста васкуляризации мышечной ткани. В результате возникает выраженная гипертрофия и рост массы мышечной ткани и снижение удельной плотности в ней митохондрий [Wenger H. et al., 1981; Mac Dougall J. et al., 1982; Tesch P., Lindeberg S., 1984] и капилляров [Tesch P. et al., 1984]. Это приводит к уменьшению снабжения мышечной ткани кислородом, снижению функциональной мощности системы митохондрий, и в итоге — к увеличенной продукции лактата и как следствие — быстрой утомляемости при нагрузке на выносливость [Tesch P., Lindeberg S., 1984].

Таким образом, «цена» специализированной адаптации к определенному виду нагрузок проявляется в снижении выносливости к другому виду нагрузок. Однако этим не ограничивается значимость такой «цены» для организма. Увеличение мощности системы митохондрий, наблюдаемое при адаптации на выносливость, имеет существенное значение как фактор ограничения ак-

тивации свободнорадикального окисления при нагрузках и повышения резистентности организма к ишемическим повреждениям. Таким образом, снижение плотности митохондрий и васкуляризации мышечной ткани очевидно снижает резистентность организма к стрессорным и ишемическим повреждениям.

«Цена» адаптации проявляется также при длительных тренировках большой интенсивности. Так, в исследованиях G. Tharp и C. Wagner (1982) было показано, что при 8-недельной тренировке крыс в третбане при разной скорости бега у животных, бегавших с высокой интенсивностью, вместо обычно наблюдающегося при умеренной тренировке увеличения васкуляризации миокарда отмечалось снижение числа коронарных капилляров на единицу площади миокарда.

В определенных условиях адаптация к физическим нагрузкам может снижать резистентность к другим факторам окружающей среды. Так, например, известно, что одним из важнейших звеньев механизма адаптации к холоду является рост жировой ткани и увеличение теплопродукции в ответ на действие катехоламинов, выделяющихся при активации симпатико-адреналовой системы в условиях холода. Вместе с тем показано, что тренировка к физическим нагрузкам уменьшает количество жировой ткани, снижает калоригенный эффект норадреналина [Le Blanc J. et al., 1982] и таким образом уменьшает возможность теплопродукции при действии холода. С учетом этих фактов следует оценивать многочисленные наблюдения, свидетельствующие, что на «пике» тренированности у тяжелоатлетов, борцов и других спортсменов нередко наблюдается снижение резистентности к действию холода и простудным заболеваниям. Однако наибольшее значение в механизме снижения резистентности высокотренированных людей к таким заболеваниям имеет, по-видимому, другое проявление «цены» адаптации — снижение иммунологической реактивности организма.

Показано, что у спортсменов высокого класса в результате соревнований может снижаться активность Т-лимфоцитов [Суркина И. Д. и др., 1984]. На основании определения комплекса показателей иммунореактивности организма (числа и функциональной активности Т-, В- и 0-лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови и др.) Г. Е. Аронов и соавт. (1985) установили, что у ряда спортсменов высокого класса (гребцов) нагрузки на тренировках и соревнованиях приводят к снижению иммунореактивности, восстановление которой происходит весьма медленно. Авторы связывают это явление с неадекватно высокой интенсивностью применяемых нагрузок. Аналогичные наблюдения приводятся исследователями в области физиологии детского спорта [Сухарев А. Г., Суханова Н. Н., 1979; Праздников В. П., 1983, и др.]. Так, в работе А. Г. Сухарева и Н. Н. Сухановой (1979) показано, что оптимальная тренировочная нагрузка у юных спортсменов повышает иммунологическую реактивность по сравнению с детьми, не занимающимися спортом, но при интенсивных нагрузках иммунореактивность детей снижается.

В целом проблема нарушения клеточного и гуморального иммунитета при напряженной адаптации к физическим нагрузкам заслуживает серьезного внимания.

Аналогичное значение имеют данные о том, что у высокотренированных на выносливость людей — бегунов на длинные дистанции (марафонцев)—нередко наблюдаются нарушения функции органов пищеварения в форме спазма пищевода, желудка, кишечника, нарушений перистальтики, язвенных поражений и т. д., связанные с уменьшением кровоснабжения этих органов во время бега (Sheehan G., 1977). Существенно, что в основе этого опасного синдрома лежит упоминавшийся принцип доминирования функциональной системы, ответственной за адаптацию к физической нагрузке. В данном случае он проявляется в форме преимущественного кровоснабжения доминирующей системы — двигательного аппарата — за счет кровоснабжения органов пищеварения, кровотока в которых во время длительного бега уменьшен. Следует напомнить, что при устойчивой адаптации к физическим нагрузкам благодаря комплексу изменений, рассмотренных в 1-й главе, в адаптированном организме, в отличие от неадаптированного, при нагрузке и в том числе во время бега не наблюдается острого дефицита кровоснабжения внутренних органов, несмотря на преимущественное увеличение кровотока в работающих мышцах. Однако в данном случае — у бегунов на длинные дистанции — интенсивная нагрузка и соответственно интенсивная мышечная работа продолжается достаточно долго и указанные достижения адаптации в форме меньшего дефицита кровоснабжения внутренних органов при нагрузке, предупреждающие нарушение их функции при не столь длительных нагрузках, оказываются недостаточными. Организм «расплачивается» за возможность выполнять длительную мышечную работу «неблагополучием» органов, не участвующих непосредственно в этой работе.

Примером «цены» адаптации к физическим нагрузкам, реализующейся на гормональном уровне, может служить известное явление нарушения полового созревания и менструального цикла у спортсменок высокого класса, занимающихся видами спорта, связанными с похудением и уменьшением содержания жира в организме, и в частности у гимнасток высокого класса [Salmela J., 1979; Speroff L., Redwine D., 1980; Peltenburg A. et al., 1984, и др.]. Процессы, инициирующие начало пубертатного периода, еще полностью неясны, однако в настоящее время полагают, что они определяются развитием характерных для периода полового созревания изменений, приводящих к «выбросу» половых гормонов, причем критическим фактором является повышение содержания эстрогена, образующегося из андрогенов в жировой ткани и мозгу [Boyar R., 1978]. Поскольку исследователями была обнаружена корреляция между скоростью образования эстрогена и содержанием жира в организме, то долгое время предполагали, что указанные нарушения — результат жирового истощения. Однако позже было установлено, что эти нарушения не связаны с уменьшенным содержанием жира в организме, а обусловлены дефицитом андрогенов и эстрогена, причиной которого являются, по-видимому, нарушения образования соответствующего рилизинг-фактора на супра-гипофизарном уровне. Эти нарушения определяются, по мнению исследователей, напряженным, истощающим характером тренировочных нагрузок, который приводит параллельно к нарушению продукции половых гормонов и жировому истощению [Peltenburg A. et al., 1984, и др.].

«Цена» адаптации к физическим нагрузкам и ее отрицательные перекрестные эффекты представляют собой возможное, но вовсе не обязательное явление. Наиболее рациональный путь к их предупреждению заключается в разумном дозировании физических нагрузок и правильном выборе этапа онтогенеза, а также в использовании так называемой комбинированной адаптации, когда организм адаптируется одновременно к нескольким факторам. Такова, например, адаптация, осуществляющаяся в процессе лыжных тренировок, когда организм адаптируется одновременно к холоду и физическим нагрузкам. По существу, при всех спортивных тренировках, предусматривающих периодическое возникновение «соревновательных» ситуаций, речь идет о комбинированной адаптации к физическим нагрузкам и стрессорным ситуациям. В целом, для снижения «цены» адаптации к физическим нагрузкам важное значение имеет принцип диалектического единства специализации и гармоничного физического и психического развития спортсмена.

ГЛАВА 3. АДАПТАЦИЯ К СТРЕССОРНЫМ СИТУАЦИЯМ И ЕЕ ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Изложенное в предыдущих разделах монографии свидетельствует, что стресс-реакция играет роль необходимого звена в формировании системного структурного «следа» при адаптации к физическим нагрузкам, гипоксии, холоду и другим факторам окружающей среды, а затем, по мере развития устойчивой адаптации, становится излишней и угасает. Это позволяет подчеркнуть, что стресс-реакция сложилась в процессе эволюции как необходимое неспецифическое звено более сложного целостного механизма адаптации. Однако этим значение стресс-реакции в жизни организма не ограничивается. В реальной действительности существуют так называемые безвыходные, или тупиковые, ситуации, когда требования окружающей среды не могут быть удовлетворены с помощью специфических поведенческих или иных реакций: формирование адекватной среде функциональной системы и системного структурного «следа» оказывается невозможным и адаптация не осуществляется.

Обстоятельства, возникающие при действии необычайно сильного и неотвратимого повреждающего фактора — непосильной нагрузки, холода, голода, боли (от которых нельзя уйти), оценивают как ситуации «непреодолимой трудности», или «вынужденного терпения». При действии стереотипов условных раздражителей, которые выступают как сигналы приближения повреждающих факторов, а также при длительном сохранении разрыва между сильной потребностью и отсутствием информации о том, можно ли ее удовлетворить, эти условия оцениваются как явления «западни», «тревоги» и т. д. Во всех ситуациях такого рода отсутствие возможности реализовать адаптацию приводит к тому, что нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресса, сохраняются долго. Длительным оказывается возбуждение адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, составляющее содержание стресс-реакции.

В результате необычно длительного и интенсивного действия высоких концентраций катехоламинов и других стрессорных гормональных изменений могут возникать самые различные повреждения, составляющие область так называемых стрессорных заболеваний, занимающую одно из основных мест в современной медицине. В настоящее время доказана роль стресса как главного или вспомогательного этиологического фактора язвенных поражений слизистой желудка, гипертонической болезни, атеросклероза, нарушений функции и структуры ранее здорового и еще в большей мере больного сердца, иммунодефицитных состояний и даже злокачественных опухолей. Это означает, что при определенных условиях стресс-реакция из общего звена адаптации организма к различным факторам окружающей среды превращается

в общее звено патогенеза заболеваний, ограничивающих срок человеческой жизни.

Данное положение о роли стресса в патологии нередко заслоняет от внимания исследователей его основную, эволюционно детерминированную роль как звена адаптации и мешает сосредоточить внимание на важнейшем обстоятельстве, которое состоит в том, что большинство людей и животных, поставленных в так называемые безвыходные ситуации, не погибают, а приобретают ту или иную степень резистентности к ним.

Следовательно, организм должен обладать механизмами, обеспечивающими адаптацию к стрессорным ситуациям, которую можно обозначить как процесс, обеспечивающий сохранение жизни и активной деятельности организма, а также предупреждение заболеваний в опасных, потенциально повреждающих ситуациях, которые не могут быть преодолены путем простых реакций избегания, избавления или путем специфического приспособления к какому-либо физическому, химическому или биологическому фактору.

Внешне такая адаптация выражается двумя хорошо воспроизводимыми явлениями. Во-первых, трансформацией поведения, в результате которой специализированная работа людей или сложные поведенческие навыки животных становятся вполне возможными, несмотря на опасность и важные изменения окружающей среды, например на высоте, в космосе, в военной обстановке, при действии таких факторов, как боль, холод и т. д. Во-вторых, тем, что эмоционально-болевые стрессорные ситуации, которые ранее закономерно вызвали повреждения совершенно определенных систем и органов, после развития адаптации утрачивают способность их вызывать. В данной главе будет показано, что стандартные эмоционально-болевые или иммобилизационные стрессорные воздействия, которые у неадаптированных животных закономерно вызывают язвенные поражения слизистой желудка, повреждения миокарда и депрессию его сократительной функции, резкое снижение активности важного звена противоопухолевого иммунитета — нормальных киллеров и онкогенный эффект, утрачивают свои повреждающие свойства после адаптации, обусловленной сравнительно немногочисленными короткими, заведомо неповреждающими стрессорными воздействиями.

Поскольку успешная деятельность в экстремальных природных и социальных условиях, а также профилактика в этих ситуациях основных неинфекционных болезней, относятся к числу важных задач, выдвигаемых современным этапом цивилизации, то очевидно, что изучение адаптации к стрессорным ситуациям и управление этим процессом являются одной из главных целей современной физиологии и медицины.

Поэтому мы последовательно рассмотрим наиболее характерные черты повреждающей стрессорной ситуации и само явление адаптации к ней, оценим основные события, развивающиеся в организме при повторных стрессорных воздействиях и выделим

главные стресс-ламитирующие системы организма, которые в принципе могут играть роль в адаптации к стрессу. Далее кратко будет охарактеризован патогенез стрессорного повреждения и на этой основе показана роль стресс-лимитирующих систем в механизме адаптации и предупреждении стрессорных повреждений сердца, других внутренних органов, системы противоопухолевого иммунитета, т. е. в общем повышении резистентности здорового организма к стрессу.

Повреждающая стрессорная ситуация и адаптация к ней

Многообразные ситуации, вызывающие тяжелый и длительный стресс, чреватый повреждением внутренних органов, в конечном счете сводятся к конфликту между повелительной потребностью немедленного осуществления оборонительной, пищевой, половой реакций и непреодолимым запретом на них. В самой элементарной и обнаженной форме этот конфликт воспроизводят, подвергая животных болевому раздражению и одновременно лишая их возможности уйти от боли.

Этот конфликт является более сложным, когда человек подвергается воздействиям социальной среды, угрожающим его существованию или достоинству, а запрет на ответную реакцию наложен другими (тоже социально детерминированными) условиями, которые требуют выдержки во избежание еще большей опасности.

Выдержка, действительно, оказывается обеспеченной путем критического напряжения механизмов коркового торможения, но при этом заторможенным или видоизмененным оказывается лишь внешний поведенческий компонент реакции. Ее внутренний вегетативный компонент, т. е. стресс-реакция, мобилизация функций кровообращения, дыхания и т. д. сохраняется и даже может оказаться более интенсивной и длительной, чем при осуществлении самой поведенческой реакции. Эта ситуация, рассмотренная в трудах И. П. Павлова (1952), Г. Ф. Ланга (1948, 1950), П. К. Анохина (1948) и других исследователей, должна характеризоваться, в частности, тем, что усиленная стресс-реакция проявляется длительными и значительными повышениями концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в крови.

Не рассматривая здесь достаточно сложный вопрос, в какой мере воспроизводимы на животных стрессорные ситуации, вызывающие заболевания человека, следует, по-видимому, считать вполне оправданным реальное положение, которое сложилось в науке и состоит в том, что для приближенного моделирования таких ситуаций используется главным образом упомянутый основной конфликт между «потребностью» реализовать оборонительную реакцию и «запретом» на нее.

В ходе такого моделирования выяснилось, что степень стрессреакции и возникающих повреждений существенно возрастает, если на основной элементарный конфликт наслаиваются допол-

нительные воздействия, усиливающие активацию аппарата эмоций. Такими дополнительными воздействиями являются подача сигналов, заранее уведомляющих о неизбежном болевом ударе, нанесение ударов через случайные не слишком короткие промежутки времени, порождающее ожидание боли, сопряженное с тревогой и страхом. Аналогичное значение имеет введение, помимо основного конфликта, дополнительных: нанесение боли в ответ на выработанную пищевую реакцию или в ответ на реакцию, при помощи которой животному раньше удавалось уйти от опасности.

Для того чтобы оценить соотношение основного и дополнительных конфликтов в возбуждении стресс-реализующих систем и развитии стрессорного повреждения, целесообразно обратиться вначале к наиболее изученным повреждениям — стрессорным язвам желудка и затем к стрессорным повреждениям сердца и к другим стрессорным повреждениям.

Очевидная роль возбуждения адренергической регуляции в реализации самой стресс-реакции и в развитии стрессорных повреждений, в том числе язвенных поражений слизистой оболочки желудка, породила целый ряд исследований, в которых тяжесть стрессорного воздействия оценивали по расходу катехоламинов и степени язвенных поражений желудка.

W. Pare и A. Livingston (1970) показали, что если перед началом электроболевого воздействия имеется звуковое предупреждение, а также при сочетании болевого воздействия с пищевым условным раздражителем, снижение содержания катехоламинов в мозгу крыс и выраженность язвенных поражений слизистой у этих животных оказываются значительно большими, чем при изолированном электроболовом раздражении той же силы и длительности. Аналогичные данные были получены в исследованиях J. Weiss (1971).

Эти исследования говорят о том, что по меньшей мере два эмоциональных фактора — тревожное ожидание, вызванное предупреждением о боли, и конфликт между безусловными рефлексам или между прежним опытом и реальностью — резко усиливают стресс-реакцию в создаваемых экспериментально безвыходных ситуациях и отягощают повреждающее действие стресса. Нетрудно заметить, что аналогичные факторы могут играть роль в сложных социальных коллизиях, вызывающих стресс-синдром и стрессорные заболевания у человека.

Таким образом, роль не простого физического воздействия, а именно эмоционального фактора совершенно определенно выявляется при стрессорном повреждении не только желудка, но и других органов. Так, в исследованиях D. Miller и S. Malov (1977) была дана количественная оценка стрессорного повреждения структур сердца. При этом стрессорная ситуация создавалась у крыс путем электроболевого раздражения лап через пол камеры. Повреждение миокарда выражалось в большем выходе ферментов из изолированного сердца подвергшихся стрессу животных, а также в увеличении включения в миокард пиррофосфата, мечен-

ного технецием, который обычно используется для диагностики инфаркта миокарда.

При введении нембутала воздействие той же «дозой» электротока не вызывало никаких повреждений сердца. Таким образом, отнюдь не физическое действие тока, а боль и невозможность избегания от нее явились в данном случае фактором, вызвавшим повреждение сердца, которое было в прямом смысле стрессорным, оно не реализовалось в условиях, когда нембуталовый сон или наркоз блокировали стресс-реакцию.

Наши исследования на модели эмоционально-болевого стресса (ЭБС) по O. Desiderate и соавт. (1974) позволили подтвердить и развить эти данные о стрессорном повреждении сердца.

При воспроизведении данной стрессорной ситуации крыс-самцов, в течение суток не получавших пищи, помещали в специальную камеру, через пол которой подается ток 4 мА. Животные могли избежать действия болевого раздражителя только путем ухода на платформу, расположенную в центре камеры. В результате у них быстро вырабатывался условный рефлекс — животные постоянно находились на платформе. После этого через пол платформы начинают наносить короткие сильные удары тока (6 мА в течение 2 с). Это делалось через случайные промежутки времени в течение 6 ч. Главные черты этой модели ЭБС состоят в наличии конфликта между выработанным условным рефлексом избегания тока путем ухода на платформу и безусловным болевым раздражением на этой платформе, что сопровождается напряженным, связанным с чувством страха, ожиданием болевого воздействия, обусловленного тем, что удары по платформе наносились через случайные промежутки времени.

Прказано, что в динамике развития реакций адренергической и гипбфизарно-адреналовой системы на такой стресс обнаруживается три периода (Мальшев В. В. и др., 1982 а]. В первый период — с момента начала эмоционально-болевого воздействия и на протяжении 36—39 ч после его окончания, в 3—4 раза повышается концентрация кортикостерона в плазме крови и органах, в 1,5—2 раза снижается в сердце и надпочечниках содержание катехоламинов, угнетается в этих органах синтез и нейрональный захват меченого норадреналина, развивается выраженная эозинопения. Во второй период — через 39—45 ч после окончания действия стрессорного фактора, в плазме крови, в органах резко снижается концентрация кортикостерона и развивается эозинофилия. В третьем периоде — на протяжении последующих 6—7 сут, показатели функционального состояния адренергической к гипофизарно-адреналовой систем постепенно приближаются к исходным. Под влиянием этого эмоционально-болевого воздействия возникают постепенно прогрессирующие и продолжающиеся после завершения воздействия активация ПОЛ, снижение содержания гликогена в миокарде, разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, выделенных из сердечной мышцы. Наиболее глубокие нарушения функции митохондрий сердца в виде снижения интенсивности дыхания и фосфорилирования развиваются к 45 ч после окончания стрессорного воздействия, т. е. совпадают с пиком эозинофилии, завершающим эозинопению.

В итоге стресс приводит к формированию очаговых контрактур миофибрилл, которые могут постепенно переходить в очаги некробиоза. Одновременно при этом повышается способность миокарда поглощать ^{99}Tc -пирофосфат. Максимум этих изменений оказывается достигнутым через 39—45 ч после окончания эмоционально-болевого воздействия, т. е. по времени они также совпадают с пиком эозинофилии, завершающим эозинопению [Малышев В. В., Андреев В. М., 1980].

В целом исследования на этой модели эмоционально-болевого стресса позволили установить, что одна из общих закономерностей развития стрессорного повреждения состоит в том, что по мере продолжения стресс-реакции нарушения метаболизма, структуры и функции сердца и, по-видимому, других органов нарастают. К моменту завершения стресс-реакции, определяемому по снижению концентрации кортикостерона и пику эозинофилов, завершающему эозинопению, все эти изменения достигают максимума. В дальнейшем постепенно развиваются процессы восстановления.

В целом изложенное означает, что не просто болевое воздействие, а именно эмоциональные или эмоционально-болевые ситуации играют повреждающую роль.

Аналогичные данные были получены при сравнении влияния на сердце гравитационных нагрузок различной интенсивности, вызванных вращением в центрифуге, у людей, мини-свиней и крыс. М. Laughlin (1982), детально проанализировавший собственные эксперименты и данные литературы по этому вопросу, показал, что у людей, сознательно оценивавших ситуацию, связанную с испытанием в центрифуге, повышение концентрации катехоламинов в крови при этом воздействии отсутствовало или было незначительным. Соответственно при самом тщательном клиническом обследовании, а в некоторых случаях при патологоанатомическом исследовании после смерти, вызванной случайными причинами, повреждения сердечной мышцы отсутствовали. У животных вращение в центрифуге, напротив, оказалось сильнейшим стрессорным фактором — концентрация катехоламинов в крови повышалась в 50 раз, и соответственно наблюдались тяжелые повреждения сердца, выражавшиеся субэндокардиальными гемorragиями, контрактурами миофибрилл, переходившими в микронекрозы и т. д. Автор обоснованно приходит к выводу, что и в этом случае не физическое воздействие, а сопутствующая стрессорная ситуация оказалась фактором, вызвавшим повреждение сердца. Аналогичные данные имеются относительно онкогенного эффекта стресса.

В экспериментах L. Sklag и соавт. (1981) мышей линии DBA (2), которым была имплантирована сингенная мастоцитома P815, парами помещали в специальные камеры, где они были подвергнуты болевому воздействию. Животные при этом находились в отдельных камерах и одно из них могло избавиться от боли путем простого перехода в соседнее помещение, а другое было лишено такой возможности. Однако камеры были соединены таким образом, что избавление от боли первого животного немедленно прекращало электроболевое воздействие на второе животное. Таким образом, доза электроболевого раздражения была строго одинаковой у обеих мышей, но одна из них активно избавлялась от боли, а другая подвергалась этому воздействию независимо от своего поведения. В результате онкогенный эффект стресса — ускорение роста имплантированной опухоли — осуществлялся только у тех животных, которые не могли избавиться от боли; у животных, самостоятельно избавлявшихся от боли, он полностью отсутствовал. Таким образом, этот остроумный эксперимент свидетельствует, что не сама боль,

а невозможность избавиться от нее, т. е. своеобразная безысходность, явилась в данном случае стрессорным онкогенным фактором.

Все эти факты говорят о том, что повреждающее действие стрессорной, т. е. эмоциогенной, ситуации не следует смешивать, как это нередко делают, с повреждающим действием конкретных физических факторов: электротока, холода, ускорения, механической травмы и т. д. Соответственно, изучая в дальнейшем адаптацию к стрессу, мы будем рассматривать именно адаптацию к эмоциогенно-болевым ситуациям, связанным с действием различных факторов, а не адаптацию к самим этим физическим факторам.

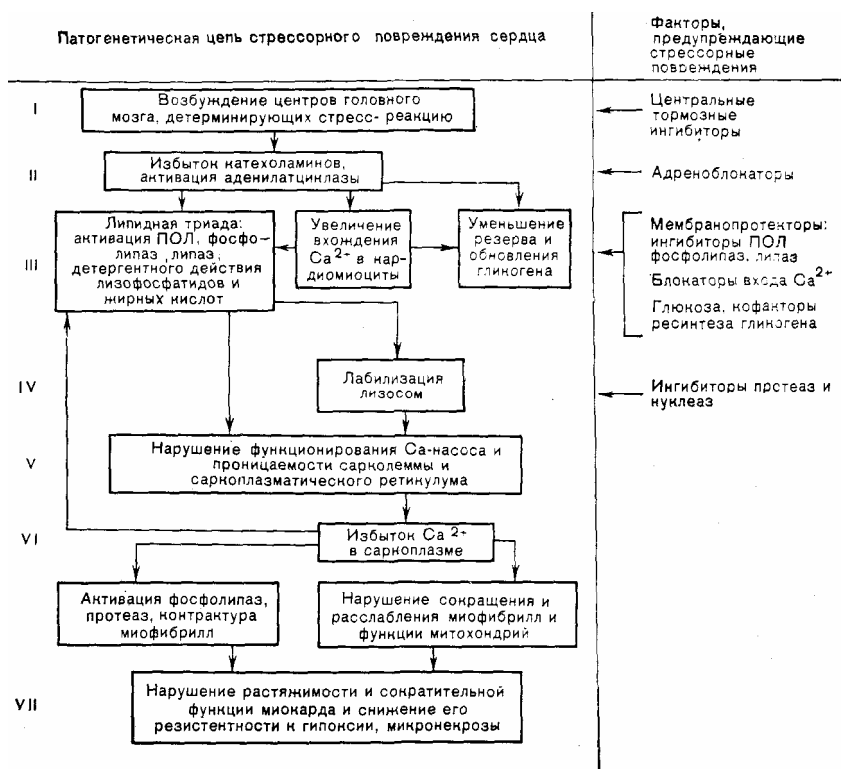
Адаптация к стрессорным ситуациям, протекающая в форме трансформации поведения, является предметом изложения в исторической, военной, авиационной, спортивной и другой литературе. Мы остановимся на другом аспекте проблемы адаптации к стрессорным ситуациям, а именно на фактах, свидетельствующих, что повторное воздействие стрессорных ситуаций может реально предупреждать их первоначальное повреждающее действие на организм.

В одной из первых работ такого рода [Zigmond M., Harvey J., 1970] было показано, что стрессорное воздействие в форме электроболевых ударов силой 10 мА в течение 30 мин приводит к снижению содержания катехоламинов в мозге, развитию стрессорных язв желудка и к гибели части животных. У группы животных, предварительно обработанных в течение 9 дней по 30 мин в день неповреждающим током 4,5 мА, т. е. адаптированных, снижение концентрации катехоламинов, развитие язв желудка и смертность под влиянием электроболевого воздействия током 10 мА не наблюдались — адаптация предотвратила гибель животных. Дальнейшие исследования показали, что этот защитный эффект адаптации постепенно уменьшаясь, сохранялся в течение длительного времени, а именно в течение 36 сут. В последующих исследованиях выяснилось, что повторение стрессорных ситуаций и адаптация к ним закономерно уменьшают саму стресс-реакцию, т. е. подъем в крови концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов [Mikulaj L. et al., 1974; Keim K. L., Sigg E. B., 1976].

Одновременно в результате адаптации оказываются предотвращенными такие нарушения как стрессорная анорексия [Stone E., Platt J., 1982], онкогенный эффект стресса [Меерсон Ф. З., Сухих Г. Г., Каткова Л. С., 1984], стрессорные повреждения сердца, как будет показано в 4-й и 5-й главах. Для того, чтобы приблизиться к пониманию этих разительных защитных эффектов, целесообразно последовательно рассмотреть патогенез стрессорного повреждения, защитные эффекты адаптации и, наконец, механизм этой адаптации.

Патогенез стрессорных повреждений сердца и предупреждение их при помощи адаптации

Природу стрессорных повреждений и принципиальную возможность их предупреждения целесообразно рассмотреть на двух конкретных и достаточно важных примерах — стрессорного по-



вреждения сердца и стрессорных нарушений противоопухолевого иммунитета.

Стрессорное повреждение сердца при длительном эмоционально-болевым стрессе явилось в последнее десятилетие предметом комплексных физиологических, биохимических и цитологических исследований, которые освещены в специальных обзорах и монографиях [Меерсон Ф. 3., 1983 а; 1984]. На схеме 2 обобщены эти данные о патогенезе стрессорного повреждения сердца, они показывают, что при стрессорных ситуациях возбуждение высших вегетативных центров, детерминирующих стрессорную реакцию, составляет I звено процесса и приводит к многократному увеличению действующей на сердце концентрации катехоламинов и активации аденилатциклазы (II звено). Это влечет за собой три наиболее существенных изменения, составляющих, на наш взгляд, ключевое, III звено процесса, а именно увеличение вхождения в кардиомиоциты Ca^{2+} , мобилизацию и уменьшение резерва гликогена и, наконец, реализацию липидной триады. Последняя, как показано на схеме 2, складывается из активации ПОЛ, активации фосфолипаз, липаз и детергентного действия жирных кислот. Именно липидная триада составляет наиболее вероятную осно-

ву повреждения лизосомальных мембран, в результате которого из лизосом освобождаются протеолитические ферменты (IV звено). В результате эффекта липидной триады, действия лизосомальных ферментов и нарушений в системе гликолиза развиваются повреждения мембран сарколеммы, саркоплазматического ретикулума, ответственных за перенос Ca^{2+} , нарушается функционально-болевого воздействия, т. е. по времени они также совсарколеммы для Ca^{2+} и возникает избыток этого катиона в саркоплазме (V звено). Одновременно под влиянием свободнорадикальных продуктов ПОЛ возникают разрывы в молекулах ядерной ДНК, которые в большинстве ядер устраняются посредством репарации, а в немногих приводят к разрушению ДНК и гибели клеток. В дальнейшем в результате нарушения работы кальциевого насоса нарастает избыток Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов. Это важное изменение имеет два следствия. Во-первых, он может активировать совокупность процессов, составляющих липидную триаду, и таким образом замыкает порочный круг, углубляющий повреждение миокарда. Во-вторых, избыток Ca^{2+} обладает самостоятельным повреждающим действием — вызывает внутри клеток развитие комплекса изменений (кальциевая триада), слагающегося из контрактуры миофибрилл, нарушения функции митохондрий, перегруженных кальцием, и активации миофибриллярных протеаз и митохондриальных фосфолипаз; это усугубляет повреждение (VI звено). В результате возникают необратимая контрактура и некробиоз отдельных групп кардиомиоцитов и выраженные, но вполне обратимые нарушения сокращения и расслабления сердца в целом (VII звено).

При оценке этой схемы следует учитывать по меньшей мере три обстоятельства.

Во-первых, доказанные экспериментально и представленные в схеме нарушения метаболизма, структуры и функции были обнаружены после того, как стрессорная ситуация миновала; они представляют собой не просто реакцию на стрессор, а относительно стойкие последствия повреждения, возникшего во время стресса. Этот факт в совокупности с обширными клиническими данными о роли эмоционального стресса в этиологии заболеваний системы кровообращения дает основания полагать, что именно такие относительно стойкие нарушения метаболизма и функции, сохраняющиеся после того, как сам процесс миновал, и накапливающиеся от одного стрессорного эпизода к другому, могут играть роль в постепенном развитии тяжелых форм так называемого первичного некоронарогенного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности, которые нередко возникают у людей, не страдавших ранее заболеваниями системы кровообращения.

Во-вторых, данные многих исследований свидетельствуют, что представленная патогенетическая цепь реализуется не только в кардиомиоцитах, но также в миоцитах артерий и артериол и составляет вероятную основу стойкого спазма этих сосудов. Такой

контрактурный по своему существу спазм играет, как теперь показано, определенную роль в типичных для клиники стрессорных нарушениях коронарного, мозгового, периферического кровообращения и в развитии стрессорных повреждений, а именно язвенных повреждений слизистой желудка. Эти язвы теперь однозначно оцениваются как результат переваривания ишемических некрозов слизистой, вызванных стойким спазмом артериол.

Третье следствие связано с обнаруженным в экспериментах фактом, что основные звенья рассматриваемой патогенетической цепи реализуются не только в системе кровообращения, но также и в других органах. Это прежде всего относится к такому ключевому звену стрессорного повреждения, как активация ПОЛ, чрезмерное усиление которого играет важную роль в повреждениях клеточных мембран.

В экспериментах Е. Д. Богдановой и соавт. (1981) выяснилось, что такого рода активация ПОЛ закономерно возникает при эмоционально-болевым стрессе в головном мозге и сопровождается появлением в крови антител против мозговой ткани; исследованиями А. А. Шведовой и соавт. (1982) установлено, что активация ПОЛ играет решающую роль в механизме глубоких нарушений функции и метаболизма сетчатки, которые наблюдаются при использовании, модели эмоционально-болевого стресса. Наконец, показано, что активация ПОЛ, определяемая путем измерения содержания его продуктов в выдыхаемом воздухе, возникает не только у животных при нашей модели стресса, но закономерно развивается при стрессорной ситуации у людей [Прилипка Л. Л. и др., 1982].

Таким образом, рассматриваемое представление не частная принадлежность сердца и сосудов, не принадлежность частной экспериментальной модели, а имеет общее значение для патогенеза стрессорных повреждений организма.

В связи с этим существенное значение приобретают перечисленные в правой части схемы 2 факторы, при помощи которых в экспериментах нашей лаборатории [Меерсон Ф. З., 1984] было осуществлено избирательное ингибирование отдельно каждого из звеньев патогенетической цепи стрессорного повреждения сердца. Можно видеть, что ингибирование возбуждения центров головного мозга, детерминирующих стресс-реакцию, например, с помощью γ -оксималяной кислоты (ГОМК) или β -эндорфина, блокада индлералом адренорецепторов сердца, через которые реализуется эффект катехоламинов, блокада липидной триады ингибиторами перекисного окисления липидов, фосфолипаз и липаз, ингибирование лизосомных ферментов и блокада вхождения Ca^{2+} в клетки — эти пять групп факторов могут предупредить или ограничить стрессорные повреждения.

Знаменательно, что все эти факторы представлены естественными, эндогенными метаболитами стресс-лимитирующих систем и современными фармакологическими препаратами — аналогами таких метаболитов или активаторами их синтеза и блокаторами их распада. Значение этого обстоятельства мы сможем оценить в дальнейшем при рассмотрении представления о стресс-лимитирующих системах организма.

Возможность предупреждения стрессорного повреждения сердечной мышцы при помощи предварительной адаптации к достаточно мягким стрессорным воздействиям впервые была доказана в наших экспериментах на изолированном предсердии предварительно адаптированных, а затем подвергнутых тяжелому стрессорному воздействию животных [Меерсон Ф. З., Каткова Л. С. и др., 1983].

При изучении сократительной функции изолированного предсердия, как и в прежних экспериментах, было показано, что длительный иммобилизационный стресс вызывает значительное снижение растяжимости миокарда — его постстрессорную ригидность и одновременно приводит к депрессии развиваемой предсердием силы сокращения. Эти параметры сократительной функции оказались сниженными в 2—2,5 раза. Соответственно возникла депрессия кривой Старлинга. Выяснилось также, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям вызывала небольшое снижение параметров сократительной функции предсердия и умеренную депрессию кривой Старлинга, т. е. имела определенную физиологическую «цену». Вместе с тем длительный стресс не приводил у адаптированных животных к снижению растяжимости, основных параметров сократительной функции и существенной депрессии кривой Старлинга.

В дальнейших наших экспериментах изучался вопрос, как долго после завершения курса коротких стрессорных воздействий сохранялась отмеченная «цена» адаптации, и как долго сохранялся основной — защитный эффект адаптации. Установлено, что на 5-е сутки после завершения адаптации «цена» ее, т. е. некоторое снижение параметров сократительной функции предсердия, не проявляется, а защитный эффект сохранен в полной мере, к 10-м суткам защитный эффект уменьшается и становится недостоверным.

При дальнейшем развитии исследований представлялось важным подобрать оптимальный режим адаптации к коротким стрессорным воздействиям, при котором «цена» адаптации ничем не проявляется, а ее защитный эффект является полным, и затем сравнить защитный эффект адаптации для сердца и других отделов системы кровообращения, которые более уязвимы при тяжелых стрессорных воздействиях. Одним из таких отделов является воротная вена, у которой под влиянием длительного иммобилизационного стресса сила сокращения снижается в 3—5 раз [Меерсон Ф. З., 1983 б].

В соответствии с этим были предприняты эксперименты, в которых сопоставлялся защитный эффект двух режимов адаптации — интенсивного и щадящего, а повреждающий эффект длительного 6-часового иммобилизационного стресса оценивали по величине депрессии сократительной функции изолированной воротной вены, которую регистрировали в условиях изометрического режима сокращения. Режим интенсивной адаптации был таким же как в предыдущих опытах, т. е. — ежедневные одноча-

совые стрессорные воздействия в течение 2 нед. При выборе режима щадящей адаптации исходили из того, что в основе долговременной адаптации к самым различным факторам и, в частности, к стрессорным воздействиям лежит явление памяти, в частности памяти мозга [Меерсон Ф. З., 1981], которая нередко может вырабатываться с большей эффективностью при отставленных друг от друга во времени повторных воздействиях, чем при более частых [Deutsch J., 1971].

Поэтому в процессе щадящей адаптации короткие стрессорные воздействия применялись не ежедневно, а через день и не 14, а всего 6 раз.

При изучении влияния интенсивного режима адаптации установлены три положения. Первое положение заключается в том, что длительный иммобилизационный стресс вызывает снижение интенсивности сократительной функции миокарда в 2 раза, а воротной вены — в 3,5 раза. Это подтверждает данные, полученные нами при использовании другой модели стресса [Меерсон Ф. З., Манухина Е. Б., Пинелис В. Г., 1983], и свидетельствует о меньшей по сравнению с миокардом резистентности гладкой мускулатуры воротной вены к повреждающему действию стресса.

Второе положение состоит в том, что интенсивная адаптация имеет «цену», т. е. вызывает заметное снижение сократительной функции миокарда и воротной вены. При этом интересно отметить, что «цена» адаптации по развиваемому напряжению для вены составляет 44%, а для предсердия 24%, т. е. оказывается для вены почти вдвое большей. Это является еще одним свидетельством большей уязвимости воротной вены к стрессу по сравнению с миокардом.

Третье положение заключается в том, что стресс не вызывает достоверных повреждений органов животных, адаптированных к коротким стрессорным воздействиям; предварительная адаптация обладает достоверным защитным эффектом.

При изучении щадящего режима адаптации оказалось, что в этом случае адаптация не вызывает какого-либо снижения сократительной функции как сердца, так и воротной вены, т. е. не имеет заметной физиологической «цены». Сократительная функция изучаемых объектов животных, подвергнутых стрессу в течение 6 ч на фоне предварительной щадящей адаптации, достоверно не отличается от контроля. Защита является практически полной, длительный стресс при таком режиме адаптации даже у высокочувствительной к его повреждающему действию воротной вены вызвал лишь недостоверное снижение показателей сократительной функции.

Высокий защитный эффект адаптации к стрессорным воздействиям распространяется не только на сердце и вены, он охватывает все звенья системы кровообращения. Об этом свидетельствуют исследования М. П. Горизонтовой и А. М. Чернуха (1976) по влиянию коротких стрессорных воздействий на микроциркуляцию.

Поскольку активация перекисного окисления липидов является ключевым звеном патогенеза стрессорного повреждения, на следующем этапе исследований изучали интенсивность этого процесса в миокарде при стрессе и адаптационной защите. Выяснилось, что длительный 6-часовой иммобилизационный стресс привел к увеличению более чем в 3 раза содержания гидроперекисей липидов и шиффовых оснований в сердечной мышце, т. е. активации ПОЛ.

Предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям сама по себе не влияла на ПОЛ. Вместе с тем на фоне такой адаптации длительный иммобилизационный стресс не вызывал какой-либо активации ПОЛ.

Тот факт, что предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям блокирует ключевое звено цепи стрессорного повреждения — активацию ПОЛ — давал основание предполагать, что такая адаптация может предупреждать типичное для стресса повреждение мембран клеток сердечной мышцы. Традиционным критерием для оценки такого рода повреждений является количество клеточных ферментов, которые высвобождаются миокардом изолированного сердца в коронарный кровоток в стационарных условиях аэробной перфузии.

Установлено, что для сердца контрольных животных выход изучавшихся ферментов в коронарный проток сравнительно невелик. Длительный иммобилизационный стресс привел к увеличению в 2—3 раза выхода аспартаттрансаминазы, малатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и РНКазы в коронарный проток. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям сама по себе не оказывала влияния на этот процесс и вместе с тем на фоне адаптации стресс вызывал значительно меньшие увеличения выхода ферментов.

Таким образом, адаптация к коротким стрессорным воздействиям действительно предупреждает активацию ПОЛ и клеточные повреждения, возникающие в сердечной мышце при длительном стрессе. Этот факт явился основанием для предположения, что предварительная адаптация может в той или иной мере предупредить нарушения внутриклеточных ферментных систем и, в частности, системы обеспечения биоэнергетики, возникающие обычно под влиянием длительного стресса.

В связи с этим было изучено влияние предварительной адаптации на возникающее при стрессе снижение содержания гликогена и нарушение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях [Меерсон Ф. 3., Малышев В. В. и др., 1986]. В этих экспериментах учитывали, что метаболические и структурные нарушения в органах-мишенях прогрессируют до тех пор, пока продолжается первая, наиболее выраженная, фаза стрессреакции, до снижения концентрации кортикостерона в плазме и пика эозинофилов, завершающего эозинопению. Поскольку у крыс эта фаза завершается через 40—45 ч после прекращения эмоционально-болевого стрессорного воздействия, содержание гликогена

определяли через 45 ч. Для защиты сердца применяли интенсивный и щадящий режимы адаптации.

На первом этапе эксперимента выяснилось, что через 45 ч после эмоционально-болевого стрессорного воздействия основные параметры дыхания и фосфорилирования выделенных из миокарда митохондрий оказываются сниженными на 40—50%, а содержание гликогена уменьшено на 35—40%.

Опыты показали, что предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям особенно в ее щадящем, близком к оптимальному, режиме предупреждает стрессорное нарушение функции митохондрий и намечающееся истощение резерва гликогена [Голубева Л. Ю., Меерсон Ф. З., 1986; Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1986].

На основе этих данных был оценен эффект предварительной адаптации на функцию изолированных желудочков сердца [Меерсон Ф. З., Долгих В. Т. и др., 1985]. Выяснилось, что в изолированных сердцах, взятых от животных, перенесших иммобилизационный стресс, при частотах стимуляции 120 и 300 импульсов в минуту наблюдалась депрессия развиваемого давления.

При навязывании частоты 300 сокращений в минуту сердце этих животных реагировало неполным расслаблением — развивался дефект, который в контроле отсутствовал. Более высокой частоты сокращений сердца перенесших стресс животных не усваивали.

Адаптация к повторным коротким стрессорным воздействиям не оказывала влияния на сократительную функцию изолированных сердец, но вместе с тем у животных, которые были подвергнуты стрессорному воздействию после адаптации, отмеченные выше нарушения не развивались, т. е. адаптация к коротким неповреждающим стрессорным воздействиям предупреждала нарушения сократительной функции сердца, возникающие после длительного стресса.

Оценивая изложенное, надо иметь в виду, что адаптация к стрессорным ситуациям предупреждает не только стрессорные повреждения сердца. Это состояние повышенной резистентности к стрессорным воздействиям характеризует организм в целом и соответственно обеспечивает предупреждение самых различных стрессорных повреждений. Так, во всех рассмотренных выше сериях длительный иммобилизационный стресс вызывал развитие язвенных поражений слизистой желудка, причем средняя длина язвенных повреждений в расчете на один желудок составляла от 7 до 16 мм. Предварительная адаптация к стрессорным ситуациям достоверно уменьшала степень этих повреждений. У адаптированных животных после длительного стресса средняя длина язв составляла от 3,5 до 6 мм ($p < 0,005$), т. е. была примерно вдвое меньше, чем у незащищенных крыс. Еще более показательным примером защитного эффекта адаптации является предупреждение стрессорного нарушения некоторых звеньев системы иммунитета.

Стрессорное нарушение противоопухолевого иммунитета и его предупреждение при помощи предварительной адаптации¹

Роль стресс-реакции в этиологии второй по значению группы неинфекционных болезней человека, а именно в этиологии опухолей давно уже привлекала внимание благодаря эмпирическому опыту клиники, который получил затем отражение в систематических эпидемиологических исследованиях.

В полном соответствии с этим эксперименты последнего десятилетия свидетельствуют, что тяжелый и достаточно длительный стресс, активирующий рост имплантированных опухолей [Solomon G. et al., 1974; Sklar L. et al., 1981], подавляет вместе с тем важные звенья физиологической системы иммунитета.

Так, показано стрессорное снижение функции наиболее важного звена противоопухолевого иммунитета, а именно Т-лимфоцитов. Это выражается в уменьшении реакции оластной трансформации на различные мутагены [Keller S. et al., 1981], в уменьшении литической активности цитотоксических Т-лимфоцитов [Monjan A. et al., 1977] по отношению к соответствующим опухолевым клеткам-мишеням, в снижении литической активности К-клеток, а также в существенной депрессии функции цитотоксических макрофагов [Kores S., 1980].

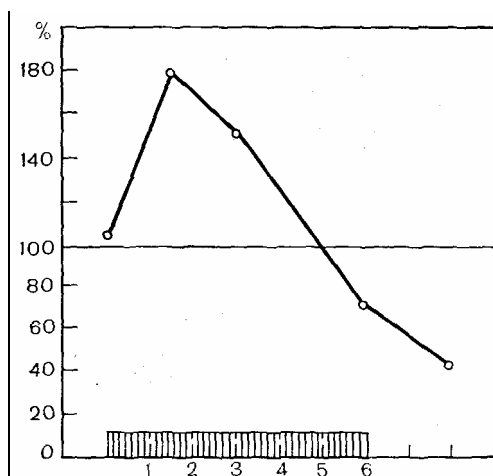
В этих многообразных исследованиях по стрессорной депрессии противоопухолевого иммунитета до недавнего времени полностью отсутствовали данные о влиянии стресса на весьма важное звено системы естественной противоопухолевой резистентности, а именно на активность нормальных киллеров.

Между тем, эта категория иммунокомпетентных клеток обладает чрезвычайно важным в биологическом плане отличием, а именно способностью лизировать широкий спектр клеток-мишеней, и в первую очередь опухолевых. Причем, этот цитолитический эффект осуществляется в условиях, когда в организме еще не успели сформироваться эффективные специфические клеточные и гуморальные механизмы, направленные на уничтожение или ограничение данной конкретной опухоли. Таким образом, защитный эффект нормальных киллеров оказывается наиболее срочной мерой противоопухолевой защиты организма, и эта популяция клеток естественной цитотоксичности занимает одно из главных мест в физиологической системе противоопухолевого иммунитета [Herberman R., 1983].

В последние годы была выполнена серия исследований, в которых изучено влияние длительного эмоционально-болевого и иммобилизационного стресса на активность нормальных киллеров и впервые продемонстрирована возможность предупреждения стрессорной депрессии такой активности с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям [Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Каткова Л. С. и др., 1984].

¹Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т. Вести. АМН СССР, 1985, № 8, с. 23—29.

Рис. 7. Активность нормальных киллеров при разной длительности стрессорного воздействия. Ордината — изменение активности киллеров при стрессе, % по отношению к контролю, принятому за 100%; абсцисса — длительность стресса, ч.



При проведении этих исследований мы должны были учитывать описанные выше основные закономерности стресс-реакции организма.

Первая из этих закономерностей заключается в том, что изменения в любых органах-мишенях при стресс-реакции зависят от длительности стрессорного воздействия.

На рис. 7 представлены результаты измерения активности нормальных киллеров, которые оценивали в условиях *in vitro* по выходу радиоактивного хрома из клеток-мишеней YAC-1, лизированных нормальными киллерами, которые находились в популяции спленоцитов. Во всех случаях клетки-эффекторы были взяты через 2 ч после стрессорного воздействия. Видно, что после короткого стрессорного воздействия длительностью 1—1,5 ч, наблюдалась отнюдь не депрессия, а увеличение активности нормальных киллеров более чем в 2 раза, т. е. стресс реализовывал свою эволюционно-детерминированную роль. По мере удлинения стрессорного воздействия до 3 ч активность нормальных киллеров оказалась повышенной, но в меньшей мере. И наконец, при значительном увеличении длительности стресса до 6 ч мы наблюдали выраженную депрессию активности нормальных киллеров по сравнению с контролем, которая, очевидно, является одним из вероятных механизмов снижения резистентности организма к бластоматозному росту.

Вторая закономерность стресс-реакции состоит в том, что изменения, возникающие после стрессорного воздействия в самых различных органах-мишенях, зависят от времени, прошедшего после прекращения такого воздействия. Известно, что за ранней, хорошо известной катаболической фазой стресса после однократного стрессорного воздействия закономерно развивается более длительная анаболическая фаза, т. е. генерализованная постстрессорная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, которая потенцирует реализацию самых различных адаптационных реак-

ций организма, в том числе и реакции иммуногенеза. При изучении динамики активности нормальных киллеров селезенки через различные сроки после завершения однократного стрессорного воздействия в течение 6 ч было показано, что в ближайшие 3 сут после этого длительного тяжелого стрессорного воздействия наблюдается выраженная депрессия активности нормальных киллеров. В дальнейшем эта активность восстанавливается до нормы, а к 7—8-м суткам превышает норму более чем в 2 раза. Далее эта постстрессорная активация систем естественных киллеров постепенно исчезает и активность их приближается к контрольному уровню.

При изучении механизмов главного обнаруженного феномена — стрессорной депрессии активности нормальных киллеров — следовало учесть, что интерферон и индукторы его синтеза играют решающую роль в регуляции активности данной популяции иммунокомпетентных клеток. Поэтому представлялось вероятным, что обнаруженная депрессия активности этих клеток как-то связана с угнетением биосинтеза интерферона.

Исследования показали, что после 6-часового иммобилизационного стресса наблюдается снижение содержания интерферона в сыворотке крови и активности нормальных киллеров в селезенке. При этом максимальное снижение осуществляется через сутки после стрессорного воздействия, затем происходит постепенное восстановление, причем интерферон восстанавливается раньше, чем активность нормальных киллеров. В фазе постстрессорной активации биосинтеза содержание интерферона и активность нормальных киллеров превышают контрольный уровень. Существенно, что такую же динамику при стрессе имеет не только сывороточный интерферон, но и γ -интерферон, который, по существу, является основным регулятором активности нормальных киллеров.

Дальнейшая задача исследования заключалась в том, чтобы защитить систему нормальных киллеров и предупредить стрессорную депрессию ее активности.

Таблица 7. Активность нормальных киллеров при длительном стрессе ($M \pm m$)

Вариант опыта	Активность киллеров в литических ед. число эффекторных клеток на 1 клетку-мишень	
	50 : 1	25 : 1
Контроль (12)	17,1 \pm 1,5	9,3 \pm 1,1
Стресс (15)	5,3 \pm 0,6*	3,5 \pm 0,4*
Адаптация (12)	16,1 \pm 1,4	8,8 \pm 0,8
Адаптация + стресс (11)	12,9 \pm 1,2	8,1 \pm 0,9

Примечание. Цифры в скобках — число животных. *

Отличия от варианта «контроль» достоверны: $p < 0.05$.

Явление стрессорной депрессии важного звена системы противоопухолевого иммунитета не является экспериментальным феноменом, оно доказано после экстремальных, по существу своему стрессорных, ситуаций у человека. Так, например, в ближайшие 2 суток — после спуска космонавтов с орбиты — доказана выраженная депрессия нормальных киллеров [Константинова И. В. и др., 1983]. Поэтому понятно, что выяснение возможности профилактики данного нарушения с помощью предварительной адаптации к коротким неповреждающим стрессорным воздействиям имеет принципиальное значение.

При решении этой задачи мы опирались на упомянутую закономерность, которая состоит в том, что основные органы-мишени, повреждаемые при тяжелом стрессе, можно защитить, если предварительно адаптировать организм к коротким стрессорным воздействиям.

В табл. 7 представлена противоопухолевая активность нормальных киллеров. Видно, что длительный иммобилизационный стресс почти в 3 раза снижает активность нормальных киллеров в организме мышей. Адаптация к повторным коротким стрессорным ситуациям сама по себе не влияет на эту активность, но в значительной мере или полностью предупреждает ее депрессию, вызываемую длительным стрессом.

В целом эти данные соответствуют развитому выше представлению, что реализуемая самим организмом адаптация к стрессорным ситуациям — мощный фактор самозащиты, в основе которого должны лежать конкретные системные, клеточные и молекулярные механизмы.

Изложенное говорит о том, что защитное действие адаптации к коротким стрессорным воздействиям распространяется на самые различные органы и системы: сердце, желудок, воротную вену, противоопухолевую систему иммунитета. Данное действие нельзя объяснять только местными изменениями в определенных органах. Защитный эффект адаптации может реализоваться как на уровне высших нейрогуморальных регуляторных механизмов, так и на уровне органов-мишеней.

ГЛАВА 4.

МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ К СТРЕССОРНЫМ СИТУАЦИЯМ И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Очевидно, что для понимания природы адаптации к стрессорным ситуациям и ее защитных эффектов необходимо рассмотреть нейрогормональные и клеточные регуляторные изменения, развивающиеся в организме при повторных стрессорных воздействиях.

Основные изменения нейрогуморальной регуляции при адаптации к повторным стрессорным воздействиям

Многообразные экспериментальные исследования влияния повторных стрессорных воздействий позволяют выявить по меньшей мере три главных изменения, развивающиеся в организме при таких воздействиях: 1) адаптивное увеличение потенциальной мощности стресс-реализующих систем, 2) снижение степени включения таких систем, т. е. уменьшение стресс-реакции по мере повторения стрессорных ситуаций, и 3) снижение реактивности нервных центров и исполнительных органов к медиаторам и гормонам стресса — их своеобразная десенситизация.

Увеличение мощности стресс-реализующих систем было наиболее убедительно продемонстрировано R. Kvetnansky и соавт. (1970) на примере системы биосинтеза катехоламинов в надпочечниках. Эти исследователи исходили из положения, что активность ключевого фермента биосинтеза катехоламинов тирозингидроксилазы возрастает при любом значительном увеличении расхода катехоламинов, и они предположили, что повторные стрессорные воздействия должны привести к увеличению активности тирозингидроксилазы, которая становится основой стационарного увеличения биосинтеза катехоламинов. Эксперименты показали, что уже после однократного иммобилизационного стрессорного воздействия, продолжавшегося 2,5 ч, активность тирозингидроксилазы в надпочечниках возрастает, и после 7 ежедневных сеансов иммобилизации она оказывается увеличенной более чем в 3 раза по сравнению с контролем. В дальнейшем повторные стрессорные воздействия, продолжавшиеся 6 нед, не оказали никакого дополнительного влияния на активность тирозингидроксилазы — установилось некоторое высокое плато активности фермента и биосинтеза катехоламинов, обеспечивающее стабильную гиперфункцию надпочечников при повторных стрессорных воздействиях. Прекращение стрессорных воздействий в соответствии прекращение указанной гиперфункции привело к резкому снижению активности фермента, которая в первые же 3 сут уменьшилась в 2 раза и на 14-е сутки вернулась к норме. Известно, что аналогичное увеличение активности тирозингидроксилазы в условиях компенсаторной гиперфункции надпочечников полностью подавляется ингибитором синтеза РНК актиномицином

D или ингибитором синтеза белка циклогексимидом [Mueller R. et al., 1969]. Поэтому наблюдавшееся R. Kvetnansky и соавт. (1970) быстрое увеличение активности фермента при повторных стрессах следует рассматривать как результат генетически детерминированной активации биосинтеза этого фермента, а снижение его активности после прекращения стрессорных воздействий является результатом уменьшения скорости биосинтеза фермента до исходного уровня.

Таким образом, динамика активности тирозингидроксилазы в надпочечниках при повторных стрессорных воздействиях почти полностью повторяет динамику массы органов, например сердца, при их гиперфункции и гипертрофии вследствие увеличенной нагрузки, а также динамику обратного развития гипертрофии после устранения нагрузки [Меерсон Ф. З., 1975]. Такое совпадение неслучайно. Оно, очевидно, объясняется тем, что в основе обоих случаев «долговременной» адаптации лежит общий механизм — взаимосвязь между уровнем физиологической функции клеток и активностью их генетического аппарата. По существу этот фундаментальный механизм обеспечивает формирование структурной базы любой «долговременной» адаптации [Меерсон Ф. З., 1963; 1984] и, в частности, адаптации к повторным стрессорным воздействиям.

Весьма существенно, что увеличение активности тирозингидроксилазы в гипертрофированных надпочечниках при адаптации к повторным стрессорным воздействиям соответствует повышению содержания в них катехоламинов. Таким образом, физиологический резерв этого важного стресс-реализующего органа увеличен. При изучении влияния повторных стрессорных воздействий на метаболизм катехоламинов в мозгу было обнаружено аналогичное явление — потенциальная способность адренергических центров головного мозга осуществлять ресинтез и выделение катехоламинов в результате адаптации к стрессорным ситуациям возрастает [Geller E. et al., 1965; Suthanthirorajan N., Subranmanyam S., 1983]. Таким образом, речь идет о генерализованном увеличении физиологической мощности важной стресс-реализующей системы организма.

Торможение функции стресс-реализующих систем в условиях покоя выражается в замедлении обмена катехоламинов в мозге. Это проявляется в том, что у адаптированных животных снижение содержания катехоламинов при ингибировании их синтеза происходит значительно медленнее, чем у неадаптированных [Roth K. et al., 1982]. При эмоционально-болевым стрессе та же самая черта регуляции имеет более яркое выражение и заключается в том, что стресс-реакция на стрессорную ситуацию у адаптированных животных либо вообще не возникает, либо реализуется в незначительной степени. В табл. 8 представлены результаты исследований, проведенных совместно с В. В. Малышевым (1986), которые показывают это явление применительно к адренергическому (правая часть таблицы) и

Таблица 8. Содержание катехоламинов и кортикостерона в плазме крови, сердце и надпочечниках крыс при длительном эмоционально-болевым стрессе (M±t)

Вариант опытов	Кортикостерон		Адреналин, мкг/г	Норадреналин, мкг/г
	плазма, нМ/л	надпочечники, мкг/г	надпочечник и	сердце
Контроль (12)	156,0±20,2	10,82±0,96	415±38	0,79±0,06
ЭБС (12)	458,2±54,9*	26,94±2,10**	134,6±15,8*	0,4±0,06**
Адаптация в интенсивном режиме (12)	150,0±10,0	11,96±1,10	545±41*	1,15±0,09*
Адаптация в интенсивном режиме + ЭБС (12)	312,1±26,0*	14,83±1,86	449±36	0,91±0,07
Контроль (12)	124,2±11,5	8,62±0,32	386±28	0,82±0,06
ЭБС (10)	419,0±26,0	19,86±1,12**	127,5±13,1*	0,39±0,04**
Щадящая адаптация (12)	114,2±8,6	8,42±0,51	496±30*	1,2±0,09*
Щадящая адаптация + ЭБС (11)	164,7±14,4*	8,85±0,64	442±37	0,94±0,08

Примечание. В скобках — число животных. Отличия от варианта «контроль» достоверны. * p<0,05. ** p<0,001.

гипофизарно-адреналовому (левая часть таблицы) звеньям стрессорной реакции. В этом исследовании крыс адаптировали к повторим эмоционально-болевым стрессорным воздействиям в двух режимах: 1) в режиме интенсивной адаптации, который предусматривал 35 эмоционально-болевых воздействий ежедневно, и 2) в щадящем режиме, при котором проводилось 10 эмоционально-болевых воздействий через день. Адаптированных животных подвергали затем однократному воздействию 6-часового эмоционально-болевого стресса (ЭБС). Рассмотрим два главных положения, вытекающих из материала таблицы. Первое из них состоит в том, что адаптация в обоих режимах привела к достоверному увеличению концентрации катехоламинов в надпочечниках и сердце и вместе с тем парадоксальным образом резко уменьшила степень мобилизации катехоламинов из этих органов при тяжелом стрессорном воздействии. Действительно, данные табл. 8 свидетельствуют, что у неадаптированных животных под влиянием такого стрессорного воздействия концентрация адреналина в надпочечниках уменьшалась почти в 3 раза, а концентрация норадреналина в сердце в 2 раза. У животных, предварительно адаптированных к стрессу, это уменьшение составляло всего около 20%, т. е. накопившийся в результате адаптации резерв катехоламинов при тяжелом стрессорном воздействии не мобилизовался.

Второе положение заключается в том, что у адаптированных животных не реализовался гипофизарно-адреналовый эффект стресса. В контроле этот эффект состоял в том, что под влиянием 6-часового стрессорного воздействия концентрация кортикостерона возросла в надпочечниках в 2,5 раза, а в плазме крови в 3 раза. У адаптированных животных это явление полностью отсутствовало [Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1986].

Оба эти факта характеризуют угасание стрессорной реакции в результате адаптации к повторным стрессорным воздействиям. Они подчеркивают то, что адаптация ограничивает мобилизацию резерва стресс-реализующих систем, и вместе с тем совпадают с результатами, полученными первыми исследователями, изучавшими когда-то адаптацию организма к стрессорным воздействиям.

Действительно, еще в 1976 г. К. Keim и E. Sigg наблюдали, что через 30 мин после первого иммобилизационного стрессорного воздействия концентрация кортикостерона в крови возрастала в 10 раз, при повторном 30минутном воздействии подъем кортикостерона оказался еще выше, а при последующих воздействиях резко снижался; в итоге на 5-м иммобилизационном воздействии концентрация кортикостерона в крови возрастала всего лишь в 2 раза. Однако это уменьшение реакции гипофизарно-адреналовой системы на стрессорную ситуацию сочеталось с повышением ее фоновой активности — исходная концентрация кортикостерона в крови перед 5-м воздействием была увеличена более чем в 2 раза по сравнению с исходным фоновым уровнем. Эта фаза адаптации, характеризующаяся сочетанием уменьшенного ответа на стрессорную ситуацию с повышенной фоновой активностью гипофизарно-адреналовой системы, отмечена и в работах других исследователей [Виру А. А., 1974]. Можно предположить, что эта энергетически и структурно расточительная фаза «постоянной бдительности» является переходной на пути к более полной адаптации.

Наиболее важные исследования по адаптации к неотвратимым стрессорным воздействиям были выполнены L. Mikulaj и соавт. [Mikulaj L. et al., 1974], которые показали, что при ежедневном введении формалина в кожу спины, а также при ежедневной иммобилизации у крыс первоначально возникает многократное повышение концентрации кортикостерона в крови. В дальнейшем эти подъемы постепенно уменьшаются и в ответ на 22—27-е стрессорное воздействие вообще не возникают.

Снижение активации гипофизарно-адреналовой системы не зависит от истощения функциональных возможностей надпочечников, ибо введение адаптированным к стрессорной ситуации животным АКТГ вызывает у них большее повышение концентрации кортикостерона в крови, чем в контроле. Этот важный факт позволяет предположить, что в основе адаптации организма к многократному или длительному действию стрессорной ситуации лежит активация каких-то центральных тормозных механизмов, которые действуют на уровне мозга, и, несмотря на боль, тормозят возбуждение высших адренергических центров, выход рилизинг-факторов, АКТГ и таким образом предотвращают подъем содержания катехоламинов и кортикостерона в крови. Это представление соответствует известному из практики уменьшению циркуляторного компонента реакции — уменьшению подъема АД и тахикардии по мере привыкания к неотвратимым опасным ситуациям или болевым воздействиям. В интересной работе O. Desi-

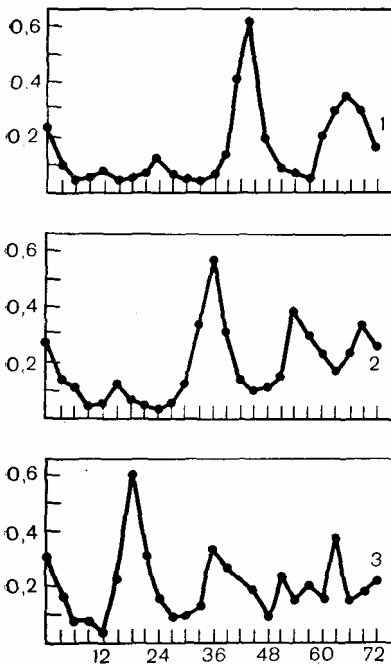


Рис. 8. Эозинопения при стрессе. 1 — неадаптированные животные; 2 — интенсивная адаптация; 3 — щадящая адаптация. Длительность эозинопении измерялась временем от прекращения стрессорного воздействия до появления пика

любой стресс сопровождается эозинопенией, вызванной избытком кортикостероидов [Selye H., 1960]. Оказалось, что при завершении стресс-реакции эозинопения не просто прекращается, но завершается пиком эозинофилов и, таким образом, время от завершения стрессорной ситуации до пика эозинофилов, т. е. длительности эозинопении, хороший критерий завершения стрессреакции. Чем короче этот период, тем ближе к завершению процесс адаптации к любому фактору и, в частности, к стрессорной ситуации [Мальшев В. В. и др., 1982 а].

На рис. 8 показано, что после тяжелого 6-часового эмоционально-болевого стрессорного воздействия у неадаптированных животных пик эозинофилии наступает лишь через 42 ч; у животных, прошедших перед таким воздействием интенсивную адаптацию (35 раз по 40 мин ежедневно) тот же пик возникает уже через 36 ч, и, наконец, при использовании оптимальной адаптации (10 раз по 40 мин через день) эозинопения завершается и пик эозинофилов возникает уже через 18 ч после завершения тяжелого стрессорного воздействия. Таким образом, в результате адаптации к многократным коротким стрессорным воздействиям

derate и соавт. (1974) эта же закономерность продемонстрирована по отношению к другому эффекторному органу — желудку. Показано, что у крыс при первом стрессорном воздействии — болевом раздражении лап без возможности избегания—возникла глубокая депрессия секреции соляной кислоты в желудке, обусловленная, как указывалось ранее, сильным возбуждением адренергической регуляции при одновременном снижении тонуса блуждающего нерва. При действии той же самой стрессорной ситуации в четвертый раз такой депрессии не наблюдалось общая и свободная кислотность желудочного сока менялась мало. Существенно, что адаптивное угасание стресс-реакции при повторных стрессорных воздействиях проявляется не только ослаблением ее интенсивности — снижением гормональных ответов и реакции органов-мишеней, но также уменьшением длительности этих ответов. Выяснение этого положения связано с установленным еще Г. Селье фактом, что

развивается состояние, которое, с одной стороны, выражается увеличением мощности стресс-реализующих систем, а с другой — постепенным уменьшением интенсивности и длительности стрессреакции даже на весьма интенсивные, заведомо повреждающие стрессорные ситуации.

Для понимания этого явления надо иметь в виду, что в процессе адаптации, наряду с угасанием самой стресс-реакции, развивается своеобразное снижение чувствительности — десенситизация к стрессорным медиаторам и гормонам.

Явление десенситизации при адаптации к повторным стрессорным воздействиям. Факт десенситизации продемонстрирован в исследованиях последних лет в форме снижения количества β -адренорецепторов и уменьшения чувствительности аденилциклазной системы мозга и периферических тканей к катехоламинам. В экспериментах некоторых исследователей это явление оказалось весьма значительным.

Так, T. Torda и соавт. (1981) оценивали состояние β -адренорецепторов в мозге по связыванию с меченым лигандом ^3H -дегидроаллоренололом и обнаружили, что в результате повторных электроболевых воздействий количество рецепторов в гипоталамусе и коре больших полушарий уменьшилось на 50 и 25% соответственно; при этом их сродство к катехоламинам не изменялось. В более позднем и методически несомненно более совершенном исследовании E. Stone и J. Platt (1982) это явление было подтверждено, и хотя количественно снижение плотности β -рецепторов в мозгу было меньшим, оно четко коррелировало с повышением резистентности крыс к стрессорным воздействиям. Рис. 9 отражает динамику количества β -адренорецепторов в коре, гипоталамусе и стволе головного мозга в процессе адаптации, а именно при 14 повторных стрессорных воздействиях. Кривая на рис. 10 характеризует динамику анорексии, т. е. потери аппетита, и его восстановления в том же эксперименте. Видно, что оба процесса коррелируют между собой. Эта корреляция соответствует результатам ранних работ, которые свидетельствуют о том, что реакция на норадреналин в коре и гипоталамусе снижается только после повторных электроболевых раздражений, когда возрастает резистентность к анорексическому [Hitter S. et al., 1978; Stone E. A., 1979], поведенческому [Weiss J. et al., 1975] и летальному [Zigmond M., Harvey J., 1970] эффекту этих стрессорных воздействий.

Представление о том, что десенситизация является реальным фактом адаптации к повторным стрессорным воздействиям, соответствует данным T. Torda и соавт. (1981 а), которые показали, что повторный иммобилизационный стресс в течение недели уменьшает количество β -адренорецепторов не только в головном мозге, но и в сердце, а также α -адренорецепторов в селезенке. Этот факт совпадает с данными D. U'Prichard, R. Kvetnansky (1980), которые обнаружили уменьшение количества β -адренорецепторов в сердцах крыс после 14 иммобилизационных стрессов и систематического введения β -агониста изопроterenола.

Снижение числа и эффективности функционирования адренорецепторов, т. е. адренореактивности, чем бы оно ни было вызвано, может стать важным фактором повышения резистентности исполнительных органов к стрессорному повреждению. Действительно, исследования, выполненные в нашей лаборатории в последнее время [Каткова Л. С. и др., 1984] показали, что резистентность миокарда животных различных генетических линий к стрессорному повреждению в высокой степени зависит от состо-

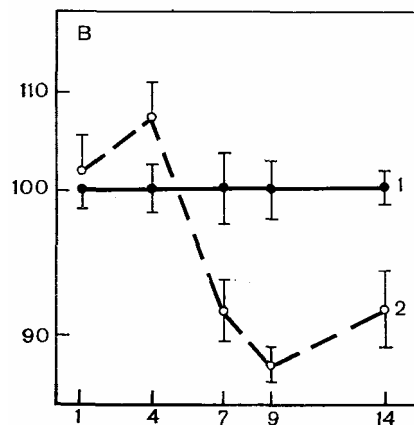
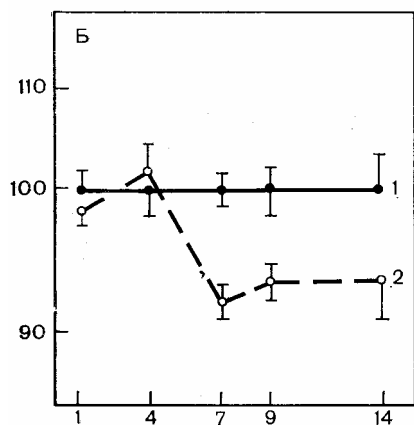
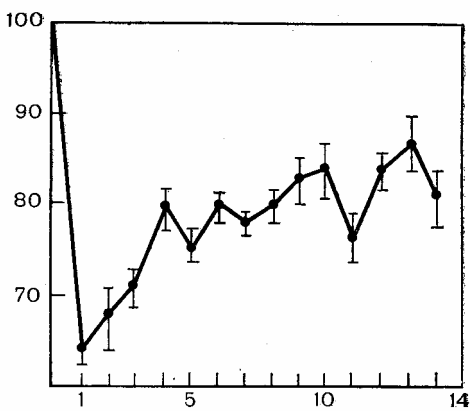
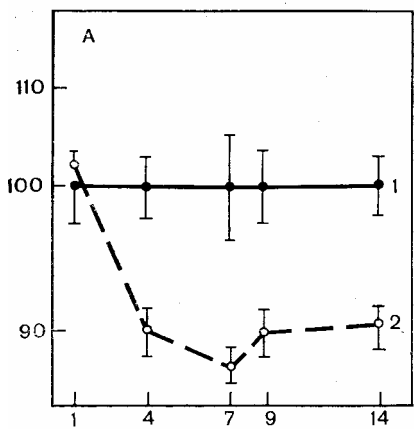


Рис. 10. Анорексия при повторном стрессе.

Ордината — количество поглощенной пищи, % от контроля, принятого за 100%; абсцисса — день повторных стрессорных воздействий. Для каждой точки $n=6$ [по E. Stone, J. Platt, 1982].

Рис. 9. Число β -адренорецепторов в головном мозге крыс в процессе адаптации к стрессу. А — гипоталамус; Б — кора головного мозга; В — ствол мозга, 1 — контроль, принятый за 100%; 2 — адаптация. Ордината — число мест связывания ^3H -ДНА, % от контроля; абсцисса — день повторных стрессорных воздействий. Для каждой точки $n=6$ [по E. Stone, J. Platt, 1982].

ления адренорецепторного аппарата сердечной мышцы и мембранного аппарата транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах. В этой работе сопоставляли резистентность к длительному иммобилизационному стрессу сердца и желудка крыс трех генетических линий, а именно нормотензивных линий Wistar—Kyoto (WKY) и Август и крыс со спонтанной наследственной гипертензией (SHR).

Для миокарда крыс последней пинии доказано уменьшение хронотропного и инотропного эффекта катехоламинов и их синтетических аналогов, действующих через β -адренорецепторы [Hausell B. B., Alpert N. P., 1976]. Оно обусловлено уменьшением количества [Limas C., Limas C., 1978] или сродства [Giachetti A. et al., 1979] к катехоламинам самих (5-адренорецепторов и снижением содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в сердечной мышце [Dhalla N. et al., 1978]. Вполне возможно, что аналогичная ситуация имеется не только в сердце, но и в других органах, в частности в желудке. Все животные подверглись длительному 6-часовому иммобилизационному стрессу, реакция на который оказалась различной у крыс разных генетических линий. У крыс линии WKY средняя длина язвенных поражений слизистой в расчете на один желудок составляла 18 мм и одновременно наблюдались выраженные нарушения сократительной функции миокарда. У крыс линии Август язвенные поражения слизистой оболочки желудка отсутствовали, но нарушения сократительной функции миокарда были выражены примерно также, как и WKY. Наконец, у крыс линии SHR полностью отсутствовали поражения слизистой желудка и нарушения сократительной функции миокарда.

Детальное изучение сократительной функции изолированного предсердия позволило сопоставить растяжимость миокарда, развиваемое напряжение и эффективность реализации механизма Старлинга у крыс изучаемых линий и влияние на эти параметры иммобилизационного стресса. Из рис. 11 видно, что до стрессорного воздействия основные параметры, характеризующие сократительную функцию сердечной мышцы, а именно: растяжимость миокарда, сила сокращения, развиваемая на плато кривой Старлинга, показатель эффективности реализации механизма Старлинга, у животных всех трех генетических линий оказались одинаковыми. Влияние перенесенного стресса на те же параметры, напротив, оказалось существенно различным у животных разных генетических линий.

Действительно, у крыс линии WKY в соответствии с ранее полученными для крыс линии Вистар данными [Воронцова Е. Я., Пшенникова М. Г., Меерсон Ф. З., 1982] после стресса наблюдалось существенное снижение растяжимости, наиболее определенно выраженное при небольшой внешней нагрузке, и одновременно произошло снижение развиваемого напряжения и величины показателя эффективности реализации механизма Старлинга более чем в два раза ($p < 0,05$). Аналогичная депрессия растяжимости и показателей сократительной функции развивалась под влиянием стресса у животных линии Август. У гипертензивных животных линии SHR стресс, напротив, не вызывал каких-либо достоверных изменений растяжимости, эффективности реализации механизма Старлинга и развиваемого напряжения.

Таким образом, по показателям растяжимости и сократительной функции у животных линии SHR резистентность миокарда к повреждающему действию иммобилизационного стресса оказа-

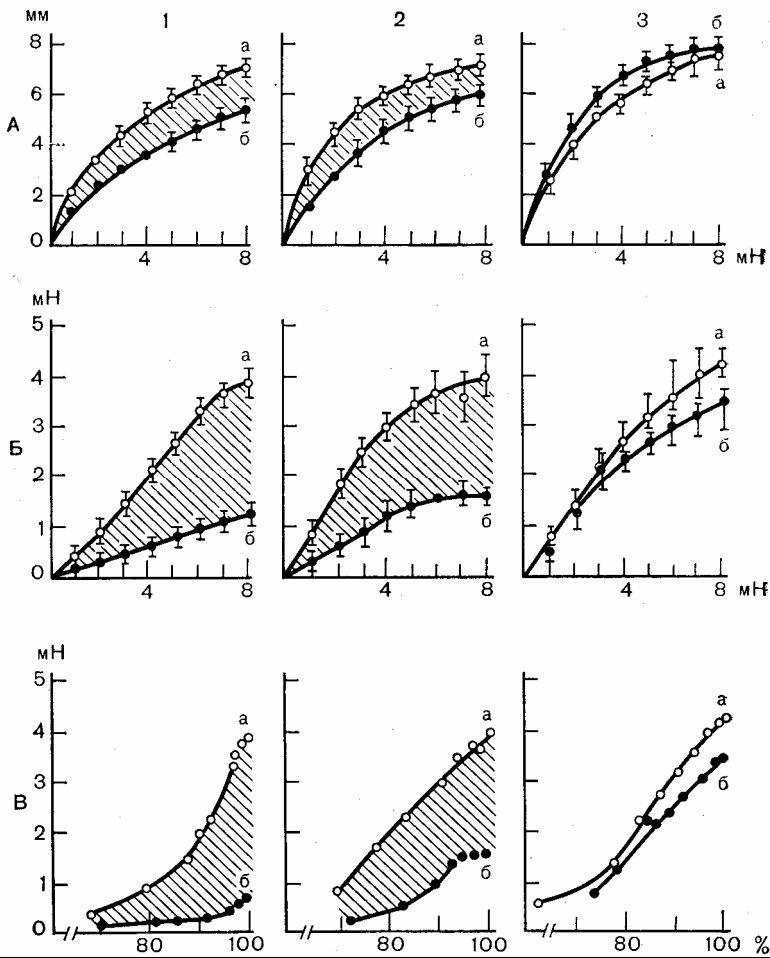


Рис. 11. Показатели функции правого предсердия у крыс.

А — растяжимость; Б — сила сокращения; В — кривая Старлинга. 1 — линия «Вистар — Киото»; 2 — линия «Август»; 3 — линия «SHR». Ординаты: А — увеличение длины предсердия от исходной при растяжении (AL), мм; Б и В — сила сокращения, мН; абсциссы: А, Б — нагрузка растяжения, мН; В — длина предсердия, % от максимальной физиологической длины, принятой за 100%; а — контроль; б — стресс.

лась существенно повышенной по сравнению с животными других линий.

В связи с этим представляют интерес данные исследований последних лет о возможном механизме десенситизации. По этому поводу имеется две группы работ, которые связывают явление десенситизации с изменением липидного бислоя клеточных мембран нейронов и исполнительных органов, т. е. по существу с изменениями липидного микроокружения адренорецепторов при повторных стрессорных воздействиях.

Так, Т. Torda и соавт. (1981 а) пришли к заключению, что во время десенситизации в мембранах происходит разрушение фосфатидилхолина и накопление продуктов его распада — лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты. Ингибитор фосфолипазы А блокирует этот процесс и делает невозможной десенситизацию *in vivo* и *in vitro* в мозге и сердце.

Другая работа по тому же вопросу опирается на ранее установленный нами факт, что острый эмоционально-болевой стресс вызывает активацию ПОЛ в мозге и исполнительных органах [Меерсон Ф. З., 1981]. Развивая это положение, Л. Л. Прилишко с соавт. (1983) показали, что после острого эмоционально-болевого стресса связывание меченого лиганда ³H-алпренолола оказывается уменьшенным на 60%. Это явление не сопровождается изменениями фосфолипидного или жирнокислотного состава биомембран, но при этом наблюдается увеличение содержания продуктов ПОЛ — гидроперекисей липидов и шиффовых оснований в 2—3 раза. Была высказана мысль, что именно активация ПОЛ в биомембранах может играть роль в явлениях десенситизации.

Таким образом, оба предположения связывают адаптивную десенситизацию с изменением липидного обмена биомембран и, по-видимому, требуют критического анализа и развития, так как упомянутые изменения должны быть более выражены при остром стрессе, чем при привыкании к нему, между тем десенситизация и снижение адренореактивности, по-видимому, адаптивный сдвиг.

В 1981 г. появились радиоиммунологические данные, свидетельствующие о том, что явление десенситизации не ограничивается уменьшением числа адренорецепторов, а распространяется также на цитоплазматические рецепторы кортикостероидов, число которых в кардиомиоцитах крыс закономерно уменьшалось после 10 кратковременных стрессорных воздействий (плавание с грузом) [Eller A. et al., 1981].

Это говорит о том, что адаптация к стрессорным ситуациям среды обеспечивается тем, что реакция стресс-реализующих систем, несмотря на увеличившуюся их мощность, почему-то не реализуется — стресс-реакция в процессе адаптации угасает. Одновременно чувствительность органов-мишеней (от постсинаптических нейронов до исполнительных органов) снижается — возникает десенситизация.

Стресс-лимитирующие системы организма

Представленные факты позволяют отметить две существенные черты процесса адаптации к стрессорным ситуациям. Во-первых, данный процесс происходит в условиях, когда выход из стрессорной ситуации за счет внешней поведенческой адаптации невозможен и представляет собой своеобразную внутреннюю адаптацию к безвыходным на первый взгляд ситуациям — вероятный физиологический эквивалент того, что обычно в жизни обозначается как терпение или выдержка. Во-вторых, прекращение возбуждения стресс-реализующих систем, развивающееся в процессе адаптации к стрессорным ситуациям, означает снижение концентрации катехоламинов, действующих на органы-мишени и в сочетании с десенситизацией уменьшает вероятность стрессорных

повреждений внутренних органов. Таким образом, можно предположить, что какие-то тормозные механизмы, подавляющие при повторных или затянувшихся стрессорных ситуациях возбуждение стресс-реализующих систем, являются механизмами «терпения» и естественной профилактики стрессорных повреждений. Иными словами, выявившаяся в этих исследованиях ситуация, при которой увеличенная мощность стресс-реализующих систем до определенного времени не приводит к увеличению стресс-реакции на раздражители среды, весьма выгодна для организма. По существу, она составляет основу адаптации к стрессорным воздействиям.

При анализе этого парадоксального явления нами несколько лет назад была сформулирована гипотеза [Меерсон Ф. З., 1981], суть которой состоит в том, что одним из важных механизмов адаптации к стрессорным ситуациям окружающей действительности является активация центральных регуляторных механизмов, которые при действии эмоционально-болевых и других аналогичных раздражителей тормозят выход рилизинг-факторов и как следствие выход катехоламинов и кортикостерона. В головном мозге определенные системы нейронов осуществляют синтез и выделение медиаторов: ГАМК, дофамина, серотонина, глицина, опиоидных и других пептидов, которые взаимодействуют со стресс-реализующими системами и модулируют их активность. Можно предположить, что именно эти системы ограничивают стресс-реакцию и играют роль в адаптации организма к повторяющимся, безвыходным на первый взгляд ситуациям. Аналогичным образом на периферии действуют не менее важные регуляторные системы адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантные системы, которые, выступая в роли модуляторов, могут ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов и других факторов, и становятся таким образом основой десенситизации и предупреждают стрессорные повреждения.

Эти центральные и периферические механизмы были обозначены нами как стресс-лимитирующие, модуляторные системы.

Можно полагать, что функция стресс-лимитирующих систем в процессе эволюции сопряжена с функцией стресс-реализующих систем, и соответственно их функциональные возможности должны возрастать при повторных стрессорных воздействиях. Это ограничивает стресс-реакцию и обеспечивает защитные эффекты адаптации к стрессорным воздействиям. Причем организм может оказаться защищенным не только от повреждающих стрессорных ситуаций, как это было показано выше, но также от широкого спектра повреждающих факторов среды, действие которых блокируется метаболитами стресс-лимитирующих систем.

Это представление явилось основанием для использования адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям или метаболитов стресс-лимитирующих систем для предупреждения и экспериментальной терапии не только стрессорных повреждений,

но и заболеваний, в патогенезе которых стресс играет важную роль.

Для того чтобы оценить обоснованность такого подхода и самой концепции стресс-лимитирующих систем в дальнейшем изложении мы рассмотрим некоторые факты, характеризующие состояние этих систем в процессе стресс-реакции и их адаптивную роль.

1. Стресс-реакция закономерно сопряжена с активацией биосинтеза и выделения в кровь метаболитов центральных и периферических стресс-лимитирующих систем. Так, при острых стрессорных воздействиях β -эндорфин и АКТГ выбрасываются из гипофиза в кровь в эквимолярных количествах [Guillemin R. et al., 1977; Dirksen R. et al., 1981]. Весьма существенно, что такое сопряжение между стресс-реализующей и опиоидергической системами является весьма прочным, так как оно детерминировано на генетическом уровне и определяется тем, что АКТГ и β -эндорфин синтезируются в клетках гипофиза в виде единой полипептидной цепи, а точнее, в виде общего предшественника «проопиокортина», содержащего наряду с АКТГ α -, β - и γ -меланотропины, а также β -липотропин. В итоге в ответ на поступающий из гипоталамуса кортикотропин-рилизинг-фактор происходит одновременное высвобождение АКТГ и β -эндорфина из передней доли гипофиза в кровь. Вторая ступень сопряжения реализуется на регуляторном уровне и состоит в том, что выделяющийся под влиянием АКТГ кортикостерон по механизму обратной связи ограничивает синтез АКТГ и эндорфинов в гипофизе [Rossier J. et al., 1979; Dirksen R. et al., 1981]. Сопряжение между стрессреализующими системами и стресс-лимитирующей системой опиоидных пептидов существует и на уровне надпочечников. Показано, что возникающая под влиянием стресса активация надпочечников приводит не только к стимуляции «выброса» катехоламинов из этих желез, но также к сопряженному высвобождению из них мет-энкефалина, который образуется из проэнкефалина А, содержащегося в хромоаффинных клетках надпочечников вместе с катехоламинами [Тигранян Р. А., Вакулина О. П., 1984; Lewis J. et al., 1982; Van Loon G. et al., 1985]. Значимость сопряженной мобилизации системы опиоидных пептидов при активации стрессреализующих систем будет рассмотрена более подробно в последующем изложении. Здесь лишь подчеркнем, что опиоидные пептиды находятся в тесном функциональном контакте как со стрессреализующей адренергической системой, так и со стресс-лимитирующими системами — серотонинергической и дофаминергической и оказывают на эти системы модулирующее действие; в частности, данные пептиды ограничивают эффекты активации адренергической системы и потенцируют действие серотонинергической.

Можно полагать, что такая надежная организация сопряжения со стресс-реализующими системами эволюционно детерминирована для всех стресс-лимитирующих систем.

Так, стресс-реакция, вызванная самыми различными факторами, — от эмоционально-болевого воздействия до инфаркта миокарда — сопряжена с активацией ГАМК-ергической системы в полушариях головного мозга и прежде всего — с увеличением интенсивности биосинтеза глутамата и ГАМК в 2—3 раза [Меерсон Ф., 1981]. При этом один из метаболитов ГАМК-ергической системы — γ -оксимасляная кислота (ГОМК) — при введении извне подавляет стресс-реакцию [Меерсон Ф. 3., Малышев В. В. и др., 1979].

Такая же сопряженная со стресс-реакцией активация доказана для серотонинергической системы головного мозга. Показано, что серотонин, синтезирующийся в нейронах ядер шва ствола мозга, поступает по аксонам этих нейронов в гипоталамус и лимбическую систему. Под влиянием стрессорных воздействий высвобождение, распад и ресинтез серотонина в этих и некоторых других структурах мозга закономерно возрастает [Thierry A. et al., 1968; Palkovits M. et al., 1975; Joseph M., Rennet G., 1981]. Значимость этого факта определяется тем, что серотонин ограничивает возбуждение адренергических центров [Antonaccio M., Robson R., 1973] и тем самым может лимитировать стресс-реакцию.

Активация периферических стресс-лимитирующих систем также сопряжена со стресс-реакцией, причем наиболее обстоятельно это сопряжение изучено для системы простагландинов. Подробный обзор и обобщающие схемы механизмов этого сопряжения читатель найдет в специальных работах¹. Здесь следует подчеркнуть, что под влиянием стрессорного адренергического эффекта увеличивается активность фосфолипаз и как следствие — образование основного предшественника простагландинов — арахидоновой кислоты в липидном бислое плазматической мембраны клеток различных органов; развивающаяся одновременно активация простагландин-синтетазы приводит к увеличенному образованию и выделению простагландинов. Причем простагландины группы E по механизму обратной связи блокируют как выделение катехоламинов из нервных окончаний, так и их эффекты в органахмишенях, а простагландин I₂ (простациклин) ограничивает агрегацию тромбоцитов, обусловленную адренергическими эффектами стресса.

Таким образом, сопряжение стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем действительно является общим механизмом своевременного ограничения стресс-реакции.

2. Адаптация к повторным стрессорным воздействиям всегда сопровождается активацией биосинтеза и накоплением метаболитов стресслимитирующих систем в определенных отделах головного мозга и на периферии. Так, при адаптации к коротким иммобилизационным воздействиям, как будет показано ниже, содержание лей- и мет-энкефалинов, а также β -эндорфина увеличивается в структурах полосатого тела и гипо-

¹ Меерсон Ф. 3. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.

таламуса на 70—100%, содержание лей- и мет-энкефалинов в надпочечниках увеличивается в среднем в 2—2,5 раза. Аналогичным образом возрастает содержание мет-энкефалина в гипоталамусе после курса электросудорожных воздействий, причем максимум его составлял около 60% и по времени совпадал с развитием антидепрессивного эффекта электросудорожной терапии [Hong J. et al., 1979].

В исследованиях Р. А. Тиграняна и О. П. Вакулиной (1984) показано, что у крыс после 60 дней воздействия иммобилизационного стресса в клетках-пеналах, которое авторы квалифицировали как гипокинезию, наблюдалось резкое повышение содержания р-эндорфина в продолговатом мозге, гипофизе и лей-энкефалина в гипофизе, что может говорить об увеличении интенсивности синтеза опиоидных пептидов в гипофизе и других отделах головного мозга.

Показано, что адаптация к повторным действиям иммобилизационного стресса приводит к повышению мощности системы синтеза ГАМК — увеличению активности ключевого фермента синтеза глутаматдекарбоксилазы [Gottcsfeld Z. et al., 1978], что позволяет полагать, что адаптация способствует повышению функциональных возможностей ГАМК-ергической системы.

К настоящему времени имеются данные, показывающие, что адаптация к повторным стрессорным воздействиям сопровождается повышением содержания и резервных возможностей синтеза серотонина и дофамина в некоторых структурах гипоталамуса, среднего и продолговатого мозга [Анохина И. П. и др., 1985; Kvetnansky R. et al., 1975, и др.]. В частности, в работе И. П. Анохиной и соавт. (1985) показано, что у животных, подвергавшихся 24 иммобилизационным стрессорным воздействиям, наряду с увеличением серотонина в указанных отделах мозга наблюдается повышение содержания дофамина (на 40—100%) и резкое возрастание отношения дофамин/норадреналин.

Важность указанных адаптационных сдвигов трудно оценить в полной мере, так как до настоящего времени еще недостаточно ясны конкретные взаимосвязи между регуляторными системами. Однако некоторые принципиальные аспекты этой значимости можно себе представить уже теперь. В частности, повышение содержания дофамина очевидно, играет важную роль в защитном эффекте адаптации в связи с тем, что стимуляция пресинаптических дофаминергических рецепторов, существующих на симпатических терминалях, угнетает высвобождение норадреналина и тем самым ограничивает адренергические эффекты стресс-реакции в различных органах и в том числе — предупреждает образование стрессорных язв желудка и вызывает гипотензию и брадикардию [Schwartz J., 1984]. Известно также, что норадреналин и дофамин на уровне мозга действуют как соответственно стимулятор и ингибитор секреции АКТГ, особенно в центральном ядре амигдалы и передней и латеральной областях гипоталамуса [Beaulieu S. et al., 1985]. Это позволяет также полагать, что повышение содержания дофамина способствует ограничению такого компонента стресс-реакции, как выход кортикотропин-рилизинг-фактора.

В целом имеющиеся данные позволяют представить себе постепенно вырисовывающуюся картину координированной стационарной активации центральных стресс-лимитирующих систем при

адаптации к экстремальным ситуациям и дают основание подчеркнуть защитное значение этого явления.

3. При адаптации к стрессорным ситуациям доказано повышение активности стресс-лимитирующих систем, непосредственно защищающих клеточные мембраны от стрессорных и иных повреждений. Так, при адаптации к повторным стрессорным воздействиям в сердечной мышце доказано увеличение активности антиоксидантных ферментов, а именно каталазы на 38% и супероксиддисмутазы на 16% [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. и др., 1987]. Поэтому устойчивость спонтанно сокращающихся изолированных предсердий к аритмогенному эффекту химического индуктора свободнорадикального окисления H_2O_2 оказалась у адаптированных животных увеличенной в 2—3 раза [Меерсон Ф. З., Каткова Л. С., 1985]. Аналогичным образом адаптация к минимальной непрерывной иммобилизации постепенно, через 7 сут, привела к активации биосинтеза простагландинов в дне желудка крыс в 3 раза. После этого концентрированные растворы этанола, маннитола, соляной кислоты, которые при прямом действии обычно повреждают 95% поверхности слизистой желудка, практически утратили свой повреждающий эффект. Это защитное действие адаптации полностью снималось ингибитором синтеза простагландинов — индометацином [Wallace J., Cohen M., 1984]. Поэтому имеются основания для того, чтобы говорить о повышении под влиянием адаптации эффективности прямого цитопротекторного действия стресс-лимитирующих систем, функционирующих на уровне исполнительных органов, и при этом весьма вероятно, что эти системы снижают адренореактивность, реактивность к кортикостероидам и играют таким образом роль в механизме десенситизации.

4. Метаболиты и активаторы стресс-лимитирующих систем, т. е. регуляторные пептиды, ГОМК, простагландины, антиоксиданты, а также синтетические аналоги этих соединений успешно предупреждают стрессорные повреждения внутренних органов, т. е. действуют подобно адаптации к стрессорным воздействиям. Так, в результате исследований нашей лаборатории выяснилось, что введение β -эндорфина [Меерсон Ф. З., 1985], ГОМК [Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1979], пептида Δ -сна и его циклического производного [Меерсон Ф. З., Заяц В. И. и др., 1985, 1985 а], природных [Меерсон Ф. З., Гибер Л. М. и др., 1977] и синтетических [Меерсон Ф. З., Абдикалиев Н. А., Голубева Л. Ю., 1981] антиоксидантов закономерно предупреждает стрессорные повреждения сердца, желудка, сетчатки, мозга, а также стрессорную депрессию некоторых важных звеньев противоопухолевого иммунитета [Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т. и др., 1984, 1985]. Иными словами, перечисленные химические факторы действуют подобно предварительной адаптации к повторным стрессорным ситуациям.

Это означает, что изучение центральных и периферических механизмов, ограничивающих стресс-реакцию и играющих роль в адаптации к стрессорным ситуациям, имеет не только теоретическое значение; оно позволяет использовать метаболиты стресс-лимитирующих систем и их синтетические аналоги для предупреждения и устранения стрессорных нарушений, а также неинфекционных заболеваний, в патогенезе которых стресс играет важную роль.

Таким образом, метаболиты центральных и периферических стресс-лимитирующих систем действительно воспроизводят защитный эффект адаптации к стрессорным ситуациям. Поскольку адаптация к стрессорным воздействиям входит как первый этап, а затем и как компонент в адаптацию к любому интенсивному воздействию среды, а priori можно представить себе, что такая адаптация обладает выраженными перекрестными эффектами, т. е. влияет на резистентность организма к широкому спектру факторов окружающей среды.

Прежде чем мы перейдем к рассмотрению этих перекрестных эффектов, следует подчеркнуть, что указанное обстоятельство, т. е. участие компонента адаптации к стрессу в адаптации организма к различным факторам среды, предполагает еще одно существенное следствие. Оно состоит в том, что активация стресс-лимитирующих систем — системы опиоидных пептидов, простагландинов, антиоксидантной системы — развивается и при адаптации к самым разным факторам среды. В частности, активация антиоксидантных систем и системы опиоидных пептидов доказана при адаптации к физическим нагрузкам и высотной гипоксии. И именно это адаптационное изменение играет, по-видимому, ключевую роль в защитном эффекте этих адаптации при стрессорных и ишемических повреждениях, который рассмотрен во 2-й и 5-й главах.

Перекрестные эффекты адаптации к стрессорным ситуациям

Адаптация к стрессорным воздействиям вызывает увеличение мощности ряда стресс-лимитирующих систем центрального и периферического действия. Метаболиты этих систем от опиоидных пептидов и ГАМК до простагландинов и естественных антиоксидантов обладают широким спектром адаптивных и защитных эффектов; это становится основой положительной перекрестной адаптации организма к самым различным факторам окружающей среды, которая защищает его от новых неиспытанных стрессорных ситуаций, ишемических повреждений, которые обычно сопровождаются стрессом, и даже от прямых химических повреждений клеток и тканей. Так, показано, что адаптация к повторным иммобилизационным стрессорным воздействиям защищает от качественно иной стрессорной ситуации — от так называемого «насильственного плавания», которое состоит в том, что мыши или крысы вынуждены плавать в цилиндре, из которого нельзя

уйти; некоторое время спустя животные занимают так называемую иммобильную позицию, т. е. прекращают попытки выбраться из воды посредством активного плавания и начинают держаться на воде пассивно, по-видимому, за счет воздушной подушки в волосяном покрове. Время до возникновения «реакции иммобильности» пропорционально устойчивости к стрессорному воздействию; оно увеличивается под влиянием антидепрессантов и служит показателем их эффективности [Platt J. E., Stone E. A., 1982].

Предварительная адаптация к коротким иммобилизационным стрессорным воздействиям увеличивает «время иммобильности» так же, как антидепрессанты. Причем в основе защитного эффекта обоих факторов лежит одно и то же явление — десенситизация, реализовавшаяся в различных областях мозга крыс и проявлявшаяся уменьшением там плотности β -рецепторов [Stone E., Platt J., 1982 a] и соответственно снижением активности норадреналинзависимой аденилатциклазы [Stone E., Platt J., 1982 b]. Эти изменения надо рассматривать как результат действия метаболитов стресс-лимитирующих систем или глубокой перестройки в липидном бислое нейрональных мембран.

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям, как было показано, закономерно приводит к увеличению физиологической мощности симпатико-адреналовой регуляции. Поскольку мобилизация этой регуляторной системы составляет первое и необходимое звено адаптации к основным факторам среды, например к физическим нагрузкам, холоду, гипоксии, можно предположить, что адаптация к стрессорным ситуациям повышает резистентность ко всем перечисленным факторам, т. е. обладает положительным перекрестным действием. Работы А. Kuroshima и соавт. (1984) свидетельствуют, что это положение верно по крайней мере для адаптации к холоду. Исследователи исходили из предположения, что грызуны, как и человек, адаптируются к холоду за счет увеличенной термогенетической активности, не связанной с мышечными сокращениями, т. е. за счет термогенеза без дрожи. Такая метаболическая стратегия в основном находится под контролем катехоламинов. Однако другие гуморальные факторы, такие как тиреоидные, адренокортикальные и панкреатические гормоны, возможно принимают участие в формировании и поддержании термогенеза без дрожи при холодовой адаптации [Jansky L., 1973; Kuroshima A. et al., 1978]. Причем важным фактором этой адаптивной реакции у млекопитающих является значительный гормонально-индуцированный рост бурой жировой ткани, локализованной в межлопаточном пространстве [Smith R. E., 1961], которая метаболизируется и служит источником тепловой энергии во время действия холода.

Эксперименты А. Kuroshima и соавт. заключались в том, что взрослых крыс-самцов линии Впстар адаптировали к иммобилизационному стрессу путем привязывания их к доске на 2 ч в день 8 дней в нед в течение 1—8 нед. Адаптированные крысы меньше набирали массу в течение эксперимента по сравнению с контролем, но у них наблюдали увеличение резистентности к холоду. Это выражалось в отсутствии достоверного снижения температуры в ободочной кишке во время пребывания животных при -5°C в

течение 5 ч, тогда как температура в ободочной кишке контрольных животных в таких условиях прогрессивно падала. У адаптированных крыс был достоверно потенцирован термогенез без дрожи, что оценивалось по величине вызванного норадреналином изменения потребления кислорода. У этих животных масса и содержание белка в межлопаточной бурой жировой ткани увеличивались, и митохондрии в этой ткани были плотнее «упакованы». Удаление межлопаточной бурой жировой ткани приводило к значительному снижению резистентности к холоду, так как уменьшало термогенез без дрожи.

Таким образом, несомненно, что адаптация к стрессорным воздействиям вызывает гормонально-индуцированный рост органа термогенеза — бурой жировой ткани и тем самым повышает резистентность к холоду. В итоге реализуется феномен положительной перекрестной адаптации. По-видимому, за счет аналогичного механизма, т. е. за счет повышения физиологической, мощности стресс-реализующих систем, адаптация к повторным стрессорным воздействиям повышает устойчивость сердца к максимальной нагрузке.

В работе, посвященной изучению этого вопроса, мы совместно с Л. М. Белкиной изучали сократительную функцию сердца крыс в условиях острого опыта *in situ* путем электроманометрической регистрации давления в левом желудочке.

На первом этапе эксперимента регистрировали сократительную функцию сердца в условиях относительного физиологического покоя. На втором этапе оценивали реакцию сердца на максимальную изометрическую нагрузку, вызванную пережатием восходящей аорты на 30 с. Используя пережатие аорты как прием для создания максимальной нагрузки на сердце, следует иметь в виду, что мобилизация функции сердца при этом обусловлена не только внезапно возросшим сопротивлением изгнанию и включением механизмов саморегулирования, но также возбуждением адренергической системы, обусловленным ишемией мозга.

Данные, представленные на рис. 12, отражают основные результаты этих исследований и позволяют отметить два положения. Первое из них заключается в том, что адаптация к коротким иммобилизационным стрессорным воздействиям не вызвала достоверных изменений сократительной функции левого желудочка сердца в условиях относительного физиологического покоя. Отмечалась лишь некоторая тенденция к снижению развиваемого давления и скорости расслабления. Второе — основное — положение состоит в том, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям существенно повысила резистентность сердца к максимальной нагрузке, вызванной пережатием аорты. Это явление выражалось в том, что на 5-й секунде пережатия все определявшиеся параметры сократительной функции были практически одинаковы в контроле и у адаптированных животных, а на 25-й секунде пережатия, когда в контроле развивалась выраженная депрессия сократительной функции, у адаптированных животных эта депрессия была незначительной. В результате развиваемое систолическое давление у адаптированных животных оказалось увеличен-

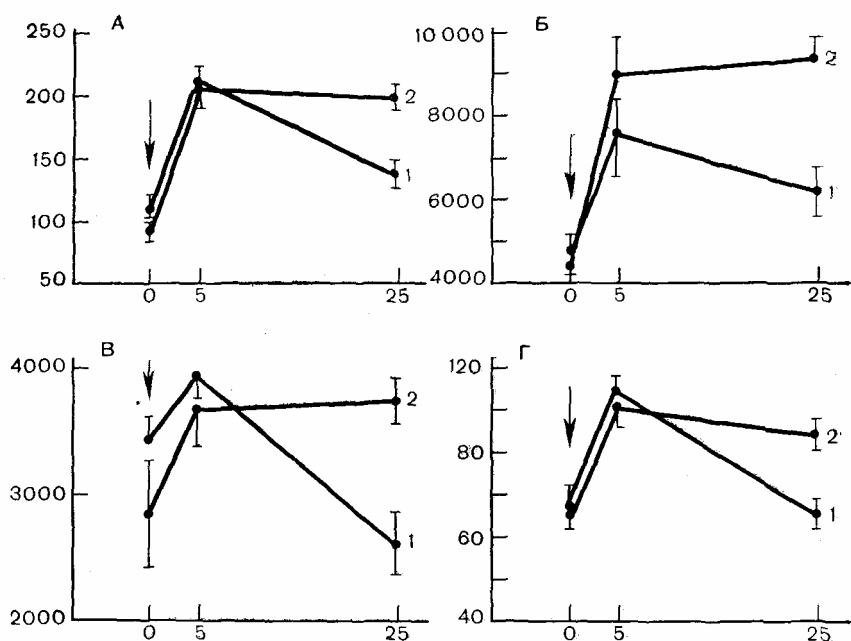


Рис. 12. Показатели сократительной функции левого желудочка у крыс при пережатии аорты.

А — развиваемое систолическое давление, мм рт. ст.; Б — максимальная скорость развития давления в систолу мм рт. ст. /с; В — максимальная скорость снижения давления в диастолу мм рт. ст. /с; Г — ИФС мм рт. ст.·мг⁻¹·мин⁻¹. Ординаты — величины показателей (А — Г); абсциссы — время с момента пережатия аорты, с (стрелка). 1 — контроль; 2 — адаптация.

ным на 43%, ИФС¹ — 43%, скорость сокращения почти на 80%. а скорость расслабления на 77% по сравнению с контролем.

Важно, что такое сохранение более высокого уровня сократительной функции сердца у адаптированных к стрессу животных реализовалось в условиях сниженного почти на 40% диастолического давления, и следовательно, едва ли может быть обусловлено более выраженным включением таких механизмов саморегуляции сердца, как механизм Старлинга.

При объяснении обнаруженного факта надо иметь в виду, что адаптация к повторным стрессорным воздействиям закономерно влечет за собой стационарную активацию синтеза катехоламинов в мозгу и надпочечниках, т. е. в конечном счете приводит к увеличению мощности симпатико-адреналовой системы. В соответствии с этим можно предположить, что одним из важных факторов, обеспечивающих сохранение высокой функции сердца при длительной максимальной нагрузке у адаптированных к стрессу

¹ ИФС — интенсивность функционирования структур сердца, отражающая величину сократительной функции сердца, отнесенную к ед. массы.

животных, является более стойкое, чем в контроле, положительное инотропное влияние на сердце адренергической системы.

Таким образом, сердце животных, адаптированных к коротким стрессорным воздействиям, обладает существенно повышенной устойчивостью к максимальным нагрузкам, и явление это с большой долей вероятности может быть объяснено увеличенной мощностью адренергического регуляторного аппарата сердца и систем, которые обеспечивают его экономное функционирование.

Другой практически достаточно актуальный пример положительной перекрестной резистентности, а именно возможность ограничения нарушений сократительной функции сердца при экспериментальном инфаркте с помощью предварительной адаптации к повторным стрессорным воздействиям, был также изучен в нашей лаборатории. Основой этих исследований явилось развитие раннего представления о роли стресс-реакции в патогенезе ишемической болезни сердца [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Уголев А. А., 1982], в соответствии с которым стресс-реакция может включаться в патогенетическую цепь ишемической болезни первично — под влиянием внешних факторов, а именно эмоциональных ситуаций окружающей среды, и вторично, под влиянием таких эндогенных факторов, как боль и страх смерти, вызванных коронарным приступом. Возникшая стресс-реакция может потенцировать развитие коронарного приступа или инфаркта миокарда многими путями. Так, известно, что тяжелый стресс активирует развитие атеросклероза, вызывает некоронарогенное повреждение миокарда, может привести к контрактурному спазму коронарных артерий, играет роль в увеличении свертываемости крови и развитии коронаротромбоза, снижает резистентность миокарда к гипоксии, вызывает острую перегрузку сердца за счет роста периферического сопротивления, приводит к патологическому депонированию крови за счет снижения тонуса емкостных сосудов и депрессии сократительной функции воротной вены. Далее стресс вызывает гипервентиляцию, а связанный с нею алкалоз приводит к доказанному теперь дополнительному сужению коронарных артерий. Наконец, хорошо известен аритмогенный эффект стресса, его роль в возникновении остановки сердца. Это многообразное включение стресс-реакции в патогенетическую цепь инфаркта миокарда делало вероятным, что адаптация к стрессорным ситуациям может увеличить резистентность сердца к самому инфаркту.

Результаты экспериментов [Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Заяц В. И., 1985] свидетельствуют, что адаптация к коротким иммобилизационным стрессорным воздействиям существенным образом уменьшает нарушения сократительной функции сердца, выявляющиеся после создания экспериментального инфаркта миокарда как в условиях относительного физиологического покоя, так и при максимальной нагрузке на сердце. Изучение сократительной функции сердца проводилось в условиях острого опыта *in situ* под уретановым наркозом путем электроманометрической регистрации давления в полости левого желудочка. Выяснилось,

что под влиянием инфаркта миокарда, воспроизведенного по Г. Селье и соавт. (1961), в условиях покоя наблюдается снижение на 25—30% таких важных показателей функции левого желудочка, как развиваемое давление, интенсивность функционирования структур (ИФС), скорости развития и снижения давления. У животных, предварительно адаптированных к коротким стрессорным воздействиям, депрессия этих параметров сократительной функции при инфаркте оказалась недостоверной. Такого рода эффект сохранялся и при максимальной нагрузке на сердце, которую создавали полным пережатием аорты на 30 с. Как и в описанной выше работе, было показано, что сама по себе адаптация к коротким стрессорным воздействиям оказалась фактором, существенно повысившим сократительную функцию левого желудочка в условиях такой максимальной нагрузки. При максимальной нагрузке на левый желудочек с инфарктом этот эффект предварительной адаптации оказался еще более значительным. Действительно, по сравнению с неадаптированными животными, имевшими инфаркт, у адаптированных животных, которым также воспроизвели инфаркт, развиваемое левым желудочком давление на 25-й секунде пережатия аорты было увеличено в 2,8 раза ($p < 0,001$), ИФС в 3,8 раза ($p < 0,01$), максимальные скорости развития и снижения давления в 3,7 и 3,25 раза соответственно ($p < 0,001$) (рис. 13).

Таким образом, несомненно, что предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям резко ограничивает нарушения сократительной функции левого желудочка сердца при экспериментальном инфаркте и является эффективным фактором защиты от ишемического повреждения. Этот защитный эффект может быть обусловлен как уменьшением зоны некроза, так и предупреждением повреждения, которое обычно развивается при инфаркте в неишемизированных отделах сердца.

Для того чтобы оценить возможность защиты неишемизированных отделов миокарда при инфаркте у адаптированных животных, было детально исследовано влияние предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям на функцию изолированного правого предсердия животных, у которых был воспроизведен инфаркт левого желудочка. При этом совершенно определенно выявляется вызываемая инфарктом депрессия показателей сократительной функции правого предсердия. Предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям сама по себе достоверно не влияла на сократительную функцию миокарда правого предсердия, но в значительной мере предотвращала депрессию его сократительной функции при инфаркте левого желудочка. Действительно, у неадаптированных животных инфаркт приводил к снижению максимальной развиваемой предсердием силы и ИФС примерно в 2—2,5 раза, а у адаптированных животных это снижение составляло лишь менее $\frac{1}{3}$ от контрольного уровня. Таким образом, несомненно, что предварительная адаптация к коротким стрессорным ситуациям ограничивала

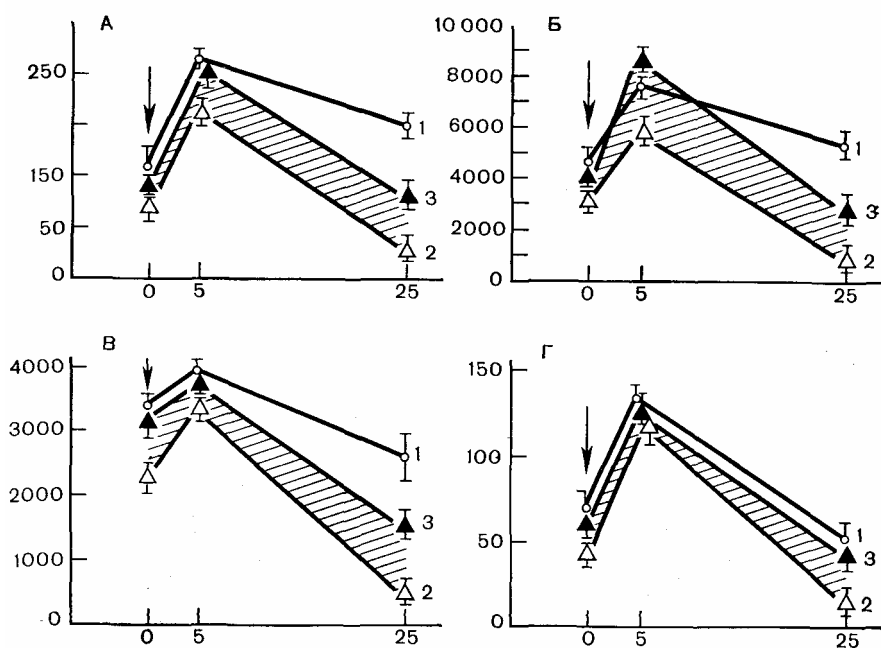


Рис. 13. Показатели сократительной функции левого желудочка у крыс с инфарктом миокарда при пережатии аорты. А — развиваемое систолическое давление мм рт. ст.; Б — максимальная скорость развития давления в систолу мм рт. ст./с; В — максимальная скорость снижения давления в диастолу, мм рт. ст./с; Г — ИФС мм рт. ст. \cdot мин⁻¹. Ординаты — величины показателей (А—Г), абсциссы — время с момента пережатия аорты, с (стрелка). 1 — контроль; 2 — инфаркт; 3 — адаптация-и-инфаркт. Заштрихованная зона — защитный эффект адаптации.

нарушение функции неишемизированных отделов миокарда и сердца в целом при экспериментальном инфаркте миокарда.

Имеются данные о том, что это явление представляет собой не просто экспериментальный феномен. В эпидемиологическом исследовании L. Wilhelmsson и соавт. (1982) было показано, что у людей, существование которых до инфаркта миокарда было богато стрессорными ситуациями, длительность жизни после инфаркта была достоверно больше, чем у людей с относительно спокойным образом жизни. Аналогичные данные ранее были представлены С. Jenkins и соавт. (1976), которые показали, что люди, обладающие повышенной эмоциональной реакцией на возникающие жизненные ситуации, имеют меньшую смертность при первом и повторных инфарктах миокарда, чем люди с умеренной реакцией. Разумеется, эти клинические наблюдения требуют проверки и развития, однако, факт, что высокий уровень адаптации к стрессорным ситуациям, по-видимому, повышает резистентность к вероятному инфаркту миокарда, заслуживает внимания.

При оценке приведенных выше экспериментальных данных и эпидемиологических наблюдений, свидетельствующих о защитном эффекте предварительной адаптации к стрессорным ситуациям при инфаркте миокарда, следует подчеркнуть, что решающая роль

в механизме этого эффекта несомненно принадлежит предупреждению и ограничению сопутствующей инфаркту стресс-реакции и вызываемых ею повреждений. Это кардиопротекторное действие адаптации обеспечивается за счет компонентов ее структурного «следа», приводящих, как было указано выше, к повышению функциональных возможностей стресс-лимитирующих систем организма. Главное место в ограничении стресс-реакции занимают ГАМК-ергическая, серотонинергическая система и система опиоидных пептидов. Повышение активности именно этих систем обеспечивает адаптированному организму при инфаркте миокарда уменьшение степени повреждающего действия катехоламинов и, кроме того, обеспечивает более выраженный анальгетический эффект, что также способствует ограничению стресс-реакции.

Существенную роль в ограничении стрессорных повреждений неишемизированных отделов сердца и самих ишемических его повреждений при инфаркте в адаптированном организме играет повышение мощности антиоксидантных систем. Именно за счет этого структурного «следа» адаптации в нем ограничивается активация свободно-радикального окисления, играющая решающую роль в патогенезе стрессорных, ишемических и реоксигенационных повреждений миокарда при инфаркте. Более подробно этот аспект защитного действия адаптации будет рассмотрен в 6-й главе. Можно полагать, что в защитном эффекте адаптации к стрессорным воздействиям участвуют также и другие стресс-лимитирующие системы, в частности система простагландинов, ограничивающая тромбообразование, и т. д.

Наиболее яркий пример перекрестной резистентности при адаптации к стрессу, по-видимому, составляет адаптивное повышение резистентности слизистой желудка у адаптированных животных к прямому повреждающему действию химических факторов. В исследованиях J. Wallace и M. Cohen (1984), показано, что адаптация к мягкому длительному стрессу, обусловленная минимальной иммобилизацией, обладает таким защитным эффектом. Для создания минимальной иммобилизации в заднюю часть шеи крыс под наркозом подкожно вживляли металлическое кольцо диаметром 2 см. Проволока длиной 25 см соединяла это кольцо с потолком клетки. Крысы имели свободный доступ к пище и могли двигаться по клетке. В контрольной группе была сделана ложная операция. Через 2, 5 и 10 дней крысам вновь давали наркоз и из открытого желудка делали камеры *ex vivo*. Слизистую желудка последовательно помещали в растворы маннитола, этанола и HCl, изотоничный маннитолу.

Были подобраны такие концентрации этанола и HCl, которые в контроле повреждают 100% поверхности слизистой желудка. В конце каждого эксперимента слизистую фотографировали и измеряли площадь повреждений планиметрически (% площади слизистой с повреждениями). У всех адаптированных животных повреждение было существенно меньше, чем в контроле. Защитный эффект возрастал с увеличением длительности адаптации: два дня адаптации уменьшали повреждения на 14%; 5 дней — на 49%, а 10 дней — на 95%. Предварительное введение крысам индометацина (5 мг/кг внутривентриально) полностью устраняло защитный эффект адаптации.

Таким образом, данный защитный эффект зависел от адаптивного увеличения мощности или эффективности системы проста-

гландинов. Действительно, дальнейшие исследования показали, что сразу же после возникновения минимальной иммобилизации: в слизистой дна желудка возникает активация биосинтеза простагландинов группы Е. Через 7 сут после начала адаптации уровень синтеза оказывается увеличенным в 3 раза и выходит на плато. Таким образом, эти исследования показали, что цитопротекторный эффект адаптации к стрессорным воздействиям достигается за счет адаптивного увеличения мощности конкретной стресслимитирующей системы местного действия, а именно системы простагландинов.

Другой, по-видимому, перспективный перекрестный защитный эффект адаптации к стрессорным воздействиям был впервые установлен в исследованиях Ю. И. Зимина (1970) и И. А. Рудакова (1963), которые показали, что при повторных стрессорных воздействиях, т. е. при ситуации, которую обозначали как хронический стресс, повышена резистентность к ионизирующей радиации. В дальнейшем G. Mickleу и соавт. (1983) показали, что повторные стрессорные воздействия увеличивают толерантность к ионизирующим излучениям, а именно уменьшают налоксончувствительную двигательную гиперактивность, обнаруженную после облучения. Можно полагать, что этот перекрестный защитный эффект получит в будущем развитие в области радиобиологии.

Вместе с тем адаптация к стрессорным ситуациям, сопряженная с увеличенным распадом структур и имеющая заведомо значительную структурную «цену», далеко не всегда приводит к положительным перекрестным эффектам. Известно, что повторные стрессорные воздействия, даже при успешной адаптации к ним, могут приводить к снижению содержания тестостерона в плазме крови у разного вида животных [Rose B. et al., 1972; Repceikova D., Mikulay L., 1977; Gray G. et al., 1978], в том числе у человека [Kreuz L. et al., 1972; Davidson J. et al., 1978]. В более поздних исследованиях G. Charpent и соавт. (1981) показано, что иммобилизационный стресс, воспроизводимый в течение 10 дней по 6 ч в день вызывал у крыс значительное снижение содержания тестостерона не только в плазме крови, но и в семенниках, причем это изменение, по-видимому, было обусловлено глубокими изменениями в клетках самих семенников, так как в условиях *in vitro* в препаратах, обогащенных интерстициальными клетками адаптированных животных, базальный уровень продукции тестостерона, а также увеличение его секреции в ответ на гонадотропин и бутирил-цАМФ были резко снижены. Этим, по-видимому, и объясняется установленный далее в этой работе факт, что у контрольных животных увеличение в плазме крови содержания тестостерона в ответ на введение гонадотропина возникало при дозе этого препарата, равной 5 международным единицам, а у животных, адаптированных к стрессу указанным способом, только при дозе 10 и 50 таких единиц.

Авторы пришли к заключению, что повторные иммобилизационные стрессы снижают чувствительность гранулоцитов яичка к гонадотропину.

Столь значительная «цена» адаптации к стрессорным воздействиям, которая по существу ставит под вопрос продолжение рода, на наш взгляд, реализуется лишь при чрезмерной интенсивности и длительности таких воздействий. Это явление, так же как и бесспорный факт существования опасного семейства стрессорных заболеваний, само по себе не исключает возможности использования адаптации к стрессорным воздействиям и ее положительных перекрестных эффектов. Вместе с тем очевидно, что явление «цены» адаптации к стрессу выдвигает на первый план вопрос о пра-

вильном дозировании и выборе формы и длительности стрессорных воздействий в процессе медицинских мероприятий или профессиональной подготовки.

В целом, рассмотренные в этой главе стресс-лимитирующие системы, связанные с их активацией перекрестные эффекты адаптации и, наконец, защитные эффекты метаболитов этих систем явились основанием для изучения возможности использования адаптации к коротким стрессорным воздействиям и указанных метаболитов для предупреждения и устранения наиболее опасных нарушений сердечной деятельности, возникающих под влиянием ишемии и стресса, — для предупреждения аритмий и фибрилляции сердца.

Результаты этих исследований представлены в последующих главах.

ГЛАВА 5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ СЕРДЦА ПРИ ПОМОЩИ АДАПТАЦИИ К СТРЕССОРНЫМ СИТУАЦИЯМ И ДРУГИМ ФАКТОРАМ СРЕДЫ

Ишемию миокарда обычно определяют как состояние, при котором потребность сердца в кислороде превышает его поступление к кардиомиоцитам. В свете современных представлений о регуляции сердца, сосудов и системы крови это определение само по себе подразумевает важную роль нарушений нейроэндокринной регуляции в возникновении ишемической болезни. Действительно, атеросклероз коронарных сосудов и множественные их стенозы являются результатом генетически и алиментарно детерминированных нарушений регуляции обмена холестерина. Спазм коронарных артерий, быстро и нередко значительно ограничивающий их пропускную способность, составляет результат сильных адренергических воздействий через α -рецепторы или нарушения регуляторных вазодилататорных влияний аденозина и простагландинов.

Аналогичным образом нарушения свертываемости крови и тромбоз коронарных сосудов имеют свою сложную регуляторную обусловленность. Резкое увеличение функции сердца со склерозированными коронарными сосудами, обусловленное сильными адренергическими эффектами или повышением сопротивления сосудов большого круга кровообращения, составляет не менее частую регуляторную ситуацию, предопределяющую ишемию миокарда. В плане нашего изложения существенно, что многообразные нарушения регуляции, формирующие патогенетическую цепь ишемической болезни и ее исход, нередко протекающий в виде летальных аритмий и острой сердечной смерти, обычно детерминированы чрезмерной по силе и длительности стресс-реакцией организма. В соответствии с этим мы вначале оценим основные патогенетические механизмы, за счет которых стресс-реакция включается в патогенез ишемической болезни, далее специально остановимся на ее роли в патогенезе аритмий, фибрилляции и внезапной сердечной смерти. На этой основе будет представлен главный в данной главе материал о возможности предупреждения аритмий и фибрилляции сердца с помощью адаптации к факторам среды, при которой развивается увеличение мощности и эффективности стресс-лимитирующих систем.

Стресс в этиологии и патогенезе ишемической болезни сердца

В связи с широким распространением ишемической болезни, ее своеобразной эпидемией в развитых странах [Чазов Е. И., 1975; Лисицын Ю. П., 1982] изучение этиологии этой болезни стало одной из главных проблем современной медицины. При этом сре-

ди этиологических факторов, вызывающих ишемическую болезнь, наряду с избытком холестерина в пище, избыточной массой тела, курением, ограничением двигательной активности, наследственными нарушениями липидного обмена важное место занимают напряженные стрессорные ситуации окружающей действительности. Об этом свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования последних лет, в результате которых на первый план выдвинулся во многих отношениях неясный вопрос о конкретных механизмах, за счет которых длительные и продолжительные стресс-реакции могут включать или потенцировать патогенетическую цепь ишемической болезни.

Независимо от того, обусловлена ли стресс-реакция экзогенным или эндогенным фактором, можно выделить несколько механизмов, способствующих развитию ишемической болезни сердца.

Первым патогенетическим механизмом такого рода являются стрессорные гиперхолестеринемия и гиперлипидемия, вызываемые чрезмерным усилением первоначально адаптивного липотропного эффекта стресса.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что нейрогенный, по существу своему стрессорный атеросклероз животных можно получить путем частой смены стереотипов условнорефлекторной деятельности и двигательной активности, а также посредством эмоционального возбуждения, вызываемого прерывистым голоданием и длительной электростимуляцией вентромедиального ядра гипоталамуса [Хомуло П. С., 1963, 1964., 1974; Третьякова К. А., 1966]. Эти данные соответствуют результатам эпидемиологических исследований. Установлено, что у людей, профессия которых требует постоянных эмоциональных напряжений, частота развития; атеросклероза коронарных сосудов, ишемической болезни сердца и обусловленного этой болезнью инфаркта миокарда особенно высока [Барац С. С., Мельникова З. М., 1962; Гольдберг В. А., 1964].

В настоящее время главным механизмом, через который стресс потенцирует развитие атеросклероза, с большой долей вероятности можно считать стрессорное повреждение печени, являющейся ключевым органом обмена холестерина, и возникающую как следствие атерогенную дислипидемию, которая ведет к формированию атером в стенках сосудов. Под этим углом зрения целесообразно рассмотреть результаты наших исследований, выполненных совместно с В. П. Твердохлибом, Г. Т. Лобановой, А. А. Никоноровым и др.

В этой работе изучали влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия по О. Desiderate и соавт. (1974) на липопротеиды сыворотки крови, а также на показатели метаболизма и функции печени. При изучении липопротеидных функций сыворотки крови учитывали, что между содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови и атеросклеротическим поражением коронарных сосудов у людей существует отрицательная корреляция [Климов А. Н., 1977; Miller G., Miller N., 1975], а для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) корреляция, напротив, положительная [Климов А. Н. и др., 1979; Титов В. Н. и др., 1981]. Эти данные, подтвердившиеся в широких эпидемиологических [Климов А. Н., и др., 1979] и экспериментальных [Титов В. Н. и др., 1981] исследованиях явились основанием для представления об антиате-

рогенной роли ЛПВП, атерогенной роли ЛПНП и для использования так называемого индекса атерогенности (ИА) с целью диагностики вероятности атеросклероза коронарных сосудов [Климов А. Н., и др., 1979]. $ИА = (X_{\text{общ}} - X_{\text{ЛПВП}}) / X_{\text{ЛПВП}}$, где $X_{\text{общ}}$ — общий холестерин, $X_{\text{ЛПВП}}$ — холестерин во фракции ЛПВП.

Данные, представленные в табл. 9, позволяют оценить обнаруженную нами стрессорную дислипидемию и возможность предупреждения этого явления с помощью предварительной адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям, которая, как показано выше, активирует стресс-лимитирующие системы орга-

Таблица 9. Содержание липидов в сыворотке крови крыс и индекс атерогенности ($M \pm m$) при эмоционально-болевым стрессе

.Вариант опытов	Холестерин		Триглицериды	Индекс атерогенности (ИА)
	общий холестерин	холестерин ЛПВП		
Контроль (9)	70,8±3,50	52,6±2,8	52,8±4,2	0,35
ЭБС 2 ч (10)	66,4±2,00	43,6±2,1	46,3±2,7	0,52
ЭБС 24 ч (9)	58,6±4,46	22,7±1,7	40,8±3,2	1,60
Адаптация (9)	65,4±6,8	48,4±3,2	20,2±3,4	0,35
Адаптация + ЭБС 2 ч (8)	55,8±6,2	42,7±3,1	10,2±1,4	0,30
Адаптация + ЭБС 24 ч (8)	55,4±5,6	32,7±4,1	8,8±1,0	0,70
Ионол (8)	68,2±5,8	50,2±3,8	50,8±6,9	0,36
Ионол + ЭБС 2 ч (9)	70,2±4,0	50,4±4,8	44,2±6,1	0,39
Ионол + ЭБС 24 ч (8)	65,8±1,3	34,7±3,1	34,0±5,6	0,80

Примечание. В скобках — число животных; в вариантах опытов «ЭБС» указано время в ч, прошедшее после завершения стрессорного воздействия.

низма. Из материала табл. 9 вытекают по меньшей мере три положения. Первое из них состоит в том, что под влиянием стресса не происходит значительных изменений содержания общего холестерина в сыворотке крови, но вместе с тем развивается существенное снижение содержания холестерина во фракции антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); этот сдвиг четко проявляется уже через 2 ч после стрессорного воздействия и достигает максимума через сутки, когда содержание холестерина во фракции ЛПВП оказывается уменьшенным более чем в два раза по сравнению с контролем. Соответственно индекс атерогенности оказывается увеличенным через 2 ч в 1,5 раза, а через сутки — более чем в 4 раза. Таким образом, однократный длительный стресс действительно вызывает выраженную атерогенную липидемию.

Второе положение заключается в том, что постепенная адаптация к кратковременным иммобилизационным стрессорным воздействиям, не влияя на общее содержание холестерина в сыворотке крови, вместе с тем предупреждает или существенно

ограничивает стрессорную дислипидемию. Действительно, как видно из табл. 9, через 2 ч после завершения стрессорного воздействия индекс атерогенности у предварительно адаптированных животных остается неизменным по сравнению с контролем, а через сутки после стресса его увеличение оказывается вдвое меньшим, чем у неадаптированных животных. Таким образом, адаптация, закономерно сопряженная с активацией стресс-лимитирующих систем организма, реально предупреждает стрессорную атерогенную дислипидемию.

При анализе этого выраженного защитного эффекта адаптации важно было выяснить, какие именно стресс-лимитирующие системы играют в нем основную роль. Поскольку активация перекисного окисления липидов в жизненно важных органах составляет ключевое звено патогенеза стрессорного повреждения, мы предположили, что существенная роль в антистрессорном эффекте адаптации принадлежит антиоксидантным системам организма. На основе этого предположения для предупреждения стрессорной дислипидемии вместо адаптации к стрессорным воздействиям был использован антиоксидант ионол, который вводили ежедневно в дозе 20 мг/кг в течение 3 дней перед стрессом.

Соответственно третье положение, вытекающее из табл. 9, состоит в том, что введение перед стрессом ионола предотвращает или ограничивает стрессорную дислипидемию примерно в такой же мере как и адаптация к стрессорным воздействиям.

Значимость этих результатов определяется тем, что установленный нами факт стрессорной дислипидемии и ее предупреждение адаптацией к коротким стрессорным воздействиям соответствует полученным недавно результатам обследования организованного контингента молодых людей, которые подверглись комплексу таких стрессорных воздействий, как отрыв от семьи, ломка жизненного стереотипа, вхождение в новый коллектив и физическая работа [Положенцев С. Д., Руднев В. И., 1987]. Показано, что у этих людей после попадания в новую, трудную ситуацию развивается выраженная атерогенная дислипидемия, проявляющаяся увеличением холестерина в ЛПНП и возрастанием ИА. Лишь 3 мес спустя после длительной адаптации к стрессорным ситуациям эти явления постепенно нивелировались.

Таким образом, наблюдавшаяся в наших экспериментах стрессорная дислипидемия и ее предупреждение с помощью адаптации представляет собой не просто экспериментальный факт, а феномен, развивающийся в естественных условиях у человека, и соответственно доказанная нами возможность предупреждения его с помощью предварительной адаптации к стрессорным воздействиям или синтетических антиоксидантов приобретает важное практическое значение.

Вместе с тем этот существенный результат выдвигает вопрос, где конкретно развивается повреждающая активация перекисного окисления липидов, которая играет столь важную роль в возникновении стрессорной дислипидемии.

Таблица 10. Содержание МДА, активность СОД и фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы в печени крыс (M±m) при эмоционально-болевым стрессе

Вариант опытов, номер		МДА, нмоль/мг белка	СОД, ед. акт./г белка/мин	Фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза, мкмоль/мл/ч
Контроль (9)	1	0,30±0,03	64,63±7,31	0,124±0,08
ЭБС 2 ч (8)	2	0,64±0,05 P ₁₋₂ <0,001	30,84±2,02 P ₁₋₂ <0,001	0,3 16± 0,02 P ₁₋₂ <0,001
ЭБС 24 ч (8)	3	0,37±0,02	50,33±3,89	0,282±0,02 p ₁₋₃ <0,001
Адаптация (10)	4	0,34±0,01	93,82±4,28 P ₁₋₄ <0,001	0,14±0,01
Адаптация + ЭБС. 2 ч (8)	5	0,37±0,04 p ₂₋₅ <0,001 P ₄₋₅ >0,5	85,53±5,55 p ₂₋₅ <0,001 P ₄₋₅ >0,5	0,176±0,002 p ₂₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
Адаптация + ЭБС 24 ч (7)	6	0,29±0,01	80,6±6,4	—
Ионол (9)	7	0,33±0,02	96,17±4,05 P ₇₋₁ <0,01	0,1±0,02
Ионол + ЭБС 2 ч (8)	8	0,35±0,02 p ₂₋₈ <0,001	78,11±3,83 p ₂₋₈ <0,001	0,12±0,08 p ₂₋₈ <0,001
Ионол + ЭБС 24 ч (8)	9	0,29±0,01 p ₁₋₉ >0,5	68,1±2,6 P ₁₋₉ >0,5	—

Примечание. Цифры в скобках — число животных; в вариантах ЭБС указано время в ч, прошедшее после завершения стрессорного воздействия.

Данные, представленные в табл. 10, характеризуют влияние эмоционально-болевого стресса на содержание промежуточного продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида (МДА) и активность важного антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в печени, а также показывают, как влияет стресс на активность в сыворотке крови фермента фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы, т. е. на показатель, который в клинике используется как критерий повреждения печеночных клеток. Из табл. 10 следует, что стресс закономерно вызывает активацию перекисного окисления липидов, выражавшуюся увеличением содержания МДА в печени вдвое, резкое снижение активности СОД в печеночной ткани и одновременно в 2,5 раза увеличивает содержание фермента фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы в плазме крови. Этот комплекс изменений, свидетельствующих об активации ПОЛ и повреждении печени, достигает максимума уже через 2 ч после стрессорного воздействия, а через сутки после него постепенно в той или иной мере нивелируется. Оба использованных нами перед стрессорным воздействием фактора защиты — адаптация к кратковременным стрессорным воздействиям и антиоксидант ионол — предупреждают указанный комплекс стрессорных повреждений печени примерно в такой же мере, как стрессорную дислипидемию. Интересно при этом, что оба фактора, действуя сами по себе, т. е. на интактных животных, повышают активность

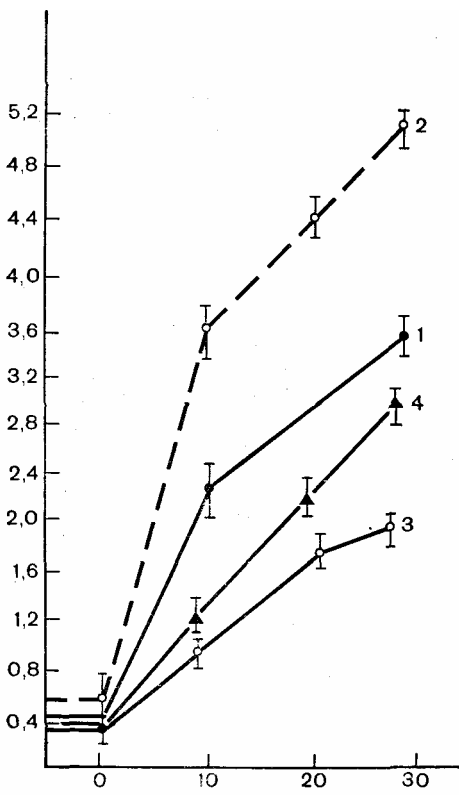


Рис. 14. Индукция ПОЛ системой Fe^{2+} — аскорбат в гомогенатах печени у крыс.

1 — контроль; 2 — ЭБС; 3 — адаптация; 4 — адаптация 4-ЭБС. Ордината — содержание МДА в гомогенатах, нмоль/мг белка; абсцисса — длительность индукции, мин.

предварительной адаптации, процесс активации ПОЛ происходил также медленнее, чем у неадаптированных животных. В результате активирующее действие перенесенного стресса на процесс индукции перекисного окисления в гомогенатах печени оказалось полностью предотвращенным у предварительно адаптированных животных, что, по-видимому, обусловлено отмеченным выше увеличением у них активности антиоксидантных систем.

В целом эти новые факты дают основание для представления, что стресс через активацию ПОЛ повреждает ключевой орган обмена холестерина печенью, индуцирует таким образом атерогенную дислипидемию и тем самым потенцирует развитие атеросклеротических повреждений сосудов. В плане нашего изложения существенно, что эта цепь явлений может быть блокирована не

СОД в печени и таким образом заранее создают известную «гарантию» от чрезмерной активации ПОЛ и повреждения ключевого органа обмена холестерина. Этот последний факт согласуется с данными, полученными нами при индукции ПОЛ при помощи системы Fe^{2+} — аскорбат в гомогенатах печени в условиях *in vitro*. Результаты этого эксперимента, представленные на рис. 14, свидетельствуют о том, что в гомогенатах печени контрольных животных через 30 мин после начала индукции концентрация МДА возрастает в 9 раз, а в гомогенатах печени животных, которые перенесли стресс, — в 13 раз, т. е. активация ПОЛ развивается значительно быстрее. В гомогенатах печени крыс, адаптированных к кратковременным стрессорным воздействиям, концентрация МДА за тот же срок возросла в 5 раз, т. е. процесс инициации ПОЛ происходил вдвое медленнее, чем в контроле, и, наконец, в гомогенатах печени животных, которые подверглись стрессу после

только химическими ингибиторами ПОЛ, но также адаптацией к повторным стрессорным ситуациям, активирующей рассмотренный ранее комплекс стресс-лимитирующих систем целого организма. В более широком плане это приводит к мысли, что развитие атеросклероза при действии на организм неизбежных и многообразных стрессорных ситуаций окружающей среды при прочих равных условиях может быть предотвращено или, напротив, потенцировано в зависимости от состояния стресс-лимитирующих систем организма.

Второй патогенетический механизм, за счет которого стресс может потенцировать развитие ишемической болезни, состоит в первичном стрессорном повреждении миокарда, т. е. в реализации патогенетической цепи, которая уже рассмотрена в 3-й главе. Надо полагать, что такого рода некоронарогенные стрессорные повреждения миокарда могут иметь определенное значение, во-первых, в возникновении тех случаев так называемой ишемической болезни сердца, при которых не обнаруживается стенозирования коронарных сосудов, и во-вторых, в прогрессировании инфаркта миокарда — основного заболевания ишемического происхождения, при котором вызванный инфарктом стресс может быть важным фактором повреждения неишемизированных отделов сердца. Эта последняя ситуация заслуживает внимания, так как исследования D. Hearse и соавт. (1980) показали, что демаркационная линия между зоной некроза и неповрежденным ишемией миокардом является довольно резкой, вместе с тем несомненно, что повреждение сердца при инфаркте не ограничивается зоной ишемии. В связи с этим надо считаться с вероятностью, что повреждения неишемизированной зоны могут быть не только ишемическими, но также стрессорными.

Это предположение подтверждается тем, что в неишемизированной зоне при инфаркте миокарда нами обнаружены изменения, напоминающие таковые при эмоционально-болевым стрессе, а именно — снижение резерва гликогена, активация ПОЛ. Одновременно в неишемизированных отделах сердца при инфаркте наблюдается комплекс нарушений сократительной функции, типичный для эмоционально-болевого стресса: нарушение растяжимости миокарда — его своеобразная ригидность, депрессия развиваемой силы сокращения и кривой Старлинга. Стрессорное происхождение этих изменений подтверждается тем, что они могут быть ограничены или полностью предупреждены такими факторами, как β -блокатор индерал, ГОМК, антиоксиданты [Меерсон Ф. З., 1984].

По существу эти данные о кардиопротекторном действии метаболитов стресс-лимитирующих систем, которые, как известно, подавляют стресс-реакцию, свидетельствуют о том, что в естественных условиях возникновение стрессорных повреждений неишемизированных отделов миокарда в высокой степени зависит от состояния стресс-лимитирующих систем и может провоцироваться функциональной их недостаточностью.

Третий патогенетический механизм, по-видимому, заключается в том, что сильный адренергический компонент стресс-реакции может приводить к спазму гладкой мускулатуры анатомически неизменных коронарных артерий: этот достаточно стойкий спазм становится причиной вторичного ишемического повреждения миокарда. Существование данного явления во многих отношениях неясно. Важно отметить, что в организме людей, больных ишемической болезнью, спазм коронарных сосудов является реальным, доказанным фактом. Роль этого звена в патогенезе ишемической болезни стала очевидной в результате широкого внедрения коронарографии. В плане развиваемой выше концепции стресс-лимитирующих систем можно предположить, что в основе коронарospазма при стенокардии покоя лежит отнюдь не возбуждение адренергических механизмов регуляции, а функциональная неполноценность регионарных стресс-лимитирующих вазодилататорных систем. Такого рода системами является система простагландинов, которая, как известно, блокирует освобождение катехоламинов и их воздействие на адренорецепторы [Wennmalm A., 1976, 1978; Westfall Th., 1977], а также система аденозина, который блокирует транспорт Ca^{2+} и тем самым обеспечивает расслабление гладкой мускулатуры артерий [Schrader J. et al., 1977; Belardinelli L. et al., 1979]. Нетрудно представить себе, что коронарospазм реализуется, когда эти системы наименее активны, например в ночное и утреннее время, или когда стрессорная активация α -рецепторов требует недостижимой активации указанных стресс-лимитирующих систем. Такая точка зрения объясняет мощный вазодилататорный эффект нитроглицерина, так как нитроглицерин является индуктором биосинтеза простагландинов [Morcillio E. et al., 1980], а также положительный эффект нифедипина, который блокирует вхождение Ca^{2+} в клетки гладкой мускулатуры [Bertrand M. et al., 1980].

Четвертый патогенетический механизм, через который стресс может потенцировать или вызывать ишемические повреждения, состоит в том, что катехоламины активируют процесс свертывания крови и при определенных условиях могут способствовать образованию тромбов [Naft J. et al., 1973]. Следствием возникающей при этом агрегации тромбоцитов является выброс из кровяных пластинок мощных вазоактивных веществ и, в частности, тромбоксана A_2 , который заведомо усиливает спазм и увеличивает время его продолжительности [Ellis E. et al., 1976; Oliva P., Breckinridge J., 1977].

В плане нашего изложения важно, что острая ишемия и инфаркт миокарда могут быть результатом сочетанного эффекта таких быстродействующих патогенетических механизмов, как спазм и тромбоз, и органических изменений, вызванных медленно развивающимся атеросклерозом. Признание патогенетической роли такого сочетания означает, что при одинаковом атеросклеротическом коронаростенозе коронароокклюзия и острая ишемия могут возникать или, напротив, отсутствовать в зависимости от естества-

ния нейрогуморальной регуляции гемостаза и сосудистого тонуса. Экспериментальные исследования роли простагландинов в поддержании протока через стенозированную коронарную артерию позволяют конкретизировать это положение. Известно, что частичное сужение коронарной артерии у наркотизированных собак может приводить к постепенному — циклическому снижению коронарного кровотока у собак, причем эти циклические колебания обусловлены агрегацией и дезагрегацией тромбоцитов [Folts J. et al., 1976], т. е. могут стать прелюдией формирования тромбоза. Эксперименты М. Тада и соавт. (1984) показали, что это явление происходит только у тех животных, у которых при сужении коронарной артерии повышается содержание тромбоксана в крови, а у остальных животных оно развивалось лишь после введения значительных доз ингибитора синтеза простагландинов индометацина, который снижает содержание дезагреганта и вазодилататора простаглицлина в крови. Введение простаглицлина, напротив, во всех случаях устраняет циклическое снижение кровотока в суженной коронарной артерии и тем самым устраняет вероятность тромбоза.

Именно таким образом колебания в системах нейрогуморальной регуляции целого организма определяют вероятность возникновения коронароокклюзии при сравнительно небольших и стабильных изменениях в коронарном русле; через эти регуляторные системы реализуются патогенетические эффекты стресс-реакции.

Существенно, что вопрос о том, возникает ли стойкий спазм, тромбоз и в конечном счете инфаркт миокарда, в высокой степени решается состоянием такой регионарной стресс-лимитирующей системы, как простагландины.

Пятый механизм, через который реализуется роль стресса в патогенезе ишемических и вообще гипоксических повреждений, был выявлен недавно в наших экспериментах и состоит в том, что длительная стресс-реакция снижает резистентность миокарда предсердий к гипоксии и ишемии. Можно думать, что он реализуется также для миокарда желудочков и таким образом постстрессорное снижение резистентности сердца к гипоксии оказывается одним из факторов, потенцирующих его ишемическое повреждение [Меерсон Ф. З. и др., 1984].

Шестой механизм, или компонент, стресс-реакции, который может потенцировать ишемическое повреждение сердца, состоит в адренергической мобилизации его сократительной функции. В сочетании с регуляторно-детерминированным повышением сопротивления сосудистого русла это создает значительную нагрузку на сердце и может существенно потенцировать ишемическое повреждение не только при спазме или тромбозе, но и при простом стенозировании коронарных сосудов атеросклеротическим процессом.

Важно, что в принципе такая избыточная мобилизация сократительной функции сердца может быть ограничена центральными стресс-лимитирующими системами, которые тормозят высшие

адренергические центры и обеспечивают относительное увеличение парасимпатических влияний. О реальности такого развития событий свидетельствуют представленные в следующей главе данные, показывающие, что накопление в мозге такого центрального тормозного метаболита, как ГАМК, вызванного введением вальпроата натрия, приводит к увеличению вагусных эффектов на сердце.

Седьмой патогенетический механизм, за счет которого стресс способствует нарушению кровообращения при острой ишемии, состоит в том, что под влиянием стрессорных воздействий и тяжелого эмоционального или болевого фактора может возникать значительное снижение тонуса емкостных сосудов и, следовательно, патологическое депонирование в них крови, уменьшение возврата крови к сердцу и уменьшение ее циркулирующей массы.

Это в свою очередь может способствовать падению минутного объема сердца, системного артериального кровотока и коронарного кровотока, т. е. замыканию порочного круга, который имеет значение в возникновении кардиогенного шока при инфаркте миокарда. Поскольку одним из главных резервуаров крови в организме является порталное русло, снижение тонуса и управляемости емкостных сосудов при тяжелом стрессе должно быть наиболее выражено в воротной вене, ритмическая сократительная активность которой играет важную роль в своевременном возврате крови из порталного русла в большой круг кровообращения и предупреждении артериальной гиповолемии [Островский А. Г., 1973].

Действительно, было показано, что перенесенный эмоционально-болевым стресс ведет к такому повреждению мускулатуры воротной вены, которое обуславливает снижение ее сократительной активности, адренореактивности и может играть роль в избыточном кровенаполнении порталного русла, возникновении артериальной гиповолемии и коллаптоидных состояний. Болевой стресс, сопутствующий инфаркту миокарда, тоже, по-видимому, оказывает подобный эффект, так как после экспериментального инфаркта мы обнаружили изменения, вполне аналогичные описанным выше. Существенно, что эти нарушения сократительной функции *vena porta* при стрессе и инфаркте могли быть эффективно предупреждены введением синтетического антиоксиданта ионола—фактора, в той или иной мере воспроизводящего эффект стресс-лимитирующей антиоксидантной системы организма [Меерсон Ф. З., Манухина Е. Б., 1985].

Восьмой патогенетический механизм стрессорной потенциации ишемического повреждения формируется на основе такого компонента стресс-реакции, как гипервентиляция, которая закономерно влечет за собой увеличение напряжения кислорода в крови и гипокапнический алкалоз.

Эти изменения в свою очередь уменьшают коронарный кровоток [Rowe G. et al., 1962]. При этом снижение концентрации в крови ионов H^+ при алкалозе вызывает повышение тонуса коронарных артерий, поскольку при

этом увеличивается доступность для ионов Ca^{2+} сайтов связывания тропонина в миофибриллярном аппарате мышечных клеток сосудов с последующим контрактурным их сокращением [Fleckenstein A. et al., 1976]. Гипервентиляция и сопровождающий ее гипокапнический алкалоз у больных ишемической болезнью сердца приводят к уменьшению коронарного кровотока на 15% [Naill W., Hattenhauer M., 1975], появлению приступов стенокардии [Groves B. et al., 1977]. Характерно, что эти приступы купировались введением Ca^{2+} -блокатора дилтиазема, который не влиял на газовый состав крови в коронарном русле; Pco_2 было снижено, а Po_2 оставалось увеличенным.

Таким образом, эти данные не только указывают на роль, стрессорной гипервентиляции в возникновении приступов стенокардии, но и позволяют вновь подчеркнуть, что данный патогенетический механизм, как и все другие, реализуется через одно и то же звено — возникновение избытка Ca^{2+} в саркоплазме миоцитов гладкой мускулатуры и развитие многообразных повреждающих эффектов данного нарушения.

Это означает, что любые метаболиты стресс-лимитирующих систем, блокирующие адренергические влияния на коронарные артерии, например простагландины, или поступление Ca^{2+} в гладкую мускулатуру этих артерий, например аденозин, могут в той или иной мере ограничивать данный патогенетический механизм.

Анализ механизмов, за счет которых чрезмерно интенсивная, затянувшаяся стресс-реакция может играть роль в патогенезе ишемической болезни сердца, резюмирован на схеме 3, из которой видно, что рассмотренные повреждающие факторы — компоненты стресс-реакции — могут в равной мере реализоваться как при стрессе, вызванном экзогенно, т. е. трудными ситуациями среды, так и при эндогенно обусловленном ЭБС, возникающем вторично вследствие появления ишемического болевого очага в сердце и страха смерти. В целом изложенное означает, что чрезмерная стресс-реакция играет важную роль в патогенезе ишемической болезни и инфаркта миокарда и, следовательно, ограничение этой реакции стресс-лимитирующими системами организма является фактором, обеспечивающим резистентность по отношению к стрессорным и ишемическим повреждениям сердца.

Следует отметить, что на схеме 3 не представлен известный и, по-видимому, самый опасный из патогенных эффектов стресса — аритмогенный. Это сделано потому, что стрессорное нарушение электрической стабильности сердца и сердечного ритма имеет весьма сложную природу и обычно является итогом действия нескольких одновременно реализующихся патогенетических механизмов (с. 128).

Действительно, прямой некоронарогенный адренергический эффект может быть фактором, вызывающим очаговые повреждения миокарда и проводящей системы, индуцирующим функциональные блоки проведения и эктопические очаги в определенных отделах сердца, а в итоге — аритмию. Вместе с тем данные клинической и экспериментальной кардиологии свидетельствуют, что стрессорный эффект часто приводит к аритмии в сочетании с



прямым повреждением сердца — его острой ишемией. При этом ишемия может быть индуцирована стрессорным спазмом, тромбозом или атеросклеротическим стенозом коронарной артерии. Известно далее, что ишемия, реперфузия или острая перегрузка сердца могут индуцировать аритмии под наркозом, когда роль стресс-реакции ограничена. Наконец, аритмии могут возникать как результат сочетания стресс-реакции с очаговым кардиосклерозом или аномалиями проводящей системы сердца, т. е. стрессорные аритмии и фибрилляция сердца часто являются результатом интегративного действия нескольких обозначенных выше патогенетических механизмов, формирующих коронарную болезнь. Важно также отметить, что многие из этих механизмов реализуются в составе стресс-реакции. Это означает, что аритмии в принципе могут быть ограничены или предотвращены направленной активацией стресс-лимитирующих систем организма. Такая активация может быть достигнута с помощью адаптации к стрессорным ситуациям, другим факторам окружающей среды, а также при помощи определенных химических факторов. Реальность этой перспективы целесообразно оценить на основе представленных

ниже данных о влиянии адаптации организма к факторам окружающей среды на нарушение электрической стабильности сердца, сердечные аритмии и фибрилляцию при стрессе, острой ишемии, инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе.

Нарушения нервной регуляции в патогенезе фибрилляции сердца и острой сердечной смерти

При всем многообразии аритмий крайняя степень нарушения сердечного ритма — фибрилляция сердца, составляющая главную причину внезапной сердечной смерти, привлекает к себе наибольшее внимание. На наш взгляд, это положение обусловлено двумя различными причинами:

1. Частота летальных исходов от внезапной сердечной смерти, как показывают эпидемиологические исследования, обычно меняется параллельно со смертностью от коронарной болезни и таким образом этот фатальный эпизод во многих случаях представляет собой исход коронарной болезни. Так, в США ежегодное число внезапных смертей составляет 220—280 тыс. [Jenkins C., 1985], в других индустриальных странах это явление также распространено весьма широко, таким образом, внезапная сердечная смерть составляет одну из главных причин смертности и важнейшую проблему здравоохранения в современном мире.

2. Современное определение внезапной сердечной смерти состоит в том, что это смерть внешне здорового, удовлетворительно функционирующего человека, наступившая от сердечного приступа в течение ближайшего часа после его начала. Фактически же данные различных эпидемиологических исследований, представленные в табл. 11, показывают, что в половине или более случаев

Таблица 11. Относительное число случаев внезапной сердечной смерти в % в различные сроки после начала болевого приступа [Jenkins C., 1985]

Место наблюдения	Время от начала болевого приступа					
	10 мин	15 мин	1 ч	2 ч	3 ч	24 ч
Хельсинки						
мужчины	53	—	—	88	—	100
женщины	49	—	—	81	—	100
Хельсинки						
мужчины	—	59	72	78	—	100
женщины	—	51	58	64	—	100
Оксфорд	—	—	78	—	88	100
4 города						
Скандинавии						
мужчины	—	—	65	—	—	100
женщины	—	—	51	—	—	100
Сан-Франциско	—	—	57	—	—	100
Милан	73	—	95	—	100	—

смерть наступает в первые 10—15 мин после начала приступов. Если в подобных случаях регистрировали ЭКГ, то в большинстве случаев констатировали фибрилляцию сердца (Lown B. et al., 1980). Причем большой опыт современной реаниматологии показывает, что раннее применение дефибрилляции и других необходимых средств позволяет во многих случаях восстановить ритмичную деятельность сердца и сохранить жизнь без рецидивов фибрилляции в ближайший отрезок времени [Lown B. et al., 1980].

Используемая в настоящее время программа сердечно-легочной реабилитации «Seattle» позволила вдвое увеличить количество выживших людей и в 14 раз снизила частоту повреждения мозга у таких людей. Полученные в последнее время данные по этой программе свидетельствуют, что результат реанимации в высокой степени зависит от времени оказания помощи. Так, если помощь прибывает в течение 5 мин после вызова, 40% больных оживают, и число людей, оставшихся живыми в течение длительного времени, увеличивается на 14%. Если прибытие помощи занимает больше 5 мин, только 15% оживают после остановки сердца и только 8% живут в течение нескольких месяцев после помещения в больницу [Check W., 1981]. Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, при вскрытии большинства людей, погибших от острой сердечной смерти, не удается обнаружить некроз миокарда, тромбоз коронарных артерий или другие органические повреждения сердца, которые могли бы сами по себе послужить причиной смерти [Friedman M. et al., 1973; Lown B. et al., 1980].

Автор одной из наиболее обстоятельных монографий о внезапной смерти Н. А. Мазур (1985) придерживается иной точки зрения. Он цитирует результаты обширных морфологических исследований и на этой основе приходит к заключению, что «в большинстве случаев внезапной смерти наблюдается сужение основных стволов коронарных артерий атеросклеротического характера; при этом в качестве критерия стенотического поражения принималось сужение просвета сосуда на 50% и более»¹. Однако при дальнейшем анализе обширной литературы этот исследователь приходит к заключению о том, что «отсутствие острых изменений в основных ветвях коронарных артерий в большинстве случаев внезапной смерти указывает на наличие других причин, обуславливающих появление электрофизиологических нарушений, которые в конечном итоге приводят к фибрилляции желудочков»².

Среди таких причин указываются возникновение мелких очагов ишемии вследствие тромбоза мелких разветвлений коронарных артерий; внезапное снижение коронарного кровотока вследствие остро возникшей гипотонии; метаболические изменения в отдельных мышечных группах миокарда, т. е. по существу вся гамма изменения, которые, как было показано выше, могут возникать при стрессорных повреждениях сердечной мышцы.

Эти и другие, рассматриваемые ниже, факты дают основание думать, что фибрилляция и внезапная сердечная смерть обусловлены нарушениями нейрогуморальной регуляции сердца в еще большей степени, чем сама коронарная болезнь, они не являются простой кульминацией коронарного атеросклероза, роль нарушения быстродействующих механизмов регуляции в этом драматическом явлении часто оказывается решающей. Поскольку состояние регуляторных механизмов во многих случаях является производным

¹ Мазур Н. А. Внезапная сердечная смерть больных ишемической болезнью сердца. — М.: Медицина, 1985, 11 с.

² Там же, с. 13.

от условий окружающей среды и, как было показано выше, может быть глубоко изменено направленной адаптацией к определенным факторам среды или прицельным действием биологически активных веществ, данная черта патогенеза фибрилляции сердца и внезапной сердечной смерти, очевидно, составляет важный отправной пункт для поиска способов их предупреждения и устранения.

Предпосылкой исследований, направленных на решение этой задачи, очевидно, является выяснение роли стресс-реакции и ее детерминирующего — центрального, звена в патогенезе фибрилляции сердца и внезапной сердечной смерти.

Важным условием для понимания роли стрессорных ситуаций и нарушений нервной регуляции в патогенезе коронарной болезни и сопутствующих ей аритмий составляют данные клиники и эпидемиологии.

Давно были отмечены некоторые особенности поведения, характеризующие психологический статус коронарных больных. Так, T. von Dusch еще в 1868 г. отмечал склонность к громкой речи и привычку работать слишком много у своих больных с коронарной болезнью. W. Osier в 1887 г. определил коронарных больных как «неделикатных невротиков, но шумных, сильных душой и телом, умных и честолюбивых людей, у которых стрелка машины всегда показывает полную скорость» [Osier W., 1910]. Из наблюдений S. Wolf (1985) следует, что коронарные больные отличаются не столько силой, энергией и нетерпеливостью, сколько отсутствием «ощущения осуществления». По наличию этой не приносящей радости целеустремленности авторы называют такую манеру неведения «реакцией Сизифа», по имени мифического царя Коринфа, который был вынужден бесконечно толкать камень вверх по склону горы, откуда тот затем скатывался [Wolf S., 1960]. Эти яркие, но лишённые статистических оснований наблюдения относятся к коронарной болезни в целом. Для оценки роли стресса в этиологии внезапной смерти более существенны популяционные эпидемиологические исследования, свидетельствующие, что в 20—40% случаев острый стресс предшествовал развитию внезапной сердечной смерти у мужчин. Однако в этих работах авторы вкладывали различное содержание в понятие стресс; соответственно заключения их имеют предположительное значение [Jenkins C., 1985].

Значительно больший интерес представляют эпидемиологические исследования по внезапной смерти, в которых один и тот же автор изучал смертность среди женщин, проживающих в трех различных городах США (Kuller L. et al., 1975; Talbott E. et al., 1977; Talbott E. et al., 1981). При этом в качестве контроля всегда использовали группу женщин того же возраста, что и жертвы внезапной сердечной смерти, но не страдавших коронарной болезнью. Выяснилось, что женщины, погибшие от внезапной сердечной смерти, в основном были незамужем, и психические нарушения у них наблюдались чаще, чем в контроле. Среди женщин, которые раньше были замужем, внезапная смерть чаще возникала у тех, кто имеет меньше детей. При прочих равных условиях она чаще возникает у тех, кто в ближайшие полгода потерял близкого человека.

Доказательное эпидемиологическое исследование, однозначно свидетельствующее о роли стресса в возникновении внезапной сердечной смерти, представляют собой работы, в которых описана «эпидемия» внезапной сердечной смерти среди молодых лаосцев и кампучийцев, эмигрировавших в США [Baron R. et al., 1983; Baron R., Kirschner R., 1983]. Коронарный склероз в этой группе отсутствовал или был минимальным в подавляющем большинстве случаев, и вместе с тем погибшие люди отличались от контрольных, принадлежавших к той же национальной группе, худшими перспективами социальной адаптации к новым условиям жизни, т. е. наличием более или менее выраженной ситуации безысходности.

Описанные в этой работе люди обычно умирали ночью, практически мгновенно, т. е. так же, как умирают практически здоровые молодые мужчины от хорошо известной в Японии болезни «покурри», в основе которой, как теперь доказано, лежит фибрилляция желудочков сердца [Hayashi M. et al., 1985].

Работы ряда авторов свидетельствуют, что у людей, жизненный статус которых в целом характеризуется благополучием, определенные стрессорные факторы провоцируют аритмии, которые, как известно, могут служить прелюдией к внезапной смерти. Так, показано, что стрессорные ситуации, вызванные автомобильными гонками, управлением автомобилем в уличной пробке, выступлением на публике, и другие эмоциональные напряжения провоцируют желудочковые аритмии. Публичные выступления, например, провоцировали возникновение желудочковых экстрасистол у 6 из 23 здоровых людей и у 5 из 7 больных коронарной болезнью [Taggart P. et al., 1973; Lown B., Desilva R., 1978].

Поэтому значительный интерес представляют клиничко-физиологические исследования, в которых у больных с ишемической или гипертонической болезнью преднамеренно создавалась психоэмоциональная нагрузка и в ответ у части больных наблюдалось развитие более или менее выраженных аритмий [Кавтарадзе В. Г. и др., 1979; Квантаталиани Т. Г. и др., 1981; Захаров В. Н. и др., 1985].

Особенно важны наблюдения последней группы исследователей, которые показали, что проба с психоэмоциональной нагрузкой нередко провоцирует аритмии у тех больных, у которых аритмии под влиянием физической нагрузки не возникают. Очевидно в этой группе случаев роль нарушений нервной регуляции в патогенезе аритмий наиболее существенна.

Особый интерес приобретают эпидемиологические исследования, посвященные антистрессорным факторам, защищающим от внезапной смерти.

Социальные факторы, обеспечивающие стабильные контакты с окружающими людьми и таким образом защищающие от стрессорных ситуаций, уменьшают заболеваемость и смертность от коронарных болезней. S. Syme и соавт. (1975) показали, что у японцев, проживающих в Калифорнии и полностью принявших американский стиль жизни, заболеваемость и смертность от коронарной болезни выше, чем у японцев, проживающих в Японии. Вместе с тем для популяции японцев, сумевшей сохранить в Калифорнии национальную общность, традиции и образ жизни, эти показатели оказались примерно такими же, как в Японии. Аналогичная ситуация ранее была описана для итальянского землячества в Пенсильвании, где четкая социальная защита от коронарной болезни исчезла по мере распада землячества [Rahe R., Lind E., 1971; Rahe R. et al., 1973; Rahe R. et al., 1974].

Интересно, что защитный эффект такого традиционного фактора, как высокая двигательная активность, применительно к коронарной болезни или внезапной смерти реализуется в полной мере, если он не сопряжен со стрессорными ситуациями, и, напротив, становится потенцирующим внезапную смерть фактором, если такие ситуации имеются.

Показано, что для лиц, систематически занимающихся аэробикой, риск внезапной смерти на 55—65% ниже, чем у незанимающихся [Siscovick D. et al., 1982]. Аналогичные исследования, в которых авторы изучали влияние игры в регби [Orie L., 1975] или в сквош [Northcote R., 1984], показали, что эти виды спорта, насыщенные напряженными соревнованиями, т. е. посу-

шеству стрессорными ситуациями, резко увеличивают частоту коронарной болезни и внезапной смерти.

В совокупности эти данные свидетельствуют, что отрицательные эмоции и индуцируемая ими стресс-реакция при прочих равных условиях могут привести к фибрилляции сердца и внезапной смерти.

Одна из особенностей эмоций у человека состоит в том, что они не обязательно -вызываются внешними обстоятельствами, но нередко формируются на основе памятных следов мозга в условиях внешнего покоя, когда ничто не отвлекает человека от такого рода переживаний.

В соответствии с этим М. Brodsky с соавт. (1977) при исследовании 50 практически здоровых студентов-медиков, не имевших заболеваний сердца, обнаружили, что при круглосуточном мониторинговании аритмии выявляются у них в условиях покоя чаще и реализуются значительно более интенсивно, чем при максимальной физической нагрузке. Это в полной мере согласуется с фактом, что у летчиков, которые при максимальной физической нагрузке имеют нормальную ЭКГ, при работе на тренажере, где имитируются профессионально значимые стрессорные ситуации, нередко наблюдаются экстрасистолы и смещение интервала S—T.

Таким образом, именно деятельность сердца в условиях эмоциональной стрессорной ситуации, а не в условиях физической нагрузки позволяет с известной долей вероятности предсказать возможность опасного возникновения аритмий у практически здоровых людей. Это подчеркивает важность вопроса о разработке адекватных стрессорных нагрузок для прогноза аритмий и внезапной смерти и позволяет еще раз подчеркнуть, что именно эмоциональный стресс, а не просто чрезмерная физическая нагрузка играют важную роль в возникновении этих опасных явлений.

Важный вопрос о соотношении эмоциогенного стрессорного воздействия и других факторов возникновения фибрилляции желудочков сердца был специально изучен В. Lown с соавт. (1980), которые реализовали библейский сюжет «воскрешения из мертвых» применительно к большой группе больных, подвергшихся реанимации. В результате авторы выделяют 3 компонента, играющие основную роль в возникновении фибрилляции и внезапной смерти: 1) наличие более или менее стойких нарушений электрической стабильности сердца, обусловленных структурными изменениями, возникшими вследствие ишемической болезни, например в форме постинфарктного или мелкоочагового кардиосклероза или в форме зон относительной ишемии; 2) общий психологический статус личности, который, по-видимому, является проявлением характерных для данного индивидуума особенностей метаболизма и функции мозга или следствием многолетней стационарно сохраняющейся жизненной ситуации; 3) запускающее — триггерное — стрессорное воздействие. Можно полагать, что удельный вес этих факторов в каждом отдельном случае может сильно варьировать.

Действительно, приведенные выше данные об отсутствии морфологически обнаруживаемых тромбозов и ишемических очагов у большинства людей, погибших от внезапной смерти, позволяют предполагать, что новое, оказавшееся фатальным, изменение, внесенное «запускающим» стрессорным воздействием, по-видимому, не является ни сформировавшимся некрозом, ни тромбозом. Обращаясь вновь к представленному на схеме 3 перечислению патогенетических механизмов, через которые стресс повреждает сердце, мы находим только два механизма, эффект которых может достоверно не определяться при обычном патоморфологическом исследовании. Такими механизмами являются, во-первых, прямое некоронарогенное, т. е. по существу не ишемическое повреждение проводящей системы и сократительного миокарда и, во-вторых, быстро развивающийся спазм крупных коронарных артерий, который в свою очередь может вызвать повреждение проводящей системы и сократительного миокарда.

Прямое некоронарогенное действие больших доз катехоламинов, как показано в последние годы, приводит к реализации так называемой липидной триады повреждения биомембран, а именно: активации липаз, фосфолипаз, перекисного окисления. Продукты липолиза жирные кислоты, как доказано, обладают аритмогенным свойством [Katz A., Messineo F., 1981]. Продукты фосфолиполиза лизофосфатиды также обладают таким действием [Cott P. et al., 1982]. Наконец, активация перекисного окисления, как это будет подробно показано в дальнейшем изложении, также обладает аритмогенным эффектом.

В итоге мы можем получить стрессорное повреждение биомембран кардиомиоцитов и клеток проводящей системы, а как результат — нарушение генерации, проведения возбуждения и развитие аритмий, вполне подобных тем, которые закономерно развиваются у интактных до этого животных в ответ на введение больших доз катехоламинов. Это предположение о решающей роли стрессорного повреждения проводящей системы в возникновении аритмий и фибрилляции сердца [Меерсон Ф. З., 1984] получило недавно прямое подтверждение в экспериментах В. Г. Шарова и Н. Н. Бескровновой [Шаров В. Г., Бескровнова Н. Н. и др., 1985, 1986].

Авторы исследовали ультраструктуру клеток проводящей системы субэпикарда и ложных сухожилий левого желудочка сердца собак при ранней региональной ишемии (до 20 мин), осложненной спонтанной фибрилляцией. Острую ишемию миокарда у собак вызывали путем высокой перевязки огибающей ветви левой коронарной артерии. Образцы ткани из субэпикардиальной области левого желудочка и ложных сухожилий делили на две части, одну из которых обрабатывали рутинным электронно-микроскопическим способом, а другую с добавлением ионного лантана. Удалось показать, что при спонтанной фибрилляции, развившейся в первые 20 мин ишемии, в проводящих клетках субэпикарда и ложных сухожилий ультраструктурные изменения развиваются значительно быстрее, чем в сократительных кардиомиоцитах. Причем количество измененных клеток проводящей системы в случаях со спонтанной фибрилляцией достигает 33% от общего числа

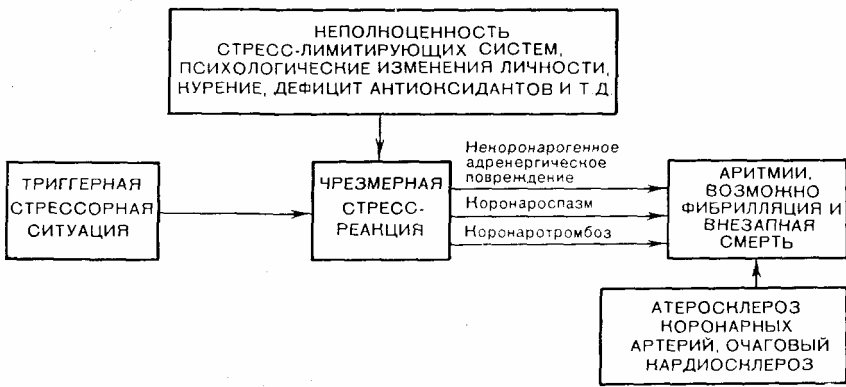
этих клеток; на световом уровне можно наблюдать такие изменения, как вакуолизация цитоплазмы, участки гиперсокращения миофибрилл или же присутствие обоих этих признаков одновременно. Ультраструктурные изменения поврежденных клеток проявляются в вакуолизации саркоплазматического ретикулума, снижении содержания гранул гликогена, расхождении структур вставочных дисков и появлении пересокращенных (в контрактуре) клеток, сарколема которых становится проницаемой для лантана в ионной форме. Существенно, что при фибрилляции, наведенной электрическим током, количество измененных клеток не превышает 4,5%, что позволяет авторам считать, что измененные проводящие клетки появляются до развития фибрилляции и могут быть причиной последней.

По мнению В. Г. Шарова и соавт. (1986), измененные клетки проводящей системы субэндокарда и ложных сухожилий вследствие повреждения гликокаликса сарколеммы, о чем свидетельствует проникновение в них ионного лантана, резко меняют порог возбудимости и становятся очагом эктопической активности, способствуя развитию фибрилляции.

Другой повреждающий фактор, индуцированный избыточным влиянием катехоламинов на α -рецепторы или нарушениями в вазодилататорных системах простагландинов и адениннуклеотидов, а именно коронарный спазм, также является вполне реальным кандидатом на роль механизма, повреждающего сердце при «запускающем» воздействии. Во всяком случае, интересные клинические исследования А. Mazeri и соавт. (1978) свидетельствуют, что применение блокаторов кальциевых каналов, нитроглицерина и других антиишемических препаратов может оказаться более эффективным средством предупреждения внезапной сердечной смерти, чем применение традиционных антиаритмиков. Эта точка зрения согласуется с результатами исследования А. С. Сметнева и соавт. (1985), которые показали, что у больных с идиопатической постоянной формой мерцательной аритмии не происходит адекватного увеличения коронарного кровотока, а у больных ИБС при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма нередко происходит снижение коронарного кровотока.

Если эти соображения верны, то возникает вопрос о центральном нервном механизме, который у предрасположенных людей включается в ответ на запускающее воздействие и приводит к трудноуловимому морфологически, но смертельному повреждению казалось бы здорового сердца. При обсуждении этого вопроса существенными являются наблюдения В. Lown и соавт. (1980), показавшие, что определенные группы больных, которые не имели каких-либо органических изменений в сердце и коронарных сосудах, обнаруживали выраженную склонность к рецидивированию приступов аритмии и фибрилляции сердца при действии сравнительно умеренного стрессорного триггера.

В связи с этим следует иметь в виду, что в совершенно другой сфере, а именно при изучении эпилептиформных судорог, было обнаружено аналогичное явление, которое состоит в том, что определенный нервный центр, обработанный эпилептогеном, становится патологическим генератором возбуждения, т. е. приоб-



ретает способность многократно генерировать импульсы возбуждения, вызывающие судорожные приступы. В основе патологического генератора возбуждения и присущей ему инертности лежит экспериментально воспроизводимое нарушение функции ГАМКергической и других тормозных систем головного мозга, и соответственно такой очаг может быть подавлен активаторами тормозных систем или их метаболитами [Крыжановский Г. Н., 1980]. Эта аналогия результатов, полученных в кардиологических исследованиях и нейрофизиологических исследованиях Г. Н. Крыжановского, представляется нам тем более важной, что некоторые антиаритмики и, в частности, метаболиты или активаторы стресслимитирующих систем являются в то же время антиэпилептическими средствами, как об этом подробнее сказано в дальнейшем.

В настоящем изложении целесообразно подчеркнуть, что сама возможность возникновения стрессорных по своему происхождению аритмий наводит на мысль, что существенную роль в патогенезе фибрилляции и внезапной смерти может играть недостаточная эффективность и, более того, врожденная или приобретенная неполноценность центральных и периферических стресслимитирующих систем организма, которые рассмотрены в предыдущей главе. В этом случае активация таких систем путем адаптации к факторам среды, а также посредством их химических активаторов или синтетических метаболитов может оказаться эффективным принципом борьбы с аритмиями и фибрилляцией сердца.

Схема 4 резюмирует представленные данные об основных факторах, участвующих в возникновении фибрилляции, т. е. показывает роль стрессорной ситуации, роль предшествующих изменений нейрогуморальной регуляции и самого сердца и, наконец, патогенетические механизмы, которые с разной долей вероятности могут играть роль в возникновении самого приступа фибрилляции. Опираясь на это достаточно общее представление, мы можем перейти к выяснению патофизиологических механизмов фибрилляции сердца и принципиальных возможностей ее предупреждения.

Факт, что фибрилляция сердца, протекающая в форме асин-

хронного возбуждения и сокращения его отделов, глубоко нарушает насосную функцию и во многих случаях завершается остановкой сердца, стал исходным пунктом изучения природы фибрилляции и, прежде всего, роли нервного, чаще всего стрессорного механизма в ее возникновении. В результате было установлено несколько положений, которые позволяют с некоторым приближением представить себе этот механизм.

Эпидемиологические данные, представленные выше и другие, однозначно свидетельствуют, что стрессорные и, в частности, социально детерминированные ситуации окружающей среды, действующие опосредованно через высшие отделы головного мозга, играют важную роль в фибрилляции и остановке сердца. Причем, это положение согласуется с результатами работ, где на большом секционном материале показано, что у людей, умерших от внезапной сердечной смерти, патологические изменения в миокарде и коронарном русле выражены в такой же мере, что и у людей, погибших от травм [Schwartz С., Gerrity R., 1975], и, следовательно, удельный вес кортикально обусловленных регуляторных сдвигов в патогенезе этого летального исхода является достаточно большим, а во многих случаях решающим.

В соответствии с этим многолетние экспериментальные исследования, суммированные в обзорах последнего времени [Lown В. et al., 1980; Skinner J., 1985], доказывают, что раздражение самых различных областей коры головного мозга, а именно: фронтальной, орбитальной, моторной, примоторной коры, передней части височной доли, миндалевидного комплекса и т. д., может вызвать желудочковые аритмии.

С наибольшим постоянством такие аритмии возникают при раздражении субкортикальных образований, таких как четверохолмия и задний гипоталамус, где расположены высшие вегетативные центры [Korteweg G., 1957].

Показано далее, что эффект такого важного аритмогенного фактора, как ишемия, закономерно потенцируется раздражением определенных структур головного мозга и стрессорными ситуациями окружающей среды.

Так, J. Satinsky и соавт. (1971) выяснили, что под глубоким наркозом перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии вызывает фибрилляцию сердца лишь в 6,3% случаев, а на фоне раздражения центров заднего гипоталамуса, которые регулируют работу системы кровообращения, аритмии возникают в 10 раз чаще. Аналогичным образом в стрессорной ситуации коронароокклюзия вызывала фибрилляцию в 3 раза больше, чем в условиях отсутствия стресса [Verrier R., Lown В., 1978].

На следующем этапе исследования, используя павловский условнорефлекторный метод, В. Lown и соавт. (1973) и R. De Silva и соавт. (1978) показали, что помещение животных в обстановку, где они ранее подвергались электроболевому раздражению, закономерно приводит к снижению электрического порога фибрилляции сердца, т. е. к уменьшению в 1,5—2 раза силы тока, необходимого для того, чтобы вызвать фибрилляцию путем раздражения верхушки сердца через вживленный электрод.

Этот факт однозначно свидетельствует, что в стрессорных ситуациях условнорефлекторное, т. е. по существу кортикально-индуцированное влия-

ние резко увеличивает при прочих равных условиях вероятность нарушения сердечного ритма и фибрилляции сердца.

Существенно, что этот аритмогенный эффект стрессорных ситуаций и раздражения высших отделов головного мозга, а также аритмогенный эффект острой ишемии могут быть ограничены или предотвращены с помощью удаления местных симпатических узлов или введения аденоблокаторов [Leriche R. et al., 1931; Manning G. et al., 1939; Lown B., Verrier R., 1976].

Вместе с тем раздражение симпатических нервов сердца и симпатических узлов позволяет воспроизвести аритмогенные эффекты среднего мозга даже в условиях стабилизации АД и частоты сердечных сокращений [Verrier R. et al., 1974, 1975].

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о возбуждении симпатико-адреналового отдела нервной системы во время приступа аритмии у людей. Причем, во время таких приступов доказано не только увеличение экскреции катехоламинов, но также увеличенное выделение цАМФ при сниженном выделении цГМФ [Дорофеев Г. И. и др., 1985].

Таким образом, несомненно, что возбуждение симпатических нервных центров и адренергический эффект на сердце играют важную роль в патогенезе стрессорных аритмий, обусловленных нейродинамическими сдвигами в высших отделах головного мозга.

При изучении существа таких сдвигов отмечено, что некоторые известные антиаритмические средства норицизин (этмазин) и дизопирамид (норпэйс) не только подавляют активность эктопических очагов и устраняют сердечные аритмии, но также определенным образом влияют на биоэлектрическую активность лобной доли коры у людей и животных, а именно: подавляют амплитуду медленных потенциалов в этой зоне. Причем, между этими двумя эффектами имеется хорошая количественная корреляция [Skinner¹ J., Jingling C., 1977; Knight R. et al., 1980]. В дальнейшем, осуществляя параллельную регистрацию биоэлектрической активности сердца и лобной доли при аритмиях, обусловленных стрессом или острой ишемией, J. Skinner, G. Jingling (1977) и J. Skinner (1985) пришли к заключению, что как стресс, так и ишемия вызывают возбуждение определенной зоны лобной доли коры и в обоих случаях вся дальнейшая цепь событий, приводящая к фибрилляции сердца, оказывается кортикально обусловленной. При этом фронтальная кора по меньшей мере тремя путями может регулировать состояние сердца и системы кровообращения. Первый — кортикоталамический путь — контролирует сенсорные каналы, т. е. выход информации от сердца и других органов на кортикальный уровень, второй путь — от фронтальной коры к височной доле и миндалевидным ядрам — контролирует эффекторный выход на стволовые ядра опосредованно через ядра миндалевидного комплекса, который в свою очередь связан с гипоталамусом; наконец, третий, наиболее существенный в плане данного изложения путь связывает фронтальную кору через субталамус и дорсальный гипоталамус с ядрами ствола мозга, непосредственно регулирующими функцию сердца и кровообращения.

Наиболее существенный экспериментальный результат, полученный в лаборатории J. Skinner (1985), состоит в том, что при окклюзии коронарной артерии и острой ишемии миокарда у свиней возбуждение указанной зоны

фронтальной коры закономерно сопровождается фибрилляцией сердца, а холодовая блокада субкортикальной зоны, миндалина, а также блокада рассмотренного выше кортикально-стволового пути янтерцеребральным введением адrenoблокатора пропранолола предупреждает фибрилляцию, остановку сердца и гибель животных, несмотря на ишемию миокарда. Иными словами, ишемия миокарда — простой результат механического выключения коронарного кровотока, а реакция на ишемию в форме фибрилляции и остановки сердца — результат сложных межцентральных связей, реализующихся на уровне головного мозга.

Весьма существенно, что эти связи могут быть первично детерминированы стрессорной ситуацией окружающей среды, которая таким образом приводит к формированию патологической доминанты [Ухтомский А. А., 1966] или патологической системы возбужденных центров [Крыжановский Г. Н., 1980], которая в свою очередь детерминирует адренергический повреждающий эффект на сердце.

Механизм, за счет которого повреждающий адренергический эффект приводит к возникновению сердечных аритмий, можно представить себе на основе приведенных выше экспериментальных данных нашей лаборатории о комплексе стрессорных повреждений при эмоционально-болевым стрессе. Этот комплекс изменений знаменует собой повреждение микроструктур и нарушение функционирования мембранного аппарата сердца, который осуществляет генерацию и проведение возбуждения. Такое повреждение может играть существенную роль в формировании двух необходимых звеньев патогенеза аритмий и фибрилляции, а именно в возникновении эктопических очагов, из которых исходят преждевременные импульсы возбуждения, и очагов функционального блока проведения [Hoffman B., Granefield P., 1964; Wit A., Rosen M., 1983].

При инфаркте, острой ишемии, мелкоочаговых стрессорных повреждениях преждевременный импульс, сформировавшийся в этих эктопических очагах, может встретиться с функциональным блоком проведения, возникшим опять-таки вследствие мелкоочаговых стрессорных, т. е. адренергических, повреждений неишемизированных отделов миокарда. В этом случае преждевременный импульс не пройдет через зону блока, обойдет ее и вернется в эту зону позже, когда блок проведения уже миновал, формируя таким образом возвратную волну возбуждения и хорошо известный механизм reentry — признанную основу желудочковой тахикардии и фибрилляции сердца [El-Scherif N. et al., 1982; Wit A., Rosen M., 1983].

Изложенные представления о патогенезе аритмий и фибрилляции сердца приближенно суммированы на рис. 15. Левая часть рисунка фиксирует очевидный факт, что под влиянием экзогенных стрессорных ситуаций среды или афферентной импульсации от поврежденного острой ишемией сердца в высших отделах центральной нервной системы, предположительно в лобных долях коры головного мозга и адренергических центрах гипоталамуса и продолговатого мозга формируется достаточно инертная система возбужденных центров, которая может однократно или многократно индуцировать сильный стрессорный адренергический эффект

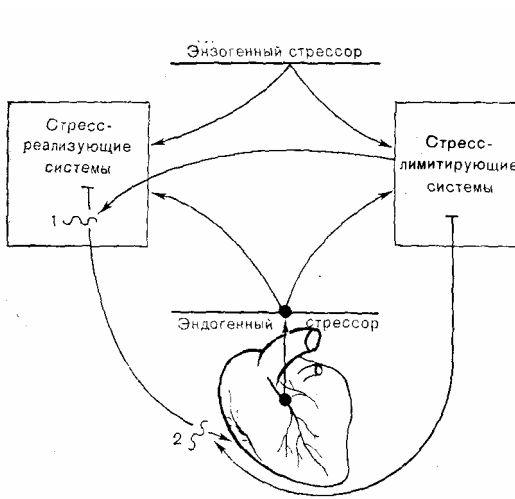


Рис. 15. Соотношение стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем в патогенезе аритмий и фибрилляции сердца.

1 — блокада стресс-реакции на центральном уровне; 2 — блокада стрессреакции на уровне сердца.

на сердце и соответственно приступы аритмии или фибрилляции.

Правая, и главная, на наш взгляд, часть рисунка представляет собой попытку ответить на естественный вопрос: почему в большинстве стрессорных ситуаций у людей и животных не возникает ни аритмий, ни фибрилляции сердца и, далее, почему фибрилляция сердца не возникает даже у большинства больных с острой ишемией? Основой ответа на эти вопросы является развиваемое выше представление о стресс-лимитирующих модуляторных системах организма, активация которых сопряжена со стресс-реакцией. Соответственно, на схеме показано, что ГАМК-ергическая, опиоидергическая, серотонинергическая и другие центральные стресс-лимитирующие системы могут предотвращать формирование конstellации инертно-возбужденных центров, индуцирующих аритмии.

Аналогичным образом стресс-лимитирующие системы простагландинов, антиоксидантов, адениннуклеотидов решают ту же самую задачу, действуя как на уровне сердца, так и на центральном уровне.

Очевидное следствие, вытекающее из этого представления, состоит в том, что неполноценность стресс-лимитирующих систем при прочих равных условиях может предопределять возникновение аритмии и фибрилляции сердца и других стрессорных заболеваний, а эффективное их функционирование, напротив, создает известную гарантию стабильного сердечного ритма, несмотря на напряженные стрессорные ситуации или повреждения сердечной мышцы.

Факты, свидетельствующие о реальной значимости стресс-лимитирующих систем в предупреждении аритмий, были получены довольно давно, когда было показано, что серотонин может ограничивать активность адренергических центров [Antonaccio M., Robson R., 1973; Antonaccio M., Robson R., 1975]. На этом основании В. Lowm (1985) осуществил успешную попытку повлиять на электрическую стабильность сердца посредством фар

макологически детерминированного накопления серотонина в мозге. Он опирался на известные данные, что концентрация серотонина в мозге зависит от уровня в плазме его предшественника — незаменимой аминокислоты триптофана. При введении извне триптофан гидроксилируется, затем декарбоксилируется с последующим образованием серотонина во всех органах и тканях. Серотонин в свою очередь распадается под действием моноаминоксидазы. Для того чтобы обеспечить накопление серотонина в мозге в экспериментах В. Lowy и соавт. (1980) введение триптофана сочетали с введением ингибитора моноаминоксидазы (МАО) фенелзина, который проходит через гематоэнцефалический барьер, и введением ингибитора декарбоксилазы, а, следовательно, и синтеза самого серотонина, — карбидона, который через барьер не проходит. В результате накопление серотонина в мозге было обеспечено, с одной стороны, ингибированием его распада, а с другой — избыточным поступлением триптофана или гидрокситриптофана, который не мог быть утилизирован на периферии и попадал преимущественно в мозг. В итоге удалось повысить концентрацию серотонина в мозге на 50% и это обеспечило достоверное повышение порога фибрилляции сердца.

Разумеется, этот путь активации стресс-лимитирующей системы сложен, но как будет показано в дальнейшем изложении, сам принцип усиления влияния серотонина на центральные механизмы аритмий полностью оправдал себя при использовании синтетических аналогов этого моноамина.

В недавних исследованиях нашей лаборатории, представленных ниже, показано, что ограничение аритмий и фибрилляции сердца при острой ишемии может быть достигнуто путем прицельной активации ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы. Таким образом, состояние центральных стресс-лимитирующих систем является реальным фактором, контролирующим возникновение или невозникновение фибрилляции сердца.

Другой пример антиаритмической защиты был реализован путем активации стресс-лимитирующей системы, действующей как на центральном уровне, так и на уровне органов-мишеней, а именно — системы простагландинов. Сопряжение активности этой системы со стресс-реакцией определяется известным фактом, что усиление адренергического влияния на различные органы и высвобождения в них норадреналина приводит к активации синтеза и выделения простагландинов группы E, которые по типу обратной связи могут ограничивать действие катехоламинов. Это ограничение реализуется за счет угнетения высвобождения норадреналина из симпатических терминален, как это показано для сердца, семенного канатика, поджелудочной железы, селезенки, сосудов многих органов, а также за счет угнетения процесса взаимодействия катехоламинов с адренорецепторами эффекторной клетки, как это установлено для жировой ткани и желудка. Данный механизм, как показано, играет важную роль в предупреждении стрессорных повреждений внутренних органов и, в частности, стрессорных язв желудка.

Исследования I. Lergan и соавт. (1981) показали, что роль этой системы простагландинов весьма велика в предупреждении стрессорной аритмии, осложняющей острую ишемию сердца.

Этот факт подчеркивает важную роль системы простагландинов в защите сердца от ишемии, ибо стресс-реакция, как было показано выше, играет важную роль в патогенезе инфаркта миокарда. Действительно, исследования I. Lergan и соавт. (1981) показали, что роль системы простагландинов в ограничении ишемического повреждения весьма велика. В экспериментах этих исследователей крыс в течение 3 мес кормили пищей, содержащей 12% подсолнечного масла, и таким способом изменили жирнокислотный состав фосфолипидов сердечной мышцы. В результате существенно возросло содержание в фосфолипидах арахидоновой и подобных ей жирных кислот. У подготовленных таким образом животных была применена специальная методика, обеспечивавшая перевязку левой коронарной артерии без наркоза — при закрытой грудной клетке и свободном поведении. Такая методика создания экспериментального инфаркта миокарда, ранее применявшаяся у собак, сопровождается большой стресс-реакцией и приводит к значительно большей смертности, чем закупорка артерии в условиях наркоза [Manning G. et al., 1939].

Показано, что высокая смертность в этих условиях обусловлена сопутствующей стресс-реакцией, которая за счет описанных выше механизмов усугубляет повреждение сердца. В рассматриваемых экспериментах I. Lergan и соавт. (1981) воспроизводившийся в условиях бодрствования экспериментальный инфаркт привел к гибели 81% контрольных крыс. Предварительное обогащение миокарда животных фосфолипидами, содержащими арахидоновую кислоту, привело к снижению смертности в 5 раз и резко уменьшило длительность и частоту аритмий, обычно наблюдаемых при экспериментальном инфаркте: средняя длительность фибрилляции сердца в первые 20 мин после перевязки артерии была, например, снижена в 6 раз. Этот большой защитный эффект полностью отсутствовал у животных, которые перед созданием инфаркта получали ингибитор синтеза простагландинов — индометацин, и, следовательно, был детерминирован мобилизацией системы простагландинов, которые обеспечивали коронародилатацию и блокировали адренергические импульсы.

Другой пример роли стресс-лимитирующих систем возник в результате изучения значения антиоксидантного статуса организма в патогенезе аритмий и фибрилляции сердца. В экспериментах нашей лаборатории выяснилось, что умеренный дефицит основного естественного антиоксиданта и стабилизатора мембран α -токоферола может снизить как порог электрической фибрилляции сердца, так и устойчивость сердца к аритмиям и фибрилляции, которые нередко возникают в ответ на острую ишемию.

На первом этапе этих экспериментов у крыс в качестве критерия электрической стабильности сердца измеряли электрический порог фибрилляции. При этом в острых опытах под нембуталовым наркозом коаксиальный игольчатый электрод вводили интрамиокардиально в область верхушки сердца и с помощью стимулятора SEN-HOI (Nihon Kohden) раздражали сердцеодиночными прямоугольными импульсами аподального тока длительностью 10 мс. Стимулятор запускался от зубца R электрокардиограммы. Содержание малонового диальдегида (МДА) определялось параллельно у другой группы животных.

Выяснилось, что умеренный авитаминоз Е привел к увеличению МДА в сердечной мышце более чем на 50% (305,34 нмоль/г при 199,11 нмоль/г в контроле) и одновременно произошло снижение порога фибрилляции с 7,5 мА в контроле до 4,5 мА при авитаминозе Е. На втором этапе эксперимента оценивали аритмии, возникавшие у животных в ответ на острую ишемию, вызывавшуюся путем перевязки левой коронарной артерии в условиях бодрствования по описанной методике [Lergan I. et al., 1983]. Результаты этих экспериментов показали, что увеличение содержания МДА, свиде-

тельствующее об активации ПОЛ, сочеталось при гиповитаминозе Е с большей частотой и длительностью аритмий при острой ишемии.

Действительно, из И животных с гиповитаминозом В в 3 случаях развивалась фибрилляция сердца, в контрольной группе, содержащей также 11 животных, подобных явлений не наблюдалось. Далее, при гиповитаминозе Е в 10 случаях наблюдалась желудочковая тахикардия, а в контроле в 5 случаях. Наконец, суммарная длительность всех аритмий была увеличена при недостаточности витамина Е более чем в 2 раза: она составляла 658 с при 220 с в контроле. В дальнейшем было показано, что введение в организм синтетического антиоксиданта ионола действует противоположно гиповитаминозу Е, а именно ограничивает частоту, длительность аритмий и смертность при острой ишемии.

Таким образом, несомненно, что состояние как центральных, так и периферических стресс-лимитирующих систем в высокой степени предопределяет возникновение или, напротив, отсутствие аритмий и фибрилляции сердца при острой ишемии; это положение отражено на рис. 15.

Стационарная активация стресс-лимитирующих систем, как было показано выше, закономерно развивается при адаптации организма к повторным стрессорным ситуациям. Более того, стресс-реакция является необходимым звеном адаптации организма к различным факторам окружающей среды: физическим нагрузкам, холоду, гипоксии и т. д. и поэтому весьма вероятно, что сопряженная со стрессом активация стресс-лимитирующих систем также является необходимым звеном адаптации к широкому спектру факторов среды. В соответствии с этим предположением предварительная адаптация организма к повторным стрессорным ситуациям, физическим нагрузкам, высотной гипоксии, а также метаболиты стресс-лимитирующих систем или их синтетические аналоги должны ограничивать или предупреждать аритмии и фибрилляцию сердца при стрессорных и ишемических повреждениях. Под этим углом зрения в дальнейшем изложении будет последовательно рассмотрено влияние предварительной адаптации организма к стрессорным ситуациям, физическим нагрузкам, высотной гипоксии, а также эффекты метаболитов стресс-лимитирующих систем на устойчивость сердца к таким заведомо аритмогенным воздействиям, как стрессорное, ишемическое, реперфузионное повреждение и острый инфаркт миокарда. Отдельно будет рассмотрена возможность устранения сложившихся нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью тех же факторов.

Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца при помощи адаптации к стрессорным ситуациям, физическим нагрузкам и высотной гипоксии

При изучении возможностей адаптационной и химической защиты сердца от аритмогенных эффектов стресса, ишемии, кардиосклероза мы использовали различные модели и при этом наряду с другими применяли два основных приема: измерение порога



Рис. 16. Определение электрического порога фибрилляции сердца.
1 — давление в сонной артерии; 2 — ЭКГ; 3 — регистрация раздражающего импульса.

фибрилляции сердца и определение резистентности автоматизма сердца и его эктопической активности посредством раздражения периферического отрезка блуждающего нерва.

Рис. 16 иллюстрирует примененную нами методику определения порога фибрилляции сердца. Видно, что преждевременный одиночный импульс, подававшийся в верхушку сердца от стимулятора, запускавшегося зубцом R ЭКГ, вызывает у животных транзиторную фибрилляцию сердца, сопровождающуюся снижением АД. Порог фибрилляции, т. е. сила тока, достаточная для того, чтобы вызвать фибрилляцию, — показатель, характеризующий вероятность возникновения фибрилляции сердца и возможной смерти от фибрилляции.

На рис. 17 представлен другой прием, использованный для оценки электрической стабильности сердца, который заключается в том, что нормальный автоматизм синусного узла тормозят, раздражая блуждающий нерв. У контрольных животных на фоне вагусной брадикардии, которая видна в верхней части рисунка, экстрасистолы возникают крайне редко. А у животных с экспериментальным инфарктом или постинфарктным кардиосклерозом при тех же условиях наблюдается выраженная экстрасистолия; это видно на нижней кардиограмме.

На первом этапе исследований Л. М. Белкиной и С. С. Дюсеновым совместно с нами было изучено влияние стресса на порог фибрилляции сердца и его реактивность к тормозному действию

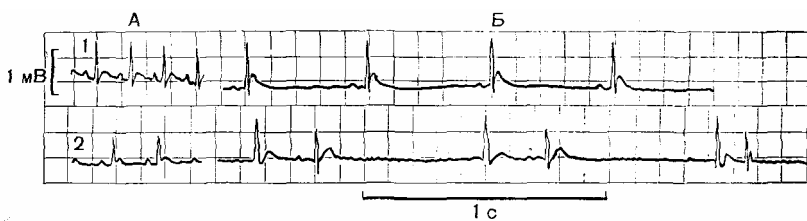


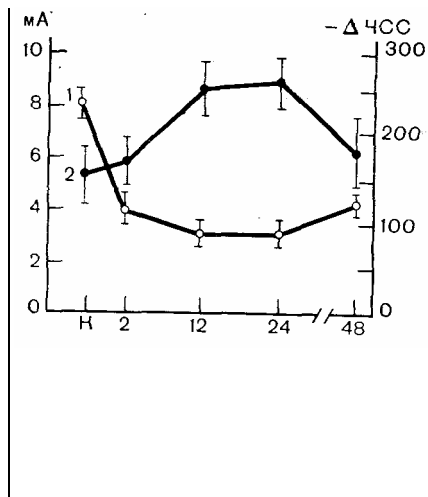
Рис. 17. Эктопическая активность сердца при раздражении блуждающего нерва.

А — ЭКГ до начала раздражения блуждающего нерва; Б — ЭКГ во время раздражения.
 1 — контроль: брадикардия, вызванная раздражением периферического отрезка блуждающего нерва; 2 — постинфарктный кардиосклероз: брадикардия, вызванная раздражением блуждающего нерва, сопровождается бигеминией.

блуждающего нерва, а также оценено влияние предварительной адаптации к стрессу на стрессорное падение порога фибрилляции сердца и устойчивость его автоматизма. Имобилизационный стресс в этих опытах создавался у крыс-самцов линии Вистар путем фиксации животных в положении на спине на 10 ч. Выяснилось, что через 2 ч после завершения стрессорного воздействия порог фибрилляции снизился более чем в 2 раза и оставался уменьшенным в течение последующих 2 сут с незначительной тенденцией к восстановлению в конце этого периода.

Одновременно под влиянием стресса наблюдалось существенное повышение чувствительности синусного водителя ритма к тормозному действию блуждающего нерва. Это явление оказалось достаточно четко выраженным лишь через 12 и 24 ч после стрессорного воздействия, а затем к концу 2-х суток претерпела обратное развитие. Так, через 12 ч это снижение устойчивости автоматизма сердца к тормозному влиянию блуждающего нерва проявилось, во-первых, снижением на $\frac{1}{3}$ пороговой силы тока, которая при раздражении блуждающего нерва вызывала вагусную брадикардию; во-вторых, в том, что частота сердечных сокращений при раздражении током, равным 2 порогам, снизилась до 177 в минуту против 308 сокращений в минуту в контроле и, наконец, в-третьих, в том, что среднее давление при этом снизилось до 71 мм рт. ст. против 111 мм рт. ст. в контроле.

Рис. 18. Динамика порога фибрилляции и отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва на сердце после стрессорного воздействия. Ордината: слева — величина электрического порога фибрилляции, мА; справа — уменьшение частоты сердечных сокращений (— Δ ЧСС), число сокращений в мин; абсцисса — время после завершения стрессорного воздействия, ч; К — показатели в контроле. 1 — порог фибрилляции сердца; 2 — эффект раздражения блуждающего нерва силой тока, равной трем пороговым величинам.



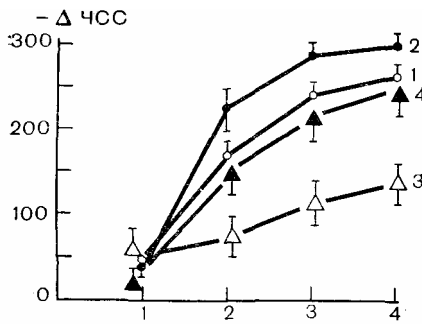


Рис. 19. Отрицательный хронотропный эффект блуждающего нерва при стрессе. Ордината — уменьшение числа сердечных сокращений, ($-\Delta\text{ЧСС}$ в минуту); абсцисса — сила раздражения блуждающего нерва, выраженная числом пороговых величин. 1 — контроль; 2 — стресс; 3 — адаптация; 4 — адаптация+стресс.

Рис. 18 позволяет сопоставить динамику постстрессорного падения порога фибрилляции и постстрессорного увеличения тормозящего вагусного эффекта на сердце. Видно, что оба явления достигают максимума одновременно — через 12—24 ч после прекращения стрессорного воздействия. Очевидно, что в условиях целого организма снижение порога фибрилляции сердца при одновременном снижении способности синусного узла противостоять тормозному влиянию блуждающего нерва может существенно увеличить вероятность появления гетерогенных очагов возбуждения, а как следствие — аритмий и фибрилляции сердца.

Далее исследовали возможность предупреждения этих явлений с помощью адаптации к коротким стрессорным воздействиям. Данные, представленные в табл. 12 и на рис. 19, отражают результаты этих опытов. Из табл. 12 следует, что адаптация полностью предотвратила падение порога фибрилляции сердца, вызываемое 10-часовым иммобилизационным стрессом: у адаптированных животных через 12 ч после стресса не наблюдается какого-либо снижения порога фибрилляции. Кривые на рис. 19 показывают, что защитный эффект адаптации также четко реализуется применительно к вагусному торможению автоматизма сердца. Так, при раздражении блуждающего нерва током, равным 3 пороговым величинам, у контрольных животных частота сокра-

Таблица 12. Порог фибрилляции и частота сердечных сокращений после длительного стресса ($M \pm m$)

Вариант опытов	ЧСС в минуту	Порог фибрилляции желудочков, мА
Контроль (12)	445±7	7,4±0,3
Стресс (10)	446±8	3,8±0,2*
Адаптация к стрессу (12)	436±8	7,9±0,7
Адаптация к стрессу + стресс (12)	443±8	7,9±0,5

Примечание. Цифры в скобках — число животных. * Отличия от варианта «контроль» достоверны: $p < 0,01$.

щений падает более чем в 2 раза. Через 12 ч после длительного стрессорного воздействия отрицательный хронотропный эффект вагуса значительно увеличен: частота сердечных сокращений снижается в 3,3 раза. Адаптация сама по себе резко уменьшает отрицательный хронотропный эффект блуждающего нерва: частота сокращений снижается всего на 25 %. Одновременно эта адаптация полностью предупреждает постстрессорное увеличение отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва. Таким образом, постепенная, недлительная адаптация к коротким иммобилизационным стрессорным воздействиям, предупреждающая стрессорные нарушения метаболизма и функции сердца, предотвращает вместе с тем постстрессорное снижение порога фибрилляции сердца и обнаруженное нами постстрессорное снижение устойчивости автоматизма синусного узла к тормозящему действию блуждающего нерва.

Оценивая этот результат, следует иметь в виду, что стресс является неизбежным спутником острого инфаркта миокарда и одной из причин нарушения электрической стабильности сердца при этом состоянии. Поэтому представлялось вероятным, что подавляющее стресс-реакцию воздействие, а именно предварительная адаптация, может ограничить нарушения электрической стабильности сердца не только при стрессе, но и при инфаркте. На основе этого соображения было исследовано влияние острого инфаркта, воспроизводимого по Г. Селье, на порог фибрилляции сердца, устойчивость его автоматизма к тормозящему действию блуждающего нерва, а затем оценена возможность предупреждения обнаруженных нарушений с помощью рассмотренных выше защитных факторов.

Из табл. 13 следует, что через 2 сут после воспроизведения инфаркта частота сердечных сокращений у животных не отлича-

Таблица 13. Порог фибрилляции желудочков сердца крыс при предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям ($M \pm m$)

Вариант опытов	ЧСС в минуту	АД, мм рт. ст.		Порог фибрилляции, мА
		систолическое	диастолическое	
Контроль (11)	404±13	142+7	87±12	7,0±0,4
Инфаркт (10)	394±17	90+.7	66±11	2,1±0,2
Адаптация к стрессу (11)	401±11	124±8	76±5	7,2±0,2
Адаптация к стрессу + инфаркт (11)	384±13	94±6	68±4	5,5±0.3

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

лась от контроля, а систолическое и диастолическое АД было ниже, чем в контроле на 37 и 24% соответственно. Изучение порога фибрилляции у этих животных показало, что инфаркт более чем

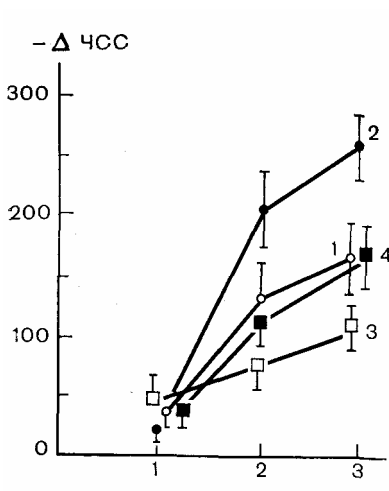


Рис. 20. Отрицательный хронотропный эффект блуждающего нерва при инфаркте миокарда.

Ордината — уменьшение числа сердечных сокращений ($-\Delta$ ЧСС в минуту); абсцисса — сила раздражения блуждающего нерва, выраженная количеством пороговых величин. 1 — контроль; 2 — инфаркт; 3 — адаптация; 4 — адаптация+инфаркт.

в 3 раза снижает порог фибрилляции желудочков, что согласуется с экспериментальными и клиническими данными других исследователей [Gang E. et al., 1982; McGovern V. et al., 1983]. Данные табл. 13 о защитном действии адаптации приводят к заключению, что адаптация к стрессорным воздействиям сама по себе не влияет на порог фибрилляции и в то же время она в значительной степени предупреждает постинфарктное падение порога фибрилляции. В соответствии с существующими представлениями снижение порога фибрилляции отражает повышенную «готовность» сердца к развитию аритмий. Следовательно, полученные данные указывают, что адаптация существенно уменьшает вероятность возникновения фибрилляции сердца в поздний период острого инфаркта миокарда.

Рис. 20 показывает, что наряду со снижением порога фибрилляции в постинфарктный период наблюдалось снижение резистентности автоматизма синусного узла к тормозному действию блуждающего нерва. Этот эффект был особенно выраженным при раздражении силой тока, равной 2—3 порогам. Видно, что сама по себе адаптация уменьшает величину отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва по сравнению с контролем, а при инфаркте влияние адаптации выражено еще больше. Действительно, при раздражении блуждающего нерва силой в 2 порога частота сердечных сокращений контрольных животных уменьшалась приблизительно на 130, а у адаптированных на 80 ударов в минуту. Для инфарктных животных этот отрицательный хроногруппный эффект составил 211, а для животных, у которых до инфаркта проводилась адаптация, — 116 ударов в минуту.

Существенно, что при стимуляции блуждающего нерва у 70% животных с инфарктом возникали экстрасистолы, в то время как в контроле они встречались значительно реже — в 18% случаев. Это явление, по-видимому, обусловлено как более глубоким вагусным торможением автоматизма синусного узла в условиях

инфаркта, так и возникновением в краевой зоне некроза эктопических очагов возбуждения, которые выявляются при подавлении нормального водителя ритма. Подобные явления были ранее обнаружены другими исследователями [Sherlag B. et al., 1974; El-Sherif N. et al., 1982] и соответственно раздражение блуждающего нерва используется как метод выявления латентных эктопических очагов возбуждения [Penkoske P. et al., 1978; Kaplinsky E. et al., 1981; El-Sherif N. et al., 1982]. В наших экспериментах выяснилось, что предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям снижает уровень эктопической активности сердца у животных с инфарктом миокарда (табл. 14). Экстрасистолия при

Таблица 14. Экстрасистолия при вагусном торможении синусного узла

Варианты опытов	Число животных с экстрасистолией	Суммарное число экстрасистол на группу
Контроль (11)	2	32
Инфаркт (10)	7	147
Адаптация к стрессам (11)	0	0
Адаптация + инфаркт (11)	2	15

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

раздражении блуждающего нерва наблюдалась у 70% неадаптированных животных и лишь у 18% адаптированных крыс с инфарктом. Общее число экстрасистол у адаптированных животных с инфарктом миокарда оказалось сниженным даже по сравнению с животными, не имевшими инфаркта. Известно, что эктопическая активация приводит не только к возникновению экстрасистол, но является необходимым звеном механизма при спонтанной фибрилляции [El-Sherif N. et al., 1982]. Поэтому подавление эктопической автоматии адаптацией означает уменьшение вероятности развития аритмий и фибрилляции сердца в постинфарктный период.

Таким образом, полученные результаты показали, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает постинфарктное снижение порога фибрилляции желудочков и возникновение очагов эктопического возбуждения. Этот фактор повышает устойчивость синусного узла к тормозным влияниям блуждающего нерва.

Во всех рассмотренных выше опытах, так же как и в экспериментах большинства других исследователей, окклюзия коронарной артерии и ответные нарушения электрической стабильности сердца происходили в условиях, заведомо далеких от естественных, при наличии наркоза и открытой грудной клетке. Очевидно, что наркоз подавлял стрессорный эффект ишемии, вскрытие грудной клетки осложняло этот эффект и в итоге оценка действия антистрессорных факторов на электрическую стабиль-

ность сердца могла быть неоднозначной. Поэтому при дальнейшем развитии работы нарушения сердечного ритма, возникавшие в ответ на острую ишемию, и возможности их предупреждения изучали в условиях бодрствования при закрытой грудной клетке по методу I. Lergan и соавт. (1983), который предусматривает 2 этапа.

На первом этапе под наркозом под левую коронарную артерию подводили лигатуру, два конца которой через специальную канюлю выводили под кожу, но не затягивали. На втором этапе спустя 3—5 сут животным, фиксированным без наркоза на спине, делали кожный разрез, находили концы лигатуры и затягивали ее, т. е. осуществляли окклюзию коронарной артерии, на 5 или 20 мин. У незащищенных и защищенных адаптацией к коротким стрессорным воздействиям или ионолом животных определяли частоту возникновения различных аритмий — фибрилляции, желудочковой тахикардии и экстрасистолии, а также оценивали их суммарную длительность.

ЭКГ на рис. 21 показывает, что непосредственно после окклюзии коронарной артерии у неадаптированных животных возникает острая ишемия, проявляющаяся во всех случаях резким подъемом интервала S—T. В дальнейшем, на 5-й минуте, в ответ на ишемию возникают различного типа аритмии — множественные экстрасистолы, желудочковая тахикардия (А) и, наконец, фибрилляция сердца с последующей остановкой (Б). У адаптированных животных непосредственно после окклюзии также возникает ишемия, проявляющаяся подъемом S—T. Однако в дальнейшем аритмии в ответ на ишемию либо вообще не возникают (Г), либо ограничиваются экстрасистолией (В). Факт, что адаптация никак не влияет на электрокардиографические проявления ишемии, вызванной коронароокклюзией, но в значительной мере предупреждает нарушения ритма, возникающие при такой ишемии, понятен, т. к. ишемия представляет собой первичный результат нарушения транспорта кислорода после пережатия коронарной артерии, а возникающие в ответ на ишемию нарушения ритма являются феноменом регуляторным и соответственно адаптация, мобилизующая, как показано выше, регуляторные стресс-лимитирующие системы, предотвращает этот феномен.

Количественные данные этих экспериментов показывают, что в течение первых 5 мин ишемии у большинства контрольных животных (у 14 из 20) возникали тяжелые аритмии, и в том числе в 6 случаях из 20 — фибрилляция желудочков, которая привела к гибели животных. При этом у 12 из 20 крыс наблюдалась экстрасистолия, а у 10 — желудочковая тахикардия. У адаптированных животных фибрилляция желудочков вообще не возникала, желудочковая тахикардия наблюдалась лишь у 2 крыс, экстрасистолия у 4 крыс из 20. Это различие усугублялось тем, что длительность возникавших аритмий у адаптированных животных была значительно меньше, чем у неадаптированных. Наиболее показательным является сопоставление суммарной длительности аритмий у адаптированных и неадаптированных животных. Эта

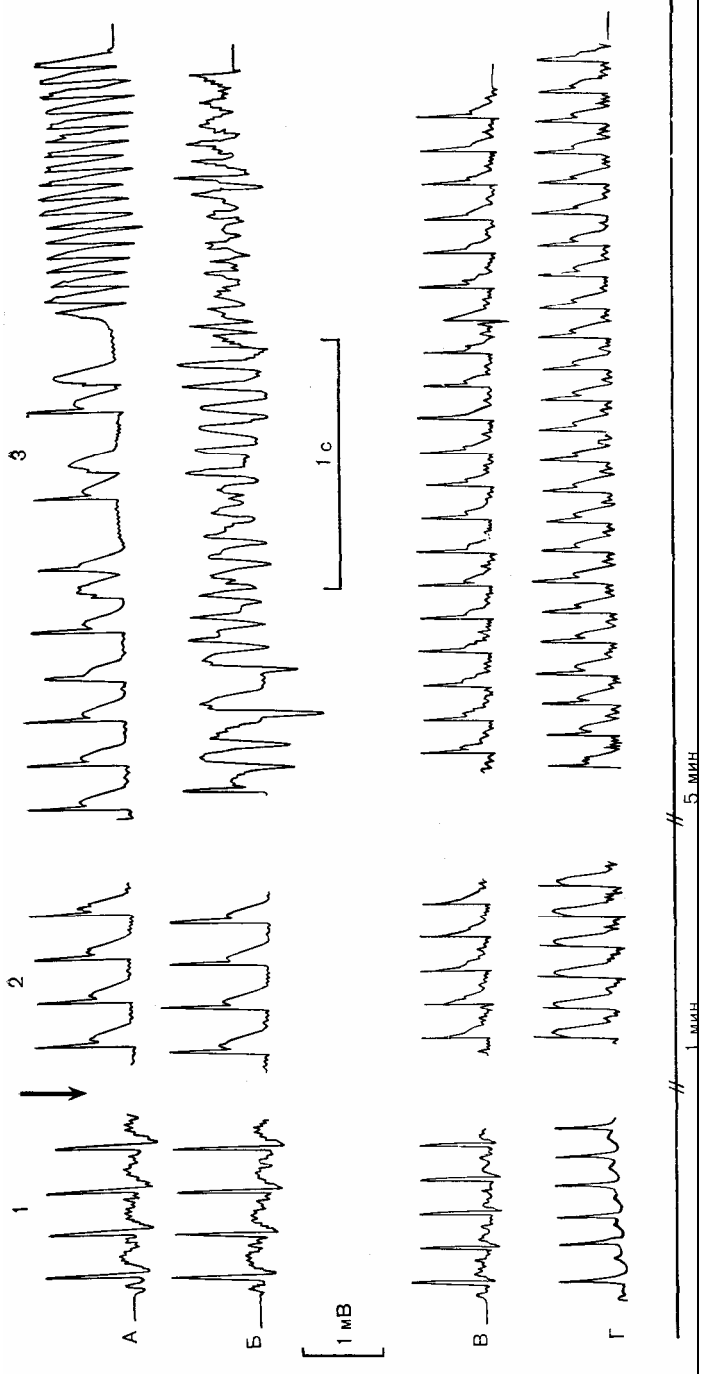


Рис. 21. Ишемические изменения ЭКГ и развитие нарушений сердечного ритма при острой коронароокклюзии у бодрствующих животных, 1 - до коронароокклюзии, 2 — через 1 — 2 мин после коронароокклюзии, 3 — через 5 мин после коронароокклюзии; А, Б — контроль В, Г — адаптация.

величина составляет у неадаптированных 541 с, а у защищенных предварительной адаптацией животных лишь 36 с, т. е. в 17 раз меньше.

Таким образом, адаптация к коротким стрессорным воздействиям обладает сильным профилактическим эффектом по отношению к нарушениям электрической стабильности сердца, вызванным стрессом и ишемией; она предупреждает стрессорное снижение порога фибрилляции сердца, повышение эктопической активности и снижение порога фибрилляции при инфаркте миокарда и, наконец, саму фибрилляцию сердца при острой ишемии в условиях бодрствования.

Этот обнадеживающий результат естественным образом привел нас к постановке вопроса: может ли адаптация к коротким стрессорным воздействиям устранить уже сформировавшиеся нарушения электрической стабильности в условиях, когда сами повреждающие факторы — стресс и ишемия — давно перестали действовать и налицо остался лишь результат перенесенного инфаркта, а именно: большой постинфарктный кардиосклероз. Действительно, А. В. Сумароковым еще в 1959 г. было установлено, что определенные дозы адреналина, вызывающие у нормальных собак в большинстве случаев лишь быстро проходящую брадикардию, у животных с постинфарктным кардиосклерозом в разные, достаточно отдаленные от операции по созданию инфаркта сроки вызывают пароксизмальную желудочковую тахисистолию и желудочковую экстрасистолию.

Для решения этого вопроса адаптацию к коротким иммобилизационным стрессорным воздействиям начинали у животных через 15 сут после создания экспериментального инфаркта миокарда, т. е. в условиях, когда в левом желудочке в основном уже сформировался постинфарктный рубец. Адаптацию продолжали 2 нед, а затем, через 1 мес после воспроизведения инфаркта у адаптированных и неадаптированных животных, в острых опытах оценивали порог фибрилляции и эктопическую активность сердца. Постинфарктный рубец в миокарде левого желудочка в этот период визуально был четко ограничен, масса его оказалась примерно одинаковой у животных обеих серий и колебалась в пределах 151—165 мг.

Данные, представленные в табл. 15, показывают, что постинфарктный кардиосклероз не приводил к достоверным изменениям

Таблица 15. Порог фибрилляции желудочков при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	ЧСС в минуту	АД систолическое, мм рт. ст.	Порог фибрилляции желудочков, иА
Контроль	412±9	145±9	6,4±0,2
Постинфарктный кардиосклероз	398±12	100±9	2,9±0,2
Адаптация	401±9	126±5	6,7±0,4
Постинфарктный кардиосклероз + адаптация	358±15	108±6	6,3±0,5

Примечание. В каждом варианте было 11 крыс.

частоты сердечных сокращений, но в условиях острых опытов закономерно сопровождался снижением систолического АД на 40—45 мм рт. ст., т. е. больше чем на 25%. Снижение давления не устраняется адаптацией к коротким стрессорным воздействиям. Видно далее, что постинфарктный кардиосклероз закономерно сопровождается падением порога фибрилляции сердца более чем в 2 раза. Это явление полностью устраняется адаптацией к коротким стрессорным воздействиям.

Влияние изучавшихся факторов на отрицательно хронотропный эффект блуждающего нерва и эктопическую активность сердца во время вагусной брадикардии представлено в табл. 16 и 17. Из данных табл. 16 следует, что при пороговой силе раздражения блуждающего нерва оба использованных фактора не оказали

Таблица 16. Отрицательный хронотропный эффект блуждающего нерва при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	Исходная ЧСС	Величина порога, В	— Δ ЧСС в минуту		
			сила раздражения в пороговых единицах		
			1	2	4
Контроль	412±9	0,25±0,02	38±6	105±20	151±20
Постинфарктный кардиосклероз	398±12	0,31±0,02	40±7	130±20	194±20
Адаптация	401±9	0,21±0,04	33±3	47±9	105±14
Постинфарктный кардиосклероз + адаптация	358±14	0,27±0,03	29±4	55±9	96±10

Примечание. В каждом варианте было 11 животных.

Таблица 17. Эктопическая активность сердца во время вагусной брадикардии при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	Общее число животных с экстрасистолами	Число экстрасистол за 30 с при различной силе раздражения блуждающего нерва				Суммарное число экстрасистол для всей группы
		1 порог	2 порога	3 порога	4 порога	
Постинфарктный кардиосклероз (11)	9	40	65	194	262	561
Постинфарктный кардиосклероз + адаптация (11)	5	0	1	85	80	166

Примечание. Цифры в скобках — число животных; у контрольных животных, а также у животных, адаптированных к коротким стрессорным воздействиям, экстрасистолы во время стимуляции блуждающего нерва в этих экспериментах не возникали; в каждом варианте было 11 животных.

какого-либо влияния на величину отрицательного хронотропного эффекта. Во всех группах частота сокращений при раздражении блуждающего нерва снижалась на 30—40 в мин. При большей силе раздражения, равной 2 и 4 порогам, возникали достоверные различия между группами. Так, при экспериментальном кардиосклерозе наблюдалась определенная тенденция к увеличению отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва; адаптация к коротким стрессорным воздействиям, напротив, в 1,5—

2 раза уменьшала величину отрицательного хронотропного эффекта у интактных животных и животных с постинфарктным кардиосклерозом.

Таким образом, тенденция к увеличению отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва, наблюдавшаяся при кардиосклерозе, оказывалась устраненной адаптацией.

В этих экспериментах раздражение блуждающего нерва различной силы током в течение 30 с не приводило к возникновению экстрасистол у контрольных, а также у адаптированных к коротким стрессорным воздействиям животных. В соответствии с этим в табл. 17 представлены данные об эктопической активности, т. е. о числе экстрасистол у двух серий животных с постинфарктным кардиосклерозом, а именно у животных, не подвергавшихся после воспроизведения инфаркта каким-либо дополнительным воздействиям, и у животных, по отношению к которым была применена после этого экспериментальная терапия посредством адаптации к коротким стрессорным воздействиям. Во всех случаях приведено число экстрасистол, наблюдавшихся при раздражении блуждающего нерва в течение 30 с нарастающей силы током, использованным в наших опытах. Из данных табл. 17 следует, что уже при пороговой силе тока у животных с постинфарктным кардиосклерозом в отличие от контрольных появлялось значительное число экстрасистол — 40 на всю группу обследованных крыс. При силе раздражения, равной 2 порогам, число экстрасистол составляло 65, 3 порогам — 194, 4 порогам — 262. Суммарное число экстрасистол для данной группы животных за все 4 периода раздражения составляло 561. Этот факт, свидетельствующий о повышенной эктопической активности сердца при постинфарктном кардиосклерозе, достаточно известен. Главный результат, вытекающий из материалов табл. 17, заключается в том, что адаптация животных с сформировавшимся постинфарктным кардиосклерозом к коротким стрессорным воздействиям в 3 раза уменьшает эктопическую активность сердца — суммарное число экстрасистол составляет уже не 561, а 166. Защитный эффект адаптации к коротким стрессорным воздействиям несомненно обусловлен тем, что этот фактор в 2 раза уменьшил отрицательный хронотропный эффект раздражения блуждающего нерва (см. табл. 16) и, возможно, зависит от прямого антиаритмического действия стресс-лимитирующих систем, активированных адаптацией.

Таким образом, результаты экспериментов однозначно свидетельствуют, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям

устраняет нарушения электрической стабильности сердца, а именно повышение порога фибрилляции желудочков и усиление эктопической активности, характерные для постинфарктного кардиосклероза.

Для понимания этого результата существенно, что в наших экспериментах объектом исследования служили животные, взятые через 1 мес после воспроизведения инфаркта. Таким образом, стресс и ишемия не могли играть какой-либо роли в возникновении обнаруженных нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе и соответственно положительный результат экспериментальной терапии не может быть объяснен антиишемическим или антистрессорным эффектом. Снижение порога фибрилляции сердца и усиление эктопической активности при постинфарктном кардиосклерозе связано с существованием в стенке левого желудочка достаточно большого соединительнотканного рубца. Показано, что в самом рубце и особенно в его краевой, пограничной зоне всегда имеются вкрапления кардиомиоцитов, переживших острую ишемию, которые сохраняют биоэлектрическую активность и близкую к норме гистологическую структур/. Установлено, что эти клетки характеризуются сниженным потенциалом покоя, уменьшением амплитуды и скорости нарастания потенциала действия, а также разнонаправленными и значительными изменениями длительности ПД и рефрактерной фазы [Abildskov T., 1980].

А'ргіогі можно полагать, что этот комплекс изменений составляет основу неравномерного проведения возбуждения в элементах проводящей системы и сократительного миокарда и таким образом может играть роль в формировании геентру и фибрилляции сердца при возникновении преждевременного импульса из эктопического очага. В наших экспериментах такой импульс создавался путем преждевременного электрического раздражения верхушки сердца, и сила его, необходимая для того, чтобы вызвать обратимую фибрилляцию у животных с постинфарктным кардиосклерозом, была в 2 раза меньше, чем в контроле. Это полностью соответствует результатам клинко-физиологических исследований, в которых сохранившиеся клетки пограничной зоны при постинфарктном кардиосклерозе у людей были идентифицированы как место возникновения желудочковой тахикардии у больных хронической ИБС.

Главное положение, вытекающее из представленных данных, заключается в том, что экспериментальная терапия с помощью адаптации к коротким стрессорным воздействиям устраняет повышение эктопической активности и нарушения электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе.

Этот регуляторный антиаритмический эффект осуществляется при отсутствии стресса и ишемии. Он с большой долей вероятности может быть оценен как результат повышения активности стресс-лимитирующих систем, действующих на уровне сердца и мозга.

Для того чтобы более конкретно представить себе роль изменений, развертывающихся на уровне мозга при адаптации к стрессорным ситуациям, в защитном эффекте такой адаптации следует учитывать приведенные выше данные J. Skinner и соавт. о роли центральных нервных и прежде всего кортикальных механизмов в патогенезе аритмий и фибрилляции сердца. Эти сообщения дают основание полагать, что одно из звеньев кардиопротекторного антиаритмического эффекта адаптации состоит в ограничении возбудимости сенсомоторной и, в частности, фронтальной коры, которая при определенных ситуациях может индуцировать аритмии и фибрилляцию сердца. Для того чтобы оценить реальность защитного действия адаптации к стрессорным ситуациям на кортикальном уровне, М. Ю. Макаровой, О. Х. Коштыанцем, Р. И. Кругликовым совместно с нами было изучено влияние такой адаптации на хемореактивные свойства нейронов сенсомоторной коры, т. е. на их чувствительность к ацетилхолину и норадреналину.

Крыс в течение 2 нед адаптировали к кратковременным иммобилизационным стрессорным воздействиям. Затем в острых опытах у животных, обездвиженных α -тубокураином, на черепе крепили миниатюрный микроманипулятор, с помощью которого трехствольный структурированный микроэлектрод погружался на уровень IV—V слоев сенсомоторной коры мозга. Стволы электрода заполняли 3М раствором NaCl (регистрирующий электрод), 2М раствором ацетилхолина (pH 4) и 0,2М раствором битартрата норадреналина. Подведение нейромедпаторов к нейронам осуществлялось током фореза 30—40 нА в течение 30 с, сдерживающий ток не превышал 4—5 нА. Импульсную активность регистрировали до (в течение 1,5 мин), во время микроионофореза веществ (30 с) и после подведения веществ (2 мин). Для анализа использовались 60-секундные интервалы записи импульсной активности до и после микроионофоретического подведения веществ. Критерием реакции нейрона на подведение нейромедиаторов служило изменение частоты импульсации нейронов не менее чем на 20%. Всего зарегистрировано 111 нейронов у контрольных и 48 нейронов у животных, адаптированных к стрессорным воздействиям.

Результаты этих исследований показали, что по относительному числу активирующихся, ареактивных и тормозящихся при подведении ацетилхолина или норадреналина нейронов адаптированные животные резко отличаются от неадаптированных (контрольных). Так, показано, что относительное число ареактивных нейронов при действии ацетилхолина у адаптированных животных составляло $56 \pm 7\%$, т. е. было увеличено по сравнению с контролем ($24 \pm 4\%$) примерно в 2 раза ($P < 0,01$). Относительное число нейронов, реагирующих на ацетилхолин активацией или торможением, у адаптированных животных было достоверно ниже, чем в контроле на 39—56% ($P < 0,05$). Так, у них активировалось $25 \pm 6\%$ нейронов (при $42 \pm 5\%$ в контроле) и тормозилось $15 \pm 5\%$ нейронов (при $34 \pm 4\%$ в контроле). Сходные соотношения наблюдались и в реакциях нейронов на подведение норадреналина.

Более глубокая оценка влияния адаптации на хемореактивные свойства нейронов требует учета и ряда других показателей:

Таблица 18. Особенности реакций нейронов сенсомоторной коры контрольных и адаптированных крыс на микроионофоретическое подведение ацетилхолина и норадреналина

Подводимый медиатор	Характер реакции	Средняя интенсивность реакции					
		контроль (n=26)			адаптация (n=48)		
		фон	подведение нейромедиатора	изменение, %	фон	подведение медиатора	изменение, %
Ацетилхолин	Активация	2,5±0,6	4,9±0,9	+96	2,0±0,3	3,4±0,5	+70,0
	Отсутствие реакции	3,6±0,7	3,5±0,7	-3	3,9±0,3	3,9±0,3	0
	Торможение	3,1±1,1	1,6±0,8	—	3,1±0,7	2,1±0,2	—82
Норадреналин	Активация	2,2±0,5	4,5±0,8	49+	2,9±0,3	3,9±0,3	+34
	Отсутствие реакции	2,4±0,5	2,7±0,6	104+	3,2±0,2	3,1±0,2	—3
	Торможение	2,6±1,0	0,6±0,2	77—	3,2±0,4	2,1±0,5*	—34

Примечание, n — число зарегистрированных нейронов. * p<0,05.

изменений фоновой активности, выраженности средней реакции на подведение нейромедиаторов. Данные, приведенные в табл. 18, показывают, что средняя величина реакции нейронов на ацетилхолин и норадреналин у адаптированных животных намного меньше, чем у контрольных. При этом более значительно у адаптированных животных снижалась реакция на норадреналин. Так, в случае активации интенсивность реакций нейронов на норадреналин у контрольных животных возросла на 100%, а у адаптированных — всего на 34%, в случае торможения интенсивность реакций нейронов у контрольных животных снижалась на 77%, а у подопытных — на 34%. Реакции на ацетилхолин также оказались достаточно ослабленными, хотя и в меньшей степени, чем на норадреналин, и эти изменения были на грани достоверности

Оценивая этот новый факт, следует иметь в виду два возможных его объяснения. Во-первых, доказанная выше активация в мозгу центральных стресс-лимитирующих систем — накопление в соответствующих центрах опиоидных пептидов, серотонина, ГАМК, может подавлять реактивность и прежде всего адренореактивность корковых нейронов, предупреждая тем самым запуск нейродинамического процесса, который по современным представлениям реализуется в ответ на действие эндогенного или экзогенного стрессора и приводит к нарушениям сердечного ритма, т. е. возникает ситуация, показанная на схеме 4.

Во-вторых, в результате интенсивного афферентного потока и увеличенного выделения медиаторов в пресинаптические пространства нейронов во время повторных стрессорных воздействий на уровне синаптической мембраны может осуществляться про-

цесс десенситизации нейронов. Этот процесс является одной из возможных причин общего снижения хемореактивности нейронов к различным медиаторам.

Независимо от механизма обнаруженного факта следует учитывать, что несмотря на доказанное нами весьма значительное уменьшение числа корковых нейронов, реагирующих на основные медиаторы нервного возбуждения, все основные поведенческие реакции и, в частности, выработка пищевых и оборонительных условных рефлексов у адаптированных к стрессу животных протекают нормально. Повидимому, мы встречаемся с ситуацией, когда эти реакции обеспечиваются меньшим числом нейронов, за счет более эффективного осуществления их управляющей функции, т.е. наблюдаем одну из главных характерных черт долговременной адаптации — ее экономичность.

В плане нашего изложения характерно то, что увеличение физиологических возможностей стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем развивается не только при адаптации к собственно стрессорным ситуациям, но также при адаптации к физическим нагрузкам, высотной гипоксии и т. д., причем, многие из этих факторов обладают своим специфическим и достаточно выраженным кардиопротекторным действием. На этом основании в дальнейших исследованиях мы использовали адаптацию к физическим нагрузкам и высотной гипоксии для экспериментальной профилактики и терапии нарушений электрической стабильности сердца при острой ишемии и постинфарктном кардиосклерозе.

Известно, что адаптация к физическим нагрузкам приводит к увеличению «насосной» функции сердца, а также амплитуды, скорости сокращения и расслабления изолированных препаратов миокарда адаптированных животных, работающих в изотоническом режиме [Меерсон Ф. З., 1975; Меерсон Ф. З. и др., 1976]. Одновременно, на изолированном сердце таких животных определяется повышение электрического порога фибрилляции [Noakes T. et al., 1983], а в условиях целого организма доказано значительное повышение резистентности сердца таких животных к фибрилляции, возникающей при острой ишемии [Ammann L. et al., 1972]. Однако эти экспериментальные данные, полученные в результате адаптации животных к сравнительно небольшим нагрузкам, находятся в глубоком противоречии с цитированными выше исследованиями последних десятилетий, которые свидетельствуют, что у высокотренированных людей могут наблюдаться нарушения электрической стабильности сердца и внезапная сердечная смерть. Действительно, имеются многочисленные данные о нарушении сердечного ритма у спортсменов [Дембо А. Г. и др., 1977; Pantano J. et al., 1982]. В частности, Н. Ector и соавт. (1984) описывают группу из 17 спортсменов высокого класса с разными видами блокад, у 7 из которых был поставлен водитель сердечного ритма. Эта совокупность данных позволяет предполагать, что сократительная функция и электрическая стабильность сердца могут неодинаково меняться при адаптации к нагрузкам различной

интенсивности, и, соответственно, при возникновении ишемического повреждения адаптация может либо предупреждать, либо, напротив, потенцировать нарушения электрической стабильности и сократительной функции сердца. Для проверки этого предположения мы совместно с Е. Е. Устиновой, А. С. Чинкиным (1987) сопоставляли влияние адаптации к умеренным и интенсивным физическим нагрузкам на сократительную функцию, параметры электрической стабильности сердца и затем оценивали влияния обоих этих вариантов адаптации на резистентность сердца животных к экспериментальному инфаркту.

Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар, массой 310—390 г и предусматривали сопоставление результатов, полученных на 2 последовательно приведенных этапах эксперимента. Первый этап состоял из 4 серий, проводившихся в марте. 1-я серия — контрольные животные; 2-я — животные, адаптированные к физической нагрузке в умеренном режиме; 3-я — животные, у которых воспроизводился экспериментальный инфаркт миокарда, 4-я — животные, адаптированные к физической нагрузке в умеренном режиме, у которых затем воспроизводился экспериментальный инфаркт. Эксперименты второго этапа предусматривали аналогичные 4 серии, проводились в мае и отличались только тем, что адаптация животных проводилась в интенсивном режиме.

Животные, адаптирующиеся в умеренном режиме, плавали ежедневно, 5 раз в нед по 1 ч, в течение 7 нед ($t_{\text{воды}}+32^{\circ}\text{C}$). Животные, адаптирующиеся в интенсивном режиме, плавали, начиная с 22-го дня адаптации, с

Таблица 19. Показатели электрической стабильности сердца при адаптации к умеренным нагрузкам и инфаркте миокарда

Вариант опытов	Порог фибрилляции желудочков, мА	Порог вагусной брадикардии, В	ЧСС в минуту	Эффект стимуляции блуждающего нерва			
				1 порог		3 порога	
				—Δ ЧСС, %	число экстрасистол	—Δ ЧСС, %	число экстрасистол
Контроль (11)	6,1±0,6	0,28 + 0,003	413±15	16+ 2	0	64 ±4	0
Адаптация к умеренным нагрузкам (11)	9,8±0,9*	0,35±0,03	379±13	8±2 *	0	54+ 4	0
Инфаркт (10)	2,2±0,3*	0,37±0,02	424±8	17+ 2	3,0±1,0	74± 5	8,6±1,9
Адаптация к умеренным нагрузкам + инфаркт (10)	6,4±0,8**	0,39±0,02	413±10	13± 1	0	60± 4	0,4±0,3**

Примечание. Цифры в скобках — число животных; —ΔЧСС — уменьшение частоты сердечных сокращений в % от исходного. * Отличия от варианта «контроль» достоверны. ** Отличия от варианта «инфаркт» достоверны.

Таблица 20. Сократительная функция сердца ($M \pm m$) при адаптации к умеренным нагрузкам и инфаркте миокарда

Показатели	Вариант опытов			
	контроль (11)	адаптация к умеренным нагрузкам (11)	инфаркт (10)	адаптация + + инфаркт (10)
До пережатия аорты				
Развиваемое давление, мм рт. ст.	93±6	97±9	53±11*	62±4
ЧСС в минуту	339±22	341±12	273±30	283±11
ИФС, мм рт. ст. • мг ⁻¹ • мин ⁻¹	46±5	45±6	23±6*	26±2
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	5300±500	5400±300	3500±500*	2100±6
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	2800±300	3100±300	2100±500	2800±300
Во время пережатия аорты, 120-я секунда				
Развиваемое давление, мм рт. ст.	192±12	222±8	111±16*	160±10**
ЧСС в минуту	276±20	307±12	243±20	279±16
ИФС, мм рт. ст. • мг ⁻¹ • мин ⁻¹	75±4	88±4	38±4*	53±4**
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	8000±900	8200±700	3400±500*	4800±300*
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	3000±400	3400±400	2000±200*	2900±200*

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

** Отличия от варианта «инфаркт» достоверны.

грузом, составляющим 2,5% массы тела, а начиная с 29-го дня адаптации— с 5% грузом в течение 4 ч на протяжении 7 нед.

Инфаркт миокарда воспроизводился путем перевязки левой коронарной артерии по Н. Selye и соавт. (1960).

Для определения электрического порога фибрилляции и эктопической активности сердца животных брали в острый опыт спустя 2 сут.

Сократительную функцию левого желудочка сердца оценивали по внутривенному давлению. По кривой давления рассчитывали развиваемое и диастолическое давление, максимальные скорости сокращения и расслабления, частоту сердечных сокращений и интенсивность функционирования структур (ИФС). Резистентность сердца к изометрической нагрузке определяли путем полного пережатия аорты. Гипертрофию сердца определяли по величине его относительной массы, которая при адаптации к умеренным нагрузкам была увеличена на 7%, а при адаптации к интенсивным нагрузкам — на 19%.

Данные, представленные в табл. 19 и 20, характеризуют влияние адаптации к умеренным нагрузкам на основные показатели электрической стабильности и сократительной функции сердца. Из табл. 19 следует, что адаптация к умеренным нагрузкам приводит к повышению порога фибрилляции желудочков примерно в

1,5 раза. Через 2 сут после создания экспериментального инфаркта порог фибрилляции желудочков оказался снижен почти в 3 раза, а у животных, адаптированных к физическим нагрузкам в умеренном режиме он не отличался от контрольного уровня.

У адаптированных животных пороговая сила тока, необходимая для вызова вагусной брадикардии, увеличена, а сама брадикардия по сравнению с контролем выражена незначительно. Определение эктопической активности сердца показало, что у контрольных и адаптированных животных на фоне вагусной брадикардии экстрасистолы не наблюдаются, а при инфаркте при той же самой степени брадикардии в течение 30 с раздражения током пороговой величины наблюдалось в среднем 3 экстрасистолы, т. е. инфаркт приводил к возникновению эктопических очагов возбуждения в сердечной мышце. Адаптация к умеренным нагрузкам практически полностью предупреждает это явление — брадикардия у животных с инфарктом практически не сопровождалась экстрасистолией.

Таким образом, адаптация к умеренным физическим нагрузкам приводит к повышению порога фибрилляции желудочков, предотвращает снижение этого порога и понижает эктопическую активность при инфаркте миокарда.

Данные, представленные в табл. 20, показывают, что адаптация к умеренным физическим нагрузкам не влияет на показатели силы и скорости сокращения сердца как в условиях физиологического покоя, так и максимальной изометрической нагрузки сопротивлением, вызванной полным пережатием аорты. Видно, что предварительная адаптация к умеренным нагрузкам достоверно ограничивает депрессию сократительной функции сердца, закономерно наблюдающуюся через 2 сут после воспроизведения инфаркта миокарда. Этот защитный эффект адаптации наиболее выражен при максимальной изометрической нагрузке, при которой у адаптированных животных почти все показатели сократительной функции достоверно выше, чем у неадаптированных; он особенно велик для скорости расслабления, которая у адаптированных животных с инфарктом не отличается от контроля.

Таким образом, адаптация к умеренным физическим нагрузкам не только увеличивает насосную функцию сердца, амплитуду, скорость сокращения и расслабления препаратов изолированного сердца, работающих в изотоническом режиме, как это было описано выше [Меерсон Ф. З., Капелько В. И., Пфайфер К., 1976; Капелько В. И., 1978], но также повышает порог фибрилляции сердца, т. е. увеличивает степень его электрической стабильности и, следовательно, уменьшает вероятность возникновения как фибрилляции, так и недостаточности сердца при инфаркте. Оценивая повышение электрической стабильности при адаптации к умеренным физическим нагрузкам и ее защитный, главным образом антиаритмический, эффект, следует учитывать, что такого рода адаптация, не вызывая существенной гипертрофии сердца, приводит вместе с тем к избирательному увеличению массы структур

СПР, ответственных за транспорт Ca^{2+} . Одновременно в сарколеммальной мембране при указанной адаптации на 25% увеличивается общее содержание фосфолипидов и на 50% — содержание фосфатидилсерина, который играет важную роль в связывании сарколеммой Ca^{2+} [Tibbits G. et al., 1981 b]. Имеются также данные, что адаптация к физическим нагрузкам увеличивает содержание фосфатидилхолина и фосфатидилинозитола в мембранах кардиомиоцитов, а эти фосфолипиды играют важную роль в функционировании АТФаз, ответственных за ионный транспорт [Лешкевич Л. Г., Клатт А., 1972]. Можно полагать, что избирательный рост мембранных структур и адаптивная перестройка липидного метаболизма в них играют роль в повышении электрической стабильности и антиаритмическом эффекте адаптации. Другой фактор, несомненно участвующий в механизме этого эффекта, связан с изменением регуляции сердца и состоит в том, что адаптация ограничивает возбуждение адренергической системы при стрессорных ситуациях, к которым несомненно относится возникновение острой ишемии [Меерсон Ф. З., 1984]. Соответственно установлено, что повышение цАМФ при острой ишемии, потенцирующее повреждение миокарда, значительно меньше выражено у тренированных животных [Noakes T. et al., 1983].

Данные, представленные в табл. 21 и 22, характеризуют влияние адаптации к интенсивной нагрузке и инфаркта миокарда на параметры электрической стабильности и сократительной функ-

Таблица 21. Показатели электрической стабильности сердца при адаптации к интенсивной нагрузке и инфаркте миокарда

Вариант опытов	ЧСС в минуту	Порог фибрилляции желудочков, мА	Эффект стимуляции блуждающего нерва				
			порог вагусной брадикардии.	1 порог		3 порога	
				— Δ ЧСС, %	число экстрасистол	—Δ ЧСС, %	число экстрасистол
Контроль (8)	401±12	6,0±0,6	0,39±0,03	13±1	0	45±4	0
Адаптация к интенсивным нагрузкам (8)	358±23	6,6±1,2	0,56±0,01*	13±2	0	48±4	0
Инфаркт (9)	445±15	2,3±0,5*	0,69±0,03**	16±2	4,0±2	65±5	5,7±2,4
Адаптация к интенсивным нагрузкам + инфаркт (9)	417±7	3,1±0,6*	0,65±0,02*	17±2	3,8±1	61±4	5,4±1,9

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

** Отличия от варианта «инфаркт» достоверны.

Таблица 22. Сократительная функция сердца ($M \pm m$) при адаптации к интенсивным нагрузкам и инфаркте миокарда

Показатели	Вариант опытов			
	контроль (8)	адаптация к интенсивным нагрузкам (8)	инфаркт (9)	адаптация + инфаркт (9)
До пережатия аорты				
Развиваемое давление, мм рт. ст.	118±8	109±8	71±7*	61±5
ЧСС в минуту	358±21	313±18	371±30	364±22
ИФС, мм рт. ст. • мг ⁻¹ • мин ⁻¹	65±3	55±4	38±5*	30±3
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	7000±300	6900±400	3800±400*	3200±300
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	3800±200	3300±300	2100±200*	1900±200
Во время пережатия аорты, 120-я секунда				
Развиваемое давление, мм рт. ст.	208±4	270±10*	161±7*	135±8**
ЧСС в минуту	272±14	272±16	284±29	257±18
ИФС, мм рт. ст. • мг ⁻¹ • мин ⁻¹	87±7	114±9*	66±8*	45±5**
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	7900±400	12 700±700*	6600±400*	4700±500**
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	3500±300	4800±400*	2500±200*	2600±200

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

** Отличия от варианта «инфаркт» достоверны.

ции сердца. Из данных табл. 21 следует, что адаптация к интенсивной нагрузке в отличие от рассмотренной выше адаптации к умеренной нагрузке не повлияла на порог фибрилляции сердца и величину вагусной брадикардии; на фоне брадикардии у адаптированных и контрольных животных экстрасистол не наблюдалось. Как и в предыдущей серии, инфаркт миокарда почти в 3 раза снизил порог фибрилляции желудочков, увеличил порог отрицательного хронотропного эффекта раздражения блуждающего нерва и брадикардию, возникающую при таком раздражении. На фоне брадикардии у инфарктных животных закономерно возникали экстрасистолы. Предварительная адаптация к интенсивным нагрузкам не предотвратила снижение порога фибрилляции и экстрасистолию при инфаркте миокарда. В табл. 22 представлены данные по влиянию адаптации к интенсивным нагрузкам на сократительную функцию сердца. Показано, что адаптация к интенсивным нагрузкам достоверно на 30% увеличивает развиваемое левым желудочком давление при пережатии аорты, не оказывает при этом закономерного влияния на частоту сердечных

сокращений и соответственно ИФС на этом этапе эксперимента возрастает примерно на 30%. Одновременно такая адаптация увеличивает скорость сокращения и расслабления в условиях изометрического режима в среднем на 60%, т. е. дает эффект, которым не обладает адаптация к умеренным нагрузкам. Далее из табл. 22 следует, что на фоне сформировавшейся адаптации к интенсивным нагрузкам инфаркт миокарда приводит к такой же или большей депрессии всех определявшихся параметров сократительной функции по сравнению с неадаптированными животными.

Действительно, величины ИФС в условиях изометрической нагрузки у адаптированных животных, перенесших инфаркт миокарда, оказались на 37%, а скорость сокращения на 29% меньше, чем у неадаптированных животных с инфарктом.

Таким образом, результаты этого этапа экспериментов показывают, что адаптация к интенсивным физическим нагрузкам совершенно не защищает сердце от ишемического повреждения, как по показателям электрической стабильности, так и по параметрам сократительной функции; такая адаптация не может рассматриваться как фактор, предупреждающий фибрилляцию или недостаточность сердца при инфаркте. Этот результат соответствует упомянутым выше данным о влиянии больших тренировочных нагрузок на состояние сердца у людей и дает основание полагать, что в диапазоне высоких уровней тренированности, когда сократительная функция сердца заведомо велика, его электрическая стабильность уже не возрастает, а, напротив, относительно легко может быть нарушена при возникновении эпизодов стресса и ишемии, что объясняет многочисленные случаи внезапной смерти у спортсменов высокого класса и дает основание предостеречь против большой интенсивности тренировок к физическим нагрузкам при использовании адаптации с целью профилактики и реабилитации.

Поскольку большие физические нагрузки у спортсменов сочетаются обычно с многочисленными соревновательными, т. е. по существу стрессорными ситуациями, можно полагать, что в этих условиях происходит перегрузка и своеобразное «изнашивание» стресс-лимитирующих регуляторных систем. Иными словами, цена адаптации оказывается слишком высокой и вместо защитного эффекта реализуется эффект противоположный — потенцирующий нарушения нервной регуляции и нарушения электрической стабильности сердца. Изучение стресс-лимитирующих систем в подобной ситуации и коррекция возникающих там нарушений представляются важной задачей дальнейших исследований. Несомненно, что главный итог этих и цитированных выше исследований по адаптации к физической нагрузке заключается в том, что при рациональной дозировке такая адаптация представляет собой важный фактор профилактики заболеваний системы кровообращения. Представленные данные говорят о том, что развитие адаптации к физическим нагрузкам и ее профилактические эффекты в

высокой степени детерминированы изменениями, развивающимися на уровне нейрогуморальной регуляции. Так, было показано, что при адаптации к физическим нагрузкам наряду с важными изменениями в аппарате движения, системах дыхания и кровообращения развивается увеличение мощности и эффективности стресслимитирующих систем, а именно: системы опиоидных пептидов, антиоксидантной системы и т. д. Следует полагать, что эти важные регуляторные сдвиги наряду с изменениями метаболизма и структуры миокарда играют важную роль в профилактическом эффекте адаптации к физическим нагрузкам при стрессорных и ишемических нарушениях сердечного ритма.

Стресс-реакция возникает на первом этапе адаптации к любому фактору среды. Надо полагать, что одновременно всегда наблюдается также сопряженная активация стресс-лимитирующих систем, эффективность которых в процессе адаптации может существенно возрасти. Поэтому ограничение стресс-реакции, предупреждение и подавление нарушений сердечного ритма, по-видимому, могут быть достигнуты не только с помощью адаптации к стрессорным ситуациям или физическим нагрузкам, но и в результате постепенной адаптации к другим факторам окружающей среды. Одним из них является гипоксия, адаптация к которой характеризуется формированием разветвленного системного структурного «следа», охватывающего высшие регуляторные уровни и исполнительные органы. Однако до самого последнего времени возможность использования адаптации к гипоксии для предупреждения аритмий и фибрилляции сердца не изучалась. Между тем известно, что эта адаптация обладает выраженными перекрестными эффектами, т. е. повышает устойчивость организма не только к недостатку кислорода, но и к другим факторам: стрессорным ситуациям окружающей среды, эпилептогенам, галлюциногенам [Меерсон Ф. З., Майзелис М. Д., 1973], ишемическим повреждениям [Меерсон Ф. З. и др., 1972], гипертензивному эффекту избытка воды и солей [Меерсон Ф. З. и др., 1973] и т. д. Также выяснилось, что адаптация к периодическому действию высотной гипоксии, проводимая в условиях барокамеры, предупреждает или ограничивает стрессорные или ишемические повреждения сердечной мышцы. Однако вопрос о том, можно ли при помощи предварительной адаптации предупредить или устранить аритмии и фибрилляцию сердца, играющие главную роль в патогенезе внезапной сердечной смерти, до последнего времени оставался открытым. Поэтому нами совместно с Е. Е. Устиновой и М. Е. Евсевьевой (1986) была выполнена работа, цель которой заключалась в том, чтобы оценить воздействие предварительной адаптации к гипоксии на устойчивость сердца к аритмогенному действию стресса и острой ишемии и определить, как влияет такая адаптация на стойкие нарушения электрической стабильности сердца, наблюдаемые обычно при постинфарктном кардиосклерозе, а также выяснить некоторые механизмы обнаруженных защитных эффектов.

Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар; первый их этап предусматривал 3 серии экспериментов: в 1-й серии изучали влияние предварительной адаптации к гипоксии на нарушения параметров электрической стабильности сердца, наблюдаемые обычно при длительном иммобилизационном стрессе. Во 2-й серии оценивали влияние такой же адаптации на аритмии, сопровождавшие острую ишемию миокарда, вызывавшуюся в условиях бодрствования и закрытой грудной клетки. В обеих этих сериях адаптация использовалась как фактор экспериментальной профилактики. В 3-й серии адаптацию использовали как фактор экспериментальной терапии; для этого к гипоксии адаптировали животных, у которых за 2 нед до начала гипоксических воздействий воспроизводили экспериментальный инфаркт, и, таким образом, адаптация протекала на фоне постинфарктного кардиосклероза и могла влиять на его формирование. Методы воспроизведения иммобилизационного стресса, острой ишемии у ненаркотизированных животных по I. Lergan и экспериментального инфаркта миокарда по H. Selye, на основе которого формировался постинфарктный кардиосклероз, были такими же, как описано выше.

Адаптацию к гипоксии проводили в барокамере; 1—2-й дни на «высоте» 1000 м в течение 2 ч, в дальнейшем каждые 2 дня высоту подъема увеличивали на 1000 м, достигая уровня 5000 м. После этого ежедневно увеличивали время пребывания в барокамере на 1 ч и доводили его до 6 ч. Всего крысы получили 45 гипоксических воздействий.

Так же как в описанных выше опытах, у контрольных животных порог фибрилляции колебался в пределах 6,8—8,1 мА, брадикардия при раздражении блуждающего нерва током, равным 4 порогам, выражалась снижением частоты сердечных сокращений с 330 до 120 в минуту, т. е. более чем на 60% и сопровождалась лишь одиночными экстрасистолами. После перенесенного иммобилизационного стресса порог электрической фибрилляции сердца составил 3,4—3,7 мА, т. е. оказался сниженным более чем в 2 раза. Степень брадикардии увеличилась, однако число экстрасистол возросло недостоверно. Каких-либо нарушений сократительной функции сердца не наблюдалось.

У животных, предварительно адаптированных к гипоксии, порог фибрилляции был таким же, как у интактных животных, а брадикардия, вызывавшаяся раздражением блуждающего нерва, оказалась на 40% меньше, чем в контроле, и не сопровождалась экстрасистолами. После иммобилизационного стресса у адаптированных животных не наблюдалось снижения порога фибрилляции сердца или нарушения его сократительной функции. Таким образом, хорошо известный в литературе и подробно описанный выше феномен постстрессорного снижения порога фибрилляции, воспроизводившийся в наших экспериментах, был полностью предупрежден предварительной адаптацией к высотной гипоксии.

Данные, полученные во второй серии опытов при изучении влияния предварительной адаптации к гипоксии на развитие фибрилляции сердца, обусловленной острой ишемией, свидетельствуют, что предварительная адаптация в 2 раза уменьшала число животных, у которых в ответ на острую ишемию возникали аритмии. Так, из 20 адаптированных животных аритмии в ответ на ишемию возникали у 10, в то время как в контроле аритмии возникали у всех 20 животных. При этом одновременно увеличи-

вался латентный период от возникновения ишемии до начала аритмий: у адаптированных животных он составлял 216 ± 38 с при 176 ± 33 с в контроле. Кроме того, у них в 2 раза сократилась суммарная длительность экстрасистолии (72 с при 158 с в контроле) и почти в 3 раза—суммарная длительность фибрилляции сердца, рассчитанная для всей группы животных (366 с при 998 с в контроле). В итоге смертность адаптированных животных от фибрилляции и остановки сердца оказалась в 2 раза меньше, чем у неадаптированных. Таким образом, предварительная адаптация в значительной степени предупреждает фибрилляцию и другие нарушения ритма сердца, вызванные острым прекращением кровотока в коронарной артерии у ненаркотизированных животных.

Таким образом, адаптация к гипоксии влияет на нервную регуляцию сердца, увеличивает его резистентность к стрессорным повреждениям, она избирательно активизирует рост коронарного русла, увеличивает концентрацию миоглобина в миокарде и соответственно повышает резистентность сердца к ишемическим повреждениям. Поэтому профилактическое антиаритмическое действие адаптации к гипоксии может быть оценено как простое следствие антистрессорного и антиишемического эффекта такой адаптации.

Очевидно, что при постинфарктном кардиосклерозе — через 2 мес после воспроизведения инфаркта — стресс и ишемия отсутствуют, и, следовательно, изучение влияния адаптации на этой модели создает определенные предпосылки для того, чтобы дифференцировать собственно антиаритмический эффект от антистрессорного и антиишемического.

Данные, представленные в табл. 23, отражают суммарные результаты для каждой из сравнивавшихся 4 групп животных и позволяют подчеркнуть, что при постинфарктном кардиосклерозе

Таблица 23. Электрическая стабильность сердца при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	Порог фибрилляции, мА	Число экстрасистол за 30 с вагусной брадикардии при раздражении вагуса силой тока в 3 порога
Контроль (10)	$8,1 \pm 0,3$	1
Постинфарктный кардиосклероз (11)	$3,7 \pm 0,7^*$	78
Адаптация к гипоксии (10)	$7,9 \pm 0,4$	0
Постинфарктный кардиосклероз + адаптация к гипоксии (10)	$6,4 \pm 0,4^{**}$	0

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

** Отличия от варианта «постинфарктный кардиосклероз» достоверны.

через 2 мес после воспроизведения инфаркта порог фибрилляции у животных снижен более чем в 2 раза, а на фоне вагусной брадикардии имеется значительное число экстрасистол, которые отсутствуют в контроле. Таким образом, в соответствии с опытом клиники и результатами ранее выполненных экспериментов постинфарктный кардиосклероз увеличивает эктопическую активность сердца и вероятность возникновения его фибрилляции. Из табл. 23 также следует, что адаптация, примененная на фоне существующего постинфарктного кардиосклероза, приводит к восстановлению порога фибрилляции практически до контрольного уровня и исчезновению экстрасистол, возникающих на фоне вагусной брадикардии, т. е. адаптация к гипоксии приводит к подавлению эктопической активности сердца и снижает до контрольного уровня вероятность фибрилляции сердца при постинфарктном кардиосклерозе.

Данные, представленные в табл. 24, характеризуют сократительную функцию сердца при постинфарктном кардиосклерозе и

Таблица 24. Сократительная функция левого желудочка при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	Развиваемое давление, мм рт. ст.		
	в покое	пережатие аорты	
		5-я секунда	30-я секунда
Контроль (10)	95±4	150±7	159±7
Постинфарктный кардиосклероз (11)	65±9*	137±18	62±10*
Адаптация к гипоксии (10)	113±4*	181±9*	181±10*
Постинфарктный кардиосклероз + адаптация к гипоксии (10)	88±8**	163±12	149±14**

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

** Отличия от варианта «постинфарктный кардиосклероз» достоверны; $p < 0,05$.

адаптации к гипоксии. Наиболее яркий факт, представленный в таблице, заключается в том, что на 30-й секунде пережатия аорты максимальное развиваемое давление, по существу отражающее развиваемую силу сокращений левого желудочка сердца, остается таким же, как на 5-й секунде пережатия. Таким образом, адаптация к гипоксии, использованная как фактор экспериментальной профилактики, устраняет нарушения электрической стабильности и сократительной функции сердца, характерные для постинфарктного кардиосклероза.

Можно предположить, что наблюдавшееся в наших экспериментах под влиянием адаптации к гипоксии устранение этих явлений и уменьшение вероятности аритмий определяется действием

адаптации как на уровне нервной регуляции, так и на уровне сердца, что заслуживает специального изучения.

Осуществляющийся на уровне нейрогуморальной регуляции эффект адаптации к гипоксии проявляется, как было упомянуто выше, стационарной активацией синтеза РНК и белка в головном мозге, увеличением мощности адренергической регуляции, т. е. гипертрофией симпатических нейронов и надпочечников и увеличением содержания катехоламинов в последних, при одновременной частичной атрофии супраоптических ядер гипоталамуса и клубочковой зоны надпочечников, т. е. структур, ответственных за секрецию вазопрессина и альдостерона. Этот комплекс изменений объясняет противогипертензивный эффект адаптации к гипоксии, но не дает ответ на вопрос, почему адаптированные животные более резистентны к стрессу, более устойчивы к эпилептогенам, галлюциногенам.

Неясным остается механизм эффективного поведения адаптированных животных в конфликтных ситуациях, где у них проявляется замечательная способность успешно реализовать жизненно важный питьевой рефлекс вопреки действию сильного болевого раздражителя [Меерсон Ф. З., 1973]. Непонятно также, как связаны эти изменения нейрогуморальной регуляции с наблюдавшимся нами антиаритмическим эффектом адаптации.

В соответствии с развиваемым представлением мы предположили, что антистрессорный, поведенческий и, наконец, антиаритмический защитные эффекты адаптации к гипоксии могут быть связаны с активацией стресс-лимитирующих систем головного мозга. Исходя из этого, в совместных исследованиях с А. Д. Дмитриевым и Э. Х. Орловой мы оценили состояние одной из этих систем — системы опиоидных пептидов при адаптации к гипоксии.

Для этого радиоиммунологическим методом определяли содержание наиболее активного пептида этой группы — β -эндорфина — в различных структурах головного мозга и надпочечниках у адаптированных к гипоксии и неадаптированных животных в контроле и после тяжелого эмоционально-болевого стресса. Адаптация к гипоксии проводилась в условиях барокамеры на высоте 5000 м в течение 8 нед по 6 ч в день 5 раз в нед.

В табл. 25 представлены данные о содержании β -эндорфина — опиоидного пептида, обладающего анальгетическим действием и подавляющего возбуждение адренергической регуляции в трех различных структурах головного мозга и надпочечниках. Из табл. 25 видно, что сама по себе адаптация к гипоксии порождает лишь некоторую тенденцию к увеличению содержания β -эндорфинов. Эмоционально-болевым стресс, напротив, вызывает у неадаптированных животных значительное, в 1,5—4 раза снижение концентрации β -эндорфинов в коре, стриатуме, мозжечке. У адаптированных животных такой же стресс, напротив, никакого существенного изменения концентрации β -эндорфинов в структурах головного мозга не вызывает. Для понимания этой замечательной способности мозга адаптированных животных сохранять нормаль-

Таблица 25. Содержание β-эндорфина в мозге и надпочечниках при эмоционально-болевым стрессе (M+m)

Вариант опытов	Концентрация β-эндорфина, фмоль/мг			
	кора	стриатум	мозжечок	надпочечники
Контроль	2,44±0,69 (9)	5,67±1,75 (9)	2,14±0,44 (10)	1,22±0,31 (10)
Стресс	0,63±0,11 (9) — 74,3%*	1,30±0,29 (8) —77%*	1,38±0,69 (8)	0,78±0,28 (6) — 36,6%*
Адаптация	2,81±0,65 (7)	6,99±2,15 (9)	2,94±0,53 (8)	5,07±1,70 (5) +314%*
Адаптация + стресс	2,03±0,76 (8)	5,45±2,07 (8)	3,04±1,10 (9)	0,58±0,15 (8) —89%**

Примечание. Цифры в скобках — число животных. * Отличия от варианта «контроль» достоверны. ** Отличия от варианта «адаптация» достоверны.

ную концентрацию β-эндорфинов, несмотря на стресс, следует обратить внимание на последнюю графу таблицы, где представлены данные о концентрации β-эндорфина в надпочечниках. Видно, что адаптация к периодической высотной гипоксии, продолжающаяся в наших опытах 1,5 мес, приводит к увеличению концентрации β-эндорфинов в надпочечниках более чем в 4 раза. При стрессе мобилизация этого большого дополнительного резерва β-эндорфина оказывается еще более полной, чем у неадаптированных животных. В итоге не трудно подсчитать, что стрессорный выброс β-эндорфинов из надпочечников адаптированных животных более чем на порядок выше, чем в контроле. Поскольку известно, что β-эндорфины ограничивают возбуждение аднергических структур головного мозга, играющих важную роль в механизме аритмий и фибрилляции сердца, а также действуют подобно морфию, как анальгетики, то не трудно предположить, что показанное нами при адаптации к гипоксии увеличение мощности опиоидной системы является одним из факторов, играющих роль в предупреждении фибрилляции сердца при острой ишемии.

Представляет интерес сопоставление данных об увеличении резерва β-эндорфина в надпочечниках при адаптации к гипоксии с результатами наших ранее выполненных работ [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Матлина Э. Ш., 1977; Пшенникова М. Г., 1980], в которых было показано, что при адаптации к этому фактору в надпочечниках закономерно увеличивается концентрация норадреналина и адреналина, а при стрессе на фоне такой адаптации многократно возрастает выброс этих катехоламинов из надпочечников. Эта корреляция между опиоидным пептидом и норадреналином является не только качественной, но и количественной. Так, адаптация увеличивает стрессорный выброс β-эндорфина

с 0,44 до 4,49 фмоль/мг, а стрессорный выброс норадреналина с 40 мкг до 400 мкг/г надпочечника, таким образом, выброс норадреналина и ограничивающего его эффекты опиоидного пептида оказался увеличенным у адаптированных животных в одинаковой степени — на один порядок. Это наблюдение соответствует известному факту, что в надпочечниках катехоламины и опиоидные пептиды синтезируются в одних и тех же гранулах, и нашему представлению о прочном сопряжении стресс-реализующих и стресслимитирующих систем.

В целом изложенное свидетельствует, что тормозные регуляторные системы могут играть существенную роль в антиаритмическом эффекте адаптации к гипоксии.

Вместе с тем очевидно, что в этом эффекте играют роль адаптационные изменения структуры и функции сердца: увеличение васкуляризации миокарда и эффективности систем его энергообеспечения. Нами совместно с М. Е. Евсевьевой и Е. Е. Устиновой было проведено морфометрическое исследование, направленное на определение относительного объема рубца при постинфарктном кардиосклерозе, соотношения форменных элементов в рубце и васкуляризации прилегающей к рубцу зоны миокарда.

Для этого гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Интенсивность васкуляризации пограничной зоны инфаркта миокарда и количественное соотношение форменных элементов в нем определяли с помощью стереометрических сеток [Автандилов Г. Г., Салбиев К. Д., 1974; Семенова Л. А. и др., 1985]. Для определения размеров рубца были использованы серийные гистопографические срезы сердца, сделанные через каждые 2 мм ткани начиная от верхушки. В основу определения относительного объема рубцовой ткани был положен принцип Delesse, согласно которому поверхности структур относятся как их объемы [Непомнящих Л. М., 1981].

Результаты этих исследований представлены в табл. 26 и свидетельствуют, что рассмотренный выше антиаритмический эффект адаптации к гипоксии у животных с постинфарктным кардиосклерозом сопровождается уменьшением относительного объема рубцовой ткани в миокарде примерно на $\frac{1}{3}$; при этом рубец оказался более плотным, удельный объем коллагеновых волокон в нем был увеличен, а удельный объем отечной стромы и всех без исключения форменных элементов уменьшен, т. е. под влиянием адаптации постинфарктный рубец уменьшился и стал более плотным.

Одновременно наблюдалось увеличение васкуляризации прилегающей к рубцу зоны миокарда: объемная плотность сосудов в этой зоне оказалась увеличенной на $\frac{1}{3}$. Таким образом, прямой кардиопротекторный эффект адаптации к гипоксии несомненно может играть роль в ее терапевтическом действии при постинфарктном кардиосклерозе.

Другим выражением прямого кардиопротекторного действия адаптации является установленное в последнее время в нашей лаборатории повышение резистентности изолированного предсер-

Таблица 26. Соотношение гистологических структур в постинфарктном рубце и прилегающей к нему зоне миокарда (в %)

Гистологические структуры	Вариант опытов	
	контроль	адаптация к гипоксии
Объемная доля рубцовой ткани	25,2±0,17	18,7±0,09
Объемная плотность сосудов пограничной зоны	16,5±0,07	21,7±0,06
Отечная строма	1,5±0,03	0,5±0,05
Коллагеновые и аргирофильные волокна	56,0±0,26	65,2±0,31
Фибробласты	5,1±0,01	4,2±0,04
Фиброциты	5,2±0,04	8,0±0,03
Полиморфно-ядерные лейкоциты	0,5±0,01	—
Лимфоциты	11,2±0,19	8,1±0,09
Плазматические клетки	8,6±0,07	5,2±0,07
Эозинофилы	0,7±0,05	0,3±0,03
Макрофаги	10,2±0,28	7,5±0,2

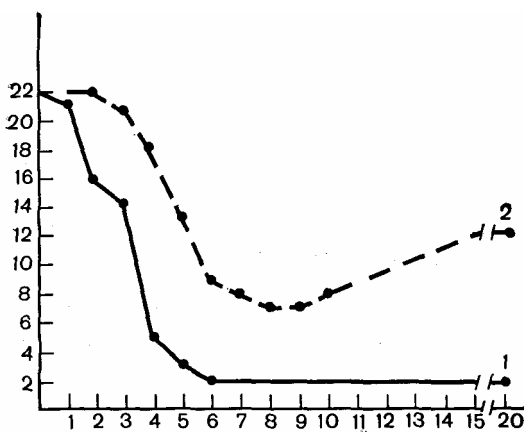
дня к аритмогенному действию такого индуктора ПОЛ, как H_2O_2 . В этих экспериментах, выполненных В. А. Салтыковой и Е. Е. Устиновой, H_2O_2 вводили в рабочую камеру, где спонтанно сокращались изолированные правые предсердия крыс.

В контроле реакция предсердия на действие H_2O_2 проходит через 3 фазы. В 1-й фазе наблюдается выраженный хроно- и инотропный эффект, а также снижение напряжения покоя, т. е. расслабляющий эффект. Во 2-й фазе развивается выраженная брадикардия; наконец, 3-я фаза характеризуется брадиаритмией и остановкой сердца. Реакция предсердия адаптированных к гипоксии животных осуществлялась через те же фазы, однако брадикардия и брадиаритмия во 2-й и 3-й фазах была выражена меньше, и во многих случаях остановка сердца не возникала.

Кривые на рис. 22 количественно характеризуют результат эксперимента, в котором была сопоставлена реакция предсердий 20 контрольных и 20 адаптированных к гипоксии крыс на добавление H_2O_2 . Видно, что в контроле отдельные предсердия остановились уже на 1—2-й минуте, у адаптированных это произошло на 3—4-й минуте; в дальнейшем почти все предсердия контрольных животных прекратили сокращение, а более половины предсердий адаптированных животных продолжали сокращаться. В итоге на 20-й минуте после начала индукции ПОЛ сокращалось только 2 предсердия контрольных и 12 предсердий адаптированных животных. Эти данные свидетельствуют, что адаптация к гипоксии повышает резистентность автоматизма сердца к аритмогенному действию индукторов ПОЛ. Значимость этого факта определяется тем, что катехоламины, повреждающие сердце при стрессе и острой ишемии, также являются индукторами ПОЛ и вместе с тем обладают выраженным аритмогенным эффектом. Также существенно, что выполненные ранее биохимические ис-

Рис. 22. Устойчивость спонтанно сокращающихся изолированных предсердий к H_2O_2 .

Ордината — число сокращающихся предсердий; абсцисса — время от введения H_2O_2 в инкубационную среду, мин. 1 — контроль; 2 — адаптация к высотной гипоксии.



следования показали отсутствие при гипоксии какой-либо активации антиоксидантных ферментных систем или увеличения содержания витамина Е [Меерсон Ф. З., Абдикалиев Н. А. и др., 1981]. Таким образом, антиаритмический эффект адаптации к гипоксии, реализующейся на уровне сердца, должен зависеть от каких-то иных факторов, например от изменения жирно-кислотного, фосфолипидного состава или структурной перестройки на уровне липидного бислоя мембран.

В целом полученные результаты свидетельствуют, что кардиопротекторный и, в частности, антиаритмический эффект адаптации к гипоксии может реализоваться как на уровне нейрогуморальной регуляции, так и на уровне самого сердца.

* * *

Рассмотренные выше данные о защитном эффекте адаптации к стрессорным ситуациям и другим факторам при аритмиях и фибрилляции сердца являются одним из наиболее важных в настоящее время доказательств перспективности адаптации к стрессорным ситуациям как фактора терапии и профилактики. В комплексе с данными, представленными в предыдущих главах, это позволяет кратко резюмировать современные представления о развитии и механизме адаптации к стрессорным ситуациям, подобно тому, как это было сделано для адаптации к физическим нагрузкам и гипоксии. Прежде всего следует констатировать, что эта адаптация может реализоваться в двух формах: 1) она может развиваться как адаптация, которая является звеном или компонентом более широкого явления, а именно адаптации к физическим факторам или сложным биологическим и социальным ситуациям окружающей среды. Например, к большим физическим нагрузкам, значительной высоте, холоду, соревновательным или опасным для жизни ситуациям, в которых многократная стрессреакция составляет необходимое звено образования специальных

навыков или специфической устойчивости к совершенно конкретным факторам окружающей среды; в этом варианте процесса описанное выше увеличение мощности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем сочетается с формированием системного структурного следа, на который опирается специфическая устойчивость к определенному физическому фактору или навык к специальной деятельности; 2) адаптация к стрессорным ситуациям, из которых нет реального выхода, т. е. процесс, обеспечивающий только выживание или «незаболевание» в течение определенного времени, процесс, детерминированный экспериментальными, природными или социальными условиями, который мы так же, как многие другие исследователи, воспроизводили в своих экспериментах в форме иммобилизационного или эмоционально-болевого стресса. Эта адаптация обеспечивается формированием достаточно своеобразного системного структурного следа, составляющего основу устойчивости к стрессорным, т. е. до поры до времени безвыходным ситуациям.

Содержание предыдущих глав и данные литературы позволяют констатировать, что формирование такой адаптации характеризуется теми же общими закономерностями что и формирование адаптации к другим факторам среды, и вместе с тем имеет важные отличительные черты. Общей закономерностью, по-видимому, является то, что адаптация к собственно стрессорным ситуациям проходит через те же характерные стадии, что и адаптация к любому другому фактору окружающей среды.

Действительно здесь можно наблюдать «аварийную» стадию, характеризующуюся большой стресс-реакцией, наличием повреждений внутренних органов и т. д., переходную стадию, когда координированное увеличение мощности стресс-реализующей и стресслимитирующих систем, обусловленное активацией биосинтеза нуклеиновых кислот и белков-ферментов в клетках этих регуляторных систем, ограничивает стресс, стрессорные повреждения и восстанавливает резерв стресс-реализующей системы. Далее развивается стадия устойчивой адаптации, когда высокая мощность стресс-лимитирующих модуляторных систем подавляет стресс-реакцию и устраняет повреждения. Наконец, необходимо постулировать четвертую стадию — стадию «изнашивания», которая характеризуется истощением стресс-лимитирующих систем, возобновлением стрессорных повреждений и развитием болезней, которые хорошо известны из литературы, рассматривающей повреждающие эффекты так называемого хронического стресса.

Вторая черта адаптации к стрессорным ситуациям заключается в том, что основой ее является разветвленный структурный «след», т. е. комплекс структурных изменений в стресс-реализующей и стресс-лимитирующих системах, которые были рассмотрены выше. Разумеется, структурная основа этой адаптации, т. е. молекулярные и морфологические изменения в указанных системах, еще недостаточно ясны и являются предметом дальнейших исследований.

Наконец, третьей общей закономерностью, присущей адаптации к стрессорным ситуациям, являются ее перекрестные эффекты, как положительные, составляющие основу экспериментальной профилактики и терапии, так и отрицательные, выражением которых является «цена» адаптации.

Главной отличительной чертой адаптации к стрессорным ситуациям является то, что она обеспечивается преимущественно интенсивной деятельностью определенных регуляторных механизмов при ограниченном включении в реакцию исполнительных эффекторных органов. Соответственно системный структурный «след» этой адаптации охватывает главным образом стресс-реализующие и стресс-лимитирующие центральные и периферические системы, т. е. локализован на регуляторном уровне. Поскольку регуляторные системы организма тесно связаны между собой, такой конструкции системного структурного «следа» данной адаптации соответствует необычайно широкий спектр ее перекрестных эффектов — от цитопротекторного на уровне желудка, антиаритмического на уровне сердца до антидепрессивного на уровне поведения.

Вместе с тем такой спектр перекрестных эффектов, в высокой степени предопределяющий способность к выживанию в реальных условиях окружающей среды, не предусматривает при данной адаптации формирования каких-либо специальных навыков, присущих другим, более специализированным реакциям приспособления и обладает отрицательными перекрестными эффектами (например, подавление функции половых желез, стрессорные заболевания и т. д.).

Это означает, что на современном этапе развития проблемы при планировании и организации адаптации к определенным факторам окружающей среды целесообразно первоначальное освоение сложных видов деятельности и лишь затем дальнейшая адаптация к дозированным стрессорным ситуациям постепенно нарастающей интенсивности.

В плане нашего изложения существенным является важный для медицины аспект адаптации к стрессорным ситуациям — возможность получить защитные эффекты этой адаптации, не применяя ее самой, а используя естественные метаболиты стресс-лимитирующих систем, их синтетические аналоги и, наконец, активаторы этих систем.

В следующей главе будут рассмотрены результаты исследований, в которых реализован такой подход применительно к аритмиям и фибрилляции сердца. Это связано с тем, что, несмотря на большие достижения в области создания антиаритмических препаратов [Каверина Н. В. и др., 1978; Самвелян В. М. и др., 1978; Розенштраух Л. В. и др., 1980] и тактики их применения (Дощицин В. Л., Меркулова И. Н., 1976; Янушкевичус З. И. и др., 1976; Сметнев А. С., 1985], проблема терапии аритмий и профилактики внезапной смерти продолжает оставаться одной из важных в современной кардиологии.

ГЛАВА 6.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ ПРИ ПОМОЩИ МЕТАБОЛИТОВ И АКТИВАТОРОВ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ

Нарушения электрической стабильности сердца и его фибрилляция, составляющая причину внезапной сердечной смерти, являются оптимальным объектом для испытания эффективности факторов фармакологической защиты не только в силу своего практического значения, но и по причине четкости самого феномена фибрилляции, наблюдение за которым позволяет однозначно ответить на вопрос, действует или нет данный фактор. В дальнейшем изложении представлены результаты изучения метаболитов или химических индукторов тех стресс-лимитирующих систем, активация которых реально доказана при адаптации к коротким стрессорным воздействиям, т. е. мы последовательно придерживались принципа подражания естественным стресс-лимитирующим системам организма. При этом в качестве примеров эффективности этого принципа будут рассмотрены антиаритмическое действие активаторов и синтетических метаболитов ГАМК-ергической и серотонинергической систем, а также кардиопротекторное и антиаритмическое действие антиоксидантов.

Активаторы ГАМК-ергической системы и синтетические аналоги серотонина

Данные табл. 27 характеризуют влияние адаптации к коротким иммобилизационным стрессорным воздействиям на основные параметры метаболизма ГАМК-ергической системы в больших полушариях головного мозга. Из табл. 27 следует, что активность ключевого фермента биосинтеза ГАМК глутаматдекарбоксилазы (ГДК) у адаптированных животных увеличена на $\frac{1}{3}$, а активность фермента, ответственного за утилизацию ГАМК, ГАМК-трансаминазы, достоверно не изменена и соответственно концентрация ГАМК в полушариях головного мозга увеличена почти на 70%. Это согласуется с результатами ранее опубликованных работ, в которых показано, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям повышает активность ГДК в головном мозге [Gottesfeld Z. et al., 1978] и увеличивает устойчивость животных к судорожному действию антагониста ГАМК пикротоксина [Thiebot M. et al., 1979], а также с известным фактом, что введение животным одного из конечных продуктов ГАМК-ергической системы γ -оксимасляной кислоты (ГОМК) подавляет стресс-реакцию и предупреждает повреждения сердца при стрессе [Меерсон Ф. З., Гибер Л. М. и др., 1977; Меерсон Ф. З., Лифшиц Р. И., Павлова В. И., 1981].

В целом совокупность имеющихся данных привела нас к мысли, что активация ГАМК-ергической системы наряду с актива-

Таблица 27. Показатели ГАМК-ергической системы в больших полушариях головного мозга крыс при адаптации к коротким стрессорным воздействиям ($M \pm m$)

Показатели	Вариант опытов	
	контроль	адаптация
Концентрация глутаминовой кислоты, мМ	7,32±0,34	7,93±0,41
Концентрация ГАМК, мМ	1,59±0,06	2,67±0,21 + 67,5%**
Активность ГДК (ГАМК, мкМ • г ⁻¹ • ч ⁻¹)	14,35±1,34	19,10±1,30 +33,1%*
Активность ГАМК-трансаминазы (глутаминовая кислота, мкМ • г ⁻¹ • ч ⁻¹)	12,37±1,52	14,79±1,56

* p<0,05.

** p<0,01.

цией других стресс-лимитирующих систем может играть роль в профилактическом эффекте адаптации при фибрилляции сердца в условиях острой ишемии. Поэтому представлялось целесообразным использовать в качестве антиаритмических средств активаторы ГАМК-ергической системы и, в частности, такой антиконвульсивный фактор, как вальпроевая кислота, которая ингибирует активность ГАМК-трансаминазы и способствует накоплению ГАМК в головном мозге [Loscher W., Vetter M., 1984].

Результаты этих исследований, выполненных нами совместно с Е. В. Шабуниной и Л. М. Белкиной (1987), представлены ниже.

В первой серии исследований изучали влияние вальпроата натрия на изменение порога фибрилляции желудочков сердца при острой ишемии миокарда у наркотизированных животных. Было показано, что у контрольных животных порог фибрилляции составляет $10,0 \pm 0,4$ мА, а через 5 мин после коронароокклюзии оказывается сниженным до $0,8 \pm 0,1$ мА. Это многократное снижение порога фибрилляции при острой ишемии хорошо известно [Lombarde F. et al., 1983]. У животных, которым предварительно вводили вальпроат натрия, порог фибрилляции до коронароокклюзии не отличался от контроля и составлял $11,2 \pm 0,6$ мА, но через 5 мин после окклюзии он составлял 2,5 мА, т. е. был в 4 раза выше, чем в контроле. Таким образом, исследования показали, что введение фактора, вызывающего накопление ГАМК в мозге, существенно уменьшает вероятность возникновения фибрилляции сердца при острой ишемии.

В следующей серии исследований изучали влияние вальпроата натрия на развитие аритмий и фибрилляции сердца непосредственно после создания острой ишемии и во время последующей реперфузии у бодрствующих животных. В этих исследованиях

было установлено, что в результате предварительного введения вальпроата натрия частота возникновения аритмий при острой ишемии значительно уменьшилась: число случаев возникновения экстрасистолий уменьшилось в 2 раза, а желудочковых тахикардии и фибрилляции — в 3 раза. Так, в контрольной группе экстрасистолия возникала у 18 из 20 животных, а в группе получавших вальпроат натрия — у 8 из 20 животных; желудочковая тахикардия возникала у 14 из 20 контрольных животных и лишь у 4 животных, получавших вальпроат натрия, сходное соотношение наблюдалось и для случаев фибрилляции — соответственно 7 и 2. В результате, под влиянием вальпроата натрия общая длительность аритмий за период ишемии сократилась в 4 раза, а смертность от фибрилляции — в 3 раза.

Антиаритмическое действие вальпроата натрия проявилось и во время реперфузии. Так, у контрольных животных в этот период фибрилляция желудочков возникала у 5 из 10, а при предварительном введении вальпроата натрия был только один случай фибрилляции. Вальпроат натрия уменьшил суммарную длительность всех типов аритмий в 2 раза.

Наконец, наиболее примечательно антиаритмическое действие вальпроата натрия при описанном уже ранее постинфарктном кардиосклерозе, т. е. в условиях, когда данный фактор применяется не для предупреждения, а для устранения нарушений электрической стабильности сердца. Эффект экспериментальной терапии осуществляется в условиях отсутствия стресса и острой ишемии и является антиаритмическим в прямом смысле слова.

Данные Н. Абдикалиева, представленные в табл. 28, получены на животных с постинфарктным кардиосклерозом, взятых в опыт через 2 мес после создания инфаркта. Определение электри-

Таблица 28. Влияние препарата вальпроата натрия на порог фибрилляции желудочков и эктопическую активность сердца при постинфарктном кардиосклерозе ($M \pm m$)

Вариант опытов	Исходная ЧСС, ударов в минуту	Пороговое напряжение тока, В	— Δ ЧСС, ударов в минуту				Суммарное число	Порог фибрилляции желудочков, мА
			1 порог	2 порог	3 порог	4 порог		
Контроль (11)	389±11	0,4 + 0,06	40±3,6	122 + 21	170±17	193±16	19	6,8±0,7
Вальпроат натрия (10)	379±8	0,3 + 0,05	55±7	196 + 29	208±25	223±25	—	6,4±0,7
Постинфарктный кардиосклероз (11)	380±13	0,3 + 0,03	44±5	145±16	176±18	205±17	401	2,3±0,3*
Постинфарктный кардиосклероз + вальпроат натрия (10)	390±12	0,3±0,03	44±4	143±18	195±24	207±24	40	5,3±0,3**

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

** Отличия от варианта «постинфарктный кардиосклероз» достоверны.

ческого порога фибрилляции сердца и его эктопической активно[^] сти изучали описанными выше методами, используя ту же дозу вальпроата натрия, что и при острой ишемии. Установили, что вальпроат натрия увеличивает отрицательно хронотропный эффект блуждающего нерва, но при этом на фоне увеличенной по степени брадикардии отсутствуют одиночные экстрасистолы, которые наблюдались у животных, не получавших препарата.

У животных с кардиосклерозом, как и в ранее описанных экспериментах, наблюдалось значительное — почти в 3 раза снижение порога фибрилляции сердца, а на фоне вагусной брадикардии возникали многочисленные экстрасистолы — 401 на группу обследованных животных. Вальпроат натрия в 2,5 раза повысил порог фибрилляции и в 10 раз уменьшил число экстрасистол. Таким образом, этот «накопитель ГАМК» почти полностью устранил нарушения электрической стабильности сердца, типичные для постинфарктного кардиосклероза. У интактных животных не отмечалось какого-либо влияния препарата на сердечный ритм или порог фибрилляции, явления ишемии и сопутствующего стресса при достаточно «старом» постинфарктном кардиосклерозе отсутствовали. Поэтому возникает подозрение, что при таком кардиосклерозе рубцу в сердечной мышце соответствует очаг повышенной возбудимости в центрах головного мозга, регулирующих функцию сердца. Этот очаг за счет усиления адренергических влияний на сердце или иным путем приводит к обнаруженным нарушениям электрической стабильности. Подавление очага избытком ГАМК устраняет эти нарушения по существу на основе того же механизма, что и эпилептические приступы. Разумеется, это предположение требует дальнейшей проверки. Однако оно согласуется с прямыми данными Г. Н. Крыжановского и Ю. И. Пивоварова (1982) о том, что в результате блокады ГАМК-рецепторов пенициллином в определенных структурах головного мозга может происходить формирование очагов возбуждения, которые сочетаются с возникновением сердечных аритмий. Аритмии исчезают вместе с исчезновением стойких очагов возбуждения.

В целом, полученные данные свидетельствуют, что вальпроат натрия антиконвульсивное средство, до последнего времени не использовавшееся в кардиологии, обладает выраженной способностью предотвращать аритмии, фибрилляцию и остановку сердца, а также устранять нарушения электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе.

Этот факт согласуется с представлением о важной роли ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы в предупреждении фибрилляции и остановки сердца при стрессе, ишемии и кардиосклерозе. Врожденная или приобретенная неполноценность этой системы, по-видимому, может играть важную роль в патогенезе аритмий и острой сердечной смерти. Повышение активности ГАМК-ергической системы, напротив, является вероятным фактором, определяющим защитный, антиаритмический эффект адаптации к стрессорным ситуациям окружающей среды.

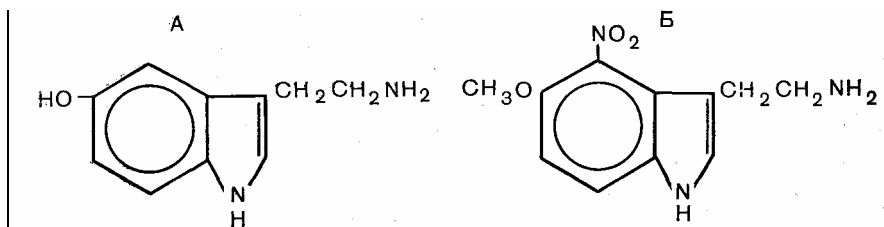


Рис. 23. Структурные формулы серотонина (А) и его аналога П-109 (Б). Пояснение в тексте.

Другой центральной стресс-лимитирующей системой, которая может играть роль в защитном эффекте адаптации при аритмии и фибрилляции сердца, вызванных острой ишемией, является серотонинергическая система головного мозга. Действительно, в настоящее время имеется ряд фактов, указывающих на роль серотонинергической системы в этом защитном эффекте. Прежде всего наши опыты показали, что рассмотренная выше адаптация к повторным стрессорным воздействиям приводит к увеличению содержания серотонина в структурах головного мозга. Так показано, что в среднем мозге, где в области шва расположены основные серотонинергические нейроны, содержание серотонина, определявшееся известным флуорометрическим методом [Maickel R., Miller E., 1966], возросло с 1061 нг/г до 1696 нг/г, т. е. в среднем на 60% ($p < 0,05$). Кроме того, ранее установлено, что такое же накопление серотонина в мозге, вызванное с помощью сложного комплекса фармакологических средств, предотвращает снижение порога фибрилляции сердца при острой ишемии [Lown B. et al., 1980]. На этом основании мы решили использовать синтетические аналоги серотонина, не применявшиеся ранее в кардиологии, для предупреждения фибрилляции сердца при острой ишемии. В качестве такого аналога был избран хлоргидрат 4-нитро-5-метокситриптамина (П-109), синтезированный И. А. Петруниным в Московском химико-технологическом институте им. Д. И. Менделеева. Это вещество в основе своей так же, как и серотонин, имеет индольное кольцо, но отличается от серотонина наличием метоксигруппы в 5-м положении и нитрогруппы — в 4-м положении; оно обладает радиопротекторным действием и низкой токсичностью. На рис. 23 приведена структурная формула П-109. Антиаритмический эффект этого аналога серотонина оценивали на модели острой ишемии, воспроизводившейся на бодрствующих животных при закрытой грудной клетке по методу L. Lergan и соавт. (1983). Использованный аналог вводили за 30 мин до коронароокклюзии в дозе 50 мг/кг внутривенно. Результаты исследований показали, что предварительное введение П-109 в 4 раза снижало частоту фибрилляции сердца и смертность животных во время 10-минутной коронароокклюзии и более чем в 20 раз уменьшало суммарную длительность аритмий. Таким образом,

это вещество обладает выраженным антиаритмическим действием при острой ишемии и может быть рекомендовано для клинических испытаний.

В целом, представленные выше результаты свидетельствуют, что, избирательно активируя центральные стресс-лимитирующие системы или вводя синтетические аналоги метаболитов этих систем, можно защитить организм от повреждений, в патогенезе которых важную роль играет стресс-реакция, и в частности, от фибрилляции сердца.

Свободнорадикальное окисление в патогенезе ишемических и стрессорных повреждений миокарда и кардиопротекторное действие антиоксидантов¹

В ходе естественного процесса адаптации к коротким стрессорным воздействиям закономерно возникает активация антиоксидантных систем организма. Данные Т.Г.Сазонтовой (1986), представленные в табл. 29, свидетельствуют, что однократный дли-

Таблица 29. Активность антиоксидантных ферментов в сердечной мышце крыс (M±m) при стрессе

Вариант опытов	Активность ферментов		
	каталаза, мМ H ₂ O ₂ /г/мин	супероксиддисмутаза, усл. ед. /г/мин	глутатионпероксидаза, мМ НАДФ. Н г/мин
Контроль (4)	1,82±0,11	58,7±2,1	19,2±0,06
Стресс (4)	1,47±0,18*	56,1±2,1	18,7±0,04
Адаптация (4)	2,52±0,27*	67,9±6,5*	19,0±0,07
Адаптация + стресс (4)	1,96±0,20	64,0±2,5	19,4±0,03

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны.

тельный эмоционально-болевым стресс, который, как известно, активирует свободнорадикальное окисление, приводит к некоторому снижению активности каталазы и слабой тенденции к снижению активности других антиоксидантных ферментов в сердечной мышце; адаптация к коротким эмоционально-болевым стрессорным воздействиям, напротив, приводит к увеличению активности каталазы на 38%, супероксиддисмутаза на 16% и существенно не влияет на активность глутатионпероксидазы. Соответственно тяжелый стресс у адаптированных животных не приводит к снижению активности антиоксидантных ферментов в сердечной мышце.

Этот результат согласуется с ранее приведенными данными о том, что устойчивость изолированного сокращающегося пред-

¹ Раздел написан совместно с В. В. Диденко.

сердца к аритмогенному действию индуктора свободнорадикального окисления липидов H_2O_2 у адаптированных к стрессорным воздействиям и физическим нагрузкам животных существенно повышена. Они позволяют в новом свете рассматривать кардиопротекторную роль естественных антиоксидантных систем и вводимых извне антиоксидантов. Поскольку антиоксидантные системы или синтетические антиоксиданты блокируют активацию ПОЛ и защищают сердце при стрессе и ишемии [Меерсон Ф. З., 1984], то они, очевидно, должны предупреждать или ограничивать аритмии при таких состояниях. В этом плане в дальнейшем изложении мы рассмотрим новые данные о роли ПОЛ в патогенезе стрессорных и ишемических повреждений сердца и о кардиопротекторном действии антиоксидантов.

Первые прямые данные о роли ПОЛ в патогенезе инфаркта миокарда были получены А. Х. Коганом, А. М. Кудриным, С. М. Николаевым (1976), показавшими увеличение хемилюминесценции, обусловленное активацией свободнорадикальных процессов в зоне ишемии при инфаркте миокарда. Вскоре была показана роль ПОЛ в патогенезе стрессорных некоронарогенных повреждений миокарда [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Прилипко Л. Л. в др., 1979].

В последние годы была выявлена роль ПОЛ в возникновении аритмий [Меерсон Ф. З., Салтыкова В. А. и др., 1984; Woodward B., Zakaria M. N., 1985], в механизме кислородного парадокса [Guarnieri G. et al., 1980], в повреждении сердца при анемиях [Меерсон Ф. З., Евсеева М. Е., 1984]. Далее, появились многочисленные работы о кардиопротекторном действии естественных и синтетических антиоксидантов, предварительное введение которых, как оказалось, обладает способностью предупреждать повреждения при ишемии и стрессе и способно ограничивать зону ишемического повреждения при инфаркте миокарда [Меерсон Ф. З., 1980; 1984; Jolly S. et al., 1984].

В итоге этих исследований роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний сердца и возможность использования антиоксидантов как кардиопротекторов привлекли широкое внимание кардиологов и по существу стали одним из важных направлений в современной кардиологии.

Детальному рассмотрению данной проблемы посвящен ряд; обзоров, суммирующих представления о роли свободных радикалов в патологии сердца и защитном действии антиоксидантов. В соответствии с имеющимися данными процессы свободнорадикального окисления постоянно протекают в миокарде. Частным проявлением свободнорадикальных процессов является ПОЛ, развивающееся в фосфолипидах мембранных структур кардиомиоцитов. Отсутствие сколько-нибудь значительного повреждения мембранных структур при этом определяется тем фактом, что клетки, обладают мощной антиоксидантной системой, которая складывается из комплекса антиоксидантных ферментов и химических антиоксидантов, т. е. витаминов Е, С, К и других соединений со свободной SH-группой (глутатион, цистеин и др.), и, наконец, дополняется так называемым структурным антиоксидантом, т. е. определенным образом детерминированной организацией липидов в биомембранах [Владимиров Ю. А., Арчаков А. И., 1972].

Таким образом, в основе поддержания свободнорадикального гомеостаза клеток лежит баланс между образованием и элиминацией свободных радикалов. Существенно, что устойчивость такого равновесия имеет свои границы и определяется, с одной стороны, мощностью систем антиоксидантной защиты, а с другой — интенсивностью процессов генерации радикалов. Поэтому в основе активации ПОЛ всегда лежит один из трех общих механизмов: во-первых, первичная чрезмерная генерация активных форм кислорода, превышающая физиологические возможности антиоксидантных систем клетки; такая ситуация имеет место при гипербарической оксигенации, перенасыщающей мембранные структуры кислородом и, по-видимому, объясняет также кардиотоксическое действие катехоламинов при стрессе. Во-вторых, первичное снижение мощности антиоксидантных защитных систем, наступающее, например, при авитаминозе Е, при отравлениях ферментными ядами и некоторых наследственных дефектах (акаталазия, желтуха новорожденных и др.). В-третьих, сочетание этих возможностей в случае ишемии, определяемое, с одной стороны, массивной потерей антиоксидантов, выходящих через поврежденную наружную мембрану клеток, а с другой — активной генерацией инициаторов ПОЛ.

Независимо от первичной причины, вызвавшей нарушение баланса и активацию ПОЛ, в сердечной мышце развиваются если не однотипные, то достаточно сходные повреждения клеточных структур и функции.

На основе этих общих соображений мы рассмотрим роль ПОЛ в патогенезе повреждений сердца при стрессе, ишемии, в возникновении аритмий при этих состояниях, а также возможность использования антиоксидантов для предупреждения вызываемых ПОЛ нарушений.

Стресс-реакция, как показано выше, составляет необходимое звено адаптации организма к различным факторам окружающей среды, а адренергическая мобилизация функции и метаболизма сердца — необходимый компонент этой реакции.

Однако при увеличении длительности и интенсивности стрессорных воздействий или при введении больших доз катехоламинов адаптивный эффект закономерно превращается в повреждающий. Так, после длительного — 6-часового — эмоционально-болевого стресса в сердечной мышце развивается значительная активация ПОЛ, проявляющаяся увеличением содержания гидроперекисей липидов и шиффовых оснований в миокарде в 2—3 раза [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Архипенко Ю. В. и др., 1981]. Это сопровождается лабилизацией лизосом сердечной мышцы и ускоренным выходом в перфузат креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы и других ферментов из миокарда изолированных сердец перенесших стресс животных [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Голубева Л. Ю. и др., 1979]. Одновременно, при исследовании миокарда определяется падение активности и ускорение термоинактивации Na, К-АТФазы сарколеммы [Меерсон Ф. З.,

Сазонтова Т. Г. и др., 1986], а также снижение активности Са-АТФазы и способности связывать Са²⁺ в мембранах СПР [Каган В. Е., Архипенко Ю. В. и др., 1983]. Этот первичный комплекс сдвигов надо рассматривать как результат стрессорного повреждения мембран вследствие чрезмерной активации ПОЛ, фосфолипаз и детергентного действия избытка жирных кислот и лизофосфатидов. Для оценки роли ПОЛ в этом процессе существенно, что повреждения сарколеммальной мембраны и инактивация Na, К-АТФазы, а также упомянутые повреждения саркоплазматической мембраны и инактивация Са-АТФазы закономерно воспроизводятся посредством индукции ПОЛ *in vitro*. Причем, изучение динамики данного процесса [Архипенко Ю. В. и др., 1983] показало, что на первом этапе при умеренной активации ПОЛ появление гидроперекисей в липидном бислое мембран может привести к увеличению активности липид-белковых комплексов, обеспечивающих функционирование каналов ионной проницаемости. В дальнейшем, при прогрессировании ПОЛ и уменьшении количества ненасыщенных фосфолипидов в мембранах могут реализоваться по меньшей мере два обратимых явления: во-первых, указанные белки оказываются как бы замороженными в матрицу и функциональная активность их снижается, во-вторых, в мембране формируются новые каналы ионной проводимости — перекисные кластеры, — которые делают мембрану более проницаемой для Са²⁺ и в меньшей степени для других катионов [Лебедев А. В. и др., 1980]. Наконец, еще большее нарастание процесса может привести к фрагментации мембраны, образованию сшивок между ее белками и фосфолипидами, окислению сульфгидрильных групп в активных центрах ферментов и, таким образом, — к необратимым повреждениям мембран и мембранно-связанных белков.

Оценивая эти данные, следует иметь в виду, что эффект стресса на сердце является по своему существу адренергическим и через систему адренорецепторов приводит к увеличенному вхождению Са²⁺ в кардиомиоциты. Данное явление играет роль в положительном инотропном эффекте катехоламинов и при умеренном стрессе оказывается транзиторным, так как благодаря нормальному функционированию мембранных механизмов ионного транспорта избыток Са²⁺ быстро удаляется из саркоплазмы. При чрезмерной по длительности стресс-реакции, повреждении мембран и катионных насосов удаление Са²⁺ из саркоплазмы может оказаться нарушенным, и в кардиомиоцитах может возрастать содержание Са²⁺. Действительно, сочетание методов гистохимии и электронной микроскопии позволило выявить в кардиомиоцитах при стрессе существенное увеличение количества Са²⁺ в субсарколеммальной области, саркоплазме и вокруг митохондрий [Меерсон Ф. З., Самосуева Н. В. и др., 1983]. Это согласуется с известным фактом, что повреждение сердца большими дозами катехоламинов сопровождается увеличением накопления в миокарде Са²⁺.

Увеличение содержания Ca^{2+} в кардиомиоцитах не является оригинальной принадлежностью повреждающего адренергического эффекта, а составляет общее звено патогенеза самых различных повреждений сердечной мышцы — от наследственных кардиопатий до недостаточности гипертрофированного сердца [Меерсон Ф. З., Уголев А. А., 1980]. Данное изменение может способствовать чрезмерной активации гликолиза, разобщению окисления и фосфорилирования в митохондриях, нарушению процесса расслабления миофибрилл, вплоть до развития их контрактурного повреждения [Меерсон Ф. З., 1984]. В соответствии с этим после эмоционально-болевого стрессорного воздействия обнаружена активация фосфорилазной системы — переход В-формы фосфорилазы в А-форму (Skinner J. E. et al., 1983), снижение резерва гликогена в миокарде на $\frac{1}{3}$, разобщение окисления с фосфорилированием в митохондриях [Малышев В. В. и др., 1982 б] и снижение активности креатинфосфокиназы [Голубева Л. Ю., Меерсон Ф. З., 1986]. В совокупности эти нарушения катионного и энергетического метаболизма закономерно приводят к целому комплексу нарушений электрической стабильности и сократительной функции сердца. Данный комплекс складывается из снижения порога фибрилляции сердца [Меерсон Ф. З., Белкина А. М. и др., 1985] и аритмий [Lown B. et al., 1980], нарушения растяжимости сердечной мышцы — ее постстрессорной ригидности [Воронцова Е. Я., Пшенникова М. Г., Меерсон Ф. З., 1982], депрессии силы, а также значительного повышения контрактурной реакции миокарда на избыток Ca^{2+} и гипоксию. Важно, что эти нарушения метаболизма и функции, охватывающие миокард в целом, для большинства кардиомиоцитов оказываются обратимыми и постепенно исчезают в течение 3—4 сут. 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 45—48 ч после стрессорного воздействия и проявляются при поляризационной микроскопии контрактурой групп мышечных клеток, которая в некоторых местах приводит к формированию микронекрозов, а затем фибробластических гранул и очагов кардиосклероза [Меерсон Ф. З., 1984].

Представленная картина стрессорных повреждений миокарда, как указывалось, обладает глубоким сходством с изменениями, развивающимися под влиянием больших доз катехоламинов или их синтетического аналога изопротеренола и может быть предупреждена значительными дозами р-адреноблокатора пропранолола. Таким образом, повреждения сердца при стрессе носят адренергический характер.

Существенно, что все представленные выше компоненты адренергического повреждения сердца при стрессе, начиная от самой активации ПОЛ, увеличенного выхода ферментов из миокарда, нарушений активности ферментов катионного транспорта и кончая нарушениями электрической стабильности, сократительной

функции и структуры сердца, могут быть предупреждены или ограничены путем введения перед стрессорным воздействием синтетических или природных антиоксидантов. Этот результат, полученный в наших экспериментах при помощи ионола, веществ из класса оксипиридинов [Меерсон Ф. З., Абдикалиев Н. А., Голубева Л. Ю., 1981 а], больших доз α -токоферола [Меерсон Ф. З., Гибер Л. М. и др., 1977] говорит о том, что активация ПОЛ составляет важное, а возможно и ключевое звено патогенеза стрессорного повреждения сердца, а антиоксиданты, подавляющие ПОЛ в сердце и стресс-реакцию на центральном уровне [Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1982], являются фактором антистрессорной защиты. Это согласуется с установленным в последнее время фактом, что различные антиоксиданты: α -токоферол, цистеин и др. предупреждают повреждающий эффект и, в частности, аритмогенный эффект больших доз катехоламинов [Singal P. et al., 1985]. Такие наблюдения делают исключительно важным вопрос о механизме, через который избыток катехоламинов, возникающий при стрессе, активирует свободнорадикальное окисление в миокарде.

В настоящее время можно выделить несколько предположительных механизмов адренергической активации свободнорадикального окисления.

1. Известно, что адренергический эффект сопряжен с большим расходом катехоламинов, поступающих в сердце и другие органы из симпатических терминалей и кровотока. В результате происходит значительное уменьшение содержания катехоламинов в мозге, сердце, надпочечниках и т. д. Распад катехоламинов реализуется, помимо прочего, через их автоокисление, которое сопровождается генерацией супероксиданионрадикала и, следовательно, может играть роль в активации ПОЛ [Bors U. et al., 1978]. В дальнейшем, после завершения непосредственного действия стрессорного фактора, происходит восстановление нормального содержания катехоламинов в сердце и других органах, в котором важную роль наряду с обратным захватом играет увеличение интенсивности ресинтеза. При этом образование катехоламинов из фенилаланина сопровождается генерацией свободных радикалов супероксида на каждой из трех стадий процесса [Bors U. et al., 1978]. Таким образом, активация распада и ресинтеза катехоламинов в сердце при стрессе может сама по себе индуцировать свободнорадикальное окисление и ПОЛ. Такое развитие событий при стрессе кажется весьма вероятным, однако при оценке его значения нужно учитывать, что β -блокатор пропранолол предупреждает адренергическую активацию ПОЛ в сердце при стрессе, а вместе с тем и повреждения миокарда [Пшениčkова М. Г., Воронцова Е. Ф., 1983; Меерсон Ф. З., 1984]. Это означает, что активация ПОЛ возникает скорее всего не как результат интенсификации метаболизма самих катехоламинов, а как следствие их действия на адренорецепторы. В связи с этим наибольшее значение приобретают механизмы адренергической активации ПОЛ, которые реализуются через систему адренорецептор — цАМФ.

2. Известно, что при стрессорном адренергическом эффекте катехоламины, связываясь с адренорецепторами, вызывают увеличение действующей концентрации цАМФ в миофибриллах, и, как следствие, рост потребления кислорода. Показано, что действие катехоламинов сопровождается усилением свободнорадикального окисления в мембранах митохондрий [Swaroop A., Ramasarma T., 1981]. При анализе указанного факта следует учитывать, что в основе образования активных форм кислорода в митохондриях лежит «утечка» электронов из электронно-транспортной цепи [McCord J. M., Fridovich I., 1978], а сам процесс генерации свободных радикалов в митохондриях находится под контролем АТФ-синтетазной системы. Контроль этот осуществляется таким образом, что ингибирование АТФ-синтетазы и подавление ресинтеза АТФ прекращает свободнорадикальное окисление, а разобщение дыхания и фосфорилирования устраняет лимитирующую роль АТФ-синтетазы [Маршанский В. П., Новгородов С. А., 1981] и, по-видимому, может способствовать активации свободнорадикального окисления. При этом нужно учитывать, что большие дозы катехоламинов, подобные тем, которые действуют на сердце при стрессе, обладают разобщающим эффектом. Это выражается в том, что потребление кислорода сердцем возрастает больше, чем его работа [Challoner D., 1968], а концентрация креатинфосфата и АТФ снижается [Waldenstrom A. et al., 1978]. В плане нашего изложения существенно, что такое действие больших доз катехоламинов сопровождается, как недавно выяснилось, увеличением продуктов ПОЛ в мембранах митохондрий почти на 90% [Swaroop A., Ramasarma T., 1981]. Таким образом, весьма вероятно, что увеличение генерации свободных радикалов митохондриями составляет один из факторов активации ПОЛ в миокарде при стрессе.

3. Другой возможный механизм адренергической активации ПОЛ связан с изменением в функционировании ферментной системы ксантиндегидрогеназы-ксантиноксидазы, ответственной за катаболизм конечных продуктов распада АТФ — ксантина и гипоксантина. В обычных условиях эта система представлена главным образом ксантиндегидрогеназой и не генерирует значимых количеств свободных радикалов. В последнее время возникло предположение, что при некоторых нарушениях клеточного гемостаза большая часть ксантиндегидрогеназы может под влиянием кальмодулинзависимых протеаз трансформироваться в ксантиноксидазу, активность которой сопряжена с генерацией супероксидного радикала (Chambers D. E. et al., 1985). При адренергическом эффекте увеличение вхождения Ca^{2+} в миокардиальные клетки хорошо известно, оно вызывает активацию протеаз и с большой долей вероятности может вызывать указанную трансформацию. Одновременно, при большом стрессорном адренергическом эффекте в миокарде реализуются два других фактора, необходимых для генерации свободных радикалов в ксантиноксидазной системе, а именно избыток кислорода и продуктов распада АТФ. Таким об-

разом, роль этого механизма в активации ПОЛ при стрессе следует считать вероятной.

4. При адренергическом эффекте катехоламины через цАМФ активируют фосфолипазу A_2 [Higgins A., Blackburn K., 1984; Takasu N. et al., 1986], что может приводить к нарушению упорядоченности расположения липидов в клеточных мембранах. Такой хаотропный эффект может, как известно, активировать ПОЛ [Hatefi Y., Hanstein W., 1970]. Вероятно, что это явление действительно наблюдается при стрессорном повреждении сердечной мышцы, так как доказано, что ингибиторы фосфолипазы A_2 могут предупреждать адренергические повреждения сердца [Higgins A., Blackburn K., 1984].

5. При стрессорном и других адренергических эффектах наблюдается опосредованное через адренорецепторы увеличенное вхождение Ca^{2+} в кардиомиоциты. Доказано, что в физиологических концентрациях (от 10^{-7} до $5 \cdot 10^{-5}$ М) Ca^{2+} закономерно активирует ПОЛ в мембранах митохондрий и микросом сердечной мышцы [Каган В. Е., Савов В. М. и др., 1983], поэтому можно предположить, что кальциевая активация ПОЛ также составляет один из механизмов общей активации ПОЛ в сердечной мышце. Это согласуется с фактом, что концентрации Ca^{2+} выше 10^{-3} М, реально существующие в межклеточной жидкости, ингибируют ПОЛ [Каган В. Е., Архипенко Ю. В. и др., 1983] и это может служить причиной мелкоочаговых повреждений миокарда при стрессе.

Очевидно, что рассмотренные факторы не являются альтернативными и могут сочетаться между собой. В целом же молекулярный механизм стрессорной активации ПОЛ в сердечной мышце требует дальнейшего изучения.

Целесообразно подчеркнуть, что имеющиеся данные о роли ПОЛ в патогенезе стрессорного повреждения создают определенные перспективы для кардиологической клиники.

Во-первых, активация ПОЛ и защитное действие антиоксидантов при стрессе реализуются не только в сердце. Оба явления доказаны применительно к головному мозгу [Богданова Е. Д. и др., 1981], сетчатке глаза [Шведова А. А. и др., 1982, и др.], скелетным мышцам и т. д. Выяснилось, что активация ПОЛ при стрессе закономерно возникает у людей [Меерсон Ф. З., Каган В. Е. и др., 1983]. Это было показано в специальных исследованиях, где активация ПОЛ в организме определялась путем измерения содержания пентана в выдыхаемом воздухе после напряженной операторской работы (рис. 24). Возможность неинвазивным путем количественно оценивать стрессорную активацию ПОЛ у человека может быть использована в функциональной диагностике для оценки стрессорных состояний и эффективности антиоксидантной защиты при заболеваниях сердца и других органов.

Во-вторых, описанные нарушения метаболизма, функции и структуры сердца наблюдаются после прекращения стрессорного воздействия и не только представляют собой реакцию на стресс, но приводят к стойким очаговым повреждениям, сохраняющимся

после того, как сам стресс миновал. Этот факт в совокупности с данными клиники о роли стресса в возникновении заболеваний кровообращения дает основание полагать, что именно такие повреждения, суммирующиеся от одного стрессорного эпизода к другому, могут играть роль в развитии первичного некоронарного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности, которые нередко возникают у людей, ранее не страдавших заболеваниями кровообращения. Таким образом, высокое содержание природных антиоксидантов в пище, а также специальная антиоксидантная защита при стрессорных ситуациях могут служить одним из факторов профилактики такого развития событий.

В-третьих, аритмогенный эффект стресса, как теперь доказано, может реализоваться независимо от ишемии или в сочетании с ней [Lown B. et al., 1980; Skinner J. E. 1985] и играет важную роль в механизме внезапной сердечной смерти.

Изложенное не сводится лишь к проблеме антиоксидантной защиты при стрессе, так как стресс часто выступает отнюдь не как самостоятельное явление, а как важное звено в патогенезе различных заболеваний и, в частности, в патогенезе ишемической болезни сердца, применительно к которой роль стресса показана в эксперименте и в клинике.

Факт активации ПОЛ в сердце под действием ишемии в настоящее время не вызывает сомнений. Такая активация показана при ишемии целого сердца, а также в зоне и вне зоны некроза при инфаркте миокарда (Коган А. Х. и др., 1976; Меерсон Ф. З., 1984). Более того, ишемическая активация ПОЛ в сердце не уникальна, этот процесс является неспецифическим ответом на нарушение кровоснабжения многих органов и тканей: мозга, печени, почек, кишечника, конечностей и др. [Биленко М. В., 1978; Yoshida S. et al., 1982]. Установлено также, что предварительное введе-

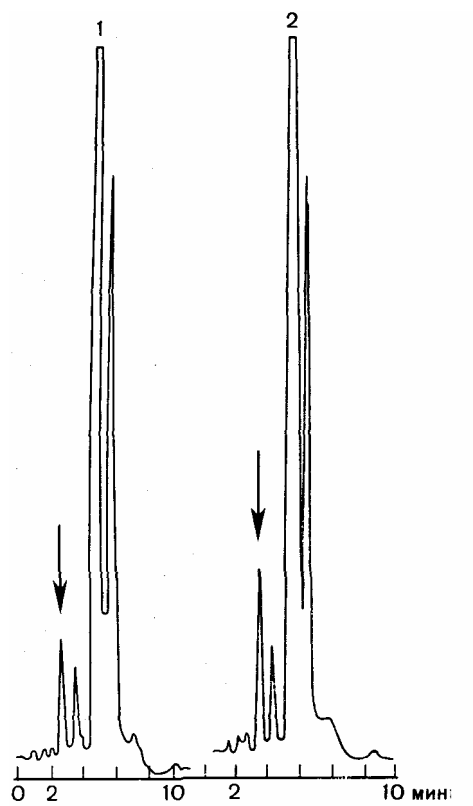


Рис. 24. Хроматограммы воздуха, выдыхаемого людьми до стрессорного воздействия (1) и после него (2). Крайний слева пик хроматограмм — содержание пентана (стрелка).

ние антиоксидантных препаратов ограничивает подъем уровня ПОЛ в сердце, уменьшает зону некроза при инфаркте миокарда и предотвращает нарушение сократительной функции неишемизированных отделов, которые обычно повреждаются сопутствующим стрессом [Савов В. М. и др., 1985; Werns S. et al., 1985].

Вместе с тем факт ишемической активации ПОЛ на первый взгляд парадоксален, так как уменьшение или прекращение переноса кислорода к кардиомиоцитам отнюдь не должно способствовать развитию данного процесса. При выяснении причин этого кажущегося парадокса следует иметь в виду, что в случае острой ишемии и инфаркта миокарда в мышце сердца действует не один, а по меньшей мере 3 фактора, способных активировать ПОЛ: 1) ишемия, вызывающая поражения в зоне нарушенного кровотока; 2) стресс, повреждающий неишемизированные отделы сердца; 3) реоксигенация, действующая на границе раздела зон влияния стресса и ишемии.

Роль стресса и реоксигенации в повреждении сердца при инфаркте миокарда велика. Однако основным фактором повреждения при этом заболевании, триггером, способствующим реализации в мышце сердца всех последующих изменений, в том числе и таких как стрессорное повреждение и реоксигенация, является образование в миокарде очага ишемического повреждения. Активация ПОЛ под действием ишемии определяется формированием и интенсивным функционированием нескольких механизмов генерации свободных радикалов.

1. Механизм активации ПОЛ электронно-транспортными переносчиками. Он включается на ранних стадиях ишемии. В его основе лежит хорошо известный факт, что при движении электронов по дыхательной цепи всегда реализуется одна из двух потенциальных возможностей: электроны или доходят до конца цепи и под действием концевой фермента цитохромоксидазы переносятся на кислород с образованием воды, или же они передаются на кислород непосредственно с переносчиков цепи. Принципиальное различие между той и другой возможностями определяется тем, что при действии цитохромоксидазы радикалов не образуется, тогда как «утечка» электронов по пути следования к цитохромоксидазе приводит к образованию $O_2^{\cdot-}$. Существенным является также то обстоятельство, что восстановление кислорода на цитохромоксидазе возможно лишь при бесперебойной и согласованной работе дыхательной цепи, т. е. в условиях нормального напряжения O_2 . При блокаде дыхательной цепи в ее конечном звене, т. е. при действии ишемической гипоксии первый — нерадикальный — путь функционирования дыхательной цепи подавляется; в этих условиях разгрузка дыхательной цепи от постоянно пополняющих ее электронов происходит за счет активации второго, радикалообразующего пути. Изложенная концепция подтверждается многочисленными экспериментальными фактами.

Так, показана возможность активной генерации $O_2^{\cdot -}$ восстановленными электронно-транспортными переносчиками НАД, НАДФ, ФАД, КоQ [Fridovich I., 1980; Rao P. et al., 1983]. Блокада пути переноса электронов антимицином А — средством, препятствующим поступлению e^- к цитохромоксидазе, — т. е. моделирование ситуации, сходной с ишемической, приводит к резкому увеличению образования $O_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 [Ramasarma T., 1982]. К такому же результату ведет даже кратковременное помещение митохондрий сердца в условия аноксии. Уровень генерации $O_2^{\cdot -}$ при этом возрастает в 7 раз [Леднев А. Н., Рууге Э. К., 1985]. Тем не менее в условиях дефицита кислорода генерация активных форм O_2 и интенсификация ПОЛ лимитированы. Значительно большее образование активных форм O_2 и продуктов ПОЛ происходит в условиях, когда реализовавшееся во время ишемии накопление восстановленных переносчиков цепи — доноров электронов — сочетается с достаточно высоким напряжением кислорода, т. е. когда вслед за достаточно длительной ишемией и аноксией возникает избыток O_2 — акцептора электронов.

Это состояние, обозначаемое как реоксигенация, характеризуется значительным накоплением вторичных продуктов ПОЛ [Guarnieri G. et al., 1980] и является фактором, эффективно разрушающим клеточные мембраны. При нем быстро реализуется повреждение кардиомиоцитов, проявляющееся увеличенным освобождением в перфузат ферментов КФК, ЛДГ, разрушением сарколеммы, СПГ, набуханием и разрыванием митохондрий, а также появлением в саркоплазме и митохондриях большого количества гранул фосфата кальция и полной контрактуры миофибрилл, при которой диски I на электронограммах не просматриваются [Hearse D. et al., 1980].

Вклад реоксигенации в активацию ПОЛ и повреждение сердца при инфаркте миокарда определяется тем, что зона первичной ишемии всегда больше, чем зона последующего некроза, так как часть первично ишемизированной ткани получает в дальнейшем достаточно эффективное кровоснабжение вследствие аденозиновой гиперемии и раскрытия коллатералей. Такое восстановление кровоснабжения, естественно, должно сопровождаться явлениями реоксигенации. Повреждающее действие ее в этом случае возрастает с увеличением длительности предшествующей ишемии.

Реоксигенация может реализоваться и при запоздалых, и потому неудачных попытках лечить острый инфаркт миокарда путем ферментативного лизиса тромба [Sobel B., Bergman S., 1982] или операции аортокоронарного шунтирования [DeWood M. et al., 1979], т. е. фактически путем реперфузии ишемизированного участка. Однако значимость реоксигенационного повреждения для кардиологической клиники не сводится к этим крайним ситуациям. Реоксигенация в той или иной мере сопровождает окончание каждого приступа стенокардии, и если длительность предшествующей ишемии достаточно велика, то повреждающее действие реоксигенации при этом может стать значимым.

Защита антиоксидантами от реоксигенационного повреждения высокоэффективна и установлена многочисленными экспериментами. Так, при изучении действия реоксигенации, которая следует за 30-минутной локальной ишемией в бассейне левой коронарной артерии, показано, что реперфузия и реоксигенация не только не приводят к восстановлению сократительной функции миокарда, закономерно снижающейся при ишемии, но, напротив, вызывают

ее дальнейшую депрессию. Предварительное (до начала ишемии) введение животным антиоксиданта ионола в низкой дозе (20 мг/кг) полностью предотвращает вызываемую реоксигенацией депрессию сократительной функции и даже обеспечивает ее восстановление во время реоксигенации [Meerson Ф. З., 1984].

Аналогичное действие оказывает применение антиоксидантного фермента — СОД и свободнорадикальной «ловушки» маннитола. При введении этих веществ в условиях 45-минутной реоксигенации после часовой гипотермической ишемии целого сердца, показатели сократительной функции левого желудочка были значительно выше, чем без использования указанных препаратов. Характерно, что в этом случае более интенсивным был и захват Ca^{2+} мембранами СПР кардиомиоцитов [Stewart J. et al., 1982]. Эти данные подтверждаются результатом использования СОД и каталазы при реперфузии после более чем 3-часовой ишемии, проходившей в условиях гипотермии (20°C). В указанных условиях восстановление функции левого желудочка происходило значительно лучше при введении в перфузат ферментов-антиоксидантов [Gardner T. et al., 1983]. Применение СОД при реперфузии после 1 ч ишемии почти в 4 раза уменьшило зону необратимых повреждений в сердце [Chambers D. et al., 1985].

Эти и другие данные [Jolly S. et al., 1984] свидетельствуют о высокой эффективности антиоксидантов при реоксигенационном повреждении миокарда.

2. Активация свободнорадикальных процессов в миокарде ферментной системой ксантиноксидазы. Этот механизм рассматривался при обсуждении стрессорного повреждения миокарда. Однако первоначально он был предложен для объяснения интенсификации свободнорадикального окисления в сердце при ишемии ([McCord J. M., Roy R. C., 1982] и при этом получил многочисленные экспериментальные подтверждения [Chambers D. et al., 1985; McCord J. et al., 1985]. Принципиальных отличий между стрессорной и ишемической активацией образований $\text{O}_2^{\cdot-}$ -системой ксантиндегидрогеназы — ксантиноксидазы нет. Показано, что даже короткий период ишемии переводит ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу, которая активно генерирует $\text{O}_2^{\cdot-}$, используя O_2 в качестве акцептора электронов. Причина такого перехода до конца не выяснена. Предполагается, что увеличенное вхождение ионов Ca^{2+} в клетку при ишемии активирует Ca^{2+} -зависимые протеазы, которые и участвуют в превращении фермента. Существенно, что одновременно с изменением деятельности фермента в ишемизированной ткани миокарда значительно увеличивается концентрация гипоксантина за счет дефосфорилирования и последующей катаболизации АТФ. Таким образом, в миокарде в этом случае имеются два из трех необходимых для генерации $\text{O}_2^{\cdot-}$ -компонентов — избыток гипоксантина и ксантиноксидаза. Третьим, требующимся для протекания реакции веществом, является молекулярный кислород. Концентрация его в ише-

мизированной ткани недостаточна для активной продукции радикалов ксантинооксидазной системой. Однако при реоксигенации, когда напряжение O_2 в клетке резко возрастает, генерация супероксиданионрадикалов значительно увеличивается. Рост концентрации $O_2^{\dot{-}}$ является одной из причин реоксигенационного парадокса.

Существенно, что введение ингибитора ксантинооксидазы аллопуринола или антиоксидантного фермента СОД после начала реперфузии, ограничивает зону инфаркта. Так, если после часовой ишемии осуществляется 4-часовая реперфузия, то без каких-либо вмешательств зона инфаркта составляет 23% от зоны первоначальной ишемии, аллопуринол уменьшает эту величину до 8,7%, а введение СОД до 5,1% (Chambers D. et al., 1985).

Механизм защитного эффекта аллопуринола в этой ситуации определяется тем, что он ингибирует ксантинооксидазу, генерирующую свободные радикалы, а СОД является высокоэффективной «ловушкой» этих радикалов.

3. Наконец, третий механизм — ацидоззависимая активация ПОЛ. Внутриклеточный ацидоз развивается в кардиомиоцитах при ишемии и является одним из ранних проявлений ее действия на миокард. Так, показано, что снижение рН регистрируется уже через 5 с после начала ишемии, через 15 мин оно составляет 0,66, а через 30 мин 1,41 [Cobbe S., 1980]. В ишемизированном миокарде кролика рН за 20 мин снижается до 5,8 [Malloy C. et al., 1983].

Важно подчеркнуть, что ацидоз способен прямо активировать свободно-радикальное повреждение мембранных структур клеток. Так, для кардиомиоцитов показано, что снижение рН с 7,0 до 6,4 приводит к значительному усилению повреждающего действия ПОЛ, индуцированного ксантинооксидазной системой, на мембраны СПР [Hess M. et al., 1982]. При рН 7,0 эта система генерирует $O_2^{\dot{-}}$, который угнетает транспорт Ca^{2+} и активность АТФазы. При рН 6,4 в системе образуется гораздо более токсичный гидроксильный радикал ($\cdot OH$), вызывающий полное разобщение транспорта Ca^{2+} и гидролиза АТФ. Цепь химических превращений, лежащих в основе такой замены, до конца не выяснена и требует дальнейших исследований. Однако ясно, что переход обратимых ишемических повреждений в необратимые в значительной степени связан с изменением спектра свободных радикалов, образующихся при снижении рН, и переходом от генерации $O_2^{\dot{-}}$ к образованию его более активных производных [Hess M. et al., 1982, и др.].

Для объяснения механизмов воздействия ацидоза на процессы свободнорадикального окисления необходимо также иметь в виду, что при генерации свободных радикалов в биологических системах, и, в частности, при гипоксии и ишемии, первым и основным продуктом в большинстве случаев является радикал супероксида ($O_2^{\dot{-}}$). Этот радикал малоактивен, представляет собой чрезвы-

чайно слабый окислитель и не способен непосредственно инициировать реакции ПОЛ [Метелица Д. И., 1982]. Повреждающая роль $O_2^{\cdot -}$ в этом случае определяется его превращением в более активные соединения [Kameda K. et al., 1979; Gebick J., Bielski B., 1981]. Именно снижение pH в кардиомиоцитах при ацидозе может играть роль фактора, модулирующего процессы превращения $O_2^{\cdot -}$ в более агрессивные радикалы, например HO_2 и OH .

4. Фактором активации ПОЛ может служить антиоксидантная недостаточность миокарда, закономерно развивающаяся при ишемии. Быстрое возникновение этого состояния подтверждается многочисленными экспериментальными данными.

Так, показано, что значительное, в 1,6 раза, снижение функции основных антиоксидантных ферментов — СОД и каталазы, отмечается уже через 2—15 мин после создания экспериментального инфаркта миокарда [Ланкин В. З. и др., 1982]. Выраженное снижение активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы наблюдается как в зоне ишемии, так и в неишемизированной зоне через 1—3 ч после перевязки коронарной артерии [Коновалов Г. Г. и др., 1984]. Спустя 1 сут после коронарной окклюзии активность этих ферментов в зоне ишемии снижается в еще большей степени в 2—4 раза, что сопровождается 3—4-кратным подъемом содержания продуктов ПОЛ. Вне зоны ишемии через сутки после воспроизведения экспериментального инфаркта миокарда также наблюдаются значительные изменения: подъем ПОЛ приблизительно в 2 раза и снижение активности антиоксидантных ферментов в 1,2—1,8 раза [Диденко В. В., Досмагомбетова Р. Р., 1983; Савов В. М. и др., 1985]. Существенные нарушения отмечены и среди неферментных антиоксидантов. Так, ишемия и реоксигенация приводят к быстрому снижению в миокарде концентрации растворимого антиоксиданта восстановленного глутатиона [Julicher R. et al., 1984]. Уже в ранний период ишемического воздействия резко снижается антиокислительная активность липидов [Биленко М. В., 1982].

Эти факты наряду с другими свидетельствуют о быстро развивающейся недостаточности антиоксидантных систем кардиомиоцитов при ишемии. В таких условиях процессы ПОЛ оказываются нелимитированными и значительно возрастают.

В основе возникновения антиоксидантной недостаточности миокарда лежит ряд причин: потеря антиоксидантных ферментов и растворимых антиоксидантов, выходящих через поврежденную сарколемму, расход запасов антиоксидантов вследствие активации ПОЛ и др. Независимо от того, какая из этих причин является наиболее существенной, сам факт наличия локальной антиоксидантной недостаточности представляет важный дополнительный аргумент в пользу применения антиоксидантных препаратов с целью защиты от ишемического повреждения.

Этот вывод подтверждается многочисленными экспериментальными данными.

Твердо установлено, что предварительное введение α -токоферола [Ferrari R. et al., 1983], идиола [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Голубева Л. Ю. и др., 1979], оксипиридина [Меерсон Ф. З., Абдикалиев Н. А., Голубева Л. Ю., 1981], маннитола [Stewart J., 1982], убихинона [Nagai S. et al., 1985] и других

антиоксидантных препаратов в значительной степени снижает интенсивность свободнорадикальных реакций и предупреждает патологические эффекты ишемии и реоксигенации. Аналогично действует введение антиоксидантных ферментов СОД и каталазы [Werns S. et al., 1985].

5. Лейкоцитарный механизм активации ПОЛ включается благодаря тому, что образующиеся при ишемии вещества, в том числе продукты взаимодействия $O_2^{\cdot-}$ с белками, лейкотриены и др. [Hammond B. et al., 1985] обладают свойствами лейкотоксинов и способствуют активной миграции лейкоцитов в зону ишемии. Нейтрофильные и другие лейкоциты способны активно продуцировать свободные радикалы, которые играют значительную роль в процессах фагоцитоза, приводя к разрушению мембранных структур чужеродных микроорганизмов, а также участвуют в процессах воспаления (Fantone J., Ward P., 1982). Инфильтрация ишемизированного миокарда лейкоцитами и сопутствующая этому процессу лейкоцитарная деструкция поврежденных ишемией клеток миокарда, опосредованная активными формами O_2 , способствует интенсификации ПОЛ [Schaper J. et al., 1979]. Результаты конкретных исследований подтверждают эти общие положения. Известно, что инфильтрация лейкоцитами ишемизированного миокарда отмечается через 24 ч после начала ишемии. Более того, уже через час после окклюзии коронарной артерии наблюдается адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов ишемизированной зоны. При последующей реперфузии лейкоциты активно проникают в ткань миокарда и скапливаются преимущественно в области наиболее тяжелых повреждений [Mullane R. et al., 1984].

Существенными при этом являются данные о повреждающем, цитотоксическом эффекте активированных лейкоцитов. Показана способность лейкоцитов человека активно генерировать свободные радикалы и угнетать аккумуляцию Ca^{2+} миокардиальным СРР, а также их ингибирующее действие на Са, Mg-АТФазу. Такого рода токсические эффекты снижаются добавлением смеси СОД и каталазы [Rowe G. et al., 1983].

Существуют многочисленные работы, посвященные механизмам генерации оксигенных радикалов активированными лейкоцитами [Hammond B. et al., 1985]. Показана роль арахидоновой кислоты и ее метаболитов в этом процессе. Так, установлено, что ингибитор обмена арахидоновой кислоты ограничивает миграцию лейкоцитов в зону ишемии, уменьшает размеры инфаркта миокарда и снижает частоту возникновения аритмий [Mullane R. et al., 1984]. Ограничение повреждающих эффектов лейкоцитов может достигаться и другими путями. Снижение содержания в крови циркулирующих нейтрофилов после введения антилейкоцитарных антител приводило у собак к уменьшению зоны некроза после 90 мин ишемии на 43% [Romson J. et al., 1983]. Такое же действие оказывало угнетение способности к агрегации полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Рассмотрение механизмов активации ПОЛ, реализующихся в очаге ишемии и его ближайших «окрестностях», не должно заслонять того существенного факта, что стрессорное повреждение

отделов сердца, не затронутых ишемией, может иметь не меньшее, а в некоторых случаях и большее значение в клинике инфаркта миокарда, так как функционирование именно этих, уцелевших, отделов в высокой степени определяет минутный объем сердца и судьбу больного. Роль стрессорного компонента в активации ПОЛ при ишемии миокарда определяется тем фактом, что коронарные приступы и инфаркт нередко провоцируются эмоциональным стрессом, а возникнув, неизбежно вызывают боль и страх смерти, т. е. становятся причиной эмоционально-болевого стресса эндогенного происхождения. Схема 3 демонстрирует роль стрессреакции в патогенезе инфаркта миокарда и показывает подробно описанный в литературе [Меерсон Ф. З., 1984] вклад различных эффектов стресса в развитие этого заболевания. Для двух из этих эффектов, а именно для повреждения неишемизированных отделов сердца при инфаркте и аритмогенного эффекта стресса, роль ПОЛ в настоящее время доказана экспериментально [Меерсон Ф. З., 1984; Меерсон Ф. З., Салтыкова В. А. и др., 1984]. Действительно, выраженная депрессия сократительной функции правого предсердия при инфаркте левого желудочка сердца, представляющая собой стрессорное по своему происхождению изменение, закономерно предупреждается не только β -блокатором пропранололом, но в такой же степени может быть предупреждена ингибиторами ПОЛ ионолом и никотинамидом [Досмогамбетова Р. С., 1983; Меерсон Ф. З., Досмогамбетова Р. С., 1983]. Указанные данные далеко не исчерпывают проблему взаимосвязи стресса и ишемии. Отмечено, что острая ишемия сердца повышает чувствительность миокарда к действию медиаторов стрессорного повреждения — катехоламинов. Это связано с тем, что под влиянием даже кратковременного ишемического воздействия содержание β -адренорецепторов в сарколемме кардиомиоцитов значительно возрастает [Maisel A. et al., 1985]. Соответственно увеличивается и патогенное, активирующее ПОЛ действие катехоламинов на миокард, в этих условиях оно может усиливаться и в том случае, когда концентрация гормонов в крови не повышается или даже снижается.

В заключение необходимо отметить, что положительные результаты лимитирующего ПОЛ воздействия на ишемизированный миокард, полученные к настоящему времени в ряде клиник и лабораторий при использовании антиоксидантов [Голиков А. П. и др., 1984; Gardner T. et al., 1983], можно обобщить в виде двух основных проявлений:

1. Ограничивается зона необратимых повреждений. Этот факт связан с действием антиоксидантных препаратов на миокард в «окрестностях» очага ишемии, в зоне реоксигенации.

2. Предупреждаются нарушения функциональной активности неишемизированных отделов сердца, вызванные действием стресса.

Возможность ограничения ПОЛ в самом очаге ишемии сомнительна, так как редуцированный кровоток не позволяет создавать там высокие концентрации антиоксидантов. Кроме того, в указан-

ной ситуации не затрагивается основной этиологический фактор, приводящий к формированию в зоне некроза механизмов активации ПОЛ, т. е. — окклюзия коронарной артерии.

Поэтому необходимо отметить, что устранение коронароокклюзии приводит к двум основным событиям в зоне восстановленного кровотока: 1) в этой зоне значительно активизируются процессы ПОЛ, обусловленные реоксигенацией; 2) устраняются препятствия для проникновения в указанную зону антиоксидантных препаратов. Именно поэтому целесообразно применение антиоксидантов при кардиохирургических вмешательствах, сопровождающихся восстановлением кровотока в очаге ишемии.

Представленные выше данные о роли ПОЛ в патогенезе ишемических, стрессорных, реоксигенационных повреждений сердца свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения этой проблемы. Однако они не дают оснований для того, чтобы абсолютизировать достигнутые к настоящему времени успехи антиоксидантной терапии. Во-первых, активация ПОЛ вызывает лабильзацию лизосом, в которых сосредоточена значительная часть клеточных фосфолипаз. Освобождающиеся из лизосом, а также активируемые при стрессе и ишемии другим путем мембранно-связанные фосфолипазы могут играть роль в разрушении липидного бислоя мембран и образовании лизофосфатидов и свободных жирных кислот. Лизофосфатиды, как и высокие концентрации свободных жирных кислот, наблюдаемые в крови при стрессе и инфаркте, за счет своего детергентного действия нарушают упорядоченное расположение фосфолипидов в мембранах, что может быть причиной дополнительной активации ПОЛ. Наступающее в результате этой цепной реакции увеличение проницаемости мембран для Ca^{2+} и возникающий таким образом избыток этого катиона в саркоплазме в свою очередь активирует фосфолипазы. В итоге замыкается порочный круг, в котором блокада любого из звеньев может затормозить или существенно ограничить повреждение в целом. Такое представление в полной мере согласуется с тем, что для антистрессорной и антиишемической защиты могут быть использованы наряду с антиоксидантами также ингибиторы липаз, фосфолипаз и блокаторы кальциевых каналов.

Во-вторых, результаты применения антиоксидантной терапии в клинике пока не однозначны. Опубликованы данные о том, что антиоксиданты подавляют чрезмерную активацию ПОЛ при больших физических нагрузках и увеличивают выносливость к таким нагрузкам [Меерсон Ф. З., Красиков С. И. и др., 1982; Dillard C. et al., 1978], а также положительно влияют на течение инфаркта миокарда [Голиков А. П. и др., 1984]. Вместе с тем имеются результаты исследований, свидетельствующие о неэффективности применения антиоксидантов при ишемической болезни сердца. По-видимому, расширение спектра эффективных и нетоксичных ингибиторов ПОЛ, а также более обоснованное определение показаний для антиоксидантной терапии позволит приблизиться к решению этого вопроса. Многие исследования показывают, что

одним из направлений развития этой проблемы является отбор антиоксидантов, которые одновременно являются «ловушкой» свободных радикалов и индукторами биосинтеза антиоксидантных ферментов. В последнее время показано, что такими свойствами обладает пищевой антиоксидант ВНА 2/3/-(третбутил)-4-гидроксианизол, который чрезвычайно резко — более чем в 10 раз — индуцирует синтез антиоксидантного фермента ДТ-диафоразы [НАД(Ф)Н: хинон-редуктазы] [Wefers H. et al., 1984]. Иными, но сходными свойствами обладает ионол ВНТ (2,6-дитретбутил-4-метилфенол), защитные эффекты которого описаны выше, а также в дальнейшем. Этот антиоксидант поглощает свободные радикалы и вместе с тем снижает в клетках содержание комплексов $Fe^{2+} \dots O_2$, которые являются активными центрами ферментов типа оксигеназ, в том числе и такого активного прооксиданта, как липоксигеназа [Касаганова Н. Ю. и др., 1984].

В плане нашего изложения существенно, что этот общий кардиопротекторный эффект антиоксидантов находится в коренной связи с их антиаритмическим эффектом, который будет рассмотрен ниже.

Свободнорадикальное окисление в патогенезе аритмий и предупреждение фибрилляции сердца антиоксидантами

Оба основных аритмогенных фактора, известных в кардиологии — стресс и ишемия — вызывают в миокарде так называемую липидную триаду повреждения мембран, слагающуюся из активации липаз и фосфолипаз, детергентного действия жирных кислот и лизофосфатидов и, наконец, чрезмерной активации ПОЛ [Меерсон Ф. З., 1984]. Роль в патогенезе аритмий жирных кислот и лизофосфатидов, образующихся вследствие активации липолиза и фосфолиполиза, в настоящее время доказана [Katz A., Messineo F., 1981; Corr P. et al., 1982]. Роль ПОЛ в патогенезе аритмий и фибрилляции сердца стала предметом специальных исследований лишь сравнительно недавно. Между тем, этот аспект проблемы несомненно заслуживает внимания, так как антиоксиданты, эффективно предупреждающие стрессорные и ишемические повреждения и обладающие как периферическим — кардиотропным, так и центральным действием [Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1982], с большой долей вероятности могут оказаться перспективным классом антиаритмических соединений.

В дальнейшем изложении представлены данные нашей лаборатории, свидетельствующие о роли чрезмерной активации свободнорадикального окисления в патогенезе аритмий и возможности предупреждения и устранения аритмий антиоксидантами. При этом будут последовательно рассмотрены, во-первых, возможность воспроизведения аритмий путем индукции ПОЛ на препаратах изолированного предсердия, во-вторых, возникающие под влиянием ПОЛ нарушения мембранного потенциала и активности Na , K -АТФазы и предупреждение этих нарушений антиоксидантами,

наконец, в-третьих, будут представлены данные о предупреждении и устранении нарушений электрической стабильности и фибрилляции сердца антиоксидантами.

Индукция ПОЛ и аритмий в изолированном правом предсердии воспроизводилась на основе разработанных в последние годы достаточно простых и эффективных методов индукции ПОЛ в сокращающейся сердечной мышце путем добавления в перфузат изолированного работающего сердца небольших количеств перекиси водорода или органических перекисей.

В нашей работе H_2O_2 добавляли в оксигенированный раствор Кребса — Хензелейта, где в изометрическом режиме спонтанно сокращалось правое предсердие крысы. Это закономерно приводило к активации ПОЛ в миокарде предсердия и увеличению там концентрации одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида в 2—2,5 раза. В результате активации ПОЛ развивались характерные изменения сократительной функции предсердия. На рис. 25 представлены механограммы спонтанных сокращений правого предсердия интактных крыс (контроль) и крыс, перенесших иммобилизационный 10-часовой стресс по методу, описанному выше. H_2O_2 добавляли в омывающий раствор, содержащий или не содержащий предварительно добавленный водорастворимый антиоксидант из класса оксипиридинов. Можно видеть (механограммы А и В), что первая фаза изменений сократительной функции предсердия, длившаяся около 3 мин, характеризовалась положительным хронотропным, инотропным, расслабляющим эффектами индукции ПОЛ, и соответственно проявлялась умеренной тахикардией, значительным — почти в 2 раза — увеличением развиваемой силы сокращения и снижением напряжения покоя. Вторая фаза длилась от 2 до 8 мин и характеризовалась исчезновением положительного хронотропного и расслабляющего эффектов, увеличением напряжения покоя, а главное — возникновением брадиаритмии, при которой длительность сердечных циклов менялась в 2 и более раз. Третья фаза реализовалась в контроле лишь в половине случаев и выражалась прогрессирующей брадиаритмией, увеличением напряжения покоя и остановкой предсердий. Как видно на рис. 25, механограммы не только характеризуют упомянутые стадии, но также позволяют оценить потенцирующий эффект перенесенного стресса и защитный эффект антиоксиданта. Действительно, на механограмме В видно, что предсердие, взятое от животных, перенесших иммобилизационный стресс, реагирует на H_2O_2 гораздо более быстрым развитием брадиаритмии и остановки сердца, чем контрольное предсердие, функция которого представлена механограммой А. На механограммах Б и Г представлены результаты опытов, в которых перед введением H_2O_2 в инкубационную среду был добавлен антиоксидант. Видно, что брадиаритмия при этом выражена меньше и остановка сердца не развивается. Рис. 26 позволяет количественно оценить результаты всех рассмотренных четырех серий опытов. Видно, что через 10 мин после начала индукции ПОЛ пе-

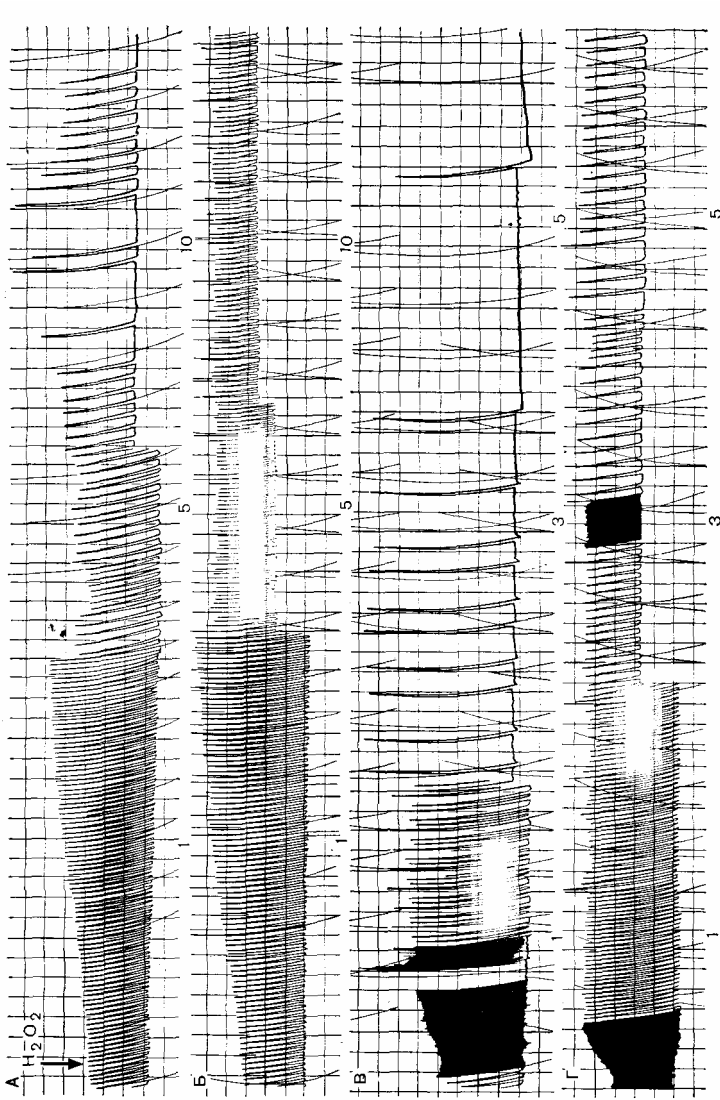


Рис. 25. Механограммы изолированных спонтанно сокращающихся предсердий до и после введения H_2O_2 в омывающий раствор. А — контроль-Б — контроль+преинкубация с антиоксидантом из класса оксипиридинов; В — стресс; Г — стресс+преинкубация с антиоксидантом. Цифры на рисунке — время после введения H_2O_2 . Пояснение в тексте.

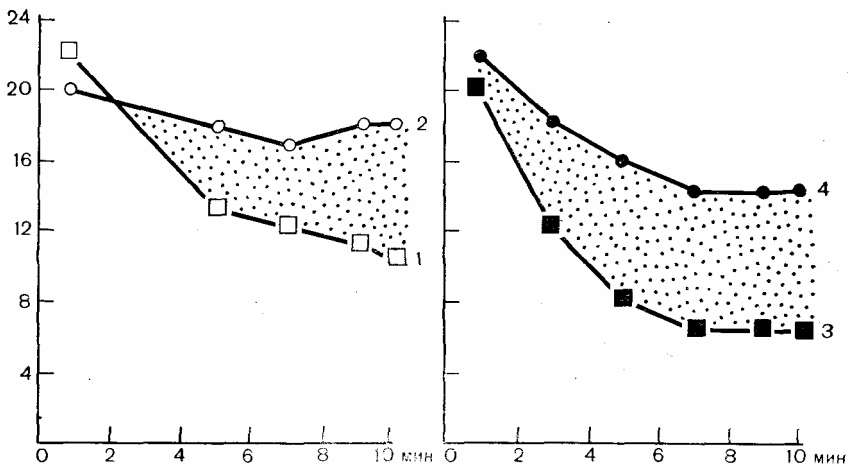


Рис. 26. Влияние стресса и антиоксиданта из класса оксипиридинов на число изолированных спонтанно сокращающихся предсердий до и после введения H_2O_2 .

Ордината — число сокращающихся предсердий; абсцисса — время после введения H_2O_2 , мин. 1 — контроль; 2 — контроль+оксипиридин; 3 — стресс; 4 — стресс + оксипиридин.

рекиью водорода в контроле остановилась половина предсердий (1), в серии «стресс» — 70% предсердий (3); при наличии в инкубационной среде оксипиридина в контроле остановилось 15% предсердий (2), а при стрессе — около 35% предсердий (4). Иными словами, антиоксидантная защита в несколько раз уменьшила количество предсердий, которые при прочих равных условиях прекращали свои сокращения под влиянием индукции ПОЛ. Заштрихованная зона на рис. 26 количественно характеризует антиоксидантную защиту.

При дальнейшем анализе этого факта выяснилось, что индукция ПОЛ в изолированном предсердии закономерно сопровождается увеличением длительности потенциала действия и силы сокращений.

Рис. 27, А свидетельствует, что по мере увеличения длительности действия H_2O_2 длительность потенциала действия увеличивалась с 30 до 95 мс, т. е. возросла более чем в 3 раза, и это произошло главным образом за счет увеличения плато потенциала действия, во время которого, как известно, происходит вхождение Ca^{2+} в кардиомиоциты. Рис. 27, Б показывает, что при этом сила изометрических сокращений миокарда также увеличивается более чем в 3 раза, что опять-таки с большой вероятностью можно объяснить положительным инотропным эффектом Ca^{2+} . В этой ситуации, т. е. на фоне удлиненного потенциала действия и редких, но сильных спонтанных сокращений, происходит остановка предсердий. Выяснилось, что если остановившиеся предсердия

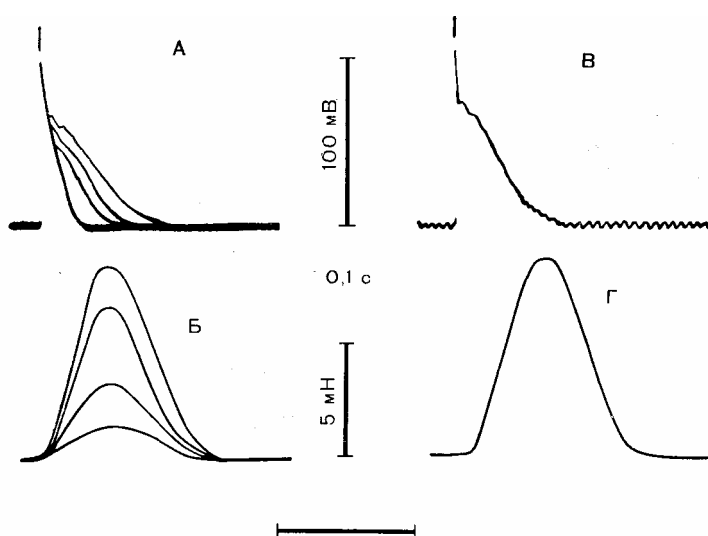
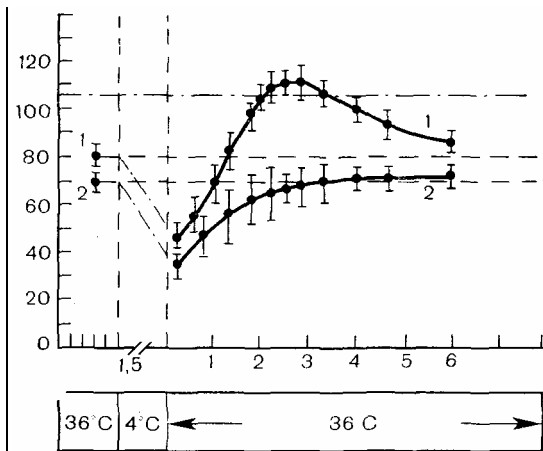


Рис. 27. Влияние H_2O_2 на механограмму (Б и Г) и электрограмму (А и В) полоски правого предсердия. В и Г — электростимуляция остановившегося предсердия. Пояснения в тексте.

подвергнуть ритмическому электрическому раздражению адекватной силы, то регулярные сокращения немедленно возобновятся. Причем длительность потенциала действия и сила сокращений оказываются такими же, как на высоте индукции ПОЛ. Рис. 27, В и Г демонстрирует это явление. По существу это означает, что вызванная индуктором ПОЛ остановка предсердия, которую нам удалось предупредить антиоксидантами, происходила в условиях, когда сократительный миокард был способен отвечать на приходившие к нему импульсы достаточно сильным сокращением. Иными словами, эта остановка вызвана не повреждением сократительного миокарда, а скорее нарушением автоматизма синусного узла, т. е. прекращением генерации в нем импульсов возбуждения. Это предположение соответствует известному факту, что деполяризация синусного узла в процессе его автоматической активности обеспечивается в основном входящим током Ca^{2+} , который может быть в той или иной мере нарушен в результате повреждения мембран чрезмерной активацией ПОЛ и увеличением их проницаемости для Ca^{2+} . Мысль о сниженной резистентности синусного узла и, возможно, других элементов проводящей системы к активации ПОЛ согласуется с данными о том, что у людей, часто испытывающих на себе действие физических нагрузок или стрессорных воздействий, которые, как теперь показано, сопряжены с активацией ПОЛ, нередко развивается блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка и других отделов проводящей системы. В целом, представленные данные согласуются с гипотезой о роли ПОЛ в патогенезе аритмий.

Рис. 28. Влияние охлаждения и последующего нагревания изолированного сердца у крысы на потенциал покоя кардиомиоцитов левого желудочка.

Ордината — величины потенциала покоя, мВ; абсцисса — время перед охлаждением и после него, мин. 1 — контроль; 2 — стресс.



Для того, чтобы оценить реальность представлений о роли ПОЛ в патогенезе аритмий применительно к условиям целого организма, на следующем этапе работы были изучены изменения мембранного потенциала кардиомиоцитов и активность фермента, играющего ключевую роль в поддержании этого потенциала, а именно Na, K-АТФазы.

Рис. 28 показывает, что в группе контрольных животных (кривая 1) 1,5-часовая инкубация изолированного сердца крысы при 4°C снижает величину мембранного потенциала (МП) в покое с — 80 до — 45 мВ. Последующий подъем температуры с 4 до 36 °C приводит к восстановлению и гиперполяризации МП: максимум его через 2—2,5 мин составлял —100±5 мВ. Скорость восстановления в период полумаксимального развития эффекта гиперполяризации мембраны составляла около 0,7 мВ/с. У животных, перенесших эмоционально-болевой стресс, изменения МП были иными (кривая 2). До охлаждения величина МП у них была незначительно уменьшена и составляла —70±2 мВ. После инкубации на холоде она первоначально составляла —35 ±2 мВ, т. е. опятьтаки была не намного меньше, чем в контроле. Главный факт состоит в том, что при согревании величина МП миокарда у перенесших стресс животных нарастала медленно и достигала исходной величины лишь через 5—6 мин. В ходе восстановления МП эффект гиперполяризации отсутствовал, а максимальная скорость восстановления не превышала 0,2 мВ/с, т. е. была более чем в 3 раза меньше по сравнению с контролем. Существенно, что эти стрессорные нарушения регуляции потенциала покоя не наблюдались, если животные в течение 3 дней перед стрессом получали антиоксидант ионол в дозе 50 мг/кг. Таким образом, наиболее вероятной причиной стрессорных нарушений регуляции потенциала покоя является вызванная стрессом активация ПОЛ.

Очевидно, что установленное в этих опытах стрессорное нарушение потенциала покоя может играть важную роль в наруше-

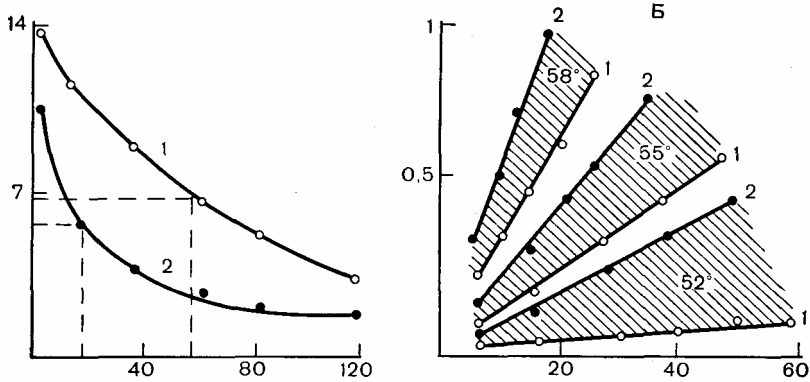


Рис. 29. Термоинактивация Na, К-АТФазы сарколеммы кардиомиоцитов у крыс. А — изменение активности фермента при +52 °С в контроле (1) и после ЭБС (2). Пунктирные линии — определение времени полумаксимального ингибирования фермента. Ордината — активность фермента, мкмоль на 1 мг белка в ч; абсцисса — время термоденатурации, мин. Б — изменение константы скорости термоденатурации фермента ($K=2,303 \lg a$) в зависимости от температуры (+52°; 55°; +58° С). 1 — контроль, 2 — стресс. Ордината — $\lg A_0/A_t$, где A_0 — активность фермента в начальный момент времени, A_t — в момент времени t ; абсцисса — время термоденатурации, мин.

нии электрической стабильности сердца и тем самым в аритмогенном эффекте стресса. Поэтому важно выяснить механизм, за счет которого стрессорная активация ПОЛ может вызвать такие нарушения. Поскольку Na, К-АТФаза играет ключевую роль в поддержании мембранного потенциала, представлялось вероятным, что доказанная при стрессе активация ПОЛ вызывает нарушения в системе этого липидзависимого фермента.

При изучении активности Na, К-АТФазы выяснилось, что после перенесенного эмоционально-болевого стресса активность фермента в миокарде снижается приблизительно на 20% и вместе с этим происходят изменения кинетики его термоденатурации. На рис. 29 представлены результаты исследований, проведенных Т. Г. Сазонтовой (1986) на препаратах сарколеммальной мембраны миокарда крысы. Рис. 29, А отражает кинетику ингибирования Na, К-АТФазы в процессе термоденатурации и показывает, что в миокарде животных, перенесших эмоционально-болевого стресс, скорость ингибирования фермента резко увеличена. В результате время полумаксимального ингибирования уменьшено в 2 раза. Рис. 29, Б подтверждает эти данные и показывает, что стресс увеличивает константу скорости термоденатурации Na, К-АТФазы. Заштрихованная зона на рисунке количественно отражает эффект стресса. Существенно, что этот эффект предотвращается предварительным введением уже упоминавшегося антиоксиданта ионола. Оказалось, что введение животным 50 мг/кг ионола перед стрессорным воздействием полностью предупреждает стрессорные изменения активности Na, К-АТФазы. Это наглядно демонстри-

Таблица 30. Показатели процесса термоденатурации Na, K-АТФазы сарколеммы миокарда крысы (M±m) при стрессе

Показатели	Вариант опытов			
	контроль (26)	стресс (26)	ионол (20)	ионол + стресс (20)
Еа, ккал/моль	75,6±2,3	60,7±2,0**	72,5±2,8	72,1±3,3
ΔН*, ккал/моль	75,0±2,3	60,1±2,0**	71,9±2,8	71,5±3,3
ΔS*, ккал/моль • град	156,8±0,6	111,3±3,6**	149,3±2,4	146,7±2,6
ΔF*, ккал/моль	24,4±1,5	23,7±1,9	24,3±1,6	23,9±1,6

Примечание. Цифры в скобках — число животных; Еа — энергия активации; ΔН* — изменение энтальпии; ΔS* — изменение энтропии; ΔF* — изменение свободной энергии.

** Отличия от варианта «контроль» достоверны: $p < 0,001$.

руют результаты изучения термодинамических параметров процесса термоденатурации фермента. Данные, представленные в табл. 30, позволяют выделить два главных факта, полученных в этих исследованиях: во-первых, установлено уменьшение энергии активации и изменение энтропии в процессе термоденатурации Na, K-АТФ-фазы у животных, перенесших стресс; по существу, оба эти изменения свидетельствуют о том, что сам по себе стресс приближает белоклипидный комплекс Na, K-АТФазы к денатурированному состоянию и увеличивает его энтропию. Во-вторых, показано, что предварительное введение ионола полностью предупредило оба эти явления.

Факт, что ионол одновременно предотвращает стрессорные нарушения регуляции трансмембранного потенциала и повреждения в системе Na, K-АТФазы, явился отправным пунктом для использования этого антиоксиданта для предупреждения нарушений электрической стабильности и фибрилляции сердца.

Для того чтобы оценить реальные возможности использования антиоксидантов в качестве антиаритмогенных факторов, в наших экспериментах изучалось влияние предварительного введения упомянутого выше антиоксиданта ионола на электрический порог фибрилляции и развитие самой фибрилляции и аритмий при стрессорном, ишемическом и реоксигенационном повреждении сердца.

Эксперименты были выполнены на крысах-самцах линии Вистар. Ионол вводили в дозе 60 мг/кг массы тела в подсолнечном масле *per os* ежедневно в течение 4 сут перед экспериментом. Контрольные животные получали соответствующее количество подсолнечного масла.

На первом этапе исследования было воспроизведено явление снижения порога фибрилляции при иммобилизационном стрессе и оценена возможность предупреждения его ионолом. При этом иммобилизационный стресс создавали, фиксируя животных на 10 ч в положении на спине.

Выяснилось, что электрический порог фибрилляции у контрольных животных составлял около 8 мА: именно при этой силе тока в ответ на одиночный импульс возбуждения возникали явления фибрилляции. У животных, перенесших стресс, через 2 ч порог фибрилляции снизился более чем

в 2 раза и оставался уменьшенным в течение последующих 2 сут с незначительной тенденцией к восстановлению в конце этого периода.

Таким образом, наблюдавшееся в нашем эксперименте постстрессорное снижение порога фибрилляции оказалось весьма длительным. Введение ионола перед иммобилизационным стрессом в значительной мере предупредило снижение порога фибрилляции, и в результате у животных, получавших ионол, этот показатель оказался на 60% выше, чем у незащищенных животных, перенесших стресс [Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Дюсенов С. С. и др., 1985]. Этот положительный результат антиоксидантной защиты послужил основанием для использования ионола, во-первых, при транзиторной ишемии и последующей реоксигенации, во-вторых, при экспериментальном инфаркте и, наконец, в-третьих, с целью предупреждения фибрилляции сердца при острой необратимой ишемии, создававшейся у ненаркотизированных животных в условиях закрытой грудной клетки и, следовательно, сопровождавшейся выраженным эмоционально-болевым стрессом.

На втором этапе исследования проводили эксперименты с транзиторной ишемией и реоксигенацией. В условиях уретанового наркоза при вскрытой грудной клетке и искусственной вентиляции легких воздухом регистрировали ЭКГ в стандартных отведениях и давление в полости левого желудочка; левую коронарную артерию пережимали на 10 мин с помощью заранее подведенной лигатуры. По окончании периода ишемии лигатуру распускали и оценивали реакцию сердца на реперфузию и реоксигенацию в течение 5 мин. Этот срок был достаточен, так как аритмии всегда возникали в течение 1-й минуты реперфузии.

Аритмогенное влияние ишемии и реперфузии, а также защитный эффект предварительно вводимого ионола представлены в табл. 31. Из этих данных следует, что реперфузия вызывала значительно более тяжелые нарушения ритма, чем ишемия. Кроме

Таблица 31. Антиаритмическое действие ионола

Вариант опытов	Число животных с фибрилляцией	Желудочковая тахикардия		Экстрасистолия	
		число животных	длительность, с	число животных	длительность, с
Ишемия					
Контроль (24)	2	8	23,2±8,1	20	16,4±3,5
Ионол (24)	0	0	—	12	3,6±1,6*
Реперфузия					
Контроль (24)	12	22	35,2±7,9	20	22,7±9,2
Ионол (24)	0	12	6,6±2,1*	12	3,2±1,5*

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны: $p < 0,001$.

того, существенно, что в период ишемии нарушения ритма развивались в основном через 5—6 мин от начала окклюзии, в то время как реперфузионные аритмии возникали почти сразу после устранения окклюзии — через 5—10 с.

Выяснилось далее, что ионол увеличивал некоторые показатели сократительной функции сердца в состоянии относительного физиологического покоя. Так, развиваемое давление было увеличено по сравнению с контролем на 39 %, а скорость сокращения — на 45%. Через 10 мин окклюзии у животных, получавших ионол, наблюдалось такое же снижение развиваемого давления, как в контроле, поэтому исходная разница между группами в величине этого показателя сохранялась и во время ишемии. Предварительное введение ионола создавало тенденцию к меньшему снижению скорости сокращения, а скорость расслабления в течение 10 мин ишемии у животных, получавших ионол, в отличие от контроля не уменьшилась. Реперфузия примерно одинаково восстанавливала систолическое давление в сравниваемых группах, а у животных, получавших ионол, скорости сокращения и расслабления имели тенденцию к супервосстановлению.

Главный результат исследований состоял в том, что ионол оказал сильное антиаритмическое действие в период ишемии и особенно при реперфузии. Так, во время ишемии у животных, получавших ионол, не было ни одного случая желудочковой тахикардии, число случаев возникновения экстрасистолии уменьшилось с 83 до 50%, а длительность экстрасистолии уменьшилась в 4,6 раза. Во время реперфузии ионол полностью предотвратил развитие желудочковой фибрилляции и одновременно уменьшил число случаев желудочковой тахикардии с 91 до 50%, а экстрасистолии — с 83 до 50%, а кроме того, уменьшил суммарную длительность желудочковой тахикардии и экстрасистолии соответственно в 5,3 и 7 раз по сравнению с контролем. Таким образом, ионол успешно предупреждает реоксигенационные аритмии и фибрилляцию сердца.

На следующем этапе работы было исследовано влияние острого экспериментального инфаркта миокарда, воспроизводимого путем перевязки левой коронарной артерии по Н. Selye и соавт. (1960) на порог фибрилляции сердца, устойчивость его автоматизма к тормозящему действию блуждающего нерва и оценена возможность предупреждения обнаруженных нарушений с помощью ионола.

Из табл. 32 следует, что через 2 сут после создания инфаркта, когда животных брали в эксперимент, частота сердечных сокращений не отличалась от контроля. АД в постинфарктный период было ниже, чем в контроле на 37%, а диастолическое — на 24%. Изучение порога фибрилляции у животных с двухсуточным инфарктом показало, что инфаркт более чем в 3 раза снижает порог фибрилляции у животных, что согласуется с экспериментальными и клиническими данными других исследователей [Kowey P. et al., 1984]. Предварительное введение ионола не оказывает су-

Таблица 32. Влияние ионола на порог фибрилляции желудочков, артериальное давление, частоту сердечных сокращений при инфаркте

Вариант опытов	ЧСС в минуту	АД, мм рт. ст.		Порог фибрилляции, мА
		систолическое	диастолическое	
Контроль (11)	404±13	142±7	87±12	7,0±0,4
Инфаркт (10)	394±17	90±7*	66±11	2,1±0,2*
Ионол (10)	409±12	126±5	72±4	6,5±0,3
Ионол + инфаркт (10)	386±16	88±6	60±8	7,3±0,3

Примечание. Цифры в скобках — число животных.

* Отличия от варианта «контроль» достоверны: $p < 0,01$.

щественного влияния на депрессию АД, вызванную инфарктом, но в то же время полностью предотвращает характерное для инфаркта снижение порога фибрилляции.

При стимуляции блуждающего нерва (рис. 30) выяснилось, что ионол не оказывал существенного влияния на величину отрицательного хронотропного эффекта у контрольных животных, однако у животных с инфарктом он существенно ограничивал величину этого эффекта. Как видно из рис. 30, действие ионола в наибольшей степени проявилось при раздражении нерва силой тока, равной 2 пороговым величинам. Так у животных, не получавших перед созданием инфаркта ионол, частота сокращений сердца под влиянием такого раздражения блуждающего нерва уменьшалась на 200 в минуту, т. е. на 54% (кривая 2), а у животных, которым перед созданием инфаркта вводили ионол, это снижение составляло лишь 105 сокр/мин, т. е. 26% (кривая 4).

Одновременно антиоксидант значительно уменьшал эктопическую активность сердца, проявлявшуюся при стимуляции блуж-

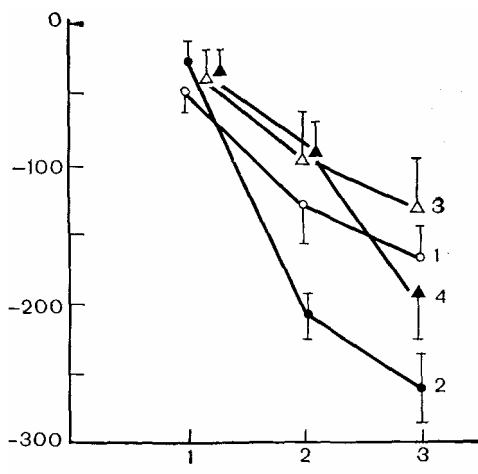


Рис. 30. Влияние антиоксиданта ионола на увеличение отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва на сердце при экспериментальном инфаркте миокарда. Ордината — хронотропный эффект блуждающего нерва, выраженный величиной уменьшения частоты сокращений по сравнению с исходной, число сокращений, мин; абсцисса — сила раздражения блуждающего нерва в пороговых величинах. 1 — контроль; 2 — инфаркт; 3 — контроль+ионол; 4 — ионол+инфаркт.

дающего нерва в постинфарктный период. Было показано, что введение антиоксиданта резко снизило число экстрасистол, обычно возникающих при вагусной брадикардии на фоне инфаркта миокарда: под влиянием ионола число случаев экстрасистолии уменьшилось почти вдвое, а суммарное число экстрасистол на серию уменьшилось в 4 раза.

Таким образом, полученные результаты показали, что ионол предупреждает постинфарктное снижение порога фибрилляции желудочков и возникновение очагов эктопического возбуждения. Этот антиоксидант повышает устойчивость синусного узла к тормозным влияниям блуждающего нерва.

Во всех рассмотренных выше опытах, так же как и в экспериментах большинства других исследователей, окклюзии коронарной артерии и ответные нарушения электрической стабильности сердца происходили в условиях, заведомо далеких от естественных, т. е. при наличии наркоза и открытой грудной клетки. Очевидно, что наркоз подавлял стрессорный эффект ишемии, вскрытие грудной клетки осложняло этот эффект, и в итоге оценка действия антиаритмических факторов на электрическую стабильность сердца могла быть неадекватной. Поэтому при дальнейшем развитии работы нарушения сердечного ритма, возникавшие в ответ на острую ишемию, и возможность их предупреждения изучали в условиях бодрствования животных при закрытой грудной клетке по описанному выше методу I. Lergan и соавт. (1983). Результаты этих исследований показали, что предварительное введение ионола в 4 раза уменьшило смертность животных при острой ишемии в условиях бодрствования. Так, коронароокклюзия приводила в контроле к гибели животных в 62% случаев, а при защите ионолом — лишь в 14%. Этот эффект оказался достигнутым за счет двух факторов: во-первых, фибрилляция сердца, от которой в наших опытах погибали животные, возникала после коронароокклюзии у защищенных ионолом животных реже (в 50% случаев), чем у незащищенных (в 86% случаев), а, во-вторых, возникшая фибрилляция у животных, получавших ионол, в большинстве случаев (в 72%) спонтанно прекращалась, а у незащищенных — в большинстве случаев (в 73%) завершалась остановкой сердца. Эти данные согласуются с представлением о том, что ишемия в условиях бодрствования сопровождается тяжелым стрессом и соответственно приводит к активации ПОЛ, которая играет важную роль в механизме фибрилляции сердца; в итоге — ионол, предупреждающий активацию ПОЛ, предупреждает и фибрилляцию.

Во всех приведенных выше опытах антиоксиданты вводили заранее — перед стрессом или ишемией — и соответственно, во-первых, речь шла об экспериментальной профилактике, а, во-вторых, трудно было отличить противоаритмическое действие ионола от его прямого антистрессорного и антиишемического действия. В последующих исследованиях Л. М. Белкиной, С. С. Дюсеновым и нами изучалось влияние ионола на сформировавшиеся

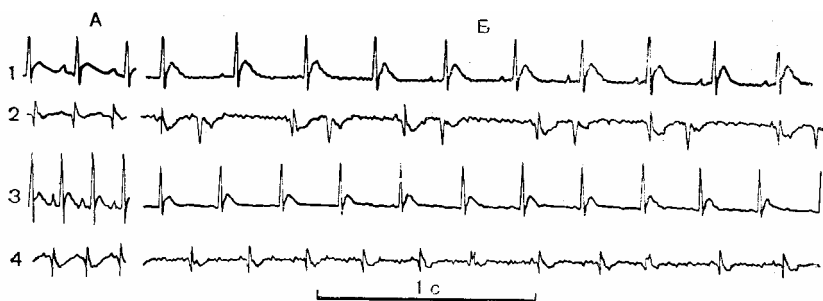


Рис. 31. Влияние антиоксиданта ионола на эктопическую активность миокарда, выявляемую при стимуляции блуждающего нерва у животных с постинфарктным кардиосклерозом.

А — до раздражения блуждающего нерва; Б — во время раздражения блуждающего нерва. ЭКГ во II ст. отведении: 1 — контроль; 2 — постинфарктный кардиосклероз; 3 — контроль+ионол; 4 — постинфарктный кардиосклероз+ионол. Пояснение в тексте

нарушения электрической стабильности сердца у крыс при длительно существующем постинфарктом кардиосклерозе, который подробно описан выше. Таким образом, в данных исследованиях антиоксидант был использован не для предупреждения, а для терапии нарушений электрической стабильности сердца.

С этой целью ионол вводили животным с постинфарктным кардиосклерозом в дозе 60 мг/кг в течение 3 дней перед острым экспериментом. Результаты данных исследований, представленные в табл. 33, показывают, что постинфарктный кардиосклероз сопровождается уменьшением порога фибрилляции желудочков сердца примерно в 2 раза и это явление полностью устраняется введением ионола.

Далее в этой же таблице приведены данные о влиянии ионола на эктопическую активность в миокарде, проявляющуюся у животных с постинфарктным кардиосклерозом при стимуляции

Таблица 33. Влияние ионола на порог фибрилляции желудочков и вагусную экстрасистолию при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	Порог фибрилляции желудочков, мА	Вагусная экстрасистолия	
		число животных с экстрасистол ией	суммарное число экстрасистол на группу
Контроль (11)	6,4±2	0	0
Постинфарктный кардиосклероз (11)	2,9±0,2*	9	561
Ионол (11)	6,5±0,2	0	0
Постинфарктный кардиосклероз + ионол (11)	6,3±0,2**	6	138

Примечание. Цифры в скобках — число животных. * Отличие от варианта «контроль» достоверно. ** Отличие от варианта «постинфарктный кардиосклероз» достоверно.

блуждающего нерва. Эти данные показывают, что введение ионола резко снизило число экстрасистол, обычно возникающих при вагусной брадикардии на фоне постинфарктного кардиосклероза. Так, видно, у животных с кардиосклерозом, не получавших лечения ионолом, суммарное число экстрасистол, возникающих в течение всех периодов раздражения блуждающего нерва, составляло 561. У животных с кардиосклерозом, леченных антиоксидантом, суммарное число экстрасистол составляло всего 138. Следовательно, эктопическая активность у леченных ионолом животных была примерно в 4 раза меньше, чем у нелеченых. ЭКГ на рис. 31 иллюстрирует эту закономерность. Существенно подчеркнуть, что данный результат наблюдается в сочетании с отсутствием достоверного влияния ионола на отрицательный хронотропный эффект блуждающего нерва у животных с постинфарктным кардиосклерозом (табл. 34).

Таким образом, вызываемый ионолом эффект уменьшения эктопической активности сердца при постинфарктном кардиосклерозе не зависит от уменьшения степени торможения естественного водителя сердечного ритма, а обусловлен прямым подавлением этой эктопической активности. Результаты рассмотренных исследований свидетельствуют о том, что использованный для экспериментальной терапии антиоксидант ионол устраняет нарушения электрической стабильности сердца, а именно снижение порога фибрилляции желудочков и увеличение уровня эктопической активности при постинфарктном кардиосклерозе. Стресс или ишемия при сформировавшемся кардиосклерозе в условиях наших экспериментов отсутствовали. Следовательно, этот эффект не мог быть обусловлен ни антистрессорным, ни антиишемическим

Таблица 34. Влияние ионола на величину отрицательного хронотропного эффекта блуждающего нерва при постинфарктном кардиосклерозе

Вариант опытов	Исходная ЧСС в минуту	Пороговое напряжение тока, В	Сила раздражения блуждающего нерва в пороговых единицах		
			1 порог	2 порога	4 порога
			—ΔЧСС в минуту	— ΔЧСС в минуту	—ΔЧСС в минуту
Контроль (11)	412±9	0,25±0,02	38±6	105±20	151±20
Постинфарктный кардиосклероз (11)	398±12	0,31±0,02	40±7	130±20	194±20
Ионол (11)	392±15	0,26±0,03	39±8	108±13	153±16
Постинфарктный кардиосклероз + ионол (11)	367±17	0,24±0,03	21±6	107±18	155±26

Примечание. Цифры в скобках — число животных; — ΔЧСС — уменьшение частоты сокращений под влиянием раздражения блуждающего нерва.

действием ионола; по-видимому, речь идет об антиаритмическом действии данного антиоксиданта.

В целом представленные данные свидетельствуют, что при ишемии, реоксигенации и стрессе в сердце возникает активация ПОЛ, которая наряду с другими факторами приводит к повреждению мембран клеток сердца, как в сократительном миокарде, так и в проводящей системе. Повреждения, выражающиеся, в частности, в нарушениях проницаемости сарколеммальной мембраны и работы катионных насосов, могут, на наш взгляд, составить общую материальную основу двух факторов, играющих главную роль в патогенезе аритмий и фибрилляции сердца, а именно основу формирования эктопических очагов возбуждения и явления возвратного возбуждения — reentry.

Действительно, доказанное выше снижение активности Na, K-АТФазы и нарушение устойчивости мембранного потенциала при стрессе может стать причиной некоторого снижения потенциала покоя, уровень которого определяет максимальную скорость деполяризации, амплитуду потенциала действия и скорость распространения возбуждения. Поскольку повреждения миокарда при стрессе носят мелкоочаговый характер, то они с большой долей вероятности могут привести к очаговому снижению потенциала покоя и соответственно снижению скорости распространения возбуждения лишь определенных отрезков проводящей системы, т. е. — к увеличению гетерогенности миокарда и к очаговым односторонним блокам. В сократительном миокарде такого рода гетерогенность и задержка возбуждения могут усугубляться стрессорным накоплением Ca^{2+} в кардиомиоцитах, которое в настоящее время доказано на основе сочетания методов электронной микроскопии и гистохимии [Меерсон Ф. З., Самосудова И. В. и др., 1983] и само по себе нарушает контакты между кардиомиоцитами на уровне межклеточных дисков [De Mello W., 1983]. В комплексе эти изменения могут составить реальную предпосылку формирования функциональных блоков проведения и reentry, которая, однако, во многих случаях не реализуется, и соответственно у большинства людей и животных аритмии и фибрилляции сердца не возникают даже после тяжелых стрессорных ситуаций, которые, как теперь доказано, повреждают миокард и нарушают его сократительную функцию.

В связи с этим следует учесть, что вторым фактором, необходимым для появления аритмий и фибрилляции сердца, является формирование эктопических очагов, являющихся источником преждевременных импульсов возбуждения. Значение такого рода преждевременной эктопической волны возбуждения в формировании reentry и возникновении фибрилляции прямо подтверждается результатами наших опытов, в которых преждевременный импульс в результате электрического раздражения верхушки сердца выявил у перенесших стресс животных несоизмеримо большую вероятность возникновения фибрилляции, проявлявшуюся в снижении электрического порога фибрилляции в 2 раза.

Значение взаимосвязи между эктопическими очагами возбуждения и reentry в патогенезе фибрилляции сердца в естественных условиях, по-видимому, значительно больше, чем при электрическом раздражении сердца, так как повреждение, вызываемое стрессом и ишемией, обладает способностью формировать эндогенные очаги эктопического возбуждения. Можно отличить по меньшей мере три патогенетических механизма, за счет которых развивается это явление.

1. Наблюдавшиеся нами при индукции ПОЛ в изолированном предсердии снижение автоматизма синусного узла и остановка предсердия, по-видимому, могут иметь свои аналоги в целом организме, где также известен синдром слабости синусного узла. Это в свою очередь должно приводить к тому, что нормальный водитель сердечного ритма перестает подавлять гетеротопные очаги возбуждения.

2. Снижение активности Na, К-АТФазы и мембранного потенциала кардиомиоцитов, обнаруженные в этой работе при стрессе, не являются монополярной принадлежностью этого состояния. Такое же изменение закономерно развивается под влиянием другого аритмогенного фактора — токсических доз сердечных гликозидов [Gillis JR., Quest J., 1979]. Таким образом, сердце при стрессе похоже на сердце, отравленное строфантином; в обоих случаях подавлена активность Na, К-АТФазы и могут возникать аритмии. Общий механизм явления в обоих случаях связан с тем, что подавление активности Na, К-АТФазы нарушает функционирование важного физиологического механизма, обозначаемого как *overdrive suppression* [Vassale M., 1970; Glitsch H., 1984]. Существо этого механизма заключается в том, что в условиях увеличенной нагрузки на сердце, например при адренергически обусловленной тахикардии, увеличенный вход в кардиомиоциты Na^+ активирует Na, К-АТФазу в такой значительной степени, что избыточное удаление из этих клеток Na^+ приводит к гиперполяризации мембран, т. е. к увеличению мембранного потенциала. Это явление, реализующееся в проводящей системе, представляет собой фактор, уменьшающий вероятность преждевременной деполяризации и возникновения эктопических очагов возбуждения.

Иными словами, именно через эффективную активацию Na, К-АТФазы высокая активность синусного узла подавляет потенциальные эктопические очаги, а нарушение этого механизма стрессом, сопутствующим ишемии, способствует появлению таких очагов.

3. При ишемическом и мелкоочаговом стрессорном повреждениях, а также при постинфарктном кардиосклерозе краевая зона между поврежденной и неповрежденной сердечной мышцей по современным представлениям может стать местом формирования эктопических очагов и преждевременных импульсов возбуждения [El-Sherif N. et al., 1982]. При наличии функциональных блоков проведения, слабости синусного узла и нарушении механизма *overdrive suppression* это приводит к наблюдавшимся нами и ши-

роко представленным в клинике явлениям снижения порога фибрилляции, экстрасистолии и, наконец, самой фибрилляции.

Антиоксиданты подавляют стресс-реакцию на центральном уровне [[Меерсон Ф. З., Манухина Е. Б., 1985], активацию ПОЛ в самом сердце [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Архипенко Ю. В. и др., 1981] и таким образом выступают в роли мембранопротекторов. В результате они предупреждают формирование мелкоочаговых повреждений [Меерсон Ф. З., Малышев В. В. и др., 1982], нарушение активности Na, К-АТФазы, явление слабости синусного узла при стрессе, ограничивают размеры некроза при инфаркте [Меерсон Ф. З., Белкина Л. М. и др., 1982] и, исключая таким образом главные звенья патогенеза аритмий, оказываются антиаритмогенными факторами.

В связи с этим особое значение приобретают новые данные об антиаритмическом влиянии антиоксидантов на адренергические регуляторные механизмы. В работе Ф. З. Меерсона, В. В. Малышева, Е. Б. Манухиной и В. А. Петровой (1987) изучалось влияния ионола на синтез и содержание катехоламинов в надпочечниках и сердце при эмоционально-болевым стрессе.

Опыты проведены на крысах-самцах линии Вистар с массой тела 200—220 г. Эмоционально-болевым стресс воспроизводили по методу О. Desiderate» и соавт. (1974) в течение 6 ч. Животных декапитировали через 2 ч после окончания стрессорного воздействия. Ионол вводили в дозе 60 мг/кг внутривентриально ежедневно в течение 3 сут до стресса. Содержание катехоламинов определяли в тканях сердца и надпочечников флюориметрическим методом [Манухин Б. Н. и др., 1975]; нейрональный захват ³H-норадреналина и синтез ³H-катехоламинов из тирозина, меченного по тритию, исследовали на изолированных предсердиях и надпочечниках по методу Е. В. Волиной и Б. Н. Манухина (1975).

Выявлены две основные закономерности (табл. 35 и 36). Первая состоит в том, что влияние стресса на некоторые параметры обмена катехоламинов в сердце и надпочечниках проявляется уменьшением нейронального захвата, синтеза и содержания норадреналина, а в надпочечниках — также уменьшением содержания адреналина. Одновременно развивается 3-кратное увеличение содержания дофамина, синтез которого в сердце увеличен, а в надпочечниках не изменен.

Тот факт, что увеличение затрат и уменьшение содержания норадреналина и адреналина при стрессе закономерно сопровождается в обоих органах накоплением дофамина, в соответствии с современным представлением о метаболической цепи биосинтеза катехоламинов может быть объяснен только тем, что при стрессе в условиях повышенного использования катехоламинов их образование не лимитируется первым звеном цепи — тирозингидроксилазой, которая обеспечивает превращение тирозина в ДОФА, но оказывается лимитированным на этапе дофамин-β-гидроксилазы, т. е. на этапе превращения дофамина в норадреналин. В итоге создается положение, наблюдавшееся в нашем эксперименте: мобилизация резерва катехоламинов сочетается со значительным увеличением содержания дофамина как в стресс-реализующем

органе — надпочечниках, так и в исполнительном органе — сердце.

Оценивая возможное физиологическое значение накопления дофамина в процессе реакции на сильное, длительное стрессорное

Таблица 35. Влияние ионола на интенсивность нейронального захвата ³H-норадреналина, синтез ³H-катехоламинов (тыс. имп./мин на 1 г ткани) и содержание катехоламинов (мкг/г) в сердце крыс (M±m) при стрессе

Показатели	Вариант опытов			
	контроль (12)	стресс (12)	ионол (12)	ионол + стресс (12)
Нейрональный захват ³ H-норадреналина	70,7±4,5	48,6±3,5***	74,6 + 4,1	130,0±11,3***
Синтез ³ H-норадреналина	7,4±0,51	5,2 ±0,58*	9,3 + 1,4	34,3 + 0,43***
Содержание норадреналина	0,99±0,19	0,56 ±0,1*	0,9 + 0,18	0,73±0,06
Синтез ³ H-дофамина	1,9 ±0,08	2,17 ±0,26	6,33 ±0,94*	23,14±0,32***
Содержание дофамина	0,098 + 0,012	0,17±0,002**	0,3+0,43***	0,2 + 0,03***

Примечание. Цифры в скобках — число животных; отличия от варианта «контроль» достоверны. * p<0,05. ** p<0,01. *** p<0,001.

Таблица 36. Влияние ионола на интенсивность нейронального захвата ³H-норадреналина, синтеза ³H-катехоламинов (тыс. имп./мин на 1 г ткани) и содержание катехоламинов (мкг/г) в надпочечниках крыс (M±m) при стрессе

Показатели	Вариант опытов			
	контроль (12)	стресс (12)	ионол (12)	ионол + стресс (12)
Нейрональный захват ³ H-норадреналина	53,9 + 2,7	41,2 + 3,87**	56,3 ±4,3	82,2 ±3,0**
Синтез ³ H-норадреналина	7,16 + 0,6	5,3 + 0,23**	7,19 + 0,97	21,3±1,6***
Содержание норадреналина	402,4 + 39,0 213+26	209 ±23*** 149 + 15*	409,6 ±52,6 195 ±19,3	326 + 26 185 + 24
Синтез ³ H-дофамина	4,25+0,32	4,3+0,54	4,3 + 1,1	17,8±1,8***
Содержание дофамина	2,51 + 0,29	7,1 ±0,79***	2,1 ±0,38	4,93 ±0,74*

Примечание. Цифры в скобках — число животных; отличия от варианта «контроль» достоверны. * p<0,05. ** p<0,01. *** p<0,001.

воздействие, следует иметь в виду, что дофамин, будучи активатором двигательной активности [Pusock C, et al., 1978], вазодилататором и натрийуретиком [Schwartz J., 1984], участвует в реализации адаптивного эффекта стресса и вместе с тем оказывает регуляторное влияние на осуществление самой стресс-реакции. Так дофамин ингибирует секрецию АКТФ гипофизом [Beaulieu S. et al., 1985] и подавляет АКТТ-индуцированный биосинтез кортикостерона в надпочечниках [Matsuki M. et al., 1985]. Он выступает, таким образом, в роли фактора, лимитирующего гипофизарно-адреналовое звено стресс-реакции. Действительно, исследования, выполненные в нашей лаборатории, позволили установить, что активация биосинтеза и накопление дофамина в надпочечниках, обусловленное введением ионола при стрессе, закономерно сопровождается блокадой АКТТ-зависимой секреции кортикостерона [Меерсон Ф. З. и др., 1988]. Вместе с тем показано, что дофамин ограничивает адренергическую активность на центральном уровне [Doda M., Gyorgy L., 1985], и выяснилось, что у крыс, более устойчивых к стрессу, плотность дофаминовых рецепторов в мозге увеличена [Варфоломеев С. О., 1986]. Наконец, показано, что активация дофаминовых рецепторов агонистами дофамина предупреждает образование язв слизистой оболочки желудка при стрессе [Prange J., 1985].

Таким образом, накопление дофамина в процессе интенсивного стресса является одним из примеров того, что само осуществление стресс-реакции включает стресс-лимитирующие системы, ограничивающие реакцию и ее отрицательные последствия.

Вторая закономерность состоит в том, что в условиях физиологического покоя антиоксидант (ионол) не оказывает какого-либо заметного влияния на изучавшиеся показатели биосинтеза катехоламинов в надпочечниках. В сердце он также не влияет на синтез и содержание норадреналина, но вместе с тем увеличивает синтез и содержание дофамина. Стрессорное воздействие на фоне применения ионола влияет на содержание и биосинтез катехоламинов во многих отношениях иначе, чем без ионола. Развивается не угнетение, а увеличение нейронального захвата и биосинтеза норадреналина. Содержание катехоламинов не уменьшается, и в этих условиях развивается главная, отмеченная в этом эксперименте, реакция — многократная активация биосинтеза и значительное увеличение содержания дофамина в обоих органах. Так, в надпочечниках биосинтез дофамина возрастает в 4 раза, а его содержание — вдвое; в сердце биосинтез увеличивается в 11 раз, а содержание — вдвое.

По существу эти данные свидетельствуют о том, что ионол не изменяет соотношение активностей основных ферментов биосинтеза катехоламинов, выявляющегося при стрессе, и соответственно накопление дофамина в этих условиях сохраняется. Вместе с тем антиоксидант резко повышает потенциальные возможности всей цепи биосинтеза катехоламинов, что и обеспечивает сохранение их нормального содержания при стрессе.

Оценивая вероятный механизм этого неожиданного эффекта, следует иметь в виду две возможности. Во-первых, не исключено, что ионол, действуя как антиоксидант, связывает свободные радикалы, генерируемые на определенных этапах биосинтеза катехоламинов [Bors W. et al., 1978], и тем самым обеспечивает более высокую активность ферментной цепи, ответственной за этот процесс. Во-вторых, известно, что ионол проникает в ядра клеток и, действуя на генетическом уровне, вызывает увеличение синтеза *de novo* ряда ферментов, например, глутатион-S-трансферазы [Awasthi Y. et al., 1983]. Поскольку синтез тирозингидроксилазы, дофамин-β-гидроксидазы и фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, т. е. основных ферментов синтеза катехоламинов, детерминирован идентичными кодирующими последовательностями генома [Job T. et al., 1985], можно предположить, что ионол активирует экспрессию этих последовательностей. Возникающее в результате этого увеличение популяции ферментов биосинтеза катехоламинов должно приводить к увеличению потенциальных возможностей данной метаболической цепи, что и выявилось в условиях нашего эксперимента — при стрессе, когда утилизация катехоламинов возрастает. Указанные предположения заслуживают экспериментальной проверки. Вместе с тем представленные данные однозначно свидетельствуют о том, что известный защитный эффект антиоксиданта ионола и его способность предупреждать истощение резервов катехоламинов, возникновение язв желудка при стрессе, повреждения других внутренних органов не являются простым результатом подавления ПОЛ, а в высокой степени обусловлены активацией биосинтеза катехоламинов и сопряженным увеличением накопления дофамина, который может играть роль в ограничении стресс-реакции и стрессорных повреждений.

Можно было предположить, что ионол окажется наиболее эффективным при тех формах аритмий, которые обусловлены главным образом не атеросклерозом и стенозированием коронарных сосудов, а нарушениями нейрогормональной регуляции, роль которых в патогенезе аритмий рассмотрена выше. В соответствии с этим предположением И. М. Корочкиным, О. Л. Барбараш и нами была осуществлена сравнительная оценка антиаритмического эффекта ионола у больных аритмической формой нейроциркуляторной дистонии и больных ИБС, имеющих стабильную стенокардию напряжения.

Обследованы 21 больной нейроциркуляторной дистонией в возрасте 18—45 лет (средний возраст $33,5 \pm 2,4$ года), у которых были жалобы на болевые ощущения в области сердца, чувство нехватки воздуха, сердцебиения, расстройство сна, наблюдалась ипохондрическая фиксация внимания на состоянии здоровья, мнительность и т. д. Вместе с тем пробы с дозированной физической нагрузкой свидетельствовали об отсутствии у этих больных ИБС, а суточная регистрация ЭКГ однозначно выявляла суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы. Среди больных со стабильной стенокардией была отобрана группа лиц в возрасте 49—68 лет (средний возраст $53,3 \pm 1,2$ года), имевших среднюю длительность заболевания от 3 до 8 лет и количество типичных приступов стенокардии 2—4 в сутки в основном в

утренние часы по дороге на работу. Эти люди использовали нитраты, были; в той или иной форме адаптированы к болезни, имели минимальные эмоционально-психические наслоения. При пробе с дозированной физической нагрузкой у них во всех случаях возникали ишемические изменения ЭКГ и боли в сердце. Пробу с дозированной физической нагрузкой проводили на велоэргометре с расчетом физической работоспособности. Использовали ступенеобразно возрастающие нагрузки, начиная с минимальной нагрузки мощностью 150 кгм/мин в течение 3 мин. В дальнейшем при непрерывной работе нагрузка последовательно увеличивалась на эту величину на каждой ступени до момента прекращения пробы. У больных нейроциркуляторной дистонией нагрузку прекращали после того, как пульс достигал субмаксимальной частоты, что во многих случаях наступало достаточно быстро. У больных стенокардией нагрузку прекращали в связи с появлением болей в сердце и ишемическими изменениями, регистрируемыми ЭКГ. Для анализа нарушений ритма сердца проводили суточную регистрацию ЭКГ отечественным портативным кардиомонитором с последующим анализом на дешифраторе (комплекс Лента «М—Т»). При этом учитывали частоту сердцебиений, число экстрасистол. Ионол в рекомендованной Фармкомитетом МЗ СССР форме дибунола (раствор ионола в растительном масле, заключенный в капсулах) применяли в начале в малой дозе 800 мг в сутки (т. е. немногим более 10 мг/кг), которая была неэффективна при терапии и профилактике аритмий у животных; эта доза не обладала антиаритмическим эффектом и у исследуемых больных, таким образом, при использовании препарата в наших условиях не возникало психотерапевтического действия. Далее применяли препарат в дозе 1600 мг в сутки (т. е. более 20 мг/кг), которая оказывала антиаритмический эффект в эксперименте. Выяснилось, что у больных аритмической формой нейроциркуляторной дистонии ионол в этой дозе при ежедневном приеме в течение 10—12 дней обладает выраженным антиаритмическим эффектом и увеличивает толерантность к физическим нагрузкам. У больных со стенокардией этот терапевтический эффект отсутствовал.

Из данных табл. 37 вытекают два основных положения: первое — у больных дистонией аритмии наиболее выражены ночью (с 0 ч до 9 ч утра), когда число желудочковых экстрасистол изменяется от 300 до 700 в 1 ч. В дневное время этот показатель уменьшается и к вечеру вновь увеличивается. Такую же динамику имеют суправентрикулярные экстрасистолы, но число их значительно

Таблица 37. Влияние антиоксиданта дибунола (ионола) на число суправентрикулярных (СВЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в течение суток у 21 больного нейроциркуляторной дистонией

Время суток, ч	Число экстрасистол (M±m)			
	контроль (до лечения)		лечение ионолом	
	СВЭ	ЖЭ	СВЭ	ЖЭ
0.00—3.00	651 ±71,6	2156 + 187	261,5±36,5	1005 ±95
3.00—6.00	342 ±44,8	1058+115	115,8±28,6	651 + 74,6
6.00—9.00	95,4 ±9,6	938+75,6	64,3+9,3	405,3±71,5
9.00—12.00	115,6±10,9	451 ±65,6	54,6 ±7,1	156 ±46,8
12.00—15.00	61,4±6,8	578±31,4	45,3 ±5,8	256±51,4
15.00—18.00	75,4±8,4	296±41,5	25,9±4,9	105 ±21,4
18.00—21.00	115,4±10,1	415±55,6	86,4 ±6,5	156 + 9,8
21.00—24.00	238,8±23,4	851±91,6	105,5±9,4	211+24,5

меньше; этот факт соответствует ранее приведенным наблюдениям В. Lowm и соавт. (1980) о выраженности ночной экстрасистолии у так называемых здоровых людей, а также факту, наблюдавшемуся в нашей работе, который состоит в том, что во время дозированной физической нагрузки у больных нейроциркуляторной дистонией число экстрасистол уменьшалось или они полностью исчезали. Таким образом, речь, по-видимому, идет об аритмиях, в патогенезе которых важную роль играет преобладание парасимпатического тонуса или неполноценность адренергической регуляции сердца. Второе положение — курс лечения ионолом уменьшил число как суправентрикулярных, так и желудочковых экстрасистол в 2—3 раза, не повлияв при этом на динамику экстрасистолии в течение суток. Существенно, что этот антиаритмический эффект сопровождался улучшением самочувствия больных и уменьшением или полным исчезновением описанного выше нервно-психопатического синдрома. Это дает основание полагать, что выявленный антиаритмический эффект антиоксиданта обусловлен его влиянием на метаболизм моноаминов и антидепрессантным действием.

Данные, полученные при обследовании больных со стабильной стенокардией напряжения, показали, что у них число экстрасистол в целом значительно меньше, чем у больных нейроциркуляторной дистонией, и наиболее выражены экстрасистолы не ночью, а, напротив, — утром и днем. Это соответствует наблюдению, что у этих больных экстрасистолы появлялись и резко учащались в ответ на физическую нагрузку. Выяснилось, что ионол не оказал существенного влияния на аритмию у больных со стенокардией напряжения.

При оценке толерантности к физической нагрузке обнаружено, что у больных нейроциркуляторной дистонией ионол увеличивал предельную мощность нагрузки на 25%, т. е. примерно в той же мере, как у здоровых людей [Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Береснева З. В. и др., 1983]. У больных со стабильной стенокардией напряжения этот эффект ионола не наблюдался.

Таким образом, ионол подавляет аритмии прежде всего как антистрессорный фактор центрального действия, а не как антиишемический препарат.

В целом продемонстрированные в этой главе возможности защиты сердца с помощью факторов, активирующих центральные и локальные стресс-лимитирующие системы, свидетельствуют о важной роли этих систем в предупреждении заболеваний сердца. Это является одним из выражений более общего положения о важной роли стресс-лимитирующих систем в обеспечении резистентности организма к повреждающим факторам среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представление о стресс-лимитирующих системах, их роли в модулировании стресс-реакции, обеспечении резистентности организма и предупреждении его стрессовых и других повреждений занимает главное место в этой книге. Нужно учитывать соответственно, что при эмоциональном стрессе, возникшем под влиянием новой сложной ситуации, аппарат эмоций детерминирует по меньшей мере два связанных между собой звена целостной реакции организма.

Первое звено, обращенное во внешнюю среду, это — эмоциональное поведение и мышление, — энергетически расточительные и беспорядочные на первый взгляд процессы, в действительности обеспечивающие поиск нового решения, нового модуса поведения и, таким образом, имеющие первостепенное биологическое значение. Второе звено, реализующееся «внутри» организма, проявляется активацией адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, которые вызывают стандартный комплекс метаболических и физиологических изменений, необходимых для энергетического и структурного обеспечения поискового поведения, т. е. в конечном счете для формирования новой структурно закрепленной функциональной системы, ответственной за адаптацию.

В настоящее время очевидно, что стресс-лимитирующие системы моделируют оба этих звена, составляющих существо эмоционального стресса и тем самым ограничивают избыточность и уточняют вектор как поведенческих реакций, так и стандартной стресс-реакции, развертывающейся внутри организма. Именно этим определяется адаптивное биологическое значение стресс-лимитирующих систем. В данной книге мы сосредоточили свое внимание главным образом на рассмотрении модулирования стандартной стресс-реакции, развивающейся в организме. На основе такого подхода удалось показать, что активация стресс-лимитирующих систем с помощью адаптации к мягким стрессорным воздействиям или с помощью прицельно действующих химических веществ может предупреждать не только многообразную гамму стрессорных повреждений — от язв желудка и сердечных аритмий до нарушений противоопухолевого иммунитета, но также предотвращает повреждения, вызванные прямым действием химических и физических факторов, т. е. ишемическую и реперфузионную фибрилляцию сердца, химически индуцированные повреждения слизистой желудка, некоторые нарушения, обусловленные ионизирующей радиацией. Эти защитные эффекты убедительно доказаны экспериментально и, по-видимому, имеют перспективу практического применения. Вместе с тем биологическое значение стресс-лимитирующих систем не сводится к защите организма от

прямых повреждений, оно в высокой степени определяется их модулирующим влиянием на эмоциональное поведение, которое позволяет организму найти выход из новых сложных ситуаций. Современная нейрофизиология поведения содержит много примеров, демонстрирующих реальность этого положения для каждой из стресс-лимитирующих систем.

Известна способность опиоидных пептидов подавлять некоторые формы агрессивного поведения [Gianutses S., Lai H., 1978]. Соответственно блокатор опиоидных рецепторов налоксон провоцирует в условиях электроболевого раздражения агрессию в форме драк у мышей линии C-57, которые не дерутся при нормальном функционировании опиоидергической системы [Puglisi-Allegra S., Oliverio A., 1981]. Следовательно, эта система может ингибировать или ограничивать биологически неоправданные внутривидовые агрессивные реакции. Вместе с тем имеются данные о том, что при стрессе изоляции адекватное функционирование опиоидной системы необходимо для подавления страха и сохранения агрессивных реакций животного-хозяина, направленных на защиту своей территории [Lynch W. et al., 1983]. Более того, в последнее время получены результаты, свидетельствующие о роли опиоидных пептидов в поведенческой реакции животных в безвыходной ситуации. Показано, что введение синтетического производного энкефалина, а также факторов, блокирующих разрушение энкефалипов, резко увеличивает период двигательной активности мышей, т. е. «борьбу за жизнь» при помещении в цилиндр с водой и соответственно укорачивают время отчаяния, т. е. период, когда животные прекращают борьбу и висят в воде без движений; введение налоксона снимает эти эффекты [BenNatan L. et al., 1984].

Таким образом, активация опиоидергической системы или введение опиоидных пептидов, с одной стороны, увеличивает совершенство адаптивных поведенческих реакций в экстремальных ситуациях, а с другой, как показано в наших опытах, ограничивает нарушение сократительной функции сердца при стрессе и инфаркте миокарда, уменьшает стрессорные язвы желудка и, вероятно, играет роль в кардиопротекторном действии адаптации к мягким стрессорным воздействиям и гипоксии.

Аналогичные данные имеются для серотонинергической стресслимитирующей системы, которая, как было показано выше, тесно сопряжена с опиоидергической.

В фундаментальном обзоре Н. К. Поповой, Е. В. Науменко и В. Г. Колпаковой (1978) рассмотрена целая серия экспериментов, свидетельствующих, что снижение содержания серотонина с помощью п-хлорфенилаланина или генетически детерминированное уменьшение его обмена усиливают агрессивные реакции крыс, в частности «поведение убийства мышей» (ПУМ); увеличение содержания или усиление обмена серотонина, напротив, подавляет ПУМ. Наиболее интересна в этом отношении работа L. Valzelli, S. Garattini (1972), которые показали, что у крыс с различными типами реакции на мышью: индифферентной, агрессивной, проявляющейся в поведении убийства, и дружественной, при которой крысы играли с мышами и укладывали их в своем гнезде как детенышей, — содержание серотонина оказалось равным, тогда как уровень его обмена был существенно повышен у дружелюбных крыс и снижен у агрессивных по сравнению с индифферентными. Сходные данные были получены при изучении внутривидовой агрессивности самцов-мышей и сопоставлении содержания серотонина в мозге у трех генетически различных линий — CBA, C57B, DBA. Выяснилось, что агрессивность животных находится в обратной зависимости от содержания серо-

тонина в вентромедиальном и супраоптическом ядрах гипоталамуса [Serri G., Ely D., 1984]. В полном соответствии с этим показано, что введение серотонина или агониста серотониновых рецепторов подавляет общую агрессивность, в частности ПУМ у крыс. Таким образом, несомненна роль серотонинергической стресс-лимитирующей системы в подавлении ряда форм биологически неоправданной агрессивности. Вместе с тем имеются данные о том, что эффективное функционирование этой системы необходимо для осуществления доминирования в группе и поддержания связанных с этим агрессивных реакций. S. File и соавт. (1981) показали, что после билатерального введения в миндалину фактора, снижающего содержание серотонина — 5, 7-дигидрокситриптамина, животные в меньшей степени проявляли доминантное поведение и значительно чаще подчинялись животным, помещенным в их клетки-домики, чем контрольные; кроме того, они значительно чаще занимали подчиненное положение, будучи сами помещены на территорию другой крысы. Эта утрата доминирования аналогична ранее наблюдавшейся у обезьян-резусов после амигдалэктомии [Rosvold H., 1954].

Таким образом, складывается впечатление, что серотонинергическая система, с одной стороны, подавляет избыточную агрессию, а с другой — формирует субординацию в группе.

Выше было показано, что накопление серотонина в мозге при избытке его предшественника триптофана или адаптации к стрессорным ситуациям играет роль в подавлении стрессорной реакции и предупреждении сердечных аритмий при острой ишемии; синтетические аналоги серотонина обладают аналогичным действием. Таким образом, серотонинергическая стресс-лимитирующая система модулирует поведенческие реакции организма и играет роль в предупреждении фибрилляции сердца и смерти при такой стрессорной ситуации, как острая ишемия.

Во многом аналогичные данные были получены для ГАМК-ергической системы.

Введение ГАМК в обонятельную луковицу крыс подавляет различные формы агрессивности, введение же блокатора ГАМК-рецепторов бикикулина усиливает их [Mandel P. et al., 1981]. В другой работе содержатся данные о том, что введение ингибитора ГАМК-трансаминазы гамма-ацетилена, аналогичного использованному нами вальпроату натрия, увеличивает содержание ГАМК в мозге и уменьшает число атак на партнера, т. е. уменьшает агрессивность животных и увеличивает их внутривидовую общительность [Пошивалов В. П., 1981]. Интересны результаты исследований F. Petty и A. Sherman (1981), которые изучали влияние ГАМК и бикикулина на реакцию «беспомощности» крыс, проявляющуюся в их неспособности в течение 20 с избавиться от умеренного электроболевого раздражения путем активно выработанной реакции нажатия на педаль. Выяснилось, что явление «беспомощности» устраняется или уменьшается введением ГАМК в гиппокамп или латеральные коленчатые тела, введение бикикулина, напротив, вызывает это состояние.

Таким образом, активация ГАМК-ергической системы, с одной стороны, подавляет агрессивность и обеспечивает принятие более быстрого и точного решения животным поведенческих задач в эксперименте, а с другой стороны, как показано нами, — ограничивает стресс-реакцию, предупреждает образование стрессорных язв желудка, нарушение электрической стабильности сердца и, наконец, фибрилляцию и остановку сердца при острой ишемии.

Исследования последних лет показывают, что сходное положение существует и для других стресс-лимитирующих систем.

Так, Т. А. Ворониной и соавт. (1986) показано, что антиоксидант из класса оксипиридинов — 3-оксипиридин оказывает выраженное действие на поведение животных в конфликтной ситуации, повышая в 4 раза число наказуемых электроболевым раздражением взятий воды в условиях жажды, т. е. этот антиоксидант дает животным возможность реализовать жизненно важный питьевой рефлекс, несмотря на боль. Такой же результат был получен ранее в нашей совместной с Т. А. Ворониной (Т. А. Клыгуль) работе при адаптации к периодическому действию гипоксии, а недавно показано увеличение активности антиоксидантных ферментов в головном мозге при адаптации к гипоксии [Герасимов А. М., Деленян Н. В., 1984].

Таким образом, антиоксидантный статус организма, а точнее активация антиоксидантных систем не только играет роль в предупреждении стрессорных повреждений организма, в частности аритмий и фибрилляции сердца, но и вносит свой вклад в обеспечение совершенного адаптивного поведения в экстремальных, т. е. стрессорных ситуациях.

Все приведенные данные свидетельствуют, что стресс-лимитирующие модуляторные системы организма обеспечивают эффективность поведенческих реакций организма, предупреждение его стрессорных повреждений, а следовательно, и основных неинфекционных заболеваний, в патогенезе которых стресс играет определяющую роль. Такое совмещение задач стресс-лимитирующих систем является одним из многих замечательных примеров того, как экономно формирует эволюция регуляторные механизмы организма. Если это положение верно, оно должно создать преимущества для особей, обладающих высокой генетически детерминированной эффективностью стресс-лимитирующих систем.

С таким взглядом согласуется ряд работ по физиологическим механизмам, определяющим положение животных в иерархии стаи и приспособление их к человеку, т. е. одомашнивание.

Н. К. Попов и Е. В. Науменко (1975) отметили, что при длительном совместном пребывании животных никаких признаков истинной агрессивности, драк, укусов не наблюдается. Установление иерархии внешне выражается в характерных позах «победителя» и «побежденного». Выявилось, что базальный уровень кортикостероидов в крови доминирующих животных вдвое ниже, чем у подчиненных. По существу аналогичные данные были получены недавно при изучении иерархии в многосамцовых группах павианов-гамадрилов. Выяснилось, что концентрация кортизола, 11-дезоксикортизона и кортикостерона у самца, занимающего высшее положение в иерархии в 2—3 раза ниже, чем у самца, занимавшего низшее положение [Таранов А. Г., Шаик-Оглы Л. К., Гончаров Н. Н., 1985]. Авторы объясняют этот факт тем обстоятельством, что низшие члены сообщества испытывают большие стрессорные воздействия, связанные с пищевой иерархией. Следует, однако, иметь в виду, что взятие крови из вены требует жесткой фиксации такого дикого по существу животного, как павиан-гамадрил, и представленные данные на самом деле говорят о том, что содержание кортикостероидов у самца-доминанта во время такого иммобилизационного стресса поднимается в меньшей мере, чем у обезьян с более низким ранговым положением. Это можно объяснить тем, что доминирующий самец обладает более эффективными стресс-лимитирующими системами; поэтому он и яв-

ляется лидирующим членом группы. В соответствии с этой точкой зрения находится тот факт, что дикие животные, сумевшие успешно пройти такую сложную форму адаптации, как одомашнивание, обладает определенным сходством с животными, адаптированными к стрессорным ситуациям. Так, у одомашненных серебристо-черных лис уровень кортикостероидов в крови при стрессе оказывается сниженным, а подъем их концентрации в ответ на введение АКТГ, напротив, повышенным по сравнению с дикими животными [Попова Н. К., Войтенко Н. Н., 1980; Науменко Е. В., Беличев Д. К., 1981].

Складывается впечатление, что образовавшийся в процессе селекции клан животных, способных к одомашниванию, обладает более мощными стресс-реализующими системами (увеличенный ответ на АКТГ) и соответственно более эффективными стресс-лимитирующими системами, которые ограничивают гормональный ответ на стрессоры и с большой долей вероятности могут подавлять страх и агрессивное поведение при контактах с человеком. Изложенное, разумеется, не означает, что стресс-лимитирующие системы сами по себе могут определять поведение. Однако многие факты свидетельствуют о том, что эти системы образуют важные звенья сложных поведенческих доминант и соответственно от состояния этих звеньев в высокой степени зависит эффективность индивидуальной адаптации организма к многообразным биологическим и социальным факторам среды, а следовательно, шансы организма на выживание в процессе естественного отбора и овладения средой.

Представленные в книге данные о защитном действии адаптации, и метаболитов стресс-лимитирующих систем при стрессорных, ишемических и других повреждениях организма являются лишь одним, но весьма важным, а во многих ситуациях решающим выражением тех преимуществ, которые дает адаптированному организму увеличение эффективности стресс-лимитирующих систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аверкович И. В.* Непараметрические зависимости между силой и выносливостью. — Теор. и практ. физ. культуры. — 1970, — № 12. — С. 16—18.
- Автандилов Г. Г., Салбиев К. Д.* Морфометрическая и патогистологическая характеристика инфаркта миокарда. — Арх. пат. — 1974. — № 9. — С. 62—67.
- Анохина И. П., Юматов Е. А., Иванова Т. М., Скоцеляс Ю. Г.* Содержание биогенных аминов в разных структурах мозга у крыс, адаптировавшихся к хроническому эмоциональному стрессу//Журн. высш. нервн. деят.— 1985. — № 2. — С. 348—353.
- Аронов Г. Е., Иванова Н. И., Сольская Т. В., Козлов М. И.* Оценка степени адаптации организма спортсменов к физическим нагрузкам с помощью иммунологических методов//Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. — Минск, 1985. — С. 165—166.
- Аронов Д. М.* Длительные физические тренировки больных, перенесших инфаркт миокарда//Современные достижения в реабилитации больных инфарктом миокарда. — М., 1983. — С. 111—154.
- Архипенко Ю. В., Каган В. Е., Козлов Ю. П.* Модификация ферментной системы транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов. Молекулярные механизмы изменения активности Са-АТФазы. — Биохимия. — 1983. — Т. 48, № 3. — С. 433—441.
- Барац С. С., Мельникова З. М.* Гипертоническая болезнь и коронарный атеросклероз среди работников Уралмашзавода//Сов. мед. — 1962. — № 8. — С. 13—18.
- Биленко М. В.* Роль перекисного окисления липидов клеточных и субклеточных мембран в патогенезе ишемических и постишемических расстройств в органах и перспективы применения антиоксидантной терапии//Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства. — М., 1978. — С. 51—52.
- Биленко М. В.* Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах//Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М., 1982. — С. 195—213.
- Богданова Е. Д., Каган В. Е., Кулиев И. Я.* и др. Активация перекисного окисления липидов в мозге и появление антител к мозговым антигенам при стрессе//Иммунология. — 1981, № 2. — С. 65—66.
- Богданова Е. Д., Каган В. Е., Кулиев И. Я.* и др. Активация перекисного окисления липидов в мозге и появление антител к мозговым антигенам при стрессе//Иммунология. — 1981, № 2. — С. 65—66.
- Бреслав И. С., Глебовский В. Д.* Регуляция дыхания. — Л.: Наука, 1981. — 280с.
- Варрик Э. В., Виру А. А.* Экскреция 3-метилгистамина при мышечной деятельности//Спортивная работоспособность. — Тарту, 1985. — С. 25—34.
- Виноградов М. И.* Принципы центральной нервной регуляции рабочей деятельности//Руководство по физиологии труда. — М., 1983. — С. 21—34.
- Виру А. А.* Адренкортикальная активность при повторяющихся стрессорных воздействиях//Вопросы эндокринологии. — Тарту, 1974. — С. 139—140.
- Виру А. А.* Гормональные механизмы адаптации и тренировки. — Л.: Наука, 1981. — 155 с.
- Виру А. А., Кырге П. К.* Гормоны и спортивная работоспособность. — М.; Физкультура и спорт, 1983. — 159 с.

- Виру А. А., Ялак Р. В., Варрик Э'. В. Глюкокортикоидная регуляция белкового обмена в состоянии стресса//Метаболическая регуляция физиологического состояния. — Пушкино, 1984. — С. 45—46;
- Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
- Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Тилекеева У. М., Дюмаев К. М. Роль ГАМКбензодиазепин-рецепторного комплекса в реализации анксиолитического действия 3-оксипиридинов — новых транквилизаторов небензодиазепиновой структуры//Бюл. экпер. биол. — 1986. — № 5. — С. 571—573.
- Воронцова Е. Я., Пшениčkова М. Г., Меерсон Ф. З. Влияние стресса на растяжимость, механизм Старлинга и резистентность миокарда к гипоксии// Кардиология. — 1982. — № 11. — С. 68—72.
- Герасимов А. М., Коваленко Е. А., Касаткина Н. В. и др. Парадоксальная реакция некоторых внутриклеточных механизмов защиты от кислорода при адаптации организма к гипоксии. — Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 244, № 2. — С. 492-495.
- Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Берестов А. А., Рябинин В. А. Первый опыт применения антиоксиданта дибунола в остром периоде инфаркта миокарда//Кардиология. — 1984. — № 1. — С. 15—18.
- Голубева Л. Ю., Меерсон Ф. З. Снижение активности креатин-фосфокиназы в сердечной мышце при стрессе//Кардиология. — 1986. — № 5. — С. 108—109.
- Гольдберг В. А. Роль профессиональных факторов и питания в эпидемиологии коронарного атеросклероза//Распространение гипертонической болезни и коронарного атеросклероза и условия жизни. — Л., 1964. — С. 53—63.
- Гомазков О. А., Комиссарова Н. А., Ланцберг Л. А. Соотношение активности калликреиновой, плазминовой и тромбиновой систем крови при интенсивной физической нагрузке//Бюл. экпер. биол. — 1977. — № 11. — С. 521—523.
- Горизонтова М. П., Чернух А. М. Проницаемость и микроциркуляция во время кратковременного иммобилизационного стресса//Бюл. экпер. биол. — 1976. — № 6. — С. 645—647.
- Горохов А. Л. Влияние мышечной деятельности на содержание катехоламинов в тканях нетренированных и тренированных белых крыс. — Физиол. журн. СССР. — 1969. — № 11. — С. 1411—1415.
- Гудзь П. З., Цуканова К. Э., Гаврильченко А. Н. Морфология поджелудочной железы собак при физических нагрузках//Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности. — Тарту, 1969. — Вып. 1. — С. 327—333.
- Гудзь П. З. Адаптационные, паталогические и компенсаторные реакции дыхательной мускулатуры в условиях длительных динамических и статических нагрузок//Адаптация человека и животных в норме и патологии. — Ярославль, 1975. — Вып. 141. — С. 151—153.
- Дембо А. Г., Пинчук В. М., Левина Л. И. Дилатация сердца и гипертрофия сердца у атлетов//Дилатация сердца и гипертрофия миокарда у спортсменов. — М., 1977. — С. 42—43.
- Диденко В. В., Досмагамбетова Р. С. Активация перекисного окисления липидов и депрессия антиоксидантных ферментных систем миокарда при экспериментальном инфаркте и предупреждение этих явлений индералом, ионолом, верапамилом//Актуальные проблемы заболевания и выздоровления. — М., 1983. — С. 12—16.
- Добромыслова О. П., Орлов Р. С., Пивоварова Г. М. Адренергические влияния на функцию мышечных рецепторов//Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. — Ереван, 1980. — С. 72—75.
- Дорофеев Г. И., Шанин Ю. Н., Ефимов Н. В., Ивашкин В. Т. Диагностическое и прогностическое значение определения содержания циклических нуклеотидов при нарушениях сердечного ритма//Воен.-мед. журн. — 1985. — № 2. — С. 59-60.

- Доуцин В. Л., Меркулова И. Н.* Предшественники фибрилляции и асистолии желудочков у больных инфарктом миокарда//Кардиология. — 1976.— №7.— С. 19-25.
- Држевецкая И. А., Лиманский Н. Н.* Тирокальцитониновая активность и уровень кальция в плазме при мышечной деятельности//Физиол. журн. СССР. — 1978. — № 1. — С. 1498-1500.
- Жилинская А. А.* Влияние предварительной физической тренировки на реакцию некротизированного миокарда в условиях стресса//Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. — Минск, 1985. — С. 138—139.
- Захаров В. Н., Епифанов В. А., Никольская М. З.* и др. Использование пробы с психоэмоциональной нагрузкой при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и нарушениях ритма сердца//Кардиология.— 1985. — № 5. — С. 26—29.
- Зборовский Э. И., Козлов Ц. Д., Авраменко Т. В.* и др. Привычная двигательная активность и адаптация к физической нагрузке у мужчин среднего возраста//Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. — Минск, 1985. — С. 47—48.
- Зимкин Н. В.* Формирование двигательного акта//Физиология мышечной деятельности, труда и спорта: Руководство по физиологии. — Л., 1969.— С. 164-185.
- Зимкин Н. В.* Роль экстраполяции и динамического стереотипа в механизмах формирования и совершенствования адекватных двигательных координаций//Физиол. журн. — 1982. — № 7. — С. 928—935.
- Зимкин Н. В.* Физиологическая характеристика особенностей адаптации двигательного аппарата к разным видам деятельности//Физиологические проблемы адаптации. — Тарту, 1984. — С. 73—76.
- Каверина Н. В., Сенова З. П., Лысковцев В. В.* Антиаритмические свойства этмозина (клинико-экспериментальное исследование)//Кардиология. — 1978. — № 4. — С. 67—73.
- Кавтарадзе В. Г., Мамаладзе Г. Г., Кванталиани Г. Г.* и др. Изучение эктопической активности сердца под влиянием психологической нагрузки// Кардиология. — 1979. — № 7. — С. 75—78.
- Каган В. Е., Архипенко Ю. В., Меерсон Ф. З., Козлов Ю. П.* Модификация ферментной системы транспорта Са в саркоплазматическом ретикулуле при перекисном окислении липидов//Биохимия. — 1983. — № 7. — С. 1141—1148.
- Каган В. Е., Савов В. И., Диденко В. В.* и др. Кальций и перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и микросом сердца//Бюл. экспер. биол. — 1983. — № 4. — С. 46—48.
- Калинин В. М.* Метаболический ацидоз при мышечной деятельности//Теор. и практ. физ. культуры. — 1981. — № 12. — С. 17—18.
- Капелька В. И.* Влияние гипоксии и ишемии на ионный транспорт и сократительную функцию сердечной мышцы//Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра. — 1981. — № 1. — С. 103—110.
- Касаганова Н. Ю., Рихирева Т. Г., Пулатова М. К.* Влияние ионора на содержание оксигеназ в пролиферирующих тканях животных//Биофизика. — 1984.— № 5.— С. 868-871.
- Кассиль Г. Н., Вайсфельд И. Л., Матлина Э. Ш., Шрейберг Г. Л.* Гуморальногормональные механизмы регуляции функций при спортивной деятельности. — М.: Наука, 1978. — 304 с.
- Каткова Л. С., Козлов Ю. П., Меерсон Ф. З.* Сравнительная оценка резистентности сердечной мышцы животных с наследственной гипертонией и нормальным артериальным давлением к повреждающему действию стресса//Биол. науки. — 1984. — № 6. — С. 34—39.
- Кванталиани Г. Г., Кавтарадзе В. Г., Мамаладзе Г. Г.* Комплексное применение психологического и физического нагрузочных тестов в диагностике ишемической болезни сердца. — Кардиология. — 1981. — № 6. — С. 68.
- Киеня А. И., Жарков Д. М.* Индексы экспирации и инспирации у спортсменов некоторых видов спорта//Вопросы теории и практики физической культуры и спорта. — Минск, 1973. — Вып. 2. — С. 211—212.

- Климов А. Н. Причины и условия развития атеросклероза/ДТренирующая кардиология/Под ред. Косицкого. — М., 1977. — С. 260—321.
- Климов А. Н., Герасимова Е. Н., Шестов Д. Б. и др. Уровень общего холестерина, триглицеридов и липотропного холестерина в крови мужчин 40—59 лет в Москве и Ленинграде//Кардиология. — 1979. — № 4. — С. 61—67.
- Коган А. Х., Кудрин А. Н., Николаев С. М. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов в патогенезе коронароокклюзионного инфаркта миокарда//Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. — М., 1976. — С. 68-71.
- Коновалов Г. Г., Литвицкий П. Ф., Шерматов К. С. и др. Изменение активности «антиоксидантных» ферментов при ишемии и последующей реперфузии миокарда//Бюл. exper. биол. — 1984. — № 9. — С. 271—272.
- Константинова И. В., Рыкова М. П., Еришов Ф. И., Варинский И. Ф. Исследование нормальных киллеров у человека после экстремальных воздействий (космические полеты), а также при некоторых заболеваниях аутоиммунной, бактериальной и вирусной природы//Взаимодействие нормальных киллеров и опухолевых клеток. — М., 1983. — С. 86—91.
- Косилов С. А. Функции двигательного аппарата и его рабочее применение//Руководство по физиологии труда. — М., 1983. — С. 75—113.
- Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов. — М.: Медицина, 1980. — 359 с.
- Крыжановский Г. Н., Пивоваров Ю. И. Изменения ритма сердечной деятельности при гиперактивации переднего амигдаллярного ядра//Бюл. exper. биол. — 1982. — № 5. — С. 26—29.
- Кырге П. К. Функция Na, K-насоса и его кортикостероидная регуляция как факторы, лимитирующие адаптацию сердца к большой нагрузке. —// Кардиология. — 1976. — № 9. — С. 15—21.
- Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. — Л.: Медгиз, 1950. — 496 с.
- Ланкин В. З., Коган А. Х., Ковалевская А. Л. и др. Ферменты атоксикации активных форм кислорода и липоперекисей при экспериментальной ишемии и инфаркте миокарда//Бюл. exper. биол. — 1982. — № 5. — С. 58.
- Ланцберг Л. А., Некрасова А. А. Об участии кининовой системы почек и крови в адаптации организма к физическим нагрузкам//Кардиология. — 1972. — № 9. — С. 58—63.
- Лебедев А. В., Левицкий Д. О., Логинов В. А. Кислород как индуктор переноса ионов кальция через бислоиные липидные мембраны//Докл. АН СССР. — 1980. — Т. 252. № 6. — С. 1494—1497.
- Леднев А. Н., Рууге Ю. К. Генерация супероксидных радикалов митохондриями сердца в условиях ишемии//Бюл. exper. биол. — 1985. — № 9. — С. 303—305.
- Лешкевич А. Г., Клатт Р. Влияние мышечной деятельности и тренировки на содержание фосфолипидов в мышцах, печени и миокарде//Укр. біохімі. журн., 1972. — № 4. — С. 524—530.
- Лисицын Ю. П. Здоровье населения и современные теории медицины. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1982. — 326 с.
- Люсов В. А., Горбаченко А. А., Козинский Н. А., Холодова О. Е. Программа и результаты 10-недельной физической тренировки больных, перенесших инфаркт миокарда и больных со стенокардией напряжения//Кардиология. — 1982. — № 1. — С. 49—52.
- Мальшев В. В., Андреев О. М. Критерий эффективности действия лекарств при повреждениях сердца адреналином//Бюл. exper. биол. — 1980. — № 1. — С. 28—30.
- Мальшев В. В., Лифантьев В. И., Меерсон Ф. З. Функциональное состояние митохондрий сердца в динамике эмоционально-болевого стресса//Кардиология. — 1982. № 6. - С. 118-120.
- Марковская Г. И., Шевченко Т. Ф., Любимцева О. Н., Шагинова С. И. Влияние предварительной адаптации к физической нагрузке на состояние миокарда при экспериментальном пороке сердца//Кардиология. — 1973. № 5. — С. 77—80.

- Маршак М. Е.* Регуляция дыхания//Физиология дыхания: Руководство по физиологии. — Л., 1973. — С. 256—286.
- Маршанский В. Е., Новгородов С. А.* Индукция ионной проницаемости мембран митохондрий при реакциях перекисного окисления и ее подавление ингибиторами АТФ-синтетазы//Митохондрии, механизмы сопряжения и регуляции. — Пушкино, 1981. — С. 50—51.
- Меерсон Ф. З.* О взаимосвязи физиологической функции и генетического аппарата клетки. — М.: Медицина, 1963. — 174 С.
- Меерсон Ф. З., Гомазков О. А., Шимкович М. В.* Профилактическое действие адаптации к высотной гипоксии на развитие ишемического некроза миокарда//Кардиология. — 1972. — № 10. — С. 37—43.
- Меерсон Ф. З., Крапц Д., Садыралиев Т. С.* Влияние адаптации к высотной гипоксии на синтез нуклеиновых кислот и белка в нейронах и глиальных клетках головного мозга//Цитология. — 1973. — № 3. — С. 324—329.
- Меерсон Ф. З., Майзелис М. Д.* Влияние адаптации к высотной гипоксии на функцию головного мозга и его резистентность к повреждающим факторам//Журн. невропатол. и психиатр. — 1973. № 9. — С. 1414—1421.
- Меерсон Ф. З.* Общий механизм адаптации и профилактики. — М.: Медицина. — 1973. — 360 с.
- Меерсон Ф. З.* Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. — М.: Наука, 1975. — 263 с.
- Меерсон Ф. З., Барбараш Н. А., Шорин Ю. П.* Активация внепеченочных путей выделения натрия при адаптации к гипоксии и ее роль в профилактике экспериментальной гипертензии//Докл. АН СССР. — 1975. — Т. 220, № 8. — С. 749—751.
- Меерсон Ф. З., Капелько В. И., Пфайфер К.* Сокращение и расслабление сердечной мышцы при адаптации к физическим нагрузкам.—Физиол. журн. СССР. — 1976. — № 5. — С. 793—795.
- Меерсон Ф. З., Пиенникова М. Г., Матлина Э. Ш.* Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на содержание катехоламинов в гипоталамусе, надпочечниках и сердце при большой физической нагрузке// Вопр. мед. химии. — 1977. — № 2. — С. 172—175.
- Меерсон Ф. З., Гибер Л. М., Марковская Г. И.* и др. Профилактика нарушений сократительной функции сердца и язвенных поражений желудка при эмоциональном стрессе с помощью оксибутирата натрия и витамина Е//ДОКЛ. АН СССР. — 1977. — Т. 237, № 5. — С. 1230—1233.
- Меерсон Ф. З., Гибер Л. М., Капелько В. И.* Влияние выключения нервной регуляции на сократительную функцию сердца животных, адаптированных к физическим нагрузкам//Кардиология. —1977. — № 3. — С. 95—102.
- Меерсон Ф. З., Радзиевский С. А., Гибер Л. М.* и др. Повреждение сердца при эмоциональном стрессе и профилактика этого явления с помощью предварительной адаптации к высотной гипоксии//Докл. АН СССР. — 1977. — Т. 237, № 4. — С. 977—980.
- Меерсон Ф. З.* Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. — М.: Медицина, 1978. — 344 с.
- Меерсон Ф. З., Мальшиев В. В., Попова Н. С., Марковская Г. И.* Уменьшение стрессорной реакции и язвенных поражений желудка под влиянием ГОМК//Бюл. exper. биол. — 1979. — № 12. — С. 659—661.
- Меерсон Ф. З., Краузе Э. Г., Пиенникова М. Г.* и др. Влияние адаптации к высотной гипоксии на адренореактивность сердца и состояние адензлциклазной и фосфодиэстеразной системы миокарда//Физиол. журн. СССР. — 1979. — № 5. — С. 727—734.
- Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Голубева Л. Ю.* Предупреждение стрессорных и гипоксических повреждений сердца с помощью антиоксиданта ионола// Кардиология. — 1979. — № 8. — С. 108—111.
- Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Прилишко Л. Л.* и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе//Бюл. exper. биол. - 1979. — № 10. — С. 404-406.
- Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Прилишко Л. Л., Рожницкая И. И.* Ингибирование ионолом и гаммааминомасляной кислотой активации перекисного окис-

- ления липидов при эмоционально-болевым стрессе//Бюл. экспер. биол.— 1980. — № 12. — а 661—663.
- Меерсон Ф. З., Уголев А. А. Нарушение мембранного транспорта кальция как общее звено патогенеза различных форм недостаточности сердца// Кардиология. — 1980. — № 1. — С. 68—75.
- Меерсон Ф. З., Абдикалиев Н. А., Голубева Л. Ю. Предупреждение гипоксического повреждения сердца с помощью антиоксиданта из класса оксипиридинов//Бюл. экспер. биол. — 1981. — № 9. — С. 281—283.
- Меерсон Ф. З., Архипенко Ю. В., Рожницкая И. И., Каган В. Е. Повреждение Ca^{2+} -транспортирующей системы саркоплазматического ретикулаума сердца при эмоционально-болевым стрессе//Бюл. экспер. биол. — 1981. — № 4. — С. 405—406.
- Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Фролов Б. А. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на некоторые показатели иммунологической реактивности//Иммунология. — 1981. — № 3. — С. 34—38.
- Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Архипенко Ю. В. и др. Предупреждение активации перекисного окисления липидов и повреждения антиоксидантных систем миокарда при стрессе и экспериментальном инфаркте//Кардиология. — 1981. — № 12. — С. 55—60.
- Меерсон Ф. З., Лифишиц Р. И., Павлова В. И. Динамика и физиологическое значение активизации ГАМК-системы в головном мозге и сердечной мышце при эмоционально-болевым стрессе//Вопр. мед. химии. — 1981. — № 1. — С. 35—40.
- Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. - 278 с.**
- Меерсон Ф. З., Красиков С. И., Боев В. М., Каган В. Е. Влияние антиоксиданта на резистентность нетренированного организма к максимальной физической нагрузке//Бюл. экспер. биол. — 1982. — № 7. — С. 17—19.
- Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Петрова В. А., Лифантьев В. И. Предупреждение активации гипофизарно-адреналовой системы и повреждения сердца при стрессе с помощью антиоксиданта ионола//Кардиология. — 1982. — № 9. — С. 85—88.
- Меерсон Ф. З., Пиенникова М. Г., Уголев А. А. Роль стресса в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1982. — № 5. — С. 54—62.
- Меерсон Ф. З., Сауля А. И. Предупреждение нарушений сократительной функции сердца при стрессе с помощью предварительной адаптации животных к гипоксии//Пат. физиол. — 1982. — № 6. — С. 50—55.
- Меерсон Ф. З., Боев В. М., Кругликов Р. И. и др. Формирование, фиксация и воспроизведение временных связей в условиях адаптации к физическим нагрузкам//Журн. высш. нервн. деят. — 1983. — № 5. — С. 847—852.
- Меерсон Ф. З., Досмогамбетова Р. С. Стрессорные повреждения ишемизированных отделов сердца при экспериментальном инфаркте миокарда и их предупреждение//Бюл. экспер. биол. — 1983. — № 3. — С. 20—26.
- Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Вереснева З. В. и др. Влияние антиоксиданта на выносливость тренированных и не тренированных к физической нагрузке людей//Теор. и практ. физкультуры. — 1983. — № 8. — С. 14.
- Меерсон Ф. З., Каткова Л. С., Козлов Ю. П., Манухина Е. Б. Предупреждение стрессорных нарушений сократительной функции сердца длительным стрессом с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям//Бюл. экспер. биол. — 1983. — № 12. — С. 25—28.
- Меерсон Ф. З., Манухина Е. В., Пинелис В. Г. Нарушение сократительной функции гладкой мускулатуры воротной вены крысы при эмоционально-болевым стрессе//Кардиология. — 1983. — № 11. — С. 93—98.
- Меерсон Ф. З. Развитие некоторых идей В. В. Ларина в физиологии и патофизиологии кровообращения//Успехи физиол. наук. — 1983. — № 2. — С. 7—28.
- Меерсон Ф. З., Самосудова И. В., Глаголева Е. В. и др. Нарушение сократительной функции и ультраструктуры миокарда после эмоционально-болевого стресса//Арх. анат. — 1983. № 2. — С. 43—49.

- Меерсон Ф. З., Сауля А. П.* Предупреждение нарушений сократительной функции при стрессе с помощью предварительной адаптации животных к физической нагрузке//Кардиология. — 1984. — № 6. — С. 19—23.
- Меерсон Ф. З., Сухих Г. Г., Каткова Л. С., Ванько Л. В.* Предупреждение депрессии активности естественных киллеров и сократительной функции миокарда при длительном стрессе с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям//Докл. АН СССР. — 1984. — Т. 247, № 1. — С. 241—243.
- Меерсон Ф. З., Салтыкова В. А., Диденко В. В.* и др. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе аритмий и антиаритмогенное действие антиоксидантов//Кардиология. — 1984. — № 5. — С. 61—68.
- Меерсон Ф. З., Каткова Л. С.* Влияние предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям на резистентность спонтанно сокращающегося миокарда к индуктору перекисного окисления липидов//Бюл. exper. биол. — 1985. — № 12. — С. 659—661.
- Меерсон Ф. З., Долгих В. Т., Смоленцева В. И., Батраченко Е. Р.* Предупреждение нарушений метаболизма и функции сердечной мышцы при иммобилизационном стрессе с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям//Вопр. мед. химии. — 1985. — № 3. — С. 41.
- Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Плецкий К. Д.* Предупреждение стрессорного снижения активности нормальных киллеров с помощью β -адреноблокатора и витамина E//Бюл. exper. биол. — 1985. — № 6. — С. 646—647.
- Меерсон Ф. З., Заяц В. И., Пшеничкова М. Г.* Ограничение нарушений сократительной функции неишемизированных отделов миокарда при инфаркте с помощью пептида Д-сна и его циклического производного// Кардиология. — 1984. — № 5. — С. 84—88.
- Меерсон Ф. З., Заяц В. И., Пшеничкова М. Г., Михалева И. И.* Предупреждение нарушений сократительной функции миокарда при длительном стрессе с помощью пептида Д-сна и его циклического производного// Кардиология. — 1985. — № 8. — С. 104—105.
- Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Дюсенов С. С.* и др. Предупреждение фибрилляции сердца с помощью антиоксидантов и предварительной адаптации животных к стрессовым воздействиям//Кардиология. — 1985. — № 10. — С. 29—34.
- Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Заяц В. И.* Предупреждение нарушений сократительной функции сердца при инфаркте миокарда с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям//Пат. физиол. — 1985. — № 3. — С. 9—13.
- Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Каткова Л. С.* Сравнительная оценка влияния предварительной адаптации к умеренной физической нагрузке и коротким стрессорным воздействиям на нарушения сократительной функции сердца при длительном стрессе//Кардиология. — 1985. — № 2. — С. 74—77.
- Меерсон Ф. З., Сауля А. И., Гудумак В. С.* Роль потери сиаловой кислоты миокардом в депрессии сократительной функции сердечной мышцы при стрессе//Вопр. мед. химии. — 1985. № 2. — С. 118—120.
- Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т.* Стрессорные нарушения в системе противоопухолевого иммунитета и их ограничения стресс-лимитирующими факторами//Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 8. — С. 23—29.
- Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 269 с.
- Меерсон Ф. З.* Стресс-лимитирующие системы организма и их роль в предупреждении ишемических повреждений сердца//Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра. — 1985. — № 1. — С. 34—43.
- Меерсон Ф. З., Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В., Каган В. Е.* Анализ термоденатурации Na, К-АТФазы сарколеммы миокарда крыс при стрессе и возможная роль повреждения этого фермента в патогенезе аритмий// Вопр. мед. химии. — 1986. — № 5. — С. 67—71.
- Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Екимов Е. Н.* и др. Влияние адаптации организма к коротким стрессорным воздействиям на реализацию стресс-ре-

- акции, нарушения метаболизма и сократительной функции сердца, вызванные длительным эмоционально-болевым стрессом//*Вопр. мед. химии.*—1986. — № 1. — С. 76—80.
- Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И.* Высшие адаптационные реакции организма//*Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии.* — М., 1986. — С. 492—520.
- Метелица Д. И.* Активация кислорода ферментными системами. — М.: Наука, 1982. — 255 с.
- Миррахимов М. М., Гольдберг П. Н.* Горная медицина. — Фрунзе: Кыргызстан, 1978. — 182 с.
- Миррахимов М. М., Мейманалиев Т. С.* Высокогорная кардиология: очерки.—Фрунзе: Кыргызстан. 1984. — 315 с.
- Науменко Е. В., Беляев Д. К.* Нейроэндокринные механизмы при доместикации животных // *Вопросы общей генетики.* — М., 1981. — С. 230—240.
- Непомнящих Л. М.* Патологическая анатомия и ультраструктура сердца.— Новосибирск: Наука, 1981. — 323 с.
- Николаева Л. Ф.* Актуальные вопросы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда//*Кардиология.* — 1980. — № 6. — С. 5—11.
- Николаева Л. Ф., Аронов Д. М.* Реабилитация больных инфарктом миокарда в больничную фазу//*Кардиология.*/1984. — № 12. — С. 104—109.
- Озолин П. П.* Адаптация сосудистой системы к спортивным нагрузкам. — Рига: Зинатне, 1984. — 134 с.
- Островский А. Г.* Воротная вена печени человека в норме и при некоторых заболеваниях. — Петрозаводск: Карелия, 1973. — 168 с.
- Павлов И. П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга. — М.: Изд-во АМН СССР, 1952. — 188 с.
- Попова Н. К., Науменко Е. В.* Произвольная мышечная деятельность животных и гипофизарно-надпочечниковая система//В кн.: *Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности.* — Тарту, 1975. — С. 38—42.
- Попова Н. К., Науменко Е. В., Колтаков В. Г.* Серотонин и поведение. — Новосибирск: Наука, 1978. — 304 с.
- Попова Я. К., Войтенко Н. Н., Павлова С. И.* и др. Генетика и филогенетика гормональных характеристик животных. Сообщение VII. Коррелятивная взаимосвязь между серотонином мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой в условиях эмоционального стресса у доместизируемых и недоместизируемых серебристо-черных лисиц//*Генетика.* — 1980. — № 10. — С. 1865—1870.
- Пошивалов В. П.* ГАМК-ергические корреляты агрессивности и внутривидовой общительности у мышей, подвергнутых изоляции//*Бюл. exper. биол.* — 1981. — № 5. — С. 584—587.
- Праздников В. П.* Закаливание детей школьного возраста.—Л.: Медицина, 1983. — 176 с.
- Прилишко Л. Л., Орлов О. М., Иванова С. М.* и др. Активация перекисного окисления липидов при стрессе у человека, оцениваемая по содержанию пентана в выдыхаемом воздухе//*Докл. АН СССР.* — 1982. — Т. 265, № 4.— С. 1010—1013.
- Прилишко Л. Л., Каган В. Е., Меерсон Ф. З.* Роль липидов в изменении свойств Р-адренорецепторов мозга при эмоционально-болевым стрессе//*Бюл. exper. биол.*, 1983. — № 11. — С. 6—8.
- Пшенникова М. Г., Манухин Б. Н., Меерсон Ф. З.* Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на содержание норадреналина в миокарде при экспериментальном пороке сердца//*Физиол. журн. СССР.*— 1972. — № 2. — С. 249—254.
- Пшенникова М. Г.* Синтез белка в нейронах и клетках глии звездчатых узлов крыс при адаптации к действию высотной гипоксии//*Физиол. журн. СССР.* — 1973. — № 3. — С. 421—428.
- Пшенникова М. Г., Новикова Н. А.* Адренергическая регуляция и адренореактивность сердца крыс при адаптации к высотной гипоксии//*Физиол. журн. СССР.* — 1977. - № 8. — С. 1159-1166.

- Пиенникова М. Г.* Клеточные механизмы инотропного действия симпатoadреналовой системы на сердце//Успехи физиол. наук. — 1979. — № 2. — С. 122—139.
- Пиенникова М. Г., Гибер Л. М., Захаров М. Ю.* Влияние адаптации к высотной гипоксии и физической нагрузке на вариабельность ритма и силы сокращений сердца//Кардиология. — 1979. — № 2. — С. 105—107.
- Пиенникова М. Г., Воронцова Е. Я.* Влияние предварительной блокады а- и Р-рецепторов на нарушение растяжимости и сократительной функции миокарда при стрессе//Бюл. exper. биол. — 1983. — № 12. — С. 55—57.
- Пиенникова М. Г.* Адаптация к физическим нагрузкам//Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии/Под ред. О. Г. Газенко. Ф. 3. Меерсона. — М., 1986. — С. 124—221.
- Пиенникова М. Г.* Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс// Пат. физиол. — 1987. — № 3. — С. 85—90.
- Розенштраух Л. В., Ануховский Е. П., Белошанко Г. Г., Дремин С. А.* Уменьшение быстрого входящего натриевого тока — возможная причина антиаритмического действия этмозина и мекситила в поздней стадии экспериментального инфаркта миокарда // Кардиология. — 1980. — № 5. — С. 19—23.
- Савов В. М., Диденко В. В., Досмогамбетова Р. С.* и др. Перекисное окисление липидов в миокарде при экспериментальном инфаркте//Виол. науки. — 1985. — № 5. — С. 30—33.
- Сазонтова Т. Г.* Выявление с помощью термоденатурации поврежденных Нанасоса сарколеммы миокарда при стрессе и роль перекисного окисления липидов в этом процессе//Бюл. exper. биол. — 1986. — № 12. — С. 685—687.
- Самвелян В. М., Прянишникова М. С., Погосян С. А.* и др. Противоартмическая активность тримекаина в эксперименте и клинике//Кардиология. — 1978. — № 4. — С. 85—90.
- Самотейкин М. А., Иркин И. В.* Микроциркуляция в левом желудочке сердца при гипертонической болезни//Микроциркуляция. — М., 1972. — С. 70—71.
- Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме: пер. с англ. — М.: Медицина, 1960. — 254 с.
- Селье Г.* Профилактика некрозов сердца химическими средствами: пер. с англ. — М.: Медгиз, 1961. — 208 с.
- Семенова Л. А., Непомнящих Л. М., Семенов Д. Е.* Морфология пластической недостаточности мышечных клеток сердца. — Новосибирск: Наука, 1985. — 241 с.
- Силюяноев В. А., Иванов Я. С., Выходцев А. Н.* Влияние физической тренировки низкой интенсивности на функцию сердца больных ишемической болезнью сердца//Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. — Минск, 1985. — С. 154—155.
- Солодков А. П., Сухорукова Т. А.* Стрессорные изменения коронарного кровотока//Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. — Минск, 1985. — С. 52—53.
- Сметнев А. С., Бунин Ю. А., Малышев Ю. М.* и др. Состояние миокардиального кровотока у больных с различными формами наджелудочковых нарушений ритма сердца//Кардиология. — 1985. — № 3. — С. 39—43.
- Сумароков А. В.* Нарушение функции возбудимости сердца в отдаленные сроки после экспериментального инфаркта миокарда у собак//Пат. физиол. — 1959. — № 6. — С. 26—30.
- Суркина И. Д., Орлова З. С., Орлова Г. С.* и др. Особенности адаптации иммунной системы к напряжениям современного спорта//Физиологические проблемы адаптации. — Тарту, 1984. — С. 99—100.
- Сухарев А. Г., Суханова Н. Н.* Неспецифическая иммунологическая реактивность детей, систематически занимающихся плаванием//Гиг. и сан. — 1979. — № 7. — С. 39—41.
- Сухих Г. Т., Меерсон Ф. З.* Предупреждение депрессии активности нормальных киллеров при стрессе с помощью адаптации к периодическому действию высотной гипоксии//Бюл. exper. биол. — 1985. № 4. — С. 458.

- Таранов А. Г., Шаик-Оглы Л. К., Гончаров Н. П. Функциональная активность надпочечниковой системы в связи с иерархическим положением самцов павианов-гамадрилов в изолированной группе//Бюл. экспер. биол., 1985. — № 11. — С. 524—525.
- Твердохлеб В. П., Лобанова Г. Т., Меерсон Ф. З. Предупреждение стрессорной дислипидемии с помощью адаптации животных к периодическому действию гипоксии//Бюл. экспер. биол. — 1986. — № 12. — С. 681—683. Тигранян Р. А., Вакулина О. П. Содержание опиоидных пептидов в тканях крыс при длительном ограничении двигательной активности//Косм. биол. — 1984. — № 6. — С. 83—85.
- Титов В. Н., Руднев В. И., Творогова М. Г. Экспериментальное обоснование антиатерогенного эффекта липопротеидов высокой плотности//Кардиология. — 1981. — № 5. — С. 103—109.
- Третьякова К. А. Исследование биосинтеза холестерина крыс после стимуляции коры надпочечников АКТГ//Пробл. эндокр. — 1966 — № 5. — С. 87—92.
- Трошинова Е. С. Влияние экспериментальной тренировки на биохимические показатели сердечной мышцы//Бюл. экспер. биол. — 1951. — № 10. — С. 283—287.
- Уголев А. А., Голубева Л. Ю., Меерсон Ф. З. Предупреждение стрессорных повреждений сердца с помощью предварительной адаптации к высотной гипоксии//Кардиология. — 1980. — № 11. — С. 91—94.
- Устинова Е. Е. Предупреждение стрессорных и аноксических повреждений сердца с помощью В-блокатора индерала//Кардиология. — 1983. — № 7. — С. 90—93.
- Ухтомский А. А. Доминанта. — М.—Л.: Наука, 1966. — 273 с.
- Хамзюк И. Н., Халтаева В. Н. Кининовая система крови у больных гипертонической болезнью при физических нагрузках//Врач. дело. — 1983. — № 9. — С. 18—21.
- Хомуло П. С. О значении длительного функционального напряжения нервной системы в развитии атеросклероза у собак//Докл. АН СССР. — 1963. — Т. 152, № 3. — С. 727—729.
- Хомуло,р. С. Атеросклероз у молодых собак, полученный при длительном функциональном напряжении центральной нервной системы//Докл. АН СССР. — 1964. — Т. 156, № 4. — С. 976—977.
- Хомуло П. С. Нейрогенный атеросклероз и механизм его развития//Кардиология. — 1974. — № 5. — С. 140—147.
- Чазов Е. И. Эмоциональный стресс и сердечно-сосудистые заболевания// Вести. АМН СССР. — 1975. — № 8. — С. 3—8.
- Шаров В. Г., Бескровнова Н. Н., Крыжановский С. А. Ультраструктура субэндокардиальных кардиомиоцитов при экспериментальном инфаркте миокарда, осложненном фибрилляцией//Ультраструктурные основы патологии сердца и сосудов. — Цхалтубо, 1985. — С. 242—244.
- Шаров В. Г., Бескровнова Н. Е., Вихерт А. М. и др. Ультраструктура клеток. Пуркинье субэндокарда и ложных сухожилий левого желудочка сердца собак при экспериментальном инфаркте, осложненном фибрилляцией// Арх. пат. — 1986. — № 1. — С. 49—56.
- Шведова А. А., Каган В. Е., Кулиев И. М. и др. Перекисное окисление липидов и повреждение сетчатки при стрессе//Бюл. экспер. биол. — 1982. — № 4. — С. 24—26.
- Шик Л. Л. О факторах, обуславливающих и лимитирующих увеличение вентиляции легких при работе//Исследования по физиологии трудовых процессов. — М., 1962. — С. 47—54.
- Шхвацабая И. К., Граевская Н. Д., Ланцберг Л. А., Некрасова А. А. О некоторых механизмах профилактического действия физической тренировки при гипертонической болезни // Кардиология. — 1975. — № 3. — С. 54—59.
- Шхвацабая И. К., Некрасова А. А., Устинова С. Е. Прессорные и депрессорные гуморальные системы при гипертонической болезни, протекающей с лабильным и стабильным повышением артериального давления//Артериальная гипертензия. — М., 1980. — С. 245—248.

- Яковлев Н. Н., Горохов А. ИГ., Краснова А. Ф. и др. Влияние адаптации к повышенной мышечной деятельности на чувствительность организма к адреналину//Физиол. журн. СССР. — 1974. — № 6. — С. 940—947.
- Яковлев Н. Н., Александрова Г. В., Батунер Л. С. и др. Межорганные метаболические корреляции при мышечной деятельности и утомлении//Физиол. журн. СССР. — 1978а. — № И. — С. 1655—1666.
- Яковлев Н. Н., Александрова Г. В., Батунер Л. С. и др. Метаболическая структура процесса реституции после физических нагрузок различного характера//Физиол. журн. СССР. — 1978б. — № 8. — С. 1160—1173.
- Яковлев Н. Н. Биохимические особенности скелетной мускулатуры//Экологическая физиология животных: Руководство по физиологии. — Л., 1981. — Ч. 2. — С. 300—340.
- Яковлев Н. Н. Химия движения. — Л.: Наука, 1983.—190 с.
- Янушкевичус З. И., Завела П. В., Жемайтите Д. И. и др. Сравнение противоритмического и хронотропного действия обзидана и изоптина у больных с экстрасистолией//Кардиология. — 1976. — № 4. — С. 20—26.
- Abildskov J. Recognition, of cardiac states at high risk of ventricular arrhythmias by means of electrocardiographic waveform//Jap. Giro. J. — 1980. — Vol. 44, N 9. — P. 691—699.
- Adams R., Welch H. Oxygen uptake, acid—base status, and performance with varied inspired oxygen fractions//I. Appl. Physiol. — 1980. — Vol. 49, N 5. — P. 863—868.
- Ammann L., Meesmann W., Schley G. et al. Цит. no:i Noakes T. D. et al.//Circulation. — 1983. — Vol. 67, N 1. — P. 24-30.
- Andersen P. Capillary density in skeletal muscle of man//Acta Physiol. Scand.— 1975. — Vol. 95. — P. 203—205.
- Antonaccio M., Robson R. Cardiovascular effects of 5-hydroxy-tryptophan in anesthetized dogs//J. Pharm. Pharmacol. — 1973. — Vol. 25. — P. 495.
- Antonaccio M., Robson R. Centrally-mediated cardiovascular effects of 5-hydroxytryptophan in MAO-inhibited dogs: modification by autonomic antagonists//Arch. int. Pharmacodyn. — 1975. — Vol. 231. — P. 200—210.
- Askew E., Huslon R., Plopper C., Hecker A. Adipose tissue cellularity and lipolysis//J. clin. Invest. — 1975. — Vol. 56. — P. 521—529.
- Bai-Chung Shyu, Anderson S., Thoren P. Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats//Life Sci. — 1982. — Vol. 30. - P. 833-840.
- Baldwin K., Winder W., Holloszy J. Adaptation of actomyosin ATPase in different types of muscle to endurance exercise//Amer. J. Physiol. — 1975. — Vol. 229. — P. 422—426.
- Barnes R., Labadan B., Siyamoglu B., Bradifield R. Effects of exercise and administration of aspartic acid on blood ammonia in the rat//Amer. J. Physiol. — 1964. — Vol. 207. — P. 1242—1246.
- Baron R., Kirschner R. Sudden night-time death among South East Asians, too (Letter to Editor)//Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 764—764.
- Baron R., Thacker S., Gorelkin L. Sudden death among Southeast Asian refugees//I. A. M. A. — 1983. — Vol. 250. — P. 2947—2951.
- Bassler T. Marathon running and immunity to atherosclerosis//Ann. N. — Y. Acad. Sci. — 1977. — Vol. 301. - P. 579-592.
- Beaulieu S., DiPaolo T., Barden N. Roles of the noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems in the modulation of the ACTH response to stress by the amygdaloid central Nucleus//Canad. J. Neurol. Sci. — 1985. — Vol. 12. - P. 214—215.
- Belardinelli L., Rubio R., Berne R. Blockade of Ca²⁺ dependent rat atrial slow action potentials by adenosine and lanthanum//Phlugers Arch. — 1979.— Bd 380. — S. 19—27.
- Ben Natan L., Chaillet P., Lecomte J. Involvement of endogenous enkephalins in the mouse behavioral despair test. — Europ. J. Pharmacol. — 1984. — Vol. 97, N 3-4. — P. 301—304.
- Bennet T., Wilcox R., Macdonald I. Post-exercise reduction of blood pressure

- in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function// *Clin. Sci.* — 1984. — Vol. 67, N 1. — P. 97—103.
- Berger M., Berchtold P.* Physical training as a part of the therapy for adult-onset diabetes//*Ann. din. Res.* — 1982. — Vol. 14. — Suppl. 34. — P. 69. *Bers D., Phillipson K., Langer G.* Cardiac contractility and sarcolemmal calcium binding in several cardiac muscle preparation//*Amer. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 240, N 9. — P. H576-H583.
- Bersohn M., Scheuer J.* Effect of ischemia on the performance of hearts from physically trained rats//*Amer. J. Physiol.* — 1978. — Vol. 234, N 2. — P. H215-H218.
- Bertrand M., Lablanch I., Tilmont P.* The treatment of coronary arterial spasm with nifedipin//*European congress of cardiology.* 3rd. — Paris, 1980. — P. 1149—1150.
- Billman G., Schwartz P., Stone H.* The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death//*Circulation.* — 1984. — Vol. 69, N 6 — P 1182—1189.
- Bjorntrap P., de Jounge K., Sjostrom L., Sullivan L.* The effect of physical training on insulin production in obesity//*Metabolism.* — 1970. — Vol. 19. — P. 631—638.
- Bjornulf A.* Haemodynamic effects of physical training after myocardial infarction//*Acta Med. Scand.* — 1973. — Suppl. 548.
- Bloor C., Leon A., Pasyk S.* The effects of exercise on organ and cellular development in rats//*Lab. Invest.* — Vol. 19, N 6. — P. 675—680.
- Bars W., Michel C., Seran M., Lengfelder E.* The involvement of oxygen radicals during the auto-oxidation of adrenalin//*Biochim. Biophys. Acta.* — 1978. — Vol. 540. — P. 162—172.
- Boveris A., Chance B.* The mitochondria! generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbasic oxygen//*Biochem. J.* — 1973. — Vol. 134. — P. 707—716.
- Bowman W., Nott M.* Actions of sympathomimetic amines and their antagonists on skeletal muscle//*Pharmacol. Rev.* — 1969. — Vol. 21. — P. 27—72.
- Boyar R.* Control of the onset of puberty//*Ann. Rev. Med.* — 1978. — Vol. 29. — P. 509r-519.
- Boyer L, Kasch F.* Exercise therapy in hypertensive men // *J. A. M. A.* — 1970—Vol. 211. — P. 1668-1671.
- Brodsky M., Wa D., Denes P. et al.* Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease//*Amer. J. Cardiol.* — 1977. — Vol. 39. — P. 390—395.
- Barman K., Ferguson E., Yin-Ying Djah et al.* Beta receptors in peripheral mononuclear cells increase acutely during exercise//*Acta Endocr.* — 1985. — Vol. 109. — P. 563—568.
- Carlson K., Marker J. C., Arnall D. et al.* Epinephrine is unessential for stimulation of liver glycogenolysis during exercise//*J. Appl. Physiol.* — 1985. Vol. 58. — N 2. — P. 544—568.
- Challoner D.* Evidence for uncoupled respiration in thyrotoxic and epinephrinstimulated myocardium//*Amer. J. Physiol.* — 1968. — Vol. 214. — P. 365—369.
- Chambers D., Parks D., Patterson G. et al.* Xanthine oxidase as a source of free radicals damage in myocardial ischemia//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1985.— Vol. 17, N 2. — P. 145—152.
- Check W.* Can we halt sudden cardiac death?//*J. A. M. A.* — 1981. — Vol. 246.— P. 711—713.
- Clark M., Patten G., Filsell O., Rattigan S.* Co-ordinated regulation of muscle glycolysis and hepatic glucose output in exercise by catecholamines acting via α -receptors//*FEBS Letters.* — 1983. — Vol. 158, N 1. — P. 1—6.
- Cobbe S Poole-Wilson P.* The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischaemia//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1980. — Vol. 12, N 8. — P. 745—760.
- Colt E W D. Wardlaw S., Frantz A.* The effect of running on plasma beta-endorphin//*Life Sci.* — 1981. — Vol. 28. — P. 1637—1640.

- Cooper K.* Physical training programs for mass scale use: effects on cardiovascular disease—facts and theories//*Ann. clin. Res.* — 1982. — Vol. 14. — Suppl. 34. — P. 25—32.
- Corr P., Gross R., Sobel B.* Arrhythmogenic amphiphilic lipid and the myocardial cell membrane//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1982. — Vol. 14. — P. 619—626.
- Cox R., Peterson L., Detweiler D.* Hemodynamic responses to stellate ganglion stimulation in mongrels and grey hounds//*Amer. J. Physiol.* — 1976. — Vol. 231, N 4. — P. 1062—1067.
- Crisman R., Rittman B., Tomanek R.* Exercise-induced myocardial capillary growth in the spontaneously hypertensive rat//*Microvasc. Res.* — 1985. — Vol. 30, N 2. — P. 185—194.
- Carrens J., White P.* Half a century of running//*New Engl. J. Med.* — 1961. — Vol. 265. — P. 251—255.
- Davidson J., Smith E., Levine S.* Testosterone // *Psychobiology of stress; A study of coping men*/Ed. H. Ursin et al. — New York, 1978. — P. 57—58.
- Davies K. J. A., Packer L., Brooks G.* Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training//*Arch. Biochem.* — 1981. — Vol. 209, N 2. — P. 539—554.
- De Mello W.* Modulation of functional permeability in cardiac fibers//*International Society for Heart Research American Section. Meeting.* — New York, 1983.—P. 37—59.
- De Plaen J., Detry J.* Haemodynamic effects of physical training in established arterial hypertension//*Acta Cardiol.* — 1980. — Vol. 35. — P. 179—188.
- Desiderata O., MacKinnon J., Hissom H.* Development of gastric ulcers in rats following stress termination//*J. corp. physiol. Psychol.* — 1974. — Vol. 87.— P. 208-214.
- DeSilva R., Verrier R., Lown B.* Effect of psychologic stress and vagal stimulation with morphine in the conscious dog//*Amer. Heart. J.* — 1978. — Vol. 86. — P. 197—203.
- Despres J., Bouchard C., Savard R. et al.* The effect of a 20-week endurance training program on adipose-tissue morphology and lipolysis in men and women//*Metabolism.* — 1984. — Vol. 33. — P. 235—239.
- Deutsch J.* Cholinergic synapse and the site of memory//*Science.* — 1971. — Vol. 174, N 4011.—P. 788—794.
- De Wood M., Spores J., Notske R. et al.* Medical and surgical management of myocardial infarction//*Amer. J. Cardiol.* — 1979. — Vol. 44. — P. 1356—1364.
- De Wood M., Spores J., Notske R. et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction//*New Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 303.—P. 897—898.
- De Wood M., Spores J., Hensley G. et al.* Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction // *Circulation,* — 1983. — Vol. 68.— Suppl. 1. — P. 139—140.
- Dhalla N., Charma R., Ashley T.* Adenylate cyclase activity in myocardium of spontaneously hypertensive rat: Effect of endogenous factors and solubilization//*Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1978. — Vol. 821. — P. 273—280.
- Dillard C., Litov R., Savin W. et al.* Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation//*J. Appl. Physiol.* — 1978.— Vol. 45, N 6. — P. 927—932.
- Dirksen R., Wood G., Nijhuis G.* Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: a hypothesis// *Lancet.* — 1981. — Vol. 1, N 8220.—P. 607—608.
- Duncan J., Hagan R., Upton T.* The effect of aerobic exercise program on sympathetic neural activity and blood pressure in mild hypertension//*Circulation.* — 1983. — Vol. 68. — P. 285—286.
- Dunn R., Critz J.* The effect of exercise on hepatic and myocardial lysosome stability//*Fed. Proc.* — 1971. — Vol. 30, N 2. — Abs. 372. — N 1004.
- Ector H., Bonrgons J., Verlinder M. et al.* Bradycardia, ventricular pauses, syncope and sports//*Lancet.* — 1984. — Vol. 2. — N 8403. — P. 591—594.

- Ehsani A.* The mechanisms responsible for enhanced stroke volume by high intensity training in patients with ischemic heart disease//Circulation. —1985. — Vol. 72. — Suppl. 111. — Abs. 1068.
- Eller A., Nyakas C., Szabo G., Endroczi E.* Corticosterone binding in myocardial tissue of rats after chronic stress and adrenalectomy//Acta physiol. Acad. Sci. hung. — 1981. — Vol. 53, N 3. — P. 205—211.
- Ellis E., Oelz O., Roberts L. et al.* Coronary arterial smooth muscle contraction by a substances released from platelets evidence that it is thromboxane A₂//Science. — 1976. - Vol. 193, N 4258. — P. 1135-1137.
- El-Sherif N., Mehra R., Gough W., Zeiler R.* Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythmus in canine one-day-old myocardial infarction//Circulat. Res. — 1982. — Vol. 51. — P. 152—166.
- Fanta Ch., Leith D., Brown R.* Maximal shortening of inspiratory muscles: effect of training//I. Appl. Physiol. — 1983. — Vol. 54, N 6. — P. 1618—1622.
- Fantone J., Ward P.* Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions//Amer. J. Path. — 1982. — Vol. 107. — P. 397-418.
- Ferrari R., Visioli O., Guarnieri C., Caldarera M.* Vitamin E and the heart: possible role as antioxidant//Acta vitamin. (Milano). — 1983. — Vol. 5, N 1.— P. 11—22.
- File S., James T., MacLeod N.* Depletion in amygdaloid serotonin concentration and changes in social and aggressive behavior//J. Neurol. Transm. — 1981. — Vol. 50. — P. 1—12.
- Fleckenstein A., Nakayama K., Fleckenstein-Grun G., Bygn J.* Interaction of hydrohen ions, calcium antagonistic drugs with exitation-contraction coupling of vascular smooth muscle//Ionic action on vascular smooth muscle/ Ed. E. Betz. - Berlin, 1976. — P. 117—131.
- Foils J., Crowell E., Rowe G.* Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin//Circulation. — 1976. — Vol. 54. — P. 365—370.
- Fraioli F., Moretti C., Paolucci D. et al.* Physical exercise stimulates marked concomitant release of β -endorphin and adrenocorticotropic hormone (ACTH) in peripheral blood in man//Experientia. — 1980. — Vol. 36. — P. 987—989.
- Fridovich I.* Hypoxia and oxygen toxicity//Advanc. Neurol. — 1980. — Vol. 26.— P. 255 — 259.
- Friedman M., Manwaring J., Rosenman R.* Instantaneous and sudden death: clinical and pathological differentiation in coronary artery disease // J. A. M. A. — 1973. — Vol. 224. — P. 1319—1320.
- Frielberg S., Harlan W., Trent D., Estes E.* The effect of exercise on the concentration and turnover of plasma nonesterified fatty acids//J. clin. Invest. — 1960. — Vol. 39. — P. 215—220.
- Galbo E., Hoist J., Christensen N.* Glycogen and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man//J. appl. Physiol. — 1975. — Vol. 38. — P. 70—76.
- Galbo H., Christensen N., Hoist J.* The role of the autonomic innervatioa in the control of glucagon and insulin responses to prolonged exercise in man// Acta Physiol. Scand. — 1976. — Suppl. 440. — P. 175—178.
- Galbo H., Hummer L., Petersen I. et al.* Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man//Europ. J. appl. Physiol.— 1977. — Vol. 36. — P. 101—106.
- Gang E., Rigger J., Livelli F.* A model of chronic ischemic arrhythmias: the relation between electrically inducible ventricular tachycardia, ventricular fibrillation threshold and myocardial infarct size//Amer. J. Gardiol. — 1982.— Vol. 50. — P. 469—470.
- Gardner T., Stewart J., Casale A. et al.* Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers//Surgery. — 1983. — Vol. 94, N 3. — P. 423—427.
- Gebick J., Bielski B.* Comparison of the capacities of the Perhydroxyl and thesuperoxide Radicals to initiate chain Oxidation of linoleic acid//J. Amer, chem. Soc. — 1981. — Vol. 103, N 23. — P. 7020—7022.

- Getter E., Yuwiler A., liolah J.* Effects of environmental complexity on constituents of brain and liver//*J. Neurochem.* — 1965. — Vol. 12. — P. 949—953. *Geyssant A., Geelen G., Denis Ch. et al.* Plasma vasopressin, renin activity, and aldosterone: effect of exercise and training//*Europ. J. appl. Physiol.* — 1981.—Vol. 46.—P. 21—30. *Giaehettl A., Clark T., Berty F.* Subsensitivity of cardiac beta-adrenoceptors in renal hypertensive rats//*J. cardiovasc. Pharmacol.* — 1979. — Vol. 1, N 4.— P. 467—471. *Gianutses S., Lai H.* Narcotic analgetics and aggression//*Mod. Probl. Pharmacopsychiat.* - 1978. — Vol. 13. — P. 113-138. *Gillts R., Quest J.* The role of the nervous system in cardiovascular effects of digitalis//*Pharmacol. Rev.* — 1979. — Vol. 31. — P. 19—97. *Gintzler A., Tamir H.* Interaction between morphine and serotonin binding protein//*Bram Res.* — 1978. — Vol. 149. — P. 519—524. *Glitsch H.* Inhibition of the Na-pump — a mechanism in the genesis of cardiac arrhythmias//*Basic. Res. Cardiol.* — 1984. — Vol. 79. — P. 611—619. *Gottesfeld Z., Kvetnansky R., Kopin I., Jacobowitz D. M.* Effects of repeated immobilization stress on glutamate decarboxylase and choline acetyltransferase in discrete brain regions//*Brain Res.* — 1978. — Vol. 152. — P. 374—378. *Gray G., Smith E., Damassa D. et al.* Neuroendocrine mechanisms mediating the suppression of circulating testosterone levels associated with chronic stress in male rats//*Neuroendocrinology.* — 1978. — Vol. 25. — P. 247—248. *Green L., Cohen S., Kurland G.* Fatal myocardial infarction in marathon racing//*Ann. intern. Med.* — 1976. — Vol. 84. — P. 704—706. *Groom D.* Cardiovascular observations on Tarahumara indian runners — the modern Spartans//*Amer. Heart. J.* — 1971. — Vol. 81. — P. 304—314. *Groves B., Marcus F., Ewy G., Phibbs B.* Coronary arterial spasm in variant angina pectoris produced by hyperventilation and valsalva—documented by coronary arteriography//*Coronary artery medicine and surgery*/Ed. J. C. Horman. — New York, 1977.—P. 311—320. *Goarnieri G., Flamigni P., Caldarrera C.* Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of hypoxic heart//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1980. — Vol. 12. — P. 797—808. *Guillemin R., Varge Th., Rossier J. et al.* β -Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland//*Science.* — 1977. — Vol. 197. — P. 1367—1369. *Gaski H., Meerson P., Wassilew G.* Comparative study of ultrastructure and function of the rat heart hypertrophied by exercise or hypoxia//*Exp. Path.* — 1981. — Vol. 20. — P. 108-120. *Haft J., Fain R., Levitas L.* Intravascular platelet aggregation in the heart, induced by stress//*Circulation.* — 1973. — Vol. 47, N 2. — P. 353—358. *Hagberg J., Goldring D., Ehsani A.* Effect of exercisetraining on the blood pressure and haemodynamic feature of hypertensive adolescent//*Amer. J. Cardiol.* — 1983. — Vol. 52. — P. 763—768. *Haier R., Qnaid K., Mills J.* Naloxone alters pain perception after jogging//*Psychiat. Res.* — 1981. — Vol. 5. — P. 231—232. *Hammond B., Kontos H., Hess M.* Oxygen radicals in the adult respiratory distress syndrome, in myocardial ischemia and reperfusion injury, and cerebral vascular damage//*Canad. J. Physiol. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 63.— P. 173-187. *Hatefi Y., Hanstein W.* Lipid oxidation in biological membranes. I. Lipid oxidation in submitochondrial particles and microsomes induces by chaotropic agents//*Arch. Biochem.* — 1970. — Vol. 136. — P. 73—86. *Haasell B., Alpert N.* Isometric relaxation in left ventricular papillary muscles: Normotensive Wistar-Kyoto control versus spontaneously hypertensive rats//*Circulation.* — 1976. — Vol. 154. — P. 34A—46A. *Hayashi M., Murata M., Saton M. et al.* Sudden nocturnal death in young males from ventricular flutter//*Jap. Heart J.* — 1985. — Vol. 26, N 4. — P. 585— 591.

Hearse D., Baker J., Humphrey S. Verapamil and the calcium paradox//Molec. cell. Cardiol. — 1980. — Vol. 12, N 8. — P. 733—740. Hess M., Manson N., Okabe E. Involvement of free radicals in the pathophysiology of ischemic heart disease//Canad. J. Physiol. Pharmacol. — 1982. — Vol. 60, N 11. — P. 1382-1389. Higgins A., Blackburn K. Prevention of reperfusion damage in working rat hearts by calcium antagonists and calmodulin antagonists//Molec. cell. Cardiol. — 1984. — Vol. 16. — P. 427—438. Higuchi M., Cartier L.-J., Eolloszy J. The effects of endurance training on free radical scavenging enzymes in rats//Med. Sci. Sports Exerc. — 1983. — Vol. 15, N 2. — P. 93—95. Hochachka P., Dressendorfer R. Succinate accumulation in man during exercise//Europ. J. appl. Physiol. — 1976. - Vol. 35. - P. 235-242. Hoffman B., Granefield P. The physiological basis of cardiac arrhythmias//Amer. J. Med. — 1964. — Vol. 37. — P. 670—675.

Holloszy J., Rennie M., Hickson R. et al. Physiological consequences of the biochemical adaptations to endurance exercise//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1977. — Vol. 301. — P. 440—450. Hong J., Gillin J., Yang H.-Y., Costa E. Repeated electroconvulsive shocks and the brain content of endorphins//Brain Res. — 1979. — Vol. 177. — P. 273—278. Hewlett T., Tomlin S., Ngahfoong L. et al. Release of (3-endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women-response to training//Brit. med. J. — 1984. — Vol. 288, N 6435. — P. 1950—1952. Hughes J., Psychological effects of habitual aerobic exercise: a critical review//Prevent. med. — 1984. — Vol. 13. — P. 66—78. Huisveld I., Klaft C., Hospers A. et al. Effect of exercise and oral contraceptive agents on fibrinolytic potential in trained females//, appl. Physiol. — 1984. — Vol. 56, N 4. — P. 906—913. Hull E., Young S., Ziegler M. Aerobic fitness cardiovascular and catecholamine responses to stressors//Psychophysiology. — 1984. — Vol. 21, N 3. — P. 353—360.

Hurley B., Hagberg J., Allen W. Effect of training on blood lactate levels during submaximal exercise//, appl. Physiol. — 1984. — Vol. 56, N 5. — P. 1260—1264. James D., Burleigh K., Kraegen E., Chisholm D. Effect of acute exercise and prolonged training on insulin response to intravenous glucose in vivo in the rat//J. appl. Physiol. — 1983. - Vol. 55. — P. 1660-1664. James D., Kraegen E., Chisholm D. Effect of exercise training on whole-body insulin sensitivity and responsiveness//, appl. Physiol. — 1984. — Vol. 56*. N 5. — P. 1217—1222. Jansky L. Non shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance//Biol. Rev. — 1973. — Vol. 48. - P. 85—132. Jenkins C., Zyzanski S., Rosenman R. Risk of new myocardial infarction in middle-aged men with manifest coronary heart disease//Circulation. — 1976.-Vol. 53. — P. 342—347.

Jenkins C. The epidemiology of sudden cardiac death: incidence, clinical features, biomedical and psychosocial risk factors//Stress and heart Disease/Ed. R. E. Beamish et al. — Boston, 1985. — P. 17—43. Jenkins R., Martin D., Goldberg E. Lipid peroxidation in skeletal muscle during atrophy and acute exercise//Med. Sei. Sports Exerc. — 1983. — Vol. 15, N 2. — P. 93—94. Jolly S., Kane W., Bailie M. et al. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase//Circulat. Res. — 1984. — Vol. 54. — P. 277—285. Jorgensen Ch., Gobel F., Taylor H., Wang J. Myocardial blood flow and oxygen consumption during exercise//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1977. — Vol. 301.— P. 213-223. Joseph M., Rennet G. Brain tryptophan and 5-HT function in stress//Brit. J. Pharmacol. — 1981. — Vol. 73. — P. 267. Julicher R., Tujburg L., Sterrenberg L. et al. Decreased defense against free

- radicals in rat heart during normal reperfusion after hypoxic ischemic and calcium free perfusion//Life Sci. — 1984—Vol. 35. — P. 1281—1288.
- Kameda K., Oho T., Imai Y.* Participation of superoxide, hydrogen peroxide and hydroxyl radicals in NADPH—cytochrome P-450 reductase-catalyzed peroxidation of methyl linolenate//Biochim. Biophys. Acta. — 1979. — Vol. 572. - P. 77—82.
- Kannel W., Castelli W., Gordon T.* Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease//Ann. intern. Med. — 1979. — Vol. 90. — P. 85—91.
- Kaplinsky E., Ogava S., Michelson E., Dreifus L.* Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium: evidence for multiple mechanisms//Circulation. — 1981. — Vol. 63. — P. 333-340.
- Karlsson J., Saltin B.* Lactate, ATP, and CP in working muscle during exhaustive exercise in man//J. appl. Physiol. — 1970. — Vol. 29. — P. 598—602.
- Katz A., Messineo F.* Lipid-membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium//Circulat. Res. — 1981. — Vol. 48.— N 1. - P. 1—16.
- Keim K., Sigg E.* Physiological and biochemical concomitants of restraint stress in rats//Pharmacol. Biochem. Behav. — 1976. — Vol. 4, N 3. — P. 289—297.
- Keller S., Weis I., Schleifer S. et al.* Suppression of immunity by stress effect of graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat//Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 1397—1400.
- Keren G., Shoenfeld Y.* Sudden death and physical exertion//I. Sport Med.— 1981. — Vol. 21, N 1. — P. 90-93.
- Kiens B., Lithell H., Vessby B.* Further increase in high density lipoprotein in trained males after enhanced training//Europ. J. appl. Physiol. — 1984. — Vol. 52. — P. 426—430.
- Kissling G., Bayer A.* Buffer capacity of the myocardium after swimming training//Cardiac adaptation to hemodynamic overload training and stress.— Darmstadt, 1983. — P. 204—210.
- Klain G.* High altitude and tyrosine metabolism in the rat//Fed. Proc. — 1972.— Vol. 31, N 2. — Abs. 390.
- Koerner J., Terjnnng R.* Effect of physical training on coronary collateral circulation of the rat//J. appl. Physiol. — 1982. — Vol. 52, N 2. — P. 376—387.
- Koivisto V. A., Groop L.* Physical training in juvenile diabetics//Ann. clin. Res.— 1982.— Vol. 14. — Suppl. 34. — P. 74—79.
- Korea S.* The role of granulocytes in host defence against tumors//Natural cellmediated immunity against tumor. — New York, 1980.—P. 1301—1307.
- Korteweg G., Boeles T., Tencate J.* Influence of stimulation of some subcortical areas on electrocardiogram//I. Neurophysiol. — 1957. — Vol. 20. — P. 100—107.
- Kowey P., Khuri Sh., Jose M. et al.* Vulnerability to ventricular fibrillation in patients with clinically manifest ventricular tachycardia//Amer. Heart J.— 1984—Vol. 108. — P. 884—889.
- Kramsch D., Aspen A., Abramovitz B.* Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet// New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 1483—1489.
- Kreuz L., Rose R., Jennings J.* Suppression of plasma testosterone levels and psychological stress. A longitudinal study of young men in officer Candidate School//Arch. gen. Psychiat. — 1972. — Vol. 26. — P. 479—480.
- Krotkiewski M., Mandroukas K., Sjostrom L. et al.* Effects of long-term training: on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity//Metabolism. — 1979. — Vol. 28. — P. 650—658.
- Knight R. I., Hillyard S. A., Woods D. L., Neville H. J.* The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potential in man//A Electroenceph. clin. Neurophysiol. — 1980. — Vol. 50. — P. 112—124.
- Kukkonen K., Rauramaa R., Voutilainen E., Lansimies E.* Physical training of middle-aged men with borderline hypertension. — Ann. clin. Res. — 1982. — Vol. 14, Suppl. 34. - P. 139-145.

- Kuller L., Perper J., Cooper M.* Demographic characteristics and trends in arteriosclerotic heart disease mortality: Sudden death and myocardial infarction//Circulation. — 1975. — Vol. 52. — Suppl. 3. — P. III—1. *Karoshima A., Doi K., Ohno T.* Role of glucagon in metabolic acclimation to cold and heat//Life Sci. — 1978. — Vol. 23, N 13. — P. 1405—1410. *Knroshima A., Habara G., Uehara A.* et al. Cross adaptation between stress and cold in rats//Pflüg. Arch., 1984. — Bd 402. — S. 402—408.
- Kvetnansky R., Weise V., Kopin I. J.* Elevation of adrenal tyrosine hydroxylase and phenylethanolamine-N-Methyl transferase by repeated immobilization of rats//Endocrinology. — 1970. — Vol. 87. — P. 744—749.
- Kvetnansky R., Munco A., Palkovits M., Mikulaj L.* Catecholamines in individual hypothalamic nuclei in stressed rats//Catecholamines and stress. — Bratislava, 1975. — P. 39—40.
- La Porte R., Adams L., Savage D.* et al. The spectrum of physical activity, cardiovascular disease, and health: an epidemiologic perspectives//Amer. J. Epidem. — 1984. — Vol. 120, N 4. — P. 507—517.
- Laughlin M., Diana J., Tipton C.* Effects of exercise training on coronary reactive hyperemia and blood flow in the dog//J. appl. Physiol. — 1978. — Vol. 45, N 4. — P. 604—610.
- Laughlin M.* An analysis of the risk of human cardiac damage during +G<z> stress: A review//Aviat. Space Environ. Med. — 1982. — Vol. 53, N 5. — P. 423—431.
- Le Blanc J., Dassault J., Lupien D., Richard D.* Effect of diet and exercise on norepinephrine-induced thermogenesis in male and female rats//J. appl. Physiol. — 1982. — Vol. 52, N 3. — P. 556—561.
- Le Blanc J., Tremblay A., Richard D., Nadeau A.* Daily variations of plasma glucose and insulin in physically-trained and sedentary subjects//Metabolism. — 1983. — Vol. 32, N 6. — P. 552—557.
- Leclerc L., Freminet A.* Effet de l'entraînement physique sur la réponse métabolique à l'hypoxie du cœur isolé de rat//J. Physiol. (Paris). — 1982. — Vol. 77, N 8. — P. 905—910.
- Lepran I., Nemeč G., Coltai M., Szekezes L.* Effect of linoleic acid rich diet on the acute phase of coronary occlusion in conscious rats: influence of indometacin and aspirin//!, cardiovasc. Pharmacol. — 1981. — Vol. 3, N 4. — P. 847—853.
- Lepran I., Koltai M., Siegmund W., Szekeres L.* Coronary artery ligation, early arrhythmias and determination of the ischemic area in conscious rats//J. Pharmacol. Methods. — 1983. — Vol. 9. — P. 219—230.
- Leriche R., Hermann L., Fontaine R.* Ligature de la coronarie gauche et fonction chez l'animal intact//C. R. Soc. Biol. (Paris). — 1931. — Vol. 107. — P. 545-546.
- Lewis J., Tordoff M., Sherman J., Liebeski J. C.* Adrenal-medullary enkephalin-like peptides may mediate opioid stress analgesia//Science. — 1982. — Vol. 217, N 4550. — P. 557-559.
- Limas C., Limas C. J.* Reduced number of β -adrenergic receptors in the myocardium of spontaneously hypertensive rats//Biochem. biophys. Res. Commun. — 1978. — Vol. 83. — P. 710—714.
- Lohmann D., Liebold F., Heilman W.* et al. Diminished insulin response in highly trained athletes//Metabolism. — 1978. — Vol. 27. — P. 521—524.
- Lombarde F., Verrier R., Lown B.* Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion//Amer. Heart. J. — 1983. — Vol. 105, N 6. — P. 958—965.
- Loscher W., Vetter M.* Drug-induced changes in GABA content of nerve endings in 11 rat brain regions correlation to pharmacological effects // Neurosci. Letters. — 1984. — Vol. 47, N 3. — P. 325-331. *Lown B., Verrier R., Corbalan R.* Psychologic stress and threshold for repetitive ventricular response//Science. — 1973. — Vol. 182. — P. 834—836. *Lown B., Verrier R.* Neural activity and ventricular fibrillation//New Engl. J. Med. — 1976. — Vol. 294. — P. 1165—1170.

- Lown B., DeSilva R.* Roles of psychologic stress and the automatic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes//*Amer. J. Gardiol.* — 1978. — Vol. 41. — P. 979—985.
- Lown B., Desilva R., Reich P., Marawski B.* Psychophysiologic factors in sudden cardiac death//*Amer. J. Psychiat.* — 1980. — Vol. 137, N 11. — P. 1325—1335.
- Lynch W., Libby L., Johnson H.* Naloxone inhibits intermale aggression in isolated mice//*Psychopharmacology.* — 1983. — Vol. 79, N 4. — P. 370—371.
- MacDougall J., Sale D., Elder G., Button J.* Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders//*Europ. J. appl. Physiol.* — 1982. — Vol. 48. — P. 117—126.
- Magnus K., Matroos A., Strackee J.* Het verband tussen rookgedrag, lichaamsberweging en coronaire hartziekten (het project Zeist). Wandelen, Fietsen en Tuinieren//*Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 1980. — Vol. 124, N 36. — P. 1484-1489.
- Maickel R., Miller E.* Fluorescent product formed by reaction of indole derivatives and orthophthaldialdehyde//*Anal. Chem.* — 1966. — Vol. 38. — P. 1937—1938.
- Maisel A., Motulsky H., Insel P.* Externalization of p-adrenergic receptors promoted by myocardial ischemia//*Science.* — 1985. — Vol. 230, N 4722. — P. 183-186.
- Malaspina J., Bassiere H., Le Clave G.* The total cholesterol/HDL cholesterol ratio: a suitable atherogenesis index//*Atherosclerosis.* — 1981. — Vol. 40. — p 373 375
- Malloy C., Matthews P., Smith M., Radda G.* In vivo ³¹P NMR study of regional metabolic response to cardiac ischaemia//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1983. — Vol. 15. — Suppl. 1. — Abst. 30. *Mandel P., Casielski A., Maitre M.* Inhibitory aminoacids, aggressiveness and convulsions//*Advanc. Biochem. Psychopharmacol.* — 1981. — Vol. 29. — P. 1-9. *Mann G., Spoerry A., Gray M., Jarashow D.* Atherosclerosis in the Masai//*Amer. J. Epidem.* — 1972. — Vol. 95. — P. 26—37. *Manning G., McEachern C., Hall G.* Reflex coronary artery spasm following sudden occlusion of coronary branches//*Arch. intern. Med.* — 1939. — Vol. 64. — P. 661—674. *Martin J., Dubbert P., Cushman W.* Controlled trial of aerobic exercise in hypertension//*Circulation.* — 1985. — Vol. 72, Pt. 2. — Abst. 49. *Mazeri A., L'Abbate A., Barddi G.* et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of preinfarction angina//*New Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 229. — P. 1271. *Mazurek W., Halawa B.* Wplyw cwiczen fizycznych na ogolna wydolnosc fizyczna niektore wskaźniki hemodynamiczne oraz stezenie adrenaliny i noradrenaliny w surowicy krwi chorych na dusznice bolesna wysilkowa stabilna //*Pol. Tyg. lek.* — 1985. — Vol. 40, N 29. - P. 813-822. *Me Cord J., Fridovich I.* The biology and pathology of oxygen radicals//*Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 89. — P. 122—127. *Me Cord J., Roy R.* The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia//*Canad. J. Physiol. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 1346-1352. *Me Cord J., Roy R., Schaffer S.* Free radicals and myocardial ischemia. The role of xanthine oxidase//*Advances in Myocardiology.* — New York, 1985. — P. 183—189. *Me Donagh M., Davies C.* Adaptive response of mammalian skeletal muscle to exercise with high loads//*Europ. J. appl. Physiol.* — 1984. — Vol. 52, N 2.— P. 139-155. *Me Donald R., Hegenauer J., Sucec A., Saltman P.* Effects of iron deficiency and exercise on myoglobin in rats//*Europ. J. appl. Physiol.* — 1984. — Vol. 52. — P. 414—419.
- Me Govern B., Dimarco J., Garan H., Raskin J.* New concepts in the management of ventricular arrhythmias and sudden death//*Curr. Probl. Cardiol.* — 1983.-Vol. 7, N 11. — P. 1—56.

- Medngorac I., Kammereit A., Jakob R.* Einflüß eines chronischen Schwimmtraining auf Struktur und Enzymaktivitat von myosin beim Rattenmyocard// Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. — 1975. — Bd. 356. — S. 1161-1171. *Meerson F. Z. (Meepcon Ф. 3)* Disturbances of metabolism and cardiac function under the action of emotional painful stress and their prophylaxis. — *Busc Res. Cardiol.*. 1980. - Vol. 75. — N 4. — P. 479-500.
- Meerson F. Z. (Meepcon Ф. 3)* The failing heart: adaptation and deadaptation. Ed. A. M. Katz, 1983a; New York, Raven Press, 323 p.
- Meerson F., Evse.vie.va, M.* Disturbances of the heart structure and function in chronic haemolytic anemia, their compensation with increased coronary flow, and their prevention with ionol, an inhibitor of lipid peroxidation// *Advanc. Myocardiol.* — 1985. — Vol. 5. — P. 201—244.
- Meerson F., Manukhina E.* Stress-limiting system of the organism and their role in prevention of ischemic damage of the heart//Stress and heart disease/Ed. R. E. Beamish, P. Singal, N. Dhalla. — Boston, 1985. — P. 422—435.
- Mikulaj L., Kvetnansky R., Murgas K.* Changes in adrenal response during intermittent and repeated stress//*Rev. Czechosl. Med.* — 1974. — Vol. 20, N 3. — P. 162-169.
- Miller D., Malov S.* Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats//*Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1977. — Vol. 7. — P. 139—143.
- Miller G., Miller N.* Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease//*Lancet.* — 1975. — Vol. 1, N 7897. — P. 16—19.
- Mole P., Oscari L., Holloszy J.* Adaptation of muscle to exercise. Increase in levels of palmitoyl Coa synthetase, carnitine palmitoyl transferase, and palmitoyl Coa dehydrogenase, and in the capacity to oxidize fatty acids//*J. clin. Invest.* — 1971. — Vol. 50. — P. 2323—2330.
- Mondon C., Dolkas C., Reaven G.* Site of enhanced insulin sensitivity in exercisettraining rats at rest//*Amer. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 239. — P. E169—E177.
- Monjan A», Collector M.* Stress-induced modulation of the immune response// *Science.* — 1977. — Vol. 196. - P. 307-308.
- Morcellio E., Reid P., Dubin N. et al.* Myocardial prostaglandin E release by nitroglycerin and modification by indomethacin//*Amer. J. Cardiol.* — 1980. — Vol. 45. — P. 53—57.
- Mueller R., Thoenen H., Axelrod J.* Increase in tyrosine hydroxylase activity after reserpine administration//*Pharmacol. exp. Ther.* — 1969. — Vol. 169. — P. 74—78.
- Mullane R., Redd N., Salmon J., Moncada S.* Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs//*J. Pharmacol. exp. Ther.* — 1984. — Vol. 228, N 2. — P. 510-522.
- Mnrthy K., Saxena I.* Effect of swimming exercise on rat heart sarcolemma ATPase activity//*Indian Heart J.* — 1984. — Vol. 36, M 4. — P. 223—225.
- Musch T., Moore R., Zelis R.* Beneficial effects of exercise training in the rat model of chronic heart failure//*Circulation.* — 1985. — Vol. 72, Pt. 2. — Abst. 999.
- Match B., Banister E.* Ammonia metabolism in exercise and fatigue: a review// *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1983. — Vol. 15, N 1. — P. 41—50.
- Nabavi S.* Les effets benefiques de l'exercice physique chez les patients atteints de cardiopathie ischémique//*Coeur.* — 1985. — Vol. 16, N 2. — P. 175.
- Nagai S., Miyazaki Y., Ogawa K., Satake T., Sugiayama S., Ozaiva T.* The effect of coenzyme Q10 on reperfusion injury in canine myocardium//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1985. — Vol. 17, N 9. — P. 873—884.
- Nail W., Hattenhauer H.* Impairment of myocardial O₂ supply due to hyperventilation//*Circulation.* — 1975. — Vol. 52, N 5. — P. 854—858.
- Nelson R.* Beneficial effect of dietary vitamin E and carbohydrate supplementation upon the adaptative ability in swim-test stress//*Clin. Res.* — 1979.— Vol. 27, N 1. - P. A33.

- Noakes T., Higginson L., Opie L.* Physical training increases ventricular fibrillation thresholds of isolated rat hearts during normoxia, hypoxia and regional ischemia//Circulation. — 1983. — Vol. 67. N 1. — P. 24—30.
- Northcote R., Evans A., Ballantyne D.* Sudden death in squash players//Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 148—148.
- Oliva P., Breckinridge J.* Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction//Circulation. — 1977. — Vol. 56, N 3. — p. [SQQ_475](#)
- Opie L.* Sudden death and sport//Lancet. — 1975. — Vol. 1. — P. 263—266.
- Oscari L., Caruso R., Wergeles A.* Lipoprotein lipase hydrolyzes endogenous triacylglycerols in muscle of exercised rats//I, appl. Physiol. — 1982. — Vol. 52. — P. 1059—1063.
- Oscari L.* Type L hormone-sensitive lipase hydrolyzes endogenous triacylglycerols in muscle in exercised rats//Med. Sci. Sports Exerc. — 1983. — Vol. 15. N 4. — P. 336—339.
- Osier W.* The Lumsden lectures on angina pectoris//Lancet. — 1910. — Vol. 1. — P. 839-844.
- Palkovits M., Brownstein M., Kizer J. et al.* Effect of stress on serotonin and tryptophan hydroxylase activity of brain nuclei//Catecholamines and stress. — Bratislava, 1975. — P. 51—58.
- Palmer W., Doakas S.* c-AMP phosphodiesterase activity in the heart of trained rats//Canad. J. Physiol. Pharmacol. — 1983. — Vol. 61, N 9. — P. 1017—1024.
- Pantano J., Oriol R.* Prevalence and nature of cardiac arrhythmias in apparently normal well trained runners//Amer. Heart J. — 1982. — Vol. 104, N 4. — Pt 1. — P. 762—768.
- Pare W., Livingston A.* Brain norepinephrine and stomach ulcers in rats exposed to chronic conflict//Physiol. Behav. — 1970. — Vol. 5, N 2. — P. 215—220.
- Pavlik G., Frenkl R.* Effect of immobilisation on the catecholamine- and histamine-induced responses of blood pressure and pulse rate in rats adapted to swimming and in controls//Acta med. Acad. Sci. hung. — 1978. — Vol. 35. — P. 331-338.
- Peltenbarg A., Erich W., Thijssen J. et al.* Sex hormone profiles of premenarcheal athletes//Europ. J. appl. Physiol. — 1984. — Vol. 52. — P. 385—392.
- Penkoske P., Sobel B., Corr P., Burton E.* Disparate electrophysiological alteration accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion and reperfusion in the cat//Circulation. — 1978. — Vol. 58. — P. 1023—1035.
- Penpargkul S., Schwartz A., Scheuer J.* Effect of physical conditioning on rat heart mitochondria//Circulation. — 1976. — Vol. 54, N 4. — Suppl. 2. — P. 114—114.
- Penpargkul S., Repke D., Katz A., Scheuer J.* Effect of physical training on calcium transport by rat cardiac sarcoplasmic reticulum//Circulat. Res. — 1977. — vol. 40, N 2. — P. 134-138.
- Penpargkul S., Malhotra A., Schaible T., Scheuer J.* Cardiac contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in hearts of rats trained by running//J. appl. Physiol. — 1980. — Vol. 48. — P. 409—413.
- Petty F., Sherman A.* GABA-ergic modulation of learned helplessness//Pharmacol. Biochem. Behav. — 1981. — Vol. 15, N 4. — P. 567-570.
- Pisarenko O., Solomatina E., Ivanov V. et al.* On the mechanism of enhanced ATP formation in hypoxic myocardium caused by glutamic acid//Basic Res. Cardiol. — 1985. — Vol. 80. — P. 126—134.
- Platt J., Stone E.* Chronic restraint stress elicits a positive antidepressant response on the forced swim test//Europ. J. Pharmacol. — 1982. — Vol. 82. — P. 179—181.
- Poole-Wilson P.* Effects of acidosis and weak acids on the normal, hypoxic, and ischaemic myocardium//Symposium on Anaerobic Metabolism and Lactic Acid. — Berlin, 1980. — P. 197—206.
- Prinzmetal M., Kennamer R., Merliss R. et al.* Angina pectoris. I. The variant form of angina pectoris//Amer. J. Med. — «KH. — Vol. 27, N 3. — P. 375.

- Przyblenk K., Groom A. Can exercise promote revascularisation in the transition zone of infarction rat hearts?//Canad. J. Physiol. Pharmacol. — 1984.— Vol. 62. — P. 630—633.
- Pnglisi-Allegra S., Oliverio A. Naloxone potentiates shock-induced aggressive behavior in mice//Pharmacol. Biochem. Behav. — 1981. — Vol. 15, N 3.— P. 513—514. Rahe R., bind E. Psychosocial factors and sudden cardiac death: a pilot study// J. Psychosom. Res. — 1971. — Vol. 15. — P. 19—24.
- Rahe R., Bennett L., Romo M. et al. Subject's recent life changes and coronary heart disease in Finland//Amer. J. Psychiat. — 1973, Vol. 130. — P. 1222— 1226.
- Rahe R., Romo M., Bennett L. et al. Recent life changes, myocardial infarction' and abrupt coronary death studies in Helsinki//Arch. intern. Med. — 1974.— Vol. 133. — P. 221—228. Ramasarma T. Generation of H₂O₂ in biomembranes//Biochim. Biophys. Acta.— 1982.—Vol. 694. — P. 69—93.
- Rao P., Cohen M., Mueller H. Production of free radicals and lipid peroxides in early experimental myocardial ischemia//!, molec. cell. Cardiol. — 1983. — Vol. 15, N 10. — P. 713—716.
- Repeckova D., Mikalaj L. Plasma testosterone of rats subjected to immobilization stress and/or hcg administration//Horm. Res. — 1977. — Vol. 8. — P. 51—52.
- Resink T., Gevers W., Noakes T., Opie L. Increased cardiac myosin ATPase activity as a biochemical adaptation to running training: enhanced response to catecholamines and a role for myosin phosphorylation//J. molec. cell Cardiol. — 1981. — Vol. 13. — P. 679—694.
- Riedy M., Quintinskie J., Moore R., Gollnick Ph. Effect of endurance training on metabolic control in skeletal muscle//Med. Sci. Sports Exerc. — 1983.— Vol. 15, N 2. — P. 92—93.
- Ritter S., Pelzer N., Ritter R. Absence of glucocorticoid feeding after stress suggests impairment of noradrenergic neuron function//Brain Res. — 1978. — Vol. 149. — P. 399-411.
- Romsorkj., Hook B., Kunkel S. et al. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog//Circulation. — 1983. — Vol. 67. — P. 1016—1023.
- Rose R., Gordon T., Bernstein I. Plasma testosterone levels in the male rhesus: influences of sexual and social stimuli//Science. — 1972. — Vol. 178. — P. 643—644.
- Rossier J., French E., Gros C. et al. Adrenalectomy, dexamethasone or stress alters opioid peptides levels in rat anterior pituitary but not intermediate lobe or brain//Life Sci. — 1979. — Vol. 25. — P. 2105—2112. Rosvold H. Influence of amygdalectomy on social behavior of monkeys//!. corp. physiol. Psychol. — 1954. — Vol. 47. — P. 173—178.
- Roth K., Mefford J., Barchas J. Epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin: differential effect of acute and chronic stress on regional brain amines//Brain Res. - 1982. — Vol. 239, N 2. — P. 417-424. Rowe G., Castillo C., Cmmptont C. Effect of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamics//Amer. Heart J. — 1962. — Vol. 63, N 1. — P. 67— 73.
- Rowe G., Manson N., Caplan M., Hess M. Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leukocyte depression of cardiac sarcoplasmic reticulum//Circulat. Res. — 1983. — Vol. 53. — P. 584—591. Rocker L., Stiege-Qaast B., Schwandt H.-J., Qaast J. Der Einfluß Körperlicher Leistung auf die Antithrombin-III-Aktivität in Plasma//Stellenwert der Sportwissenschaft/Ed. D. Jeschke—Herausgegeben von D. Jeschke. Berlin, 1984. — S. 482-485.
- Roman O., Camuzzi A., Villaldn E., Klenner C. Physical training program in arterial hypertension. A long-term prospective follow-up//Cardiology. — 1981. — Vol. 67. — P. 230-243.
- Quantanilha A. Effects of physical exercise and/or vitamin E on tissue oxidative metabolism//Biochem. Soc. Trans. — 1984. — Vol. 12, N 3. — P. 408.

- Salmela J.* Growth pattern of elite French-Canadian female gymnasts//Canad. J. appl. Sport Sci. — 1979. — Vol. 4. — P. 219—222.
- Saltin B., Henriksson J., Nygaard E.* et al. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1977. — Vol. 301. — P. 3—29.
- <*Saltin B., Lindgarde F., Houston M.* et al. Physical training and glucose tolerance in middle-aged men with chemical diabetes//Diabetes. — 1979. — Vol. 28. — Suppl. 1. — P. 30—32.
- Satlinsky J., Kosowsky B., Lown B.* Ventricular fibrillation induced by hypothalamic stimulation during coronary occlusion (abstract)//Circulation. — 1971. — Suppl. 2. — P. 11—60.
- Savard R., Despres J., Marcotte M., Bouchard C.* Endurance training and glucose conversion into triglycerides in human fat cells//, appl. Physiol. — 1985.— Vol. 58, N 1. - P. 230-235.
- Schaper J., Pasyk S., Hoffman M., Schaper W.* Early ultrastructural changes in myocardial ischemia and infarction//Ischemic myocardium and antianginal drugs. — New York, 1979. — P. 3—16.
- Schrader J., Baumann G., Gerlach E.* Adenosine as inhibitor of myocardial effects of Catecholamines//Pflügers Arch. — 1977. — Bd 372. — S. 29—35. *Schram V., Hanson P.* Exercise prescription for cardiac rehabilitation patients using weighted walking//Circulation. — 1985. — Vol. 72, N 4. — Pt. 2. — P. 111-39, abs. 156. *Schwartz C., Gerrity R.* Anatomical pathology of unexpected cardiac death// Circulation. — 1975. — Vol. 52. — P. 18—26. *Schwartz J.* The dopaminergic system in the periphery//. Pharmacol. — 1984.— Vol. 15, N 4. — P. 401—414.
- Scorpio S., Rigsby R., Thomas D., Gardner B.* Regulation of fatty acid biosynthesis in rats by physical training//, appl. Physiol. — 1984. — Vol. 56, N 4. - P. 1060-1064.
- Selye H., Bajusz E., Grasso S., Mendell P.* Simple technique for the surgical occlusion of coronary vessel in the rat//Angiology. — 1960. — Vol. 11. rP. 398—407.
- Serri G., Ely D.* A comparative study of aggression related changes in brain serotonin in CBA, C57BL and DBA in mice//Behav. Brain Res. — 1984. — Vol. 12, N 3. — P. 289—292. *Sheehan G.* An overview of overuse syndromes in distance runners//Ann. N.— Y. Acad. Sci. — 1977. — Vol. 301. — P. 77—80.
- Shephard R., Sidney K.* Effect of physical exercise on plasma growth hormone and cortisol level in human subjects//Exerc. Sport Sci. Rev. — 1975. — Vol. 3. - P. 1—30.
- Sherlag B., El-Sherif N., Hope R., Lazzara R.* Characterization and localization of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction//Circulat. Res. - 1974. — Vol. 35. — P. 372-383.
- Singal P., Kapur W., Beamish R.* et al. Antioxidant protection against epinephrine-induced arrhythmias // Stress and heart disease. — Winnipeg, 1985. — P. 190—201.
- Siscovick D., Weiss N., Hallstrom A.* et al. Physical activity and primary cardiac arrest//. A. M. A. — 1982. — Vol. 248. — P. 3113—3117. *Skinner J., Jingling C.* Central gating mechanisms that regulate event-related potentials and behavior: a neural model for attention//Progress in clinical neurophysiology/Ed. I. E. Desmedt. — Brussels, 1977. — Vol. 1. — P. 70—96.
- Skinner J., Beder S., Entmann M.* Psychological stress activates phosphorylase in the heart of the conscious pig without increasing heart rate and blood pressure//Proc. nat. Acad. Sci. — 1983. — Vol. 80, N 14. — P. 4513— 4517.
- Skinner J.* Psychosocial stress and sudden cardiac death: brain mechanisms// Stress and heart disease/Ed. R. E. Beamish et al. — Boston, 1985. — P. 44— 59.
- Sklar L., Bruto U., Anisman H.* Adaptation to the Tumorenhancing effects of stressy//Psychos. Med. — 1981. — Vol. 43, N 4. — P. 331—342.

- Smialek A., Hamberger A.* The effect of moderate hypoxia and ischemia on cytochrome-oxidase activity and protein synthesis in brain mitochondria// *Brain Res.* — 1970. — Vol. 17. — P. 369—372.
- Smith R.* Thermogenic activity of the hibernating gland in the cold-acclimated rat//*Physiologist.* — 1961. — Vol. 4. — S, 113—115.
- Sobel B., Bergmann S.* Coronary thrombolysis: some unsolved issues//*Amer. J. med.* — 1982.—Vol. 72. - P. 1-4.
- Soman V., Koivisto V., Hornung B., Fellg P.* Disparate effect of physical training on insulin binding to liver and soleus muscle//*Clin. Res.* — 1980. — Vol. 28. — P. 407A.
- Sordahl L., Asimakis G., Dowell R., Stone H.* Functions of selected biochemical systems from the exercised-trained dog heart//*J. appl. Physiol.* 1977. — Vol. 42, N 3. — P. 426—431.
- Speroff L., Redwine D.* Exercise and menstrual function//*Physician Sportsmed.* — 1980.—Vol. 8.-P. 42-44.
- Spriet L., Peters S., Heigenhauser G., Jones N.* Rat skeletal muscle triacylglycerol utilization during exhaustive swimming//*Canad. J. Physiol. Pharmacol.*— 1985. — Vol. 63. — P. 614-618.
- Stewart J., Blackwell W., Crute S. et al.* Prevention of myocardial ischemia/reperfusion injury with oxygen free-radical scavengers//*Surg. Forum.* — 1982. — Vol. 33. — P. 317—320.
- Stone E.* Effect of stress on norepinephrine-stimulated accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex//*J. Neurochem.* — 1979. — Vol. 32. — P. 1335— 1337.
- Stone E., Platt J.* Brain adrenergic receptors and resistance to stress//*Brain Res.* — 1982. — Vol. 237, N 2. — P. 405—414.
- Stone E., Platt J.* Effects of immobilization stress on sensitivity to catecholamines in rat hypothalamus//*Abst. Fed. Proc.* — 1982a. — Vol. 41. — P. 1363— 1364.
- Sullivan L.* Obesity, diabetes mellitus an physical activity-metabolic responses to physical training in adipose and muscle tissues//*Ann. clin. Res.* — 1982. — Vol. 14. — Suppl. 34. — P. 51-62.
- Suthanthiradajan N., Subranmanyam S.* Influence of isolation stress on monoamine levels in discrete regions of the rat brain correlation with behavior// *Indian J. Physiol. Pharmacol.* - 1983. — Vol. 27, N 2. - P. 101-108.
- Swaroop A., Ramasarma T.* Inhibition of H₂O₂ generation in rat liver mitochondria by radical quenchers and phenolic compounds//*Biochem. Int.* — 1981.— Vol. 2. — P. 85-94.
- Syme S., Marmot M., Kagan A. et al.* Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: introduction//*Amer. J. Epidem.* — 1975. — Vol. 102. — P. 477—480.
- Tada M., Ezumi K., Yamagushi M. et al.* Reduction of prostacyclin synthesis as a possible cause of transient flow reduction in a partially constructed canine coronary artery//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1984. — Vol. 16. — P. 1137— 1149.
- Taggart P., Carruthers M., Somervill W.* Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids and their modification by oxyprenolol when speaking before an audience//*Lancet.* — 1973. — Vol. 2. — P. 341—346.
- Takasu N., Miyazaki Y., Ogawa K., Satake T.* Activation of phospholipases play a role in the development of isoproterenol-induced myocardial damage// *J. molec. cell. Cardiol.* — 1986. — Vol. 18. — Suppl. 1. — N. 227.
- Talbott E., Kuller L., Detre K., Perper J.* Biological and psychosocial risk factors of sudden death from coronary disease in white women//*Amer. J. Cardiol.* — 1977. — Vol. 39. — P. 858—859.
- Talbott E., Kuller C., Perper J., Murphy P.* Sudden unexpected death in women// *Amer. J. Epidem.* — 1981. — Vol. 114. — P. 671—672.
- Tesch P., Karlsson J.* Muscle metabolite accumulation following maximal exercise//*Eur. J. appl. Physiol.* — 1984. — Vol. 52. — P. 243—246.
- Tesch P., Lindeberg S.* Blood lactate accumulation during arm exercise in world class kayak paddlers and strength trained athletes//*Eur. J. appl. Physiol.* — 1984. — Vol. 52. - P. 441—445.

- Tesch P., Thorsson A., Kaiser P.* Muscle capillary supply and fiber type characteristics in weight and power lifters//*J. appl. Physiol.* — 1984. — Vol. 50, N 1. - P. 35-38.
- Tharp G., Jackson J.* The anti-ulcer effect of exercise training in rats//*Med. Sci. Sports.* — 1975. — Vol. 7. — P. 84—86.
- Tharp G., Wagner C.* Chronic exercise and cardiac vascularization//*Europ. J. appl. Physiol.* — 1982. — Vol. 48, N 1. — P. 97—104.
- Thiebot M., Jobert A., Soubrie P.* Effects of muscimol and diazepam-comparative study on behavioral-inhibition-induced bynevelty, punishment and nonreward//*J. Pharmacol. (Paris).* — 1979. — Vol. 10, N 3. — P. 270—271.
- Thierry A., Fekete M., Glowinski J.* Effects of stress on metabolism of noradrenaline, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. II. Modification of serotonin metabolism//*Europ. J. Pharmacol.* — 1968. — Vol. 4. — P. 384-386.
- Tibbits G., Koziol B., Roberts N.* Adaptation of the rat myocardium to endurance training//*J. appl. Physiol.* — 1978. - Vol. 44, N 1. — P. 85—89.
- Tibbits G., Barnard R., Baldwin K. et al.* Influence of exercise on excitation-contraction coupling in rat myocardium//*Amer. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 240. — P. H472-H480.
- Tibbits G., Nagamoto J., Sasaki M., Barnard R. J.* Cardiac sarcolemma: compositional adaptation to exercise//*Science.* — 1981. — Vol. 213, N 45)12.
- fillisch J., Langer G.* Myocardial mechanical responses and ionic exchange in high-sodium perfusate//*Circulat. Res.* — 1974. — Vol. 24. — P. 40—50.
- Torda T., Yamaguchi J., Hirata F. et al.* Mepacrine treatment prevents immobilization-induced desensitization of P-adrenergic receptors in rat hypothalamus and brain stem//*Brain Res.* — 1981. — Vol. 205, N 2. — P. 441—444.
- Torda T., Yamaguchi I., Hirata F. et al.* Quinacrine blocked desensitization of adrenoceptors after immobilization stress or repeated injection of isoproterenol in rats//*J. Pharmacol. exp. Ther.* — 1981a. — Vol. 216, N 2. — P. 334-338.
- Unge G., Mandache E., Ljungquist A.* The sympathetic myocardial innervation in various forms of experimental cardiac hypertrophy//*Acta path, microbiol. scand.* — 1973. — Vol. 81, N 3. — P. 366—375.
- U'Prichard D., Kvetnansky R.* Central and peripheral adrenergic receptors in acute and repeated immobilization stress//*Catecholamines and stress: recent advances*/Ed. E. Udsin et al. — New York, 1980. — Vol. 8. — P. 299—308.
- Valzelli L., Garattini S.* Biochemical and behavioral changes induced by isolation in rats//*Neuropharmacology.* — 1972. — Vol. 11. — P. 17—22.
- Van Loon G., Monsa S., Kvetnansky R.* Adaptative mechanisms in the metenkephalin and catecholamine responses to repeated stress//*Clin. Res.* — 1985. — Vol. 33. — P. A 537—A 537.
- Vassalle M.* Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers//*Circulat. Res.* — 1970. — Vol. 27. — P. 361—377.
- Verani M., Hartnng Y., Hopfel-Harris J.* Effects of exercise training on left ventricular performance and myocardial perfusion in patients with coronary artery disease//*Amer. J. Cardiol.* — 1981, v. 47, p. 797—803.
- Verrier R., Thompson P., Lown B.* Ventricular vulnerability during sympathetic stimulation: role of heart rate and blood pressure//*Cardiovasc. Res.* — 1974. — Vol. 8. — P. 602—610.
- Vollestad N., Blom P.* Effect of varying exercise intensity on glycogen depletion in human muscle fibres//*Acta Physiol. Scand.* — 1985. — Vol. 125, N 3. — P. 395—405.
- Von Dnsch T.* Lehrbuch der Herzkrankheiten. — Leipzig: Verlag. von Wilhelm Engelman, 1968.
- Vranic M., Berger M.* Diabetes and exercise//*Diabetes.* — 1979. — Vol. 28. — P. 147—148.
- Wahren J felig P., Hagenfeldt L.* Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus//*Diabetologia.* — 1978. — Vol. 14. — P. 213—222.
- Waldenstrom A., Hjalmarsen A., Thornell L.* A possible role of noradrenaline in the development of myocardial infarction//*Amer. Heart. J.* — 1978. — Vol. 95. - P. 43-51.

- Wallace J., Cohen M. Gastric mucosal protection with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins//*Amer. J. Physiol.* — 1984. — Vol. 247. — P. 6127—6132.
- Wefers H., Komai T., Talalay P., Sies H. Protection against reactive oxygen species by NAD(P)H: quinone reductase induced by the dietary antioxidant butylated hydroxyanisole (BHA)//*FEBS*; — 1984. — Vol. 169. N 1. — P. 63-66.
- Weiss J. Effects of coping behavior in different warning signal conditions on stress pathology in rats//*J. corp. physiol. Psychol.* — 1971. — Vol. 77. — P. 1—13.
- Weiss J., Glazer H., Pohorecky L. et al. Effects of chronic exposure to stressors on avoidance-escape behavior and on brain norepinephrine//*Psychosom. Med.* — 1975. — Vol. 37. — P. 522-534.
- Wenger H., Wilkinson J., Dallaire J., Nihei T. Uptake of ³H-leucine into different fractions of rat skeletal muscle following acute endurance and sprint exercise//*Europ. J. appl. Physiol.* — 1981. — Vol. 47. — P. 83—92.
- Wennmalm A. Endogenous prostaglandins as regulators of autonomic neurotransmission in the rabbit heart//*Acta biol. med. germ.* — 1976. — Vol. 35. — P. 1127—1133.
- Wennmalm A. Prostaglandin-mediated inhibition of noradrenaline release//*Prostaglandins.* — 1978. — Vol. 15, N 1. — P. 113—121.
- Werns S., Shea M., Driskoll E. et al. The independent effects of oxygen radical scavengers on canine infarct size//*Circulat. Res.* — 1985. — Vol. 56, N 6. — P. 895—898.
- Wilhelmsson L., Wilhelmsson C., Vedin A., Elmfeldt D. Effects of infarct size, smoking, physical activity and some psychological factors on prognosis after myocardial infarction//*Advanc. Cardiol.* — 1982. — Vol. 29. — P. 119—127.
- Winder W., Hickson R., Hagberg J. et al. Training-induced changes in hormonal and metabolic responses to submaximal exercise//*J. appl. Physiol.* — 1979. — Vol. 46. — P. 766—771.
- Winder W., Beattie M., Holman R. Endurance training attenuates stress hormone responses to exercise in fasted rats//*Amer. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 243. — P. R179-R184.
- Wit A., Rosen M. Pathophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias//*Amer. Heart J.* — 1983. — Vol. 106, N 4. — Pt. 2. — P. 798—811.
- Wolf S. Stress and heart disease//*Modern concepts of cardiovascular disease.* — New York, 1960. — P. 599—603.
- Wolf S. History of the study of stress and heart disease stress//*Stress and heart disease*/Ed. R. E. Beamishi et al. — Lancaster, 1985. — P. 3—16.
- Wood P., Haskell W., Blair S. et al. Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: a one-year randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men//*Metabolism.* — 1983. — Vol. 32, N 1. — P. 31—39.
- Woodward B., Zakaria M. Effect of some free radical scavengers on reperfusion induced arrhythmias in the isolated rat heart//*J. molec. cell. Cardiol.* — 1985. — Vol. 17, N 5. — P. 485-493.
- Wyatt H., Chuck L., Rabinowitz B. et al. Enhanced cardiac response to catecholamines in physically trained cats//*Amer. J. Physiol.* — 1978. — Vol. 234. — P. H608—H613.
- Wyatt H., Mitchell J. Influences of physical conditioning and deconditioning on coronary vasculature of dogs//*J. appl. Physiol.* — 1978. — Vol. 45, N 4. — P. 619—625.
- Yoshida S., Abe K., Bnsto R. et al. Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain// *Brain Res.* — 1982. — Vol. 245, N 2. — P. 307-316.
- Zavaroni I., Chen Y. I., Mondon C., Reaven G. Ability of exercise to inhibit carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in rats//*Metabolism.* — 1981. — Vol. 30. — P. 476-480.
- Zigmond M., Harvey J. Resistance to central norepinephrine depletion and decreased mortality in rats chronically exposed to electric foot shock//*J. Neuro-Vis. Relat.* — 1970. — Vol. 31. — P. 373—381.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Варфоломеев С. О.* Дофаминовые и опиатные рецепторы мозга у крыс с различной устойчивостью к стрессу//Физиология и биохимия медиаторных процессов. — М., 1985. — Т. 1. — С. 58.
- Волина Е. В., Манухин В. Е.* Некоторые закономерности синтеза и захвата катехоламинов-Н³ изолированным семявыносящим протоком крысы//Физиол. журн. СССР. — 1975. — № 7. — С. 1016—1022.
- Герасимов А. М., Деленян Н. В.* Активность супероксиддиемутазы в тканях крыс, находившихся в условиях высокогорья//Стресс, адаптация и функциональные нарушения. — Кишинев, 1984. — С. 57—58.
- Манухин Б. Н., Бердышева Л. В., Волина Е. В.* Одновременное определение катехоламинов и серотонина после их очистки на ионообменной смоле// Вопр. мед. химии. — 1975. — № 3. — С. 317—321.
- Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Манухина Е. Б., Петрова В. А.* Влияние стресса и антиоксиданта ионала на биосинтез катехоламинов и содержание дофамина в сердце и надпочечниках//Бюл. экспер. биол. — 1987. — № 12. — С. 663-666.
- Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Петрова В. А., Манухина Е. Б.* Антиоксидант ионол подавляет АКТГ-зависимую секрецию кортикостерона//Бюл. экспер. биол. — 1988.
- Awasthi Y. C., Partidge C. A., Dao D. D.* Effect of butylated hydroxytoluene on glutathione-S-transferase and glutathione peroxidase activities in rat liver// Biochem. Pharmacol. — 1983. — Vol. 32. — P. 1197—1200. *Dodo M., Gyorgy L.* Dopaminergic inhibition of sympathetic activity in the cat//Pol J. Pharmacol. — 1985. — Vol. 37. — P. 397—404. *Joh T. H., Baetge E. E., Ross M. E. et al.* Genes for neurotransmitter synthesis, storage and uptake//Fed. Proc. — 1985. — Vol. 44. — P. 2773—2779. *Matsuki M., Nishida S., Kashiwa Y. et al.* Effect of dopamine on ACTG-induced glucocorticoid secretion in rat adrenal suspended cells//Horm. metab. Res.— 1985. — Vol. 17. — P. 429—431. *Prange J. A.* Involvement of dopamine in stress gastric-ulceration//Dig. Dis. Sci. — 1985. — Vol. 30. — P. 380. *Pycock C. J., Norton R. W., Carter C. J.* Interaction of 5-hydroxytryptamine and γ -aminobutyric acid with dopamine//Advanc. Biochem. Pharmacol. — 1978. — Vol. 19. — P. 323—341.

ADAPTATION TO STRESS SITUATIONS AND PHYSICAL LOADS

By F. Z. Meerson and M. G. Pshennikova Moscow, "Meditsina", 1988, 256 pp., illustr.

Readership: pathophysiologists, cardiologists, internists.

The text deals with mechanism of organism's adaptation to physical loads and stress situations and application of the adaptation and its chemical "mediators" for prevention and treatment of noninfectious diseases. It substantiates a new concept of stress-limiting systems of the organism and proves that the use of these systems' metabolites and their synthetic analogues enables physicians to successfully prevent and treat a variety of stress lesions of the organism from ulcerative affections of the mucous membrane of the stomach to cardiac arrhythmias and cardiac fibrillation in myocardial infarction.

Contents: Introduction. Mechanism of adaptation of physical loads. Defensive effects of adaptation to physical loads. Adaptation to stress situations and its defensive effects. Mechanism of adaptation to stress situations and stresslimiting systems of the organism. Prevention of cardiac fibrillation by means of adaptation to stress situations and other environmental factors. Prevention of cardiac arrhythmia by means of metabolites and activators of the stress-limiting systems. Conclusion. References.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава 1. Механизм адаптации к физическим нагрузкам	19
Основные стадии адаптации к физическим нагрузкам. Структурный «след» адаптации	21
Глава 2. Защитные эффекты адаптации к физическим нагрузкам.	
«Цена» адаптации	36
Предупреждение стрессорных повреждений	37
Профилактика ишемических повреждений сердца	45
Уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	47
Лечение и реабилитация	53
Сходство положительных перекрестных эффектов адаптации к высотной гипоксии и физическим нагрузкам	60
Отрицательные перекрестные эффекты адаптации	67
Глава 3. Адаптация к стрессорным ситуациям и ее защитные эффекты	74
Повреждающая стрессорная ситуация и адаптация к ней	76
Патогенез стрессорных повреждений сердца и предупреждение их при помощи адаптации	80
Стрессорное нарушение противоопухолевого иммунитета и его предупреждение при помощи предварительной адаптации	88
Глава 4. Механизм адаптации к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма	92
Основные изменения нейрогуморальной регуляции при адаптации к повторным стрессорным воздействиям	92
Стресс-лимитирующие системы организма	101
Перекрестные эффекты адаптации к стрессорным ситуациям	107
Глава 5. Предупреждение фибрилляции сердца при помощи адаптации к стрессорным ситуациям и другим факторам среды	117
Стресс в этиологии и патогенезе ишемической болезни сердца	117
Нарушения нервной регуляции в патогенезе фибрилляции сердца и острой сердечной смерти	129
Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца при помощи адаптации к стрессорным ситуациям, физическим нагрузкам и высотной гипоксии	143
<hr/>	
Глава 6. Предупреждение сердечных аритмий при помощи метаболитов и активаторов стресс-лимитирующих систем	176
Активаторы ГАМК-ергической системы и синтетические аналоги серотонина	176
Свободнорадикальное окисление в патогенезе ишемических и стрессорных повреждений миокарда и кардиопротекторное действие антиоксидантов	181
Свободнорадикальное окисление в патогенезе аритмий и предупреждение фибрилляции сердца антиоксидантами	198
Заключение	220
Список литературы	225
Дополнительный список литературы	251
	253

Монография

ФЕЛИКС ЗАЛМАНОВИЧ МЕЕРСОН,

МАЯ ГРИГОРЬЕВНА ПШЕННИКОВА

Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам

Зав. редакцией Ю. В. Махотин

Редактор Г. И. Марковская

Редактор издательства Т. Н. Ерегина

Переплет художника Ф. К. Мороз

Художественный редактор С. М. Лымина

Технический редактор В. И. Табенская

Корректор Т. Г. Засыпкина

ИБ № 4367

Сдано в набор 22.02.88. Подписано к печати 04.05.88. Т-00384. Формат бумаги 60x90¹/₁₆. Бумага кн.-журн. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Усл. печ. л. 16,0. Усл. кр.-отг. 16,0. Уч.-изд. л. 19,43. Тираж 15000 экз. Заказ № 131. Цена 1 р. 60 к.

Ордена Трудового Красного Знамени

издательство «Медицина» 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Созполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

*Из плана выпуска литературы
издательства «Медицина»
на 1989 год:*

Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца/Под ред. А. Н. КЛИМОВА. — Л.: Медицина, 1989 (IV). — 12 л.: ил. (в обл.): 90 к.

Авторы монографии представлены крупными специалистами в различных областях медицинской науки — биохимиками, кардиологами, эпидемиологами, диетологами. Рассмотрены эпидемиологические критерии явных и скрытых форм ИБС, распространенность дислиппротеидемий, артериальной гипертензии, ожирения, курения и других факторов риска. Освещена роль алиментарного фактора в развитии дислиппротеидемий и ИБС. Особое внимание уделено выявлению связи различных факторов риска с развитием ИБС на основании парного и многофакторного анализа.

Для биохимиков, кардиологов, терапевтов.

Книги издательства «Медицина» поступают в продажу в специализированные книжные магазины и магазины, где имеются отделы медицинской литературы.

Издательство «Медицина» распространением литературы не занимается.

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

*Из плана выпуска литературы
издательства «Медицина»
на 1989 год:*

ПЛЕТНЕВ Д. Д. **Избранные** труды/АМН СССР. — М.: Медицина, 1989 (III). — 30 л.: ил. (в пер.): 2 р. 80 к.

Книга включает произведения одного из основоположников изучения внутренних болезней в СССР Д. Д. Плетнева. Представлены основные труды ученого по проблемам сердечно-сосудистой и инфекционной патологии, психосоматических расстройств, вопросам методологии и истории медицины. Читатель познакомится с научно-методологическими установками Д. Д. Плетнева, которые отражали и во многом определяли направление развития внутренней медицины в нашей стране, с его приоритетными идеями и оригинальными взглядами, которые опережали свое время.

Для терапевтов и историков медицины.

Книги издательства «Медицина» поступают в продажу в специализированные книжные магазины и магазины, где имеются отделы медицинской литературы.

Издательство «Медицина» распространением литературы не занимается.

ЭЛЕКТРОННОЕ ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ	19
Основные стадии адаптации к физическим нагрузкам. Структурный «след» адаптации	21
ГЛАВА 2. ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ. «ЦЕНА» АДАПТАЦИИ	36
Предупреждение стрессорных повреждений	37
Профилактика ишемических повреждений сердца	45
Уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	47
Лечение и реабилитация	53
Сходство положительных перекрестных эффектов адаптации к высотной гипоксии и физическим нагрузкам	60
Отрицательные перекрестные эффекты адаптации	67
ГЛАВА 3. АДАПТАЦИЯ К СТРЕССОРНЫМ СИТУАЦИЯМ И ЕЕ ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ	74
Повреждающая стрессорная ситуация и адаптация к ней	76
Патогенез стрессорных повреждений сердца и предупреждение их при помощи адаптации	80
Стрессорное нарушение противоопухолевого иммунитета и его предупреждение при помощи предварительной адаптации ¹	88
ГЛАВА 4. МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ К СТРЕССОРНЫМ СИТУАЦИЯМ И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА	92
Основные изменения нейрогуморальной регуляции при адаптации к повторным стрессорным воздействиям	92
Стресс-лимитирующие системы организма	101
Перекрестные эффекты адаптации к стрессорным ситуациям	107
ГЛАВА 5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ СЕРДЦА ПРИ ПОМОЩИ АДАПТАЦИИ К СТРЕССОРНЫМ СИТУАЦИЯМ И ДРУГИМ ФАКТОРАМ СРЕДЫ	117
Стресс в этиологии и патогенезе ишемической болезни сердца	117
Нарушения нервной регуляции в патогенезе фибрилляции сердца и острой сердечной смерти	129
Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца при помощи адаптации к стрессорным ситуациям, физическим нагрузкам и высотной гипоксии	143
ГЛАВА 6. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ ПРИ ПОМОЩИ МЕТАБОЛИТОВ И АКТИВАТОРОВ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ	176
Активаторы ГАМК-ергической системы и синтетические аналоги серотонина	176
Свободнорадикальное окисление в патогенезе ишемических и стрессорных повреждений миокарда и кардиопротекторное действие антиоксидантов ¹	181
Свободнорадикальное окисление в патогенезе аритмий и предупреждение фибрилляции сердца антиоксидантами	198
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	220
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	225
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	251
ОГЛАВЛЕНИЕ	253