

Міністерство освіти та науки України  
Державний заклад  
«Луганський національний педагогічний університет  
імені Тараса Шевченка»  
Факультет природничих наук  
Кафедра анатомії, фізіології людини і тварин

О. Д. Боярчук

# БІОХІМІЯ СТРЕСУ

*Навчальний посібник  
для студентів вищих навчальних закладів*

Луганськ  
ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»  
2013

УДК [612.76:577.1] (075.8)

ББК 52.5я73

Б86

***Рецензенти:***

***Дяченко В. Д.*** – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії ДЗ «Луганський національний університет імені Тараса Шевченка».

***Шейко В. І.*** – доктор біологічних наук, професор кафедри анатомії, фізіології людини і тварин ДЗ «Луганський національний університет імені Тараса Шевченка».

***Спринь О. Б.*** – кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізіології людини і тварин Херсонського державного університету.

**Боярчук О. Д.**

**Б86**

Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О. Д. Боярчук ; Держ. закл. «Луган. нац. ун-т імені Тараса Шевченка». – Луганськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2013. – 177 с.

У навчальному посібнику викладаються найсучасніші відомості про механізми стресу, що дозволять створити базу для розуміння закономірностей, які спостерігаються у людини. Важливе місце при цьому займає з одного боку біохімічна інтерпретація стресу, а з іншого – сутність стрес-реакції, що аналізується на основі сучасного уявлення фізіологічних механізмів.

Навчальний посібник «Біохімія стресу» призначається для студентів спеціальності «Біохімія», також він буде корисним у підготовці фахівців із біології та психології.

**УДК [612.76:577.1] (075.8)**

**ББК 52.5я73**

*Рекомендовано до друку Навчально-методичною радою  
Луганського національного університету імені Тараса Шевченка  
(протокол № 10 від 05 червня 2013 року)*

© Боярчук О. Д., 2013

© ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2013

**ЗМІСТ**

|  |            |
|--|------------|
| <b>ПЕРЕДМОВА.....</b>  | <b>5</b>   |
| <b>РОЗДІЛ 1. ФЕНОМЕН СТРЕСУ.....</b>   | <b>11</b>  |
| Поняття стресу.....  | 11         |
| Стрес-система.....   | 12         |
| Стрес-лімітуючі системи.....   | 25         |
| Стрес-реакція.....   | 35         |
| Адаптивні та ушкоджуючі ефекти стрес-реакції.....  | 39         |
| <b>РОЗДІЛ 2. СИСТЕМА КРОВІ ТА СТРЕС.....</b>   | <b>56</b>  |
| Гранулоцитопоез.....   | 56         |
| Лейкоцитарна формула.....  | 69         |
| Система крові і стрес.....   | 71         |
| Імунна система і стрес.....  | 82         |
| <b>РОЗДІЛ 3. ЕМОЦІЙНИЙ СТРЕС.....</b>  | <b>101</b> |
| Поняття емоційного стресу.....   | 101        |
| Стресорні патологічні стани та їх можливі механізми.....                                     | 106        |
| Основи схильності та стійкості до стресорних пошкоджень.....                                 | 114        |
| <b>РОЗДІЛ 4. ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ СТРЕСОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ... </b>                  | <b>128</b> |
| Профілактика та корекція за допомогою захисних ефектів адаптації до факторів середовища..... | 129        |
| Корекція за допомогою фармакологічних засобів.....   | 136        |
| Використання засобів психотерапії при стресорних психосоматичних розладах.....               | 142        |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| <b>ВИСНОВОК.....</b>                 | <b>145</b> |
| <b>ПИТАННЯ ДО САМОКОНТРОЛЮ.....</b>  | <b>148</b> |
| <b>РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....</b> | <b>150</b> |
| <b>ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЗЧИК.....</b>      | <b>171</b> |

## ПЕРЕДМОВА

- *«Стрес є життя і життя є стрес».*  
• Г. Сельє

Зараз важко знайти людину, яка не чула б про стрес. Існує думка, що стрес — це явище, властиве саме сьогоднішньому непростому життю, і що це явище шкідливе й з ним треба боротися. У цьому висловлюванні є частка істини, але тільки частка, яка відбиває лише найбільш помітні негативні наслідки стресу, які лежать на поверхні.

Термін «стрес» увів у біологію канадський фізіолог Ганс Сельє, коли він в 1936 р. у статті, опублікованій в журналі «Nature» під заголовком «Синдром, викликуваний різними пошкоджуваними агентами» [184], уперше позначив це явище. Пізніше Г. Сельє охарактеризував це явище як «загальний адаптаційний синдром», тобто «загальну неспецифічну нейрогормональну реакцію організму на будь-яку пред'явлену йому вимогу» [81].

Термін «стрес» Г. Сельє запозичив з техніки, де він означає «напругу, натиск, тиск». У загальному

вигляді *стрес*, стосовно людини, можна визначити як стан організму, що завжди виникає при дії на нього різних факторів, або стресорів, будь це так звані фізичні стресори (холод, фізичне навантаження, нестача кисню в повітрі й т.п.) або психічні (емоційні) стресори, які звичайно називають стресорними ситуаціями (небезпека, аварійні й надзвичайні ситуації, нещастя, несподівана радісна звістка, конфліктні ситуації в родині або на роботі, цейтнот та ін.). Нині стресорні ситуації «атакують» людей усе частіше, тому настільки великі загальна увага до стресу (емоційного стресу особливо) і бажання дослідників розібратися в його природі й механізмах.

У відповідь на стресорний вплив людина або уникає цього впливу, позбувається від нього, або, якщо позбавлення неможливе, пристосовується, тобто адаптується, до нових вимог середовища. При цьому при первинній дії стресора виникає стрес-реакція, або так звана *термінова (аварійна) адаптація*; вона дає організму можливість здійснювати життєдіяльність у нових умовах, в умовах дії стресора, і в цьому її позитивне значення. Однак ця стрес-реакція досить марнотратна і недосконала й не забезпечує організму ефективного стійкого пристосування до стресорного впливу. *Стійка довгочасна адаптація*, що характеризується високою резистентністю до стресора, може сформуватися лише в результаті повторних впливів цього стресора. Однак це відбувається, якщо інтенсивність і тривалість дії стресора помірні. Якщо ж вони надмірні, то адаптація не розвивається, а виникають ушкодження, які призводять до загибелі.

Дотепер у літературі ще немає повідомлень, які містять цілісне уявлення про стрес як фізіологічне явище, про механізми його виникнення й формування, механізми, що лежать в основі стійкості до стресорних впливів, і про місце стресу в патології. Очевидно, через це найчастіше плутають поняття «стрес» і «стресорний вплив», «стрес» і «стресорні ушкодження». У наукових публікаціях трапляються такі спірні й, очевидно, помилкові висловлювання, як «захист від стресу», «стійкість до стресу» та ін. Насправді не можна, та й не потрібно захищатися від «стресу», тому що стрес — природна адаптивна реакція організму; захищатися слід від стресорних впливів або, якщо це неможливо, від стресорних ушкоджень. Те ж стосується понять «стійкість» і «схильність»: організм може бути в різному ступені схильним або стійким до стресорних порушень тих або інших функцій і до стресорних ушкоджень тих або інших органів, але зовсім не «до стресу».

Саме тому основною метою навчального посібника «Біохімія стресу» є сучасне викладення механізмів стресорної патології від змін на рівні молекул до клінічних проявів. Важливе місце при цьому займає з одного боку біохімічна інтерпретація стресу, а з іншого – сутність стрес-реакції аналізується на основі сучасного уявлення фізіологічних механізмів.

У навчальному посібнику викладаються найсучасніші відомості про механізми стресу, що дозволять створити базу для розуміння закономірностей, які спостерігаються у людини. Описано роль емоційного стресу в змінах крові та імунітету, стресорні пошкодження психологічного

статусу. Висвітлені механізми схильності і стійкості до стресорних пошкоджень, принципи їх профілактики і корекції. У навчальному посібнику викладені сучасні уявлення про механізми формування адаптивної реакції на різних рівнях інтеграції організму.

Відповідно до модульно-кредитної системи організації навчального процесу у Луганському національному університеті імені Тараса Шевченка курс «Біохімія стресу» розподілений на два змістових модулі, кожний з яких включає в себе лекційну, практичну, а також самостійну частини. Лекційна частина має на меті розкрити основні теоретичні положення тем курсу з метою їх подальшого більш глибокого обговорення на лабораторних і семінарських заняттях та допомогти студентам в роботі над модулем самостійної роботи.

Курс «Біохімія стресу» викладається для студентів спеціальності «Біохімія» на V курсі факультету природничих наук. На вивчення курсу виділяється 36 аудиторних годин (20 годин – лекції, 16 годин – лабораторні роботи).

Вивчення курсу закінчується підсумковою формою контролю у вигляді заліку.



**ЗМІСТОВІ МОДУЛІ  
КУРСУ “БІОХІМІЯ СТРЕСУ”**

**Змістовий модуль I  
“Загальні уявлення про стрес”**

*Лекційний модуль*

1. Феномен стресу.
2. Стрес-лімітуючі системи.
3. Адаптаційні та пошкоджені фактори стрес-реакції.

*Практичний модуль*

Лабораторні заняття:

1. Будова стрес-системи
2. Фізіологічні методи виявлення стресу

Семінарські заняття:

1. Сучасні уявлення про стрес

*Модуль самостійної роботи*

1. Стрес за Г. Сельє
2. Гормони та медіатори стрес-системи

**Змістовий модуль II  
“Біохімічні механізми стресу та його корекція”**

*Лекційний модуль*

1. Система крові та стрес.
2. Емоційний стрес
3. Принципи профілактики та корекції стресорної патології

*Практичний модуль*

Лабораторні заняття:

1. Психологічні методики суб'єктивної оцінки стану і особистісних характеристик
2. Техніка приготування і забарвлення мазка крові.
3. Підрахунок лейкоцитарної формули
4. Визначення в крові кислоти фосфатази

Семінарські заняття:

1. Схильність до стресорних пошкоджень. Корекція стресорних пошкоджень:

***Модуль самостійної роботи***

1. Роботи школи П. Д. Горизонтова та Н. В. Луніної у вивченні стрес-синдрома
2. Соціальний статус і хвороби.
3. Психотерапія при стресорних психосоматичних розладах.

РОЗДІЛ 1.

# • ФЕНОМЕН СТРЕСУ

**Поняття стресу.** Стрес як біологічна категорія — складне явище, властиве всьому живому від найпростіших одноклітинних до Homo sapiens. Стрес невіддільний від самого явища життя. Це пояснюється тим, що життя — складна динамічна рівновага організму з навколишнім середовищем, воно неможливе без взаємодії із цим середовищем. Сонячне світло, вода, повітря, їжа й інші компоненти середовища необхідні для існування живого організму. При цьому неодмінною умовою нормальної життєдіяльності організму й збереження самого життя є підтримка сталості внутрішнього середовища, або гомеостаз. Термін «гомеостаз» був уведений В.Кенноном, а сама ідея була вперше висловлена в ХІХ ст. Клодом Бернаром, який стверджував, що «сталість внутрішнього середовища — неодмінна умова вільного й незалежного життя».

Гомеостаз проявляється підтримкою фізіологічних, біохімічних, біоелектричних та інших параметрів організму (артеріального тиску, температури тіла, кількості формених елементів крові, парціального тиску кисню в крові й т.п.) на постійному

рівні з мінімальними припустимими відхиленнями. Таким чином, *стрес* — це стан порушеного гомеостазу, а *стресори* — це фактори, що викликають порушення гомеостазу. При цьому стресори можуть бути як зовнішні, або екзогенні (фактори навколишнього середовища, у тому числі інформація), так і внутрішні, або ендогенні, що формуються в організмі. Вони можуть виникати як наслідок впливу зовнішніх стресорів, але самостійно викликати порушення гомеостазу (наприклад, біль, вогнище запалення й ін.). На стресори організм відповідає *стрес-реакцією*, тобто адаптивним процесом, спрямованим на відновлення гомеостазу й збереження нормальної життєдіяльності. Таким чином, сам стрес і стрес-реакція за своєю суттю — процеси необхідні й «корисні», а уявлення про «шкідливість» стресу походить із тих патологічних явищ, які в дійсності виникають при надмірно сильних і/або тривалих впливах стресора, що призводять до ушкодження, а також при порушеннях роботи систем, що здійснюють стрес-реакцію й формування адаптації.

**Стрес-система.** Стрес-система — складний регуляторний комплекс, який допомагає координувати гомеостаз у звичайних умовах і відіграє ключову роль в активації й координації всіх змін в організмі, що становлять адаптивну реакцію на стресори. Відповідно до даних сучасних досліджень ця система складається із центральної ланки й двох периферичних гілок, які здійснюють зв'язок центральної ланки з усім організмом.

Центральна ланка міститься в головному мозку: у гіпоталамусі й інших відділах стовбура мозку. Гіпоталамус — «дозорець» центральної нервової системи, відповідальний за нервову регуляцію ендокринних функцій, який одержує інформацію про появу стресора й «запускає» роботу стрес-системи.

До гіпоталамуса відносять:

- 1) зоровий тракт;
- 2) зорове перехрестя — складається з волокон зорових нервів, що частково переходять на протилежний бік, і схоже на валик, який потім продовжується в зоровий тракт;
- 3) сірий горб — тонкостінна частина дна третього шлуночка, спереду переходить у кінцеву пластинку;
- 4) лійку;
- 5) гіпофіз;
- 6) сосочкові (мамілярні) тіла;
- 7) субталамус.

Сіра речовина гіпоталамуса розташовується навколо порожнини третього шлуночка й включає більше 32 пар ядер (рис. 1). З них виділяють 8 найбільших:

*Надзорове ядро* (або супраоптичне) — його нейрони виробляють антидіуретичний гормон (вазопресин) і нейрофізини (білки-носії).

*Пришлуночкове ядро* (або паравентрикулярне) — має вигляд пластинки, його нейрони виробляють окситоцин [126].

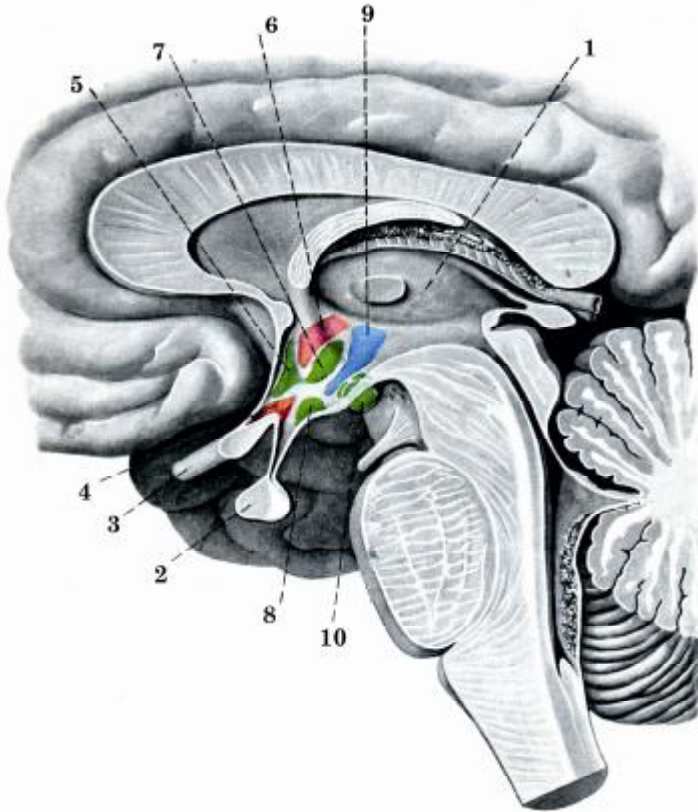
*Верхньомедіальне ядро* — пов'язане з чуттям болю, регуляцією кров'яного тиску й стресорними реакціями.

*Нижньомедіальне ядро* — здійснює передачу імпульсів на гіпоталамус і нейросекреторні клітини. Є центром «насичення» і бере участь у регуляції харчової поведінки.

*Латеральне навколошлуночкове ядро* — розташовується в стінці третього шлуночка.

*Ядро сірого горба* — зв'язує серединне підвищення (утворене нейроглією) із сірим горбом.

*Заднє ядро* — здійснює регуляцію водно-сольового обміну й імуногенезу — його руйнування



**Рис. 1. Проміжний мозок:**

1 – таламус; 2 – гіпофіз; 3 – зорове перехрестя; 4 – надзорове (супраоптичне) ядро; 5 – ядро сірого горба; 6 – пришлуночкове (паравентрикулярне) ядро; 7 – верхньомедіальне ядро; 8; – нижньомедіальне ядро; 9 – заднє ядро; 10 – сосочкові (мамільарні) тіла. пригнічує вироблення антитіл.

*Ядра сосочкового тіла* — розташовуються в сосочкових тілах, перемикають імпульси з нюхового аналізатора на ядра таламуса.

Функціонально гіпоталамус підрозділяють на «вегетативний гіпоталамус» і мамілярний комплекс.

**Вегетативний гіпоталамус** топографічно ділиться на три зони:

1. Перивентрикулярна зона представлена декількома шарами дрібних (8-12 мкм) нейронів. Нейрони цієї зони виробляють рилізінг-гормони, які стимулюють (ліберини) або пригнічують (статини) вироблення тропних гормонів гіпофіза, здійснюють взаємодію вищих відділів ЦНС і ендокринної системи.

2. Медіальна зона — становить основний об'єм гіпоталамуса людини. Аксони ядер цієї зони утворюють потужну гіпоталамо-гіпофізарну систему, яка здійснює регуляцію вегетативних функцій в організмі й розмноження. До ядер медіальної зони гіпоталамуса належать:

- супрахіазменне (надперехресне) ядро — парне, розташовується над зоровим перехрестям; складається приблизно з 10 тис. тіл нейронів, які виділяють серотонін, вазопресин, соматостатин. Нейрони супрахіазменного ядра входять до складу структур, що забезпечують ритм добової активності, беруть участь у регуляції сну;

- аркуатне (дугоподібне, лійкове) ядро — бере участь у механізмах пам'яті й знеболювання;

- верхньомедіальне ядро — пов'язане з больовою чутливістю, регуляцією кров'яного тиску;

- нижньомедіальне ядро — бере участь у регуляції харчової поведінки. Руйнування цього ядра



викликає надмірне споживання їжі (гіперфагія) і ожиріння;

- заднє ядро — пов'язане з регуляцією імуногенезу.

3. Латеральна зона — до її складу входять ядра сірого горба, преоптичні ядра, заднє ядро. Функціонально — це «центри харчового насичення» і «центри задоволення», центр імуногенезу. Ушкодження невеликої частки у цій зоні може призвести до повної відмови від їжі (афагія) і води (адипсія), виснаження й загибелі. Руйнування заднього ядра пригнічує вироблення антитіл [210].

**Мамілярний комплекс** включає мієлінізовані волокна, мамілярні та премамілярні ядра. Ядра сосочкових (мамілярних) тіл одержують велику кількість волокон із гіпокампа через склепіння та із покришки середнього мозку через мамілярну ніжку. Еферентні волокна сосочкових тіл утворюють їх головний пучок Вік д'Азіра, або мамілярно-таламічний тракт, у якому нараховують близько 0,7 млн. волокон. Мамілярний комплекс пов'язаний з ядрами таламуса, структурами лімбічної системи, тому припускають його участь у механізмах пам'яті й емоцій.

**Гіпофіз** має форму квасолі масою 0,4-0,6 г, розміром 10x12x6 мм. У гіпофізі виділяють чотири частини: передню й задню частки, проміжну й тубулярну частини.

Передня частка гіпофіза — *аденогіпофіз* — складається з оксифільних і базофільних клітин, що збираються в тяжі, між якими розташовуються широкі кровоносні капіляри — синусоїди. Синусоїди з'єднуються із протоками великої мозкової вени. У

такий спосіб створюються умови для швидкої доставки в кровеносну систему гормонів аденогіпофіза, що особливо важливо при стресах.

Задня частка гіпофіза — *нейрогіпофіз* — утворений аксонами нейронів гіпоталамуса, у ньому є дві групи клітин, які утворюють надзорове й пришлуночкове ядра. В аксонах нейронів цих ядер містяться два гормони — окситоцин і вазопресин.

Проміжна частина гіпофіза представлена вузькою каймою, яка складається зі світлих і темних клітин. Особливістю будови є наявність міжклітинних щілин завширшки 20-40 нм.

Тубулярна частина гіпофіза складається з епітеліальних тяжів.

**Субталамус** розташовується в каудальній частині проміжного мозку і складається із:

- субталамічного ядра Льюїса;
- проміжної зони;
- полів Фореля.

Субталамічне ядро являє собою утворення еліпсоїдної форми, що заміщає в проміжному мозку чорну речовину, бере участь в організації рухів. Поля Фореля складаються з мієлінізованих волокон, які зв'язують субталамічне ядро з базальними ядрами, ядрами таламуса й кори великих півкуль.

Гіпоталамус бере участь у регуляції таких фізіологічних функцій: терморегуляції, регуляції діяльності серцево-судинної системи, обміну речовин, ендокринних функцій, регуляції функцій шлунково-кишкового тракту, сечовиділення, стійкості внутрішнього середовища організму, регуляції сну й неспання. При uszkodженні гіпоталамуса описані

випадки переходу у стан летаргічного сну. Гіпоталамус має зони, пов'язані із регуляцією адаптаційної, емоційної й статевої поведінки, визначає правильну періодичність функцій, які пов'язані із розмноженням.

Однією із найважливіших функцій гіпоталамуса є регуляція діяльності гіпофіза. Наявність нервових та гуморальних зв'язків між гіпоталамусом та гіпофізом дозволили об'єднати їх в єдину гіпоталамо-гіпофізарну систему.

*Гіпоталамо-гіпофізарна система* — це нейроендокринний комплекс хребтних і людини. В гіпоталамусі зосереджені нейросекреторні клітини, відростки яких ідуть переважно в нейрогіпофіз. Нейросекреторні клітини об'єднуються у дві групи центрів: пептидергічні та моноамінергічні.

Пептидергічні центри виробляють переважно вазопресин, окситоцин та аденогіпофізотропні нейрогормони. Моноамінергічні центри синтезують дофамін, норадреналін і серотонін, які діють як нейрогормони.

Пептидні та моноамінові нейрогормони із током крові потрапляють у порталні вени і потім до передньої частки аденогіпофізу. Після чого гормони аденогіпофізу виділяються у кров та впливають на периферійні ендокринні залози. Ця система називається гіпоталамо-антероаденогіпофізарною.

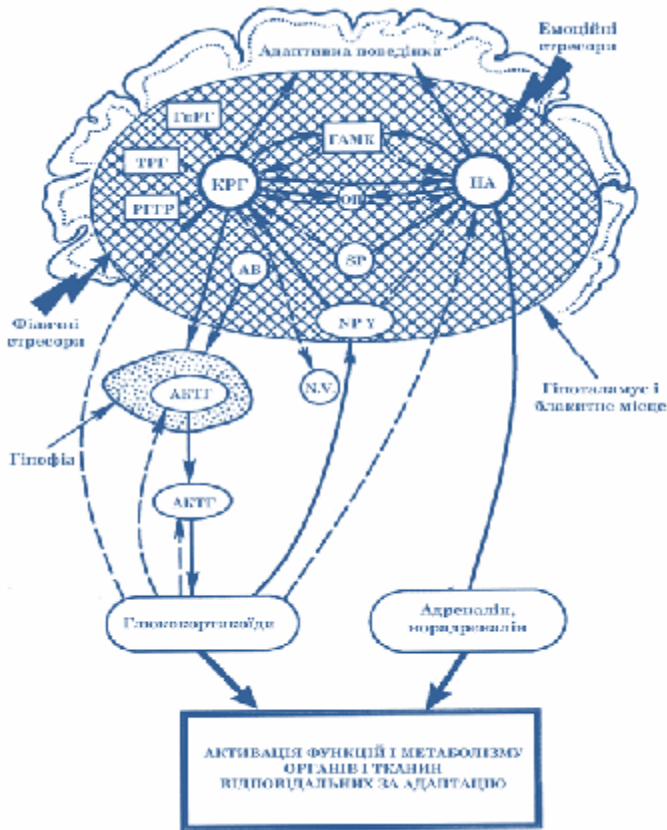
Частка пептидних і моноамінових нейрогормонів із током крові потрапляє до проміжної частини аденогіпофізу, де регулює синтез та виділення меланотропіну і гомону, подібного до кортикотропіну. Цю систему називають гіпоталамо-

метааденогіпофізарною. Шляхи впливу цих систем називають трансаденогіпофізарними.

У нейрогіпофізі закінчуються відростки нейросекреторних клітин, що виробляють вазопресин і окситоцин, які потрапляють у систему загального кровотоку та впливають на вісцеральні органи, на функцію деяких екзокринних та ендокринних залоз. Така нейросекреторна система, не пов'язана з гормонами аденогіпофізу, називається гіпоталамо-постгіпофізарною, а шлях впливу пептидних нейрогормонів — парааденогіпофізарним.

Гіпоталамо-гіпофізарна система має велике значення. Так, гіпоталамо-антероаденогіпофізарна система регулює трофіку, ріст та репродуктивні функції організму, а гіпоталамо-метааденогіпофізарна та гіпоталамо-постгіпофізарна системи найбільш проявляють себе у стресових ситуаціях і тим самим мають пряме відношення до регуляції захисно-приспосувальних реакцій. Функція гіпоталамо-гіпофізарної системи контролюється нейронами центрів самого гіпоталамуса, а також стовбуром головного мозку і вищими відділами ЦНС, наприклад палеокортексом.

*Центральна ланка стрес-системи* поєднує три основні групи нейронів (рис. 2):



**Рис.2. Схематичне зображення стрес-системи**

ГАМК – нейрони, що виробляють гама-аміно-масляну кислоту; НА – нейрони, що виробляють норадреналін; ОП – нейрони, що виробляють опіоїдні пептиди; КРГ – нейрони, що виробляють кортико-тропін-релізинг гормон; АВ – нейрони, що виробляють аргінін-вазопресин; NP Y – нейропептид «Y», що виробляється нейронами симпатичної системи; SP – субстанція «P», що виробляється у гіпоталамусі та мигдалеподібним тілом; ГнРГ – гонадотропін-релізинг-гормон; ТРГ – релізинг-гормон тиреоїдних гормонів; РГР – релізинг-гормон гормону росту; N.V. – центр блукаючого нерва.

Безперервні стрілки позначають активуючий вплив, штрихові стрілки позначають пригнічуваний вплив.

1) нейрони пришлуночкового ядра гіпоталамуса (КРГ-нейрони), які виробляють кортикотропін-рилізінг-гормон (КРГ), тобто гормон, що стимулює секрецію адреналокортикотропного гормону (АКТГ) у гіпофізі (центральної ендокринної залози) і тим самим активує гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему, або «вісь»;

2) нейрони пришлуночкового ядра гіпоталамуса (АВ-нейрони), що виробляють гормон аргінін-вазопресин — АВ (найчастіше його називають просто «вазопресин») - КРГ-нейрони в ядрах медули;

3) групи нейронів (НА-нейрони), що синтезують катехоламіни, головним чином норадреналін (НА), у стовбурі мозку — гіпоталамусі й інших відділах; ключову роль відіграє центр НА-нейронів — «блакитне місце» [165; 166].

*Периферичні гілки стрес-системи* представлені двома основними відділами:

1) гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою віссю, яка активується КРГ і кінцевим продуктом активації якої є гормони – глюкокортикоїди, що виділяються з кори надниркових залоз під впливом АКТГ [145; 146],

2) симпатoadреналовою системою, у яку входять симпатична нервова система (що іннервує всі органи й тканини) і мозковий шар надниркової залози; кінцевими продуктами активації цієї системи є катехоламіни норадреналін і адреналін [139; 143; 191].

Вихід на «периферію» стрес-система має також через парасимпатичну систему шляхом впливу на центр її основного представника — блукаючого нерва (п. vagus). Однак роль парасимпатичної системи в стрес-реакції вивчена недостатньо, хоча показано, що

гіперінсулінемія, яка виникає при стимуляції гіпоталамуса, реалізується шляхом впливу блукаючого нерва на підшлункову залозу.

Важливо, що гормони й медіатори, які виробляються нейронами центральної ланки стрес-системи, мають багато функцій, які визначають увесь комплекс процесів, що реалізуються при стрес-реакції.

Так, наприклад, з'ясувалося, що КРГ, відкритий в 1955 р. М. Saffran і А. V. Schaly як «фактор вивільнення АКТГ із гіпофіза», є, крім того, самостійним нейрогормоном. З одного боку, КРГ, виділяючись із КРГ-нейронів гіпоталамуса й потрапляючи в порталну систему гіпофіза, «запускає» активацію гіпофізарно-адреналової осі (у зв'язку із чим Г. Сельє назвав його «рилізинг-фактором стресу»). З іншого боку, він відіграє ключову роль у реалізації поведінкових і гормональних реакцій на емоційні стресори, бере участь у зміні функцій вісцеральних органів та імунної системи при стресі [160]. Вазопресин також має багато функцій. Поряд із КРГ цей гормон є стимулятором секреції АКТГ [191; 209]. Але, крім того, вазопресин підвищує активність симпатичної системи, що підсилює її дію при стресі, і на центральному рівні бере участь у реалізації «захисної» агресивної поведінки й придушенні імунних реакцій організму при стресі [109; 123; 124] і т.д.

Сигнали про зовнішні стресори надходять у стрес-систему від кори мозку через асоціативну кору, морський коник, а також від лімбічної системи. Сигнали про стресори від органів чуття, кровоносних судин, м'язів, внутрішніх органів надходять у стрес-систему через краніальні й периферичні нерви, чутливі

аферентні волокна й кров. Вихід сигналів із центральної ланки стрес-системи здійснюється не тільки до органів через периферичні гілки системи, як вказувалося вище, але також до інших відділів ЦНС: до кори головного мозку, ядер гіпоталамуса, спинного мозку, морського коника, лімбічної системи. Таким чином, відділи ЦНС, з яких сигнали йдуть до стрес-системи, у свою чергу одержують також і сигнали від неї (рис. 3).

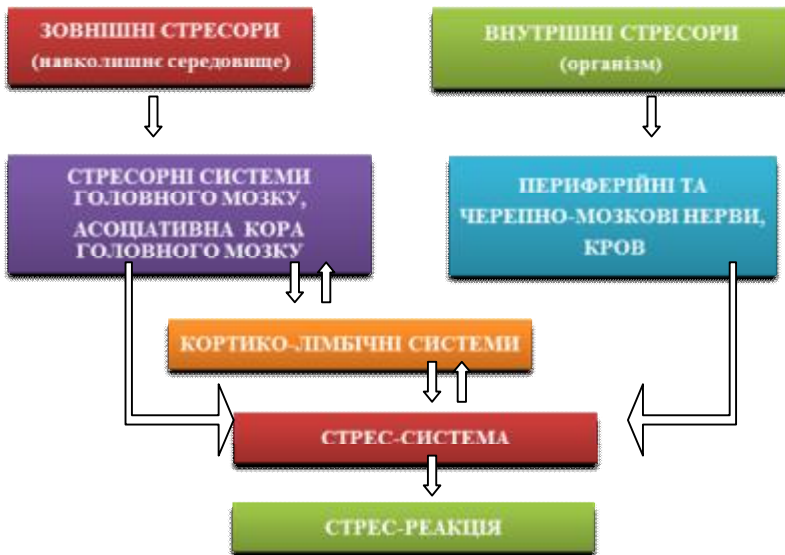


Рис. 3. Формування стрес-реакції у відповідь на дію зовнішніх і внутрішніх стресорів

У цілому стрес-система одержує інформацію від навколишнього середовища й організму через різноманітні сенсорні системи й кровотік, від



«думаючого» мозку — через мигдалеподібні ядра й морський коник і від «емоційного» мозку — через лімбічну систему.

*Основним результатом активації стрес-системи є збільшений «викид» глюкокортикоїдів і катехоламінів — головних стрес-гормонів, які сприяють мобілізації функції органів і тканин, відповідальних за адаптацію, і забезпечують збільшення їх енергозабезпечення [211].*

Як з'ясувалося в останні 10 років, крім прямих продуктів стрес-системи, у стрес-реакцію залучені також речовини, що потенціюють або опосередковують ефекти стрес-системи, механізм дії яких поки що мало вивчений: ангіотензин II [200], цитокіни, наприклад інтерлейкіни [186], а також тахікіни — нейропептид Y, субстанція P [118] і ін.

Зокрема, цитокіни опосередковують вплив стрес-системи на систему імунітету, індукують активацію, проліферацію й диференціювання T- і B-лімфоцитів і т.д. Нейропептид Y, що синтезується в ядрах гіпоталамуса, міститься також поряд з катехоламінами в симпатичних нервових волокнах і наднирковій залозі, підсилює судинозвужувальну дію катехоламінів. Разом із тим нейропептид Y виявляє пригнічувану дію на HA-нейрони, та потенціює дію КРГ-нейронів.

За концепцією Г. Сельє, стрес-система активується у відповідь на будь-який стресор неспецифічно, тобто продукується однаковий «набір» гормонів і медіаторів незалежно від виду стресора. Однак дані останніх 5 років свідчать, що тип стресора може визначати кількісні відмінності в реакції

центральної НА-системи й центрів гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової осі.

**Стрес-лімітуючі системи.** Активність і реактивність стрес-системи регулюються двома основними механізмами: механізмом саморегуляції й механізмом зовнішньої регуляції.

*Механізм саморегуляції* реалізується завдяки впливу один на одного компонентів самої системи. Так, між КРГ-нейронами й НА-нейронами в центральній ланці стрес-системи існують нервові зв'язки, що призводять до взаємоактивації цих нейронів: КРГ, що виділяється КРГ-нейронами, активує НА-нейрони «блакитного місця» та інші НА-нейрони й відповідно секрецію ними НА, і навпаки: НА-нейрони активують КРГ-нейрони. За принципом негативного зворотного зв'язку гормони, що виробляються в системі, обмежують свою власну продукцію. Крім того, глюкокортикоїди обмежують активність норадреналінової ланки стрес-системи, пригнічуючи синтез, вивільнення й зворотне захоплення НА в симпатичних нейронах [211].

*Механізм зовнішньої регуляції* здійснюється модуляторними регуляторними системами, що не входять у стрес-систему, але тісно з нею пов'язані. Це так звані *стрес-лімітуючі системи, що здатні обмежувати активність стрес-системи й надмірну стрес-реакцію на центральному й периферійному рівнях* регуляції [54; 59; 60; 61; 100].

До основних центральних стрес-лімітуючих систем належать:

- ГАМК-ергійна система (система нейронів, що виробляють ГАМК, тобто гама-аміномасляну кислоту,

яка має гальмівну дію на нейрони головного й спинного мозку)[169];

- опіодергійна система, що поєднує нейрони в гіпоталамусі й секреторні клітини в гіпофізі, котрі виробляють опіодні пептиди (ОП), які також мають гальмівну дію [207].

КРГ-нейрони, АВ-нейрони й НА-нейрони стрес-системи взаємозалежні із ГАМК-нейронами й ОП-нейронами (рис. 4).



Рис.4. Взаємодія стрес-системи і ГАМК-ергійної системи

НА, КРГ і АВ, що виділяються при активації стрес-системи, стимулюють ГАМК-нейрони й ОП-нейрони. Вони секретують ГАМК і ОП, які у свою

чергу обмежують активність стрес-системи в цілому [10; 111; 207]. Особливо слід підкреслити інгібіторний вплив ГАМК на функцію КРГ-нейронів, які, як відомо, координують ендокринні, метаболічні й поведінкові реакції організму на стресори. Цей вплив реалізується головним чином шляхом пригнічення вивільнення КРГ із терміналей КРГ-нейронів [111].

Гальмівна дія ГАМК і ОП на катехоламінову ланку стрес-системи здійснюється не тільки в ЦНС, але й на периферії: рецептори для ГАМК і ОП локалізовані на аксонах симпатичних нейронів, що іннервують органи й тканини, і в самих органах, що забезпечує обмеження вивільнення катехоламінів і їх впливу [131]. Доведена спільна локалізація стрес-гормонів і ОП: катехоламінів і енкефалінів — у мозковій речовині надниркової залози [107], вазопресину й динорфіну — у нейронах гіпоталамуса [109; 125], глюкокортикоїдів і енкефалінів — у корі надниркової залози [122]. У результаті «викид» стрес-гормонів може супроводжуватися виходом ОП, причому інтенсивність цього виходу прямо пропорційна ступеню активації стрес-системи.

Доведено також, що в гіпофізі АКТГ і ОП ( $\beta$ -ендорфіни) утворюються із загального попередника (проопіомеланокортину) і виділяються при стресі в еквімолярних кількостях. У регуляції стрес-системи беруть участь також інші нейропептиди. Важлива роль приділяється *субстанції Р*. Субстанція Р, що утворюється в гіпоталамусі й мигдалеподібних ядрах, виявляє гальмівну дію на КРГ-нейрони й секрецію КРГ. Субстанція Р, яка виробляється в надниркових залозах, модулює вивільнення з них катехоламінів, зменшуючи

викид цих гормонів при стресі. Показано також, що субстанція Р на центральному рівні пригнічує стресорну гіпертензивну реакцію й підвищує стійкість до емоційного стресу [100]. Певну роль в антистресорній протигіпертензивній дії субстанції Р відіграє здатність цього нейропептиду пригнічувати фермент, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II. Названий «стресорною молекулою» нейропептид Y має пригнічувану дію на НА-нейрони блакитного місця, але стимулює активність КРГ-нейронів у гіпоталамусі й потенціює вазоконстрикторну дію катехоламінів при стресі [213].

Дію стрес-системи на рівні органів й тканин обмежують системи локальної регуляції — *локальні стрес-лімітуючі системи, тобто системи простагландинів, аденозину, ОП та інших сполук в самих органах і периферійних нейроендокринних структурах* [59; 70; 71]. Вони пригнічують вивільнення катехоламінів із нервових закінчень і надниркової залози й дію цих моноамінів на постсинаптичному рівні, зменшуючи тим самим активацію вільнорадикального окиснення (ВРО) і обмежуючи надмірну стрес-реакцію і її ушкоджуючу дію на органи й тканини. Важливу роль в обмеженні активації ВРО й ушкодженні при стресі відіграють антиоксидантні системи, що також належать до локальних стрес-лімітуючих систем органів і тканин. Вони містять антиоксидантні ферменти (каталазу, супероксиддисмутази и глутатионпероксидази), а також антиоксиданти — альфа-токоферол (вітамін Е), вітамін А, аскорбінову кислоту та ін. [59]. Таким чином, базальна активність стрес-системи та її активація при

стресі залежать від активності стрес-лімітуючих систем.

Останнім часом з'явилися експериментальні й теоретичні дані, що дозволяють зарахувати до стрес-лімітуючих систем, також *систему генерації оксиду азоту*. Ці дані свідчать, що оксид азоту (NO) є універсальним чинником регуляції фізіологічних систем (у тому числі генетичного апарату клітин) і відіграє важливу роль у механізмі стрес-реакції й адаптації організму до стресорних впливів. Роль NO у стрес-реакції визначається його властивостями [102; 110; 151], а також тим, що при стресі відбувається різка зміна його продукції в різних органах і тканинах [54; 148]. Показано, що центральні й периферичні ланки стрес-системи мають NO-ергійну іннервацію: нейрони стріатуму, середнього мозку, гіпоталамуса містять NO-синтазу. Гіпофіз одержує від гіпоталамуса широко розгалужену NO-іннервацію [204]. Установлено також, що NO-ергійні нейрони іннервують надниркові залози, і їх аксони контактують із хромафінними клітинами, що виробляють катехоламіни [110]. Симпатичні нейрони поряд з НА містять у своїх терміналях і NO, а виділення НА й NO відбувається одночасно [129]. Показано, що в центральній ланці стрес-системи NO може модулювати вивільнення КРГ, вазопресину, гормону росту. Зокрема, вивільнення КРГ із КРГ-нейронів гіпоталамуса, що викликається ацетилхоліном і холіномиметиками, а також інтерлейкінами, опосередковане NO. Під впливом зазначених речовин NO виділяється із вставних нейронів, надходить у КРГ-нейрони й призводить до секреції з них КРГ. Установлено, що NO може обмежувати активацію периферичних ланок

стрес-системи. NO обмежує активацію симпатoadреналової системи завдяки пригніченню викиду катехоламінів із надниркових залоз й нервових закінчень [102; 129], пригнічення синтезу NO призводить, навпаки, до активації симпатoadреналової системи [126]. Таким чином, NO може впливати на інтенсивність стрес-реакції шляхом обмеження активності стрес-системи.

З'ясувалося також, що NO здатний обмежувати ушкоджучу дію стрес-реакції шляхом прямого зменшення стресорної активації ВРО завдяки збільшенню активності антиоксидантних ферментів [161] і експресії генів, що кодують ці ферменти. Крім того, NO сам має антиоксидантні властивості [150]. З'ясувалося також, що NO активує синтез цитопротекторних білків теплового шоку сімейства HSP70, або «стрес-білків» [164; 165], які, як відомо, є важливою системою захисту клітин від стресорних ушкоджень. Показано, що поряд із простагландинами групи E і простагландіном NO відіграє ключову роль у попередженні агрегації й адгезії тромбоцитів [202], що може визначати його захисну дію при стресорній активації тромбоутворення (рис. 5.).

На користь уявлення, що розвивається, про стрес-лімітуючу і захисну дію NO говорять також дані про вплив зменшення продукції NO. Доведено, що зменшення продукції NO у шлунку є важливою причиною ішемічних за своєю природою виразкових уражень шлунка, характерних для стресу [179]. Так само доведено, що хронічне інгібування NO-синтази й відповідно зменшення продукції NO призводить у пацюків до активації адренергічної і ренін-

ангіотензинової систем, що виражається в підйомі в плазмі крові рівня НА, А і реніну й розвитку гіпертензії [126; 204].

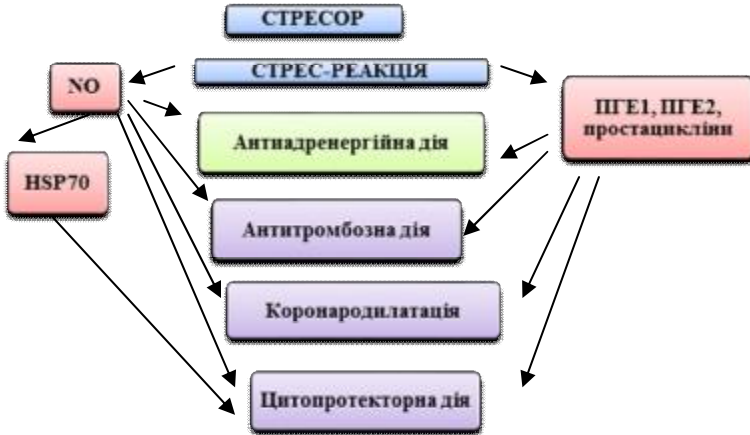


Рис. 5. Захисні ефекти локальних стрес-лімітуючих систем: системи простагландинів і окису азоту при стресорному ушкодженні серця

Важливо відзначити, що повторні стресорні впливи викликають не тільки активацію стрес-лімітуючих систем, але й призводять до підвищення потужності (ефективності) цих систем. Зокрема, встановлено, що після стресорних впливів активується синтез ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів у корі головного мозку. При цьому з'ясувалося, що активація синтезу обумовлена впливом гормону прогестерону, який збільшує експресію гена ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів і секреція якого зростає при стресі.

Таким чином, стрес-реакція реалізується за допомогою змін (головним чином збільшення) продукції медіаторів й гормонів компонентами стрес-



системи та сполучених з нею компонентами стрес-лімітуючих систем.

Порушення регуляції стрес-системи, значною мірою пов'язане з недостатністю функції стрес-лімітуючих систем, призводить не тільки до порушення реакції організму на стресори, але й до виникнення психічних, ендокринних захворювань, до хвороб системи кровообігу, імунної системи, обміну речовин або до схильності до цих захворювань. У той же час введення медіаторів відповідних стрес-лімітуючих систем може корегувати ці порушення. Як приклад можна привести дані про те, що в лінійних пацюків зі спадковою гіпертонією (лінія SHR) спостерігається генетично підвищена активність симпатичної ланки стрес-системи. Вона сполучається з уродженим зменшенням активності ГАМК-нейронів у гіпоталамусі, що іннервують центри симпатичної регуляції серцево-судинної системи, а також з уродженим зниженим вмістом ОП у тканинах. Показано, що в мутагенних (lethargic lhl) мишей, які характеризуються високою стійкістю до судом, вміст ГАМК-рецепторів у клітинах кори головного мозку й таламуса значно підвищений в порівнянні з мишами, не стійкими до судом [138]. У той же час у хворих на депресію й деякі форми маніакальних розладів вміст ГАМК у плазмі крові й мозку значно нижчий в порівнянні зі здоровими людьми, причому це зниження корелює з порушенням настрою. Важливу роль у генезі депресивних станів відіграє хронічна активація стрес-системи, яка може призводити до виснаження цієї системи. Таким чином, очевидно, що у гіперактивності стрес-системи й відповідно у стражданні цих хворих може бути

«винуватим» дефіцит активності стрес-лімітуючої ГАМК-ергійної системи [10; 131].

Установлено також, що генетично детермінована й індивідуальна стійкість тварин до ушкоджень, викликаних емоційним стресом, пов'язана з величиною базального вмісту в гіпоталамусі й крові нейропептидів: субстанції Р,  $\beta$ -ендорфіну, пептиду дельта-сну, що модулюють активність стрес-системи [35]. Так, при порівнянні пацюків ліній Вістар і Август виявлено, що більш стійкі до порушень серцево-судинної системи при тривалому важкому емоційному стресорному впливі пацюки Вістар мають достовірно більший (у 8 разів) вміст субстанції Р у гіпоталамусі, ніж пацюки Август, які менш стійкі до таких порушень. Показано також, що в пацюків Август суттєво нижчий, ніж у пацюків лінії Вістар, вміст у гіпоталамусі  $\beta$ -ендорфіну й пептиду дельта-сну, хоча в крові вміст  $\beta$ -ендорфіну в пацюків Август вищий, ніж у пацюків Вістар. При цьому введення екзогенного пептиду дельта-сну пацюкам Август підвищує в них базальний вміст у гіпоталамусі субстанції Р (до рівня, наявного в пацюків Вістар) і одночасно збільшує в них стійкість серцево-судинної системи до важкого емоційного стресорного впливу. Навіть одноразове введення субстанції Р викликає підвищення її вмісту в гіпоталамусі й збільшення резистентності тварин до стресорних ушкоджень протягом тривалого часу. Крім того, у пацюків виявлена кореляція між зниженням вмісту субстанції Р у ядрах гіпоталамуса з віком і віковим зменшенням стійкості до емоційного стресорного впливу. У зв'язку із цим істотний інтерес викликають дані, які показують, що у хворих з

невротичними порушеннями сну й есенційною гіпертензією знижений вміст субстанції Р у крові в порівнянні зі здоровими людьми. Таким чином, можна вважати, що компенсація цих дефектів регуляції стрес-системи може нівелювати зазначені порушення. Доведено, що попереднє введення пацюкам пептиду дельта-сну або його циклічного (більш стабільного) похідного запобігає порушенню скорочувальної функції серцевого м'яза при тривалому стресі. Уведення субстанції Р запобігає надмірному підвищенню рівня катехоламінів у крові пацюків при емоційному стресі й усуває викликану стресом артеріальну гіпертензію, а також знижує підвищений артеріальний тиск. Попереднє введення  $\beta$ -ендорфіну попереджало порушення поведінки й пригнічення секреції статевих гормонів у мавп павіанів-гамадрилів при емоційному стресі [35;37; 100;120].

Тут доречно навести дані, отримані Є. Х. Орловою [91], які показали, що адаптація до фізичного навантаження, що характеризується, як відомо, підвищенням резистентності організму до стресорних впливів, призводить до підвищення вмісту  $\beta$ -ендорфіну й інших опіоїдних пептидів у надниркових залозах, гіпоталамусі й інших структурах головного мозку.

Таким чином, очевидно, що стійкість до стресорних ушкоджень значною мірою визначається співвідношенням активності стрес-системи й стрес-лімітуючих систем, яке формується як на основі генетичних особливостей організму, так і в процесі життєдіяльності під впливом різних факторів.

**Стрес-реакція.** Зміст стрес-реакції організму залежить від складності організації живої істоти. Так, одноклітинні організми реалізують свою стрес-реакцію, тобто адаптуються до середовища проживання, за допомогою відповідних біохімічних змін у цитоплазмі, що дозволяють уникнути небезпеки й зберегти життя, наприклад хемо- і фототаксис, цистоутворення (в амеби). Багатоклітинні організми пристосовуються за допомогою координованих нейрогуморальних і внутрішньоклітинних змін у багатьох органах і тканинах.

У ссавців, включаючи людину, адаптивна реакція на стресор дуже складна. Г. Сельє встановив і описав явище стресу саме стосовно ссавців і людини. При цьому Г. Сельє на підставі експериментів на пацюках, які зазнали дії різних агентів, що ушкоджують, описав стрес як «процес, котрий закономірно протікає в трьох стадіях, які послідовно переходять одна в одну, прояв яких не залежить від природи агента, що ушкоджує» [184]. Нагадаємо опис Г. Сельє цих стадій у тварин, який став класичним. Він принципово може поширюватися й на людину.

*Перша стадія*, або реакція тривоги (протягом 48 годин після початку впливу), тобто в нинішньому розумінні — гострий стрес, характеризується швидким зменшенням розмірів за грудинної залози, селезінки, лімфатичних вузлів і печінки, зникненням жирової тканини, набряклістю, виходом плеврального й перитонеального трансудату, зниженням м'язового тону, утворенням виразок у травному тракті, зменшенням ліпідів і хромафінних речовин у надниркових залозах. Одночасно відзначаються

гіперемія шкіри, екзофтальм, слъзотеча й салівація. При великій силі впливу вже ця реакція тривоги може закінчитися загибеллю організму, але якщо організм витримує цю стадію синдрому, то настає друга стадія.

*Друга стадія*, або стадія резистентності, починається через 48 годин після ушкодженої дії і характеризується збільшенням надниркових залоз, відновленням їх ліпідних гранул, вакуолізацією хромафінних клітин мозкового шару надниркових залоз, початком зникнення набрякості, появою численних базофілів у гіпофізі, тенденцією до гіперплазії щитоподібної залози, атрофією гонад і припиненням росту тварини. Якщо ушкоджувана дія, була не настільки сильною, то у тварин зростає резистентність, і в більш пізній період другої стадії вигляд і функція органів практично повертаються до норми.

Якщо пошкоджувана дія агента триває довше, то після цієї стадії тварини втрачають свою резистентність, що приводить до стадії виснаження, розглянутої автором як *третьа* стадія, яка може призвести до загибелі.

Визначаючи стрес-реакцію як «загальний адаптаційний синдром», Г. Сельє підкреслював, що це явище характеризується як неспецифічністю, так і специфічністю. Він писав, що «... стрес — стан, що проявляється специфічним синдромом, який містить у собі всі неспецифічно викликані зміни в біологічній системі». Іншими словами, стрес за своїм характером специфічний, тому що завжди проявляється описаними вище специфічними симптомами (реакцією загрудинної залози, надниркових залоз і т.д.), але одночасно стрес і

неспецифічний за своїм походженням, тому що виникає при дії на організм найрізноманітніших стресорів — «механічного, фізичного, хімічного, біологічного й психічного характеру». При цьому Г. Сельє вказував, що стрес-реакція являє собою звичайні й закономірні відповіді організму не тільки на пряму пошкоджувану дію, але й на будь-які інші «стимули». До них Г. Сельє відносив м'язові вправи, температурні зміни, отрути й інші впливи, стосовно яких «має місце звикання або загартовування» [173; 184], тобто, іншими словами, до будь-яких факторів навколишнього середовища.

Розвиток досліджень феномена стресу показав, що при дії факторів середовища стрес-реакція у вищих тварин характеризується комплексом поведінкових і фізіологічних змін в організмі. Зміни в поведінці включають збудження, сторожкість, загострення уваги й пізнавальних здатностей, пригнічення харчової й сексуальної поведінки, що в цілому відбиває «орієнтовну реакцію» і «бойову готовність». Фізіологічні зміни виражаються в мобілізації функції органів і систем, відповідальних за адаптацію, і перемиканні енергетичних ресурсів (кисню й живильних речовин) у ці органи, а також у зміні активності системи імунітету. Так, у відповідь на фізичні стресори, механізм дії яких досліджений краще, ніж емоційних, адаптивна реакція полягає в тому, що стресор через вищі регуляторні центри активує регуляторну *стрес-систему* (рис. 6). Вона, у свою чергу, поєднує певні відділи нервової й ендокринної систем і «неспецифічно» активується у відповідь на будь-який стресор, а також *функціональну систему*, що поєднує органи й тканини, «специфічно» відповідальні

за пристосування до конкретного стресора (холоду, фізичного навантаження, нестачі кисню, тобто гіпоксії, і ін.).



Рис. 6. Адаптивна стрес-реакція у відповідь на дію фізичних стресорів

Наприклад, при фізичному навантаженні функціональна система поєднує відповідні моторні центри в головному й спинному мозку та керовані ними кістякові м'язи, що виконують необхідну м'язову роботу. Активуються також органи дихання й кровообігу, що забезпечують збільшений приплив кисню й живильних речовин до працюючих м'язів і центрів керування. При цьому стрес-система забезпечує більш повну мобілізацію функціональної системи, специфічно відповідальної за адаптацію до фізичного навантаження, і координує адаптаційні процеси.

Інакше кажучи, вона здійснює «настроювання» органів і тканин, залучених в адаптацію, на

функціонування в нових умовах. При цьому вплив стрес-системи у випадку досить сильного стресорного впливу може виявитися надлишковим і призводити до побічних несприятливих ефектів, зокрема до стресорних ушкоджень.

**Адаптивні та пошкоджені ефекти стрес-реакції.** У результаті взаємодії стрес-системи й системи, специфічно відповідальної за адаптацію, досягається відновлення гомеостазу (тобто адаптація до даного стресора) і відповідно завершується стрес-реакція. Це реалізується тільки у випадку, якщо сила й тривалість дії стресора помірні, тобто тоді, коли реалізуються позитивні — адаптивні ефекти стрес-реакції. Надмірно сильний стресорний вплив викликає перетворення цих ефектів в пошкоджені і призводить до порушення функцій і пошкоджень органів і тканин.

Пошкоджені ефекти стрес-реакції виникають як «витрати» активації стрес-системи у відповідь на сильний стресорний вплив і пов'язані з надлишковим викидом стрес-гормонів.

В адаптації організму до дії стресорів і виникненні стресорних пошкоджень виділяють 5 основних, взаємозалежних один з одним ефектів стрес-реакції (рис.7).

*Перший адаптивний ефект* стрес-реакції полягає в мобілізації функції органів і тканин шляхом активації найбільш прадавнього сигнального механізму стимуляції клітини, а саме збільшення концентрації в цитоплазмі універсального мобілізатора функцій — кальцію, а також шляхом активації ключових регуляторних ферментів — протеїнкіназ [104].



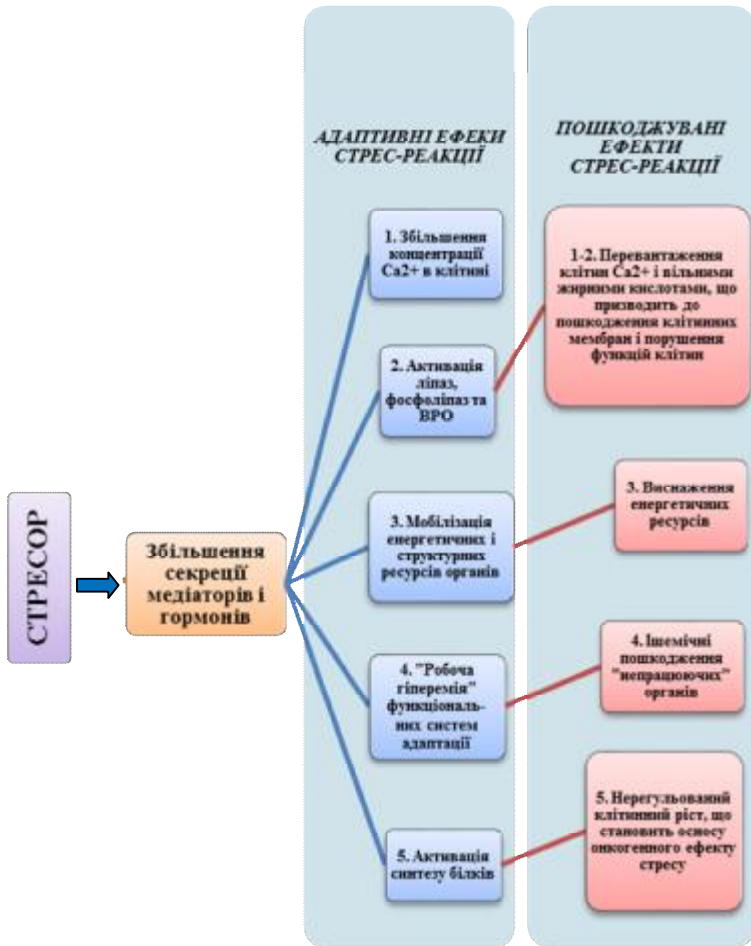
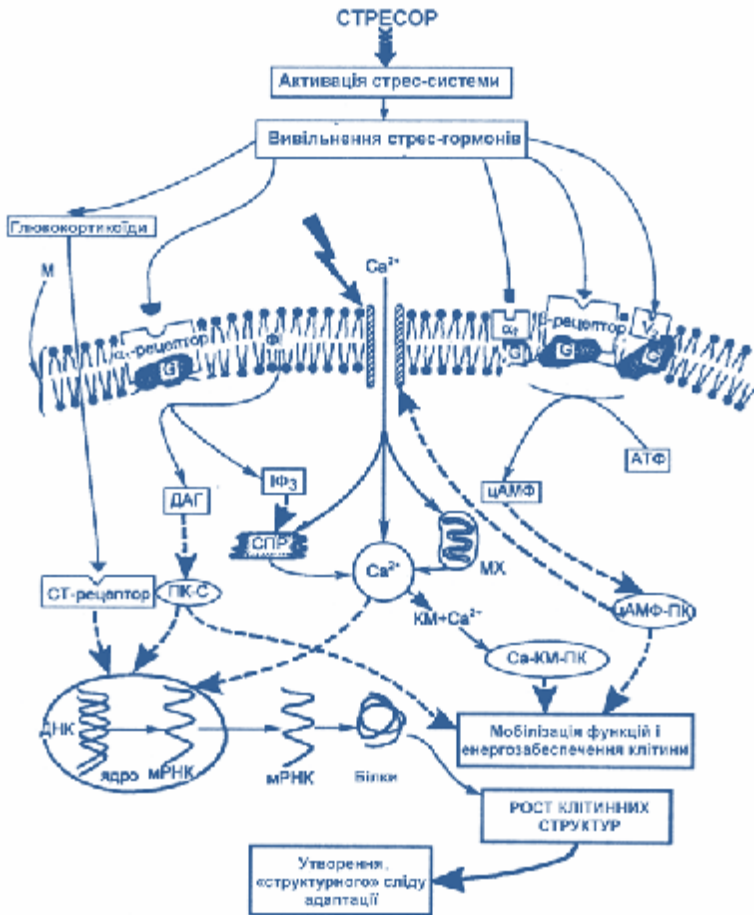


Рис. 7. Адаптивні і пошкоджені ефекти стрес-реакції

При стрес-реакції збільшення концентрації  $Ca^{2+}$  у клітині й активація внутрішньоклітинних процесів здійснюються завдяки двом факторам, що супроводжують стрес-реакцію. Перший з них — вихід

$\text{Ca}^{2+}$  із кісток і підвищення його вмісту в крові під впливом стресорного підвищення в крові рівня паратгормону (гормону парашитоподібних залоз); це сприяє збільшенню входження зазначеного катіона в клітини органів, відповідальних за адаптацію. Другий фактор — зрослий викид катехоламінів і інших гормонів, який забезпечує їх збільшену взаємодію з відповідними рецепторами клітин; у результаті відбувається активація механізму входження  $\text{Ca}^{2+}$  у клітину, підвищення його внутрішньоклітинної концентрації, потенціація активації протеїнкіназ і як наслідок — активація внутрішньоклітинних процесів (рис. 8).

Імпульс збудження, що приходить до клітини, викликає деполяризацію клітинної мембрани, що призводить до відкриття потенціалзалежних  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, входження позаклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  у клітину, виділення  $\text{Ca}^{2+}$  з депо, тобто із саркоплазматичного ретикулуму (СПР) і мітохондрій, і підвищення концентрації цього катіона в саркоплазмі. З'єднуючись зі своїм внутрішньоклітинним рецептором кальмодуліном (КМ),  $\text{Ca}^{2+}$  активує КМ-залежну протеїнкіназу, яка «запускає» внутрішньоклітинні процеси, котрі призводять до мобілізації функції клітини. Одночасно  $\text{Ca}^{2+}$  бере участь в активації генетичного апарату клітини. Гормони й медіатори, впливаючи на відповідні рецептори в мембрані, потенціюють активацію цих процесів за посередництвом вторинних месенджерів, що утворюються в клітині за допомогою ферментів, сполучених з рецепторами. Вплив на  $\alpha_1$ -адренорецептори активує пов'язаний з ними фермент



**Рис. 8. Перший адаптивний ефект стресс-реакції**

М – мембрана; СПР – саркоплазматичний ретикулум; МХ – мітохондрія; КМ – кальмодулін; Ca-КМ-ПК – кальмодулінзалежна протеїнкіназа; ФІ – фосфотидилінозитол; ІФ<sub>3</sub> – інозитолтрифосфат; ДАГ – діацилгліцерол; ПК-С – протеїнкіназа С; цАМФ-ПК – цАМФ-залежна протеїнкіназа; СТ-рецептор – рецептор стероїдних гормонів; G – білкова субодиниця рецепторного комплексу, що здійснює зв'язування рецептора із ферментом; V<sub>2</sub> – вазопресиновий рецептор;  $\beta$ -рецептор,  $\alpha_1$ -рецептор і  $\alpha_2$ - відповідно:  $\beta$ -,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -адренорецептори.

фосфоліпазу С, за допомогою якої із фосфоліпиду мембрани фосфатидилінозиту утворюються вторинні месенджери діацилгліцерол (ДАГ) і інозитолтрифосфат (ІФ<sub>3</sub>). ДАГ активує протеїнкіназу С (ПК-С), ІФ<sub>3</sub> стимулює вивільнення Ca<sup>2+</sup> зі СПР, що потенціює викликувані кальцієм процеси.

Вплив на β-адренорецептори, α<sub>2</sub>-адренорецептори й вазопресинові рецептори (V<sub>2</sub>) призводить до активації аденілатциклази й утворення вторинного месенджера цАМФ; цАМФ активує цАМФ-залежну протеїнкіназу (цАМФ-ПК), яка потенціює клітинні процеси, а також роботу потенціалзалежних Ca<sup>2+</sup>-каналів, через які Ca<sup>2+</sup> входить у клітину. Глюкокортикоїди, проникаючи в клітину, взаємодіють із внутрішньоклітинними рецепторами стероїдних гормонів і активують генетичний апарат. Протеїнкінази відіграють двояку роль. По-перше, вони активують процеси, відповідальні за функцію клітини: у секреторних клітинах стимулюється вихід відповідного «секрету», у м'язових клітинах підсилюється скорочення й т.п. Одночасно вони активують процеси утворення енергії в мітохондріях — «фабриках» кисеньзалежного синтезу АТФ (носія енергії), а також у системі безкисневого гліколітичного утворення АТФ. Таким чином, мобілізується функція клітини й органів у цілому. По-друге, протеїнкінази беруть участь в активації генетичного апарату клітини, тобто процесів, що протікають у ядрі, викликаючи експресію генів регуляторних і структурних білків, що призводить до утворення відповідних мРНК, синтезу зазначених білків і відновленню й росту клітинних структур, відповідальних за адаптацію. При повторних діях

стресора це забезпечує формування структурної основи стійкої адаптації до даного стресора [60; 61].

Однак при надмірно сильній і/або тривалій стрес-реакції, коли вміст  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^+$  у клітині надмірно збільшується надлишок  $\text{Ca}^{2+}$ , що зростає, може призводити до пошкодження клітини. Це може збільшуватися при вродженій неповноцінності ферментів і/або інших субодиниць катіонних насосів, які повинні забезпечувати своєчасне видалення кальцію із цитоплазми в депо й позаклітинне середовище (насос плазматичної мембрани, що видаляє із клітини  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінний механізм плазматичної мембрани, а також  $\text{Ca}^{2+}$ -насос СПР). Стосовно серця така ситуація викликає кардіотоксичний ефект: реалізується так звана кальцієва тріада пошкодження клітинних структур надлишком кальцію, яка складається з незворотних контрактурних пошкоджень міофібрил, порушення функції перевантажених кальцієм мітохондрій і активації міофібрилярних протеаз і мітохондріальних фосфоліпаз. Усе це може призводити до порушення функції кардіоміоцитів і навіть до їхньої загибелі й розвитку осередкових некрозів міокарда [135]. Цей пошкоджуваний ефект не реалізується як ізольований феномен, а перебуває в корінному зв'язку з надмірним посиленням другого адаптивного (ліпотропного) ефекту стрес-реакції, що розглядатиметься далі.

*Другий адаптивний ефект* стрес-реакції полягає в тому, що «стресорні» гормони — катехоламіни, вазопресин і ін. — прямо або опосередковано через відповідні рецептори активують ліпази, фосфоліпази й збільшують інтенсивність ВРО. Це реалізується шляхом підвищення вмісту в клітині

кальцію й активації залежних від нього кальмодулін-протеїнкіназ, а також завдяки підвищенню активності залежних від ДАГ і цАМФ протеїнкіназ ПК-С і цАМФ-ПК. У результаті в клітині підвищується вміст вільних жирних кислот, продуктів ВРО, фосфоліпідів. Цей ліпотропний ефект стрес-реакції змінює структурну організацію, фосфоліпідний і жирнокислотний склад ліпідного бішару мембран і тим самим змінює ліпідне оточення мембранозв'язаних функціональних білків, тобто ферментів, рецепторів, каналів іонного транспорту, іонних насосів, локалізованих у мембрані. У результаті міграції фосфоліпідів і утворення лізофосфоліпідів знижується в'язкість і підвищується «плинність» мембрани. Такі зміни помірного ступеня збільшують «рухливість» поліпептидних ланцюгів функціональних мембранозв'язаних білків і підвищують їхню активність [11; 59; 61].

Важливим фактором, що модифікує ліпідний бішар мембран, є процес ВРО ліпідів, який при фізіологічних умовах протікає в мембранах клітин усіх без винятку органів. При стрес-реакції або введенні катехоламінів доведена активація ВРО в серці, печінці, кістякових м'язях і інших органах. Зокрема, на моделі емоційно-больового стресу показано, що залежно від тривалості стресу активація ВРО може досягати значного ступеня, що виражається збільшенням в 2—3 рази вмісту гідроперекисів фосфоліпідів, шифових основ і інших продуктів ВРО в міокарді. Важливо підкреслити, що активація ВРО виявлена також у людини при емоційному стресі [7; 21; 22].

В основі модифікаційного впливу ВРО на ліпідний бішар мембран лежать реакція радикалів

кисню з ненасиченими жирними кислотами фосфоліпідів і утворення у такий спосіб у мембранах полярних гідроперекисів фосфоліпідів. У дослідях *in vitro* доведено, що при помірній активації ВРО, коли в процес залучено не більше 2-5 % фосфоліпідів мембрани, відбуваються збільшення «рідинності» бішару і як наслідок — наростання рухливості поліпептидних ланцюгів мембранозв'язаних білків і відповідно — підвищення їх активності. Це явище, зокрема, супроводжується підвищенням активності такого важливого ферменту серцевого м'яза, як  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза СПР, яка становить основу структури  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса СПР. Активація цього ферменту відіграє ключову роль у механізмі такого важливого адаптивного ефекту, як активація процесу розслаблення міокарда при дії на серце катехоламінів або при короткочасній помірній стрес-реакції. Слід зазначити також, що підвищення вмісту  $\text{Ca}^{2+}$ , вільних жирних кислот і активація ВРО стимулюють фермент синтезу NO NO-синтазу й, таким чином, супроводжуються збільшенням продукції NO. Це, безсумнівно, має адаптивне значення, тому що сприяє формуванню «робочої гіперемії», яка забезпечує збільшення кровотоку в органах, відповідальних за адаптацію.

Адаптивне значення ліпотропного ефекту стрес-реакції, мабуть, велике, тому що цей ефект може швидко оптимізувати активність усіх мембранозв'язаних білків, а отже, функцію клітин і органа в цілому й сприяти, таким чином, терміновій адаптації організму до дії факторів середовища. Однак при надмірно тривалій і інтенсивній стрес-реакції посилення саме цього ефекту, тобто надлишкова

активація фосфоліпаз, ліпаз і ВРО, може призвести до пошкодження мембран і набуває ключову роль у перетворенні адаптивного ефекту стрес-реакції в ушкоджувачий.

Пошкоджуваними факторами стають при цьому вільні жирні кислоти, що накопичуються в результаті надлишкового гідролізу тригліцеридів ліпазами й при гідролізі фосфоліпідів фосфоліпазами, а також лізофосфоліпіди, що утворюються в результаті гідролізу фосфоліпідів. Високий рівень жирних кислот підвищує вміст їх довго-ланцюгових похідних; ці похідні й лізофосфоліпіди мають як гідрофільну (полярну), так і гідрофобну (неполярну) групи, що дозволяє їм взаємодіяти з фосфоліпідами бішару й впроваджуватися в їхні молекули. У результаті міняється структура бішару мембран. При високих концентраціях такі з'єднання утворюють міцели, які «розбивають» мембрану й порушують її цілісність. У підсумку підвищується проникність клітинних мембран для іонів і особливо для  $\text{Ca}^{2+}$ . Зокрема, показано, що активація фосфоліпази A2 і утворення лізофосфоліпідів при дії катехоламінів на серце викликають підвищення проникності мембран СПР кардіоцитів і вихід з нього  $\text{Ca}^{2+}$ , що призводить до перевантаження цим катіоном саркоплазми й ушкодження клітин.

Пошкоджуваними факторами ліпотропного ефекту при інтенсивній або тривалій стрес-реакції стають і продукти активації ВРО. При прогресуванні ВРО все більша кількість ненасичених фосфоліпідів окиснюється й у мембранах зростає частка насичених фосфоліпідів у мікрооточенні функціональних білків. Це призводить до зменшення рідкості мембрани й



рухливості пептидних ланцюгів зазначених білків. Виникає явище «вморожування» цих білків у більш «тверду» ліпідну матрицю, і як наслідок активність білків знижується або повністю блокується. Подальше нагромадження окиснених ненасичених фосфоліпідів призводить до утворення так званих переокисних кластерів, тобто впорядкованих груп фосфоліпідів, між якими утворюються канали іонної провідності, що веде знову-таки до підвищення проникності, а також руйнування мембран. Фактором, котрий пошкоджує мембрани, також стає надлишок NO, який має токсичну дію [11; 54; 101].

Таким чином, надмірне посилення ліпотропного ефекту стрес-реакції, тобто її «ліпідної тріади» (активації ліпаз і фосфоліпаз, активації ВРО й збільшення кількості вільних жирних кислот) може призводити до пошкодження біомембран, що відіграє ключову роль у порушенні роботи іонних каналів, рецепторів і іонних насосів. У результаті адаптивний ліпотропний ефект стрес-реакції може перетворитися в пошкоджуваний ефект, ліпідна тріада адаптивного ефекту — у ліпідну тріаду пошкодження клітин.

**Третій адаптивний ефект** стрес-реакції полягає в мобілізації енергетичних і структурних ресурсів організму, що виражається в збільшенні в крові концентрації глюкози, жирних кислот, амінокислот, а також у мобілізації функції кровообігу й дихання. Цей ефект призводить до збільшення доступності субстратів окиснення, вихідних продуктів біосинтезу й кисню для органів, робота яких збільшена. Оцінюючи цей адаптивний ефект стрес-реакції, слід мати на увазі, що головну роль у мобілізації резерву

вуглеводів і збільшенні надходження в кров глюкози відіграють катехоламіни й глюкагон завдяки прямій активації глікогенолізу й гліколізу через аденілатциклазну систему в печінці, кістякових м'язах і серці. При цьому глюкагон виділяється при стресі трохи пізніше катехоламінів і мовби «дублює» і підкріплює ефект катехоламінів. Особливу значимість це набуває в умовах, коли дія катехоламінів реалізується не повністю через десенситизацію  $\beta$ -адренорецепторів, викликану надлишком катехоламінів. У цьому випадку активація аденілатциклази здійснюється через глюкагонові рецептори [90].

Іншим джерелом глюкози є активація гідролізу білків і збільшення фонду вільних амінокислот, які виникають під впливом глюкокортикоїдів і певною мірою паратгормону, а також активація глюконеогенезу в печінці й кістякових м'язах. При цьому глюкокортикоїди, діючи на свої рецептори на рівні клітинного ядра, стимулюють синтез ключових ферментів глюконеогенезу глюкозо-6-фосфатази, фосфоетанолпіруваткарбоксикінази й ін. Підсумком активації глюконеогенезу є трансамінування амінокислот і утворення з них глюкози. Важливо, що обидва гормональних механізми мобілізації глюкози при стрес-реакції забезпечують своєчасне надходження глюкози до таких життєво важливих органів, як мозок і серце. При стрес-реакції, пов'язаній з гострим фізичним навантаженням, особливе значення набуває активація глюкозо-аденозого циклу, яка виникає під впливом глюкокортикоїдів у кістякових м'язах. Цей цикл

забезпечує утворення глюкози з амінокислот безпосередньо в м'язовій тканині [28; 211].

У мобілізації жирових депо при стресі головну роль відіграють катехоламіни й глюкагон, які опосередковано через аденілатциклазну систему активують ліпази й ліпопротеїнліпази в жировій тканині, кістякових м'язах, серці. У гідролізі тригліцеридів крові, очевидно, відіграють роль паратгормон і вазопресин, секреція яких при стресі, як вказувалося вище, зростає. Фонд жирних кислот, що з'явився в такий спосіб, використовується в серці й кістякових м'язах [20].

У цілому мобілізація енергетичних і структурних ресурсів виражена при стрес-реакції досить сильно й забезпечує «термінову» адаптацію організму до стресорної ситуації, тобто є адаптивним чинником. Однак в умовах тривалої й/або інтенсивної стрес-реакції, коли не відбувається формування «структурних слідів адаптації», іншими словами, не відбувається збільшення потужності системи енергозабезпечення, інтенсивна мобілізація ресурсів перестає бути адаптивним фактором і призводить до прогресуючого виснаження організму.

**Четвертий адаптивний ефект** стрес-реакції може бути позначений як «спрямована передача енергетичних і структурних ресурсів у функціональну систему, що здійснює дану адаптаційну реакцію». Одним з важливих факторів цього вибіркового перерозподілу ресурсів є добре відома, локальна за своєю формою «робоча гіперемія» в органах системи, відповідальної за адаптацію, яка одночасно супроводжується звуженням судин «неактивних»

органів. Дійсно, при стрес-реакції, викликаній гострим фізичним навантаженням, частка хвилинного об'єму крові, що протікає через кістякові м'язи, зростає в 4—5 разів, а в органах травлення й нирках цей показник, навпаки, зменшується в 5—7 разів у порівнянні зі станом спокою. Відомо, що при стресі розвивається збільшення коронарного кровотоку, що забезпечує збільшену функцію серця. Головна роль у реалізації цього ефекту стрес-реакції належить катехоламінам, вазопресину й ангіотензину II, а також субстанції P, секреція яких, як відомо, збільшена при стрес-реакції. Ці гормони викликають звуження судин у тих органах і тканинах, де цьому не перешкоджають «робоча гіперемія» і мобілізація закритих запасних капілярів. Так, при стресорних поведінкових реакціях субстанція P, що виділяється в центральній ланці стрес-системи, сприяє зниженню кровотоку в нирках, але збільшує його в кістякових м'язах [69; 118; 143; 200].

Ключовим локальним фактором робочої гіперемії, як уже згадувалося вище, є оксид азоту (NO), що виробляється ендотелієм судин, — головний вазодилататор, продукція якого зростає паралельно росту споживання кисню [156]. «Робоча гіперемія» забезпечує збільшений приплив кисню й субстратів до працюючого органа шляхом вазодилатації в цьому органі. Показано, що при стрес-реакції помірної сили відбувається збільшення продукції NO. Таким чином, при стресі збільшена продукція оксиду азоту в органах з підвищеною функцією, очевидно, протистоїть констрикторній дії гормонів, забезпечуючи в них робочу гіперемію й тим самим беручи участь у реалізації розглянутого адаптивного ефекту стрес-

реакції [54; 178]. Очевидно, що перерозподіл ресурсів організму при стресі, спрямований на переважне забезпечення органів і тканин, відповідальних за адаптацію, являє собою важливий адаптивний феномен. Разом із тим при надмірно вираженій стрес-реакції він може супроводжуватися ішемічними порушеннями функції й навіть пошкодженнями інших органів, що не брали участь безпосередньо в даній адаптивній реакції, наприклад ішемічними виразками шлунково-кишкового тракту, що виникають у спортсменів при важких тривалих емоційно-фізичних навантаженнях.

Перетворення адаптивного ефекту збільшення коронарного кровотоку в пошкоджуваний, на перший погляд, видається малоімовірним, тому що в серці переважає адренергічний ефект катехоламінів, що може стимулювати коронародилатацію й «робочу гіперемію» міокарда. Однак при великій тривалості стресу, особливо емоційного, високі концентрації в крові вазопресину, адреналіну й гістаміну можуть призводити до десенситизації  $\beta$ -адренергічних рецепторів і на перший план виходитимуть  $\alpha$ -адренорецептори й інші кальціймобілізуючі рецептори, що стимулюють коронароконстрикцію. В експериментах такий спазм коронарних судин був показаний при дії вазопресину й НА. Спазм коронарних судин під впливом сильного стресу спостерігали в практично здорових людей [17;103; 177; 212].

Ключову роль у реалізації даного адаптивного ефекту стрес-реакції й перетворенні його в пошкоджуваний відіграє продукція NO у судинній стінці. При короткочасних і помірних стресорних впливах продукція NO зростає, і це може сприяти

робочій гіперемії, але при сильних і тривалих стрес-реакціях продукція NO знижується, обумовлюючи виникнення стресорних спазмів коронарних судин, а також стресорних гіпертензивних станів.

*П'ятий адаптивний ефект* стрес-реакції полягає в тому, що при одноразовому досить сильному стресорному впливі слідом за розглянутою вище добре відомою «катаболічною фазою» стрес-реакції (третій адаптивний ефект) реалізується значно більш тривала «анаболічна фаза». Вона проявляється генералізованою активацією синтезу нуклеїнових кислот і білків у різних органах [59]. Ця активація забезпечує відновлення структур, що постраждали в катаболічну фазу, і є основою формування структурних «слідів» та розвитку стійкого пристосування до різних факторів середовища. В основі цього адаптивного ефекту лежать процеси, розглянуті при описі первинного ефекту, а саме — гормональна активація утворення вторинних месенджерів  $IP_3$  і ДАГ, підвищення в клітині рівня кальцію, а також дія на клітину глюкокортикоїдів [20]. Крім мобілізації функції клітини і її енергозабезпечення, цей процес має «вихід» на генетичний апарат клітини, що призводить до активації синтезу білків. Крім того, доведено, що в процесі розгортання стрес-реакції активується секреція «пригальмованих» на початку реакції соматотропного гормону (гормону росту), інсуліну, тироксину, які потенціюють синтез білків і можуть відігравати роль у розвитку анаболічної фази стрес-реакції й активації росту клітинних структур, на які припадало найбільше навантаження при стресорній мобілізації функції клітин. Разом із тим слід мати на увазі, що надмірна

активація цього адаптивного ефекту, очевидно, може призводити до нерегульованого клітинного росту. Зокрема, поряд зі стресорним імунodefіцитом це може відігравати роль у механізмі онкогенного ефекту стресу.

У цілому можна зробити висновок, що при тривалій за часом інтенсивній стрес-реакції всі розглянуті основні адаптивні ефекти трансформуються в пошкоджувані і саме так можуть стати основою стресорних хвороб.

***Питання до самоконтролю:***

*1. Хто ввів у біологію термін стрес? 2. Як можна визначити «стрес» стосовно людини? 3. Що таке термінова (аварійна адаптація)? 4. Чим характеризується стійка довгочасна адаптація? 5. Чи є правильним визначення «захищатися від стресу»? 6. Дайте визначення стресу щодо гомеостазу. 7. Дайте характеристику стресорів. 8. Дайте визначення стрес-реакції. 9. У чому полягає механізм саморегуляції активності стрес-системи? 10. Як здійснюється механізм зовнішньої регуляції? 11. Дайте визначення стрес-лімітуючої системи. 12. Які основні стрес-лімітуючі системи ви знаєте? 13. Як відбувається взаємозв'язок центральних нейронів стрес-системи з нейронами стрес-лімітуючих систем? 14. Як здійснюється дія ГАМК і ОП на периферії? 15. Як регулює стрес-систему субстанція Р? 16. Як регулює стрес-систему*

нейропептид Y? 17. Дайте визначення локальної стрес-лімітуючої системи. 18. У чому полягає механізм локальних стрес-лімітуючих систем? 19. У чому полягає роль антиоксидантних систем? 20. У чому полягає роль системи генерації окису азоту (NO)? 21. Значення NO на центральному рівні стрес-системи? 22. Значення NO на периферичному рівні стрес-системи? 23. Які механізми дії NO ви ще знаєте (активація ВРО, вплив на синтез «стрес-гормонів» та ін.)? 24. Що викликає повторні стресорні впливи в організмі? 25. Роль активації ГАМК-ергічної системи в людині? 26. Загальний план будови стрес-системи. 27. Особливості будови центральної ланки стрес-системи. 28. Особливості будови периферичної ланки стрес-системи. 29. Як описав стрес Г. Сельє? 30. Охарактеризуйте першу стадію стрес-реакції. 31. Охарактеризуйте другу стадію стрес-реакції. 32. Коли розвивається й до чого призводить третя стадія стрес-реакції? 33. Чим характеризується розвиток стрес-реакції в організмі? 34. У чому специфічність стресу? 35. У чому полягає неспецифічність стресу? 36. Якими ще змінами в організмі характеризується стрес-реакція? 37. Коли реалізуються позитивні (адаптивні) ефекти стрес-реакції? 38. Коли виникають пошкоджувані ефекти стрес-реакції? 39. Скільки основних ефектів стрес-реакції виділяють? 40. У чому полягає I адаптивний ефект стрес-реакції? 41. До чого може призвести зростаючий надлишок  $Ca^{2+}$  у клітині? 42. У чому полягає II адаптивний ефект стрес-реакції? 43. До чого призводить надмірне посилення II ефекту стрес-реакції? 44. У чому полягає пошкоджувана дія вільних жирних кислот? 45. У чому полягає пошкоджувана дія продуктів активації ВРО? 46. У чому полягає III ефект стрес-реакції? 47. Роль катехоламінів і глюкагону в збільшенні резерву вуглеводів. 48. Які гормони беруть участь у мобілізації жирових депо? 49. До чого призводить надмірна активація III ефекту стрес-реакції? 50. У чому полягає IV адаптивний ефект стрес-реакції? 51. Які гормони беруть участь у реалізації цього ефекту? 52. Роль NO у розвитку робочої гіперемії. 53. До чого призводить надмірна активація IV ефекту стрес-реакції? 54. У чому полягає пошкоджуваний ефект NO? 55. У чому полягає V адаптивний ефект стрес-реакції? 56. До чого призводить надмірна активація V ефекту стрес-реакції? 57. Роль базальної активності стрес-системи при стресі.



РОЗДІЛ 2.

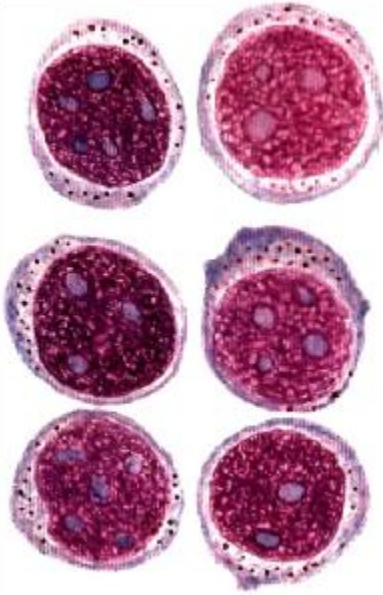
• СИСТЕМА  
КРОВІ  
• І СТРЕС

**Гранулоцитопоез.** Нові можливості у вивченні закономірностей диференціювання клітин нейтрофільного ряду виникли у зв'язку із застосуванням методів цитохімії, електронної мікроскопії й електронної гістохімії. Звичні уявлення про зміну об'єму клітин, ядерно-цитоплазматичних відносин, редукції клітинних органел, сегментації ядра були доповнені уявленнями про два незалежні один від одного цикли внутрішньоклітинної секреторної активності — первинний і вторинний гранулогенез.

Диференціювання клітин нейтрофільного ряду починається зі стадії мієлобласта [2].

**Мієлобласт** — це «головна», перша морфологічно ототожнювана, гранулоцитна клітина (рис.9). Його величина коливається від 10 до 18 мкм, форма кругла, а ядро займає майже всю клітину. Цитоплазма в малій кількості, іноді розташовується лише по одну сторону ядра, синього (базофільного) забарвлення, гіалінової

або пористої структури. Окремими авторами висловлюється думка про можливість наявності у цитоплазмі мієлобласта декількох великих азурофільних грануляцій, у той час як для інших клітин, що має аспект мієлобласта з азурофільними грануляціями, розглядається як промієлоцит.



**Рис. 9. Мієлобласт**

Дослідження під електронним мікроскопом підтвердило слабо-диференційовану клітинну структуру й розкрило деякі подробиці, такі як наявність численних вільних рибосом, малу кількість ретикуло-ендоплазматичної тканини й слаборозвинений апарат Гольджі. Мітохондрії містяться у великій кількості, але їх розміри невеликі.

Ядро кругле з дрібнодисперсним хроматином, що створює крапковий, мереживний або сіткоподібний аспект. Ця тонка ядерна структура відрізняє мієлобласт від проеритробласта і лімфобласта. Оболонка ядра дуже тонка й слабо виділяється. Існуючі 2-5 ядерець світло-синього кольору, а навколо них слабо ущільнене ядро сприяють розрізненню мієлобласта від лімфобласта.

**Промієлоцит** – це попередник гранулоцита, його діаметр дорівнює приблизно 12–30 мкм — трохи більший за мієлобласт (рис.10). Ядро кругле або овальне, хроматин тонкоструктурний і небагато щільніший, ніж у мієлобласта. Наявні 2-3 ядерця стають усе менш чіткими в міру дозрівання клітини. Цитоплазма синього кольору, а зернистість азурофільна, причому в молодого промієлоцита остання важко визначається, оскільки вона в невеликій кількості й розташована над ядром. Шляхом електронної мікроскопії виявляється добре розвинутий апарат Гольджі, що має 4-9 цистерн, розміщених півколом стосовно центріоли.

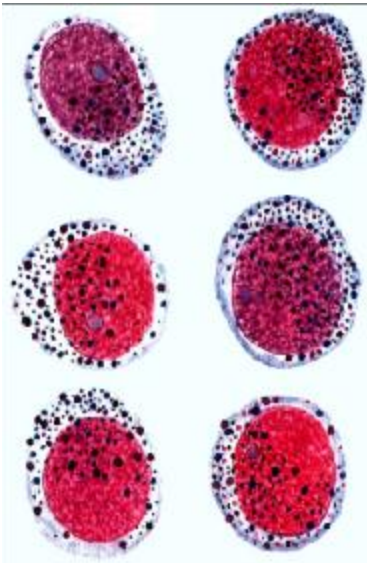
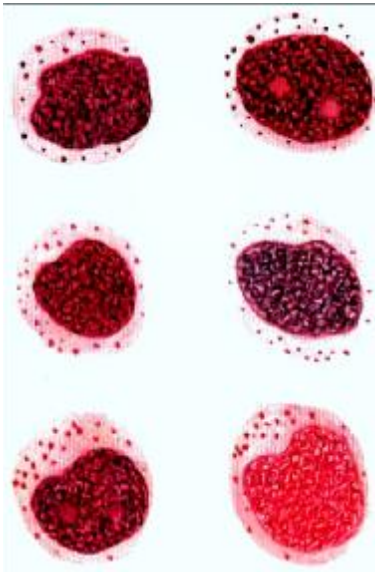


Рис. 10. Промієлоцит

Найбільш рання ознака перетворення мієлобласта в промієлоцит полягає в появі в каналах цитоплазматичної сітки й у внутрішніх цистернах пластинчастого комплексу секреторного матеріалу, що витрачається на формування азурофільних гранул. Цей процес, названий первинним гранулогенезом, починається із відбруньковування від

внутрішніх цистерн пластинчастого комплексу ініціальних вакуолей з електронно-щільним центром і

світлою периферією, заповненою дрібним пластівчастим матеріалом. Найважливішою властивістю ініціальних вакуолей є їхня здатність до агрегації й злиття. У результаті цього утворюються великі «багатоядерні» вакуолі, у яких кількість електронно-щільних центрів дорівнює кількості ініціальних вакуолей, що агрегували й злилися. «Багатоядерні» вакуолі мігрують із ділянки пластинчастого комплексу в периферичні відділи цитоплазми. Їхні електронно-щільні центри зливаються у великий «нуклеоїд», а периферична зона набуває більшу електронну щільність. Після конденсації вмісту вакуолі перетворюються в зрілі азурофільні гранули, заповнені дрібнозернистим матеріалом високої електронної щільності. Зернистість щільна, кругла, діаметр зрілих азурофільних гранул у промієлоцитах у людини становить у середньому 0,5 мкм, а в кролика — 0,8 мкм.



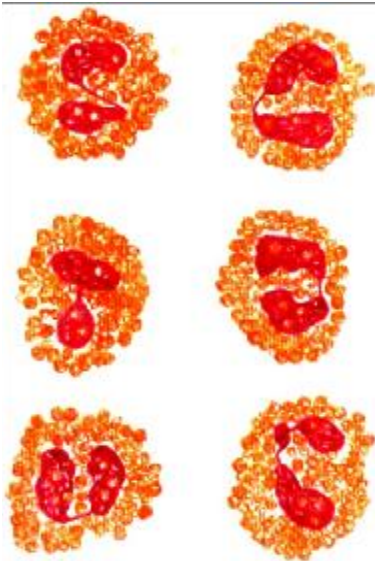
**Рис. 11. Мієлоцит  
нейтрофільний**

Азурофільна грануляція — це лізосоми, які мають власну оболонку й містять ферменти та інші, необхідні процесу фагоцитозу, речовини. У зрілих азурофільних гранулах містяться водорозчинні кислоти, гідролази, мієлопероксидаза, кислі глікозаміноглікани, лейкоцитарна пероксидаза, лізоцим і неферментні катіонні білки. Методом електронної гістохімії

мієлопероксидаза знайдена у всьому секреторному апараті промієлоцита — у каналах цитоплазматичної сітки, у внутрішніх цистернах пластинчастого комплексу, у незрілих і зрілих азурофільних гранулах. Цей фермент синтезується тільки на стадії промієлоцита й визнаний біохімічним і цитохімічним маркером промієлоцитарної стадії. Коливання його вмісту залежать від ступеня зрілості промієлоцита й від мітотичних розподілів, що вдвічі зменшують кількість гранул у дочірніх клітинах.

Припинення синтезу мієлопероксидази збігається із припиненням формування азурофільних гранул і переходом клітини в стадію мієлоцита.

**Мієлоцит** має приблизно 12—18 мкм, одне ексцентричне ядро круглої або овальної форми (рис. 11).

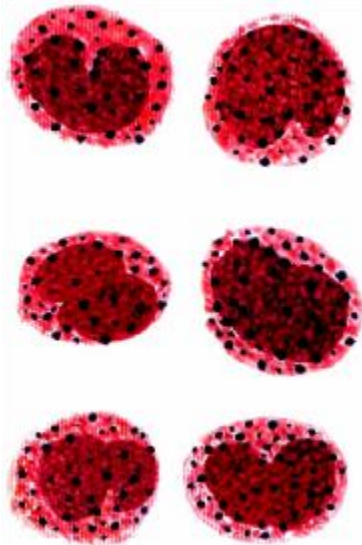


**Рис. 12. Мієлоцит  
еозинофільний**

Хроматин ядра більш щільний, ядерця дрібні або ж навіть такі, які неможливо розглянути, цитоплазма слабо базофільна. Наявність азурофільної зернистості відзначається в мієлоциті, однак вона не утворюється. Втім, її присутність виявляється до стадії зрілого гранулоцита, далі вона іде на спад після кожного мітотичного процесу. Електронною мікроскопією доведено, що вторинна зернистість — нейтрофільна, базофільна й еозинофільна — утворюється на опуклій стороні апарата Гольджі. Невелика кількість ретикуло-ендоплазматичної тканини пояснює зниження базофільності. Мітохондрії містяться у малій кількості й невеликі.

*Нейтрофільна зернистість* характеризується наявністю лужної фосфатази, але є також амінопептидази, лізоцим, фагоцитин, колагеназа й основні протеїни. Приблизно 2/3 усього лізоциму

нейтрофілів перебувають у нейтрофільній зернистості, інша 1/3 утримується в азурофільній зернистості.



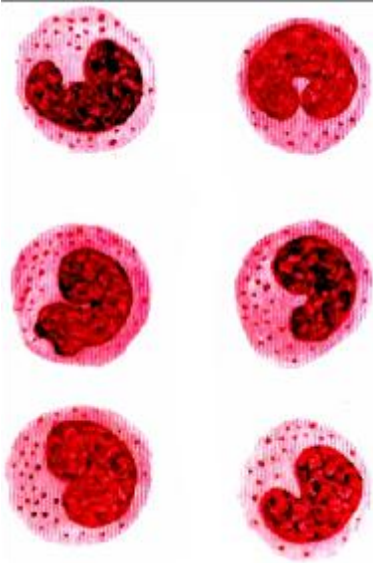
**Рис. 13. Мієлоцит базофільний**

*Еозинофільна зернистість* велика, кругла, забарвлена в червоно-жовтогарячий колір (рис. 12). Уперше вона відзначається в промієлоциті, поряд з азурофільною зернистістю.

Ультраструктурно еозинофільна зернистість величиною приблизно 0,5-1,5 мкм оточена оболонкою й містить щільне тіло фосфоліпідів, що розташовується по довгій осі зернистості. Ця зернистість відрізняється

від нейтрофільної більшим вмістом пероксидаз і арилсульфатаз. До того ж спостерігається відсутність лізосома й фагоцитину. Гідролітичні ферменти загальні для обох видів зернистості. Характерне забарвлення еозинофільної зернистості слід віднести за рахунок основних білків, рясність аргініну яких закріплює еозин.

Розміри й форма *базофільної зернистості* (рис. 13) варіюють, забарвлення синьо-фіолетове (метахроматичне).



**Рис. 14. Метамієлоцит**

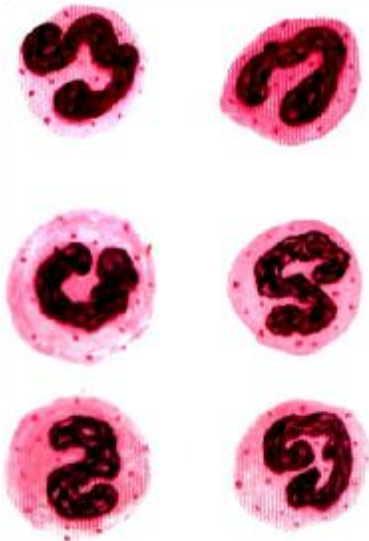
забарвлені в червоний колір. Базофільна зернистість містить значну кількість гепарину й гістаміну, які створюють велику спорідненість до основних барвників. За допомогою електронного мікроскопа вдалося довести утворення базофільної і еозинофільної зернистості із цистерн апарата Гольджі.

Еозинофільний і базофільний мієлоцити відрізняються від нейтрофільних зернистістю, великими розмірами мітохондрій і яскраво вираженою ретикуло-ендоплазматичною тканиною. До того ж еозинофіли й базофіли містять лише один, специфічний вид зернистості.

Подібно іншим специфічним зернистостям базофільна грануляція розвивається вже на стадії промієлоцита, причому в більш розвинених клітин вона покриває й робить ядро таким, яке майже неможливо виявити. Оскільки вона розчинна у воді, її можна вилучити в процесі забарвлення, при цьому на раніше займаному зернистістю місці виявляються порожні простори, круглого обрису, слабо



Утворення зернистості — істотний елемент для гранулоцита будь-якого виду — завершується на стадії міелоцита.



**Рис. 15. Паличкоядерний нейтрофіл**

Зменшення розміру клітини, яке спостерігається на стадії міелоцита, пов'язане з редуцією внутрішніх цистерн пластинчастого комплексу й припиненням формування азурофільних гранул. Характерна риса міелоцита — наявність у його цитоплазмі не тільки азурофільних, але й специфічних гранул. Специфічні гранули називають ще вторинними, а процес їх утворення — вторинним гранулогенезом.

Позначення азурофільних і специфічних гранул первинними й вторинними навряд чи вдале. Обидва типи лізосомних гранул є по суті первинними, тому що їхнє утворення пов'язане з діяльністю мембран пластинчастого комплексу. За цією ознакою вони відрізняються від дійсних вторинних лізосом (фаголізосом), що утворюються шляхом ендоцитозу й піноцитозу.

Секреторний матеріал, що витрачається на формування специфічних гранул, накопичується в зовнішніх цистернах пластинчастого комплексу.

Дрібні вакуолі відбруньковуються від мембран зовнішніх цистерн, зливаються, утворюючи більші вакуолі. Після конденсації вмісту вакуолі перетворюються в зрілі специфічні гранули.

Простежити динаміку формування специфічних гранул набагато складніше, ніж азурофільних.

У попередників специфічних гранул немає ультраструктурної мітки — електронно-щільних центрів. Їхній дрібнозернистий вміст невеликої електронної щільності рівномірно розподілений в центральних і периферичних ділянках ініціальних вакуолей. Звідси труднощі у визначенні ступеня зрілості попередників специфічних гранул і їх відмежування від зрілих гранул. Виявлення численних специфічних гранул і різних форм їх розвитку в цитоплазмі метамієлоцитів дало привід стверджувати, що вторинний гранулогенез триває на стадії метамієлоцита. Однак передбачувана участь метамієлоцитів у формуванні специфічних гранул залишається недоведеною і вимагає додаткового обґрунтування. Про вторинний гранулогенез вірніше судити за ультраструктурними ознаками секреторної активності пластинчастого комплексу, а не за ступенем зрілості специфічних гранул, що містяться у цитоплазмі. Зрілі специфічні гранули відрізняються від азурофільних меншими розмірами й меншою електронною щільністю. Їхній діаметр у нейтрофілоцитах людини становить у середньому 0,3 мкм, а в кролика — 0,5 мкм. Описані аномальні форми специфічних гранул з лінійними кристалоподібними включеннями. Хімічний склад і функціональне значення лінійних кристалоподібних включень не з'ясовані.

Специфічні гранули лише умовно можуть бути названі лізосомами. У них немає водорозчинних кислих гідролаз, але містяться лужна фосфатаза, лактоферин, лізоцим і неферментні катіонні білки. *Біохімічним і цитохімічним маркером специфічних гранул є лужна фосфатаза.* Продукт цитохімічної реакції виявляється в зовнішніх цистернах пластинчастого комплексу, у незрілих і зрілих специфічних гранулах.

Припинення синтезу лужної фосфатази збігається із припиненням формування специфічних гранул і переходом клітини в стадію *метамієлоцита.*

На стадії метамієлоцита, паличкоядерного й сегментоядерного нейтрофілів клітини втрачають здатність до мітотичного поділу й утворення гранул. Спостерігається дедалі зростаюча редукція секреторної й енергетичної систем клітини та сегментація ядра.

Метамієлоцит має діаметр приблизно 10-18 мкм, ядро вигнуте, хроматин щільніший й утворює скупчення уздовж клітинної оболонки, відсутні ядереця (рис.14).

Цитоплазма блідо-рожевого забарвлення з наявністю характерної зернистості. Ретикуло-ендоплазматична тканина й полірибосоми в меншій кількості, що свідчить про завершення синтезу білків.

*Паличкоядерний нейтрофіл.* На цій стадії розвитку характерні ущільнення ядерного хроматину й смугоподібна форма ядра, у зв'язку із чим, клітина має вигляд підкови або букви "S". В окремих випадках на ядрі відзначаються одне або більше звужень, різних за розміром (рис. 15).

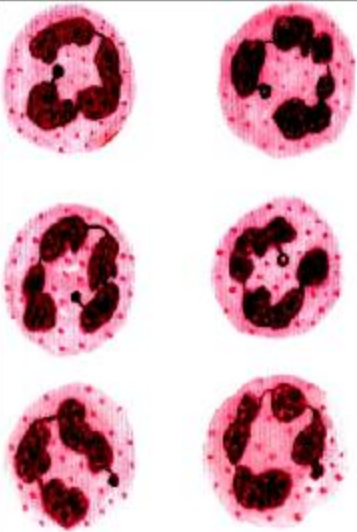


Рис. 17. Барабанна паличка

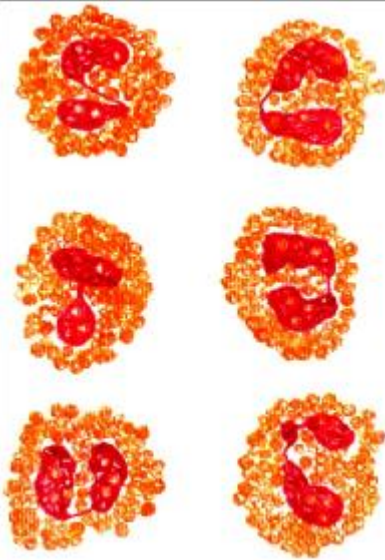
Ядро часточкове, хроматин щільний, однорідний. У принципі число часточок не більш п'яти [2]. В 3% сегментоядерних нейтрофілів жінки виявляється *ядерний відросток* круглої або овальної форми, діаметром від 1 до 1,5 $\mu$ , з досить щільним хроматином. Цей відросток прикріплений до однієї із часточок ядра за допомогою волоска, тим самим, набуває форми «*палички барабанної*» (рис.17). Ядерний статевий відросток становить одну із двох хромосом X жінки.

Цитоплазма блідо-рожевого кольору й містить велику кількість зерен. Вторинна специфічна зернистість сегментоядерного нейтрофіла, забарвлена в коричневий колір, в окремих випадках становить щільну масу, і тому визначається нелегко. Первинна азурофільна зернистість рідша, характерне для неї

Коли зв'язок між двома зонами ядра товстіше волоска, клітину слід розглядати як паличкоядерний нейтрофіл. Визначення цієї стадії в еозинофільних і базофільних клітинах має лише невелике клінічне значення.

*Сегментоядерний нейтрофіл* являє собою елемент зрілості, що завершує розвиток ряду (рис.16). Розміри клітини коливаються від 10 до 15

забарвлення втрачене, а розпізнавання можливе лише за



**Рис.18. Еозинофіл**

Грануляційно-ендоплазматична маса надходить у псевдоподи, при цьому ядро пасивно іде за клітиною. Пересування клітини двох видів: «довільне», неорганізоване, як це спостерігається в нестимульованій клітині, й «цілеспрямоване», що створюється під впливом хемотоксичних речовин.

*Сегментоядерна еозинофільна клітина* має лише дві ядерні часточки (рис.18). Характерна зернистість не відрізняється від відзначеної на попередніх стадіях.

На відміну від нейтрофільної клітини мітохондрії, рибосоми, ретикуло-ендоплазматична тканина й апарат Гольджі зрілих еозинофілів краще розвинені й створюють враження активної, з

допомогою електронного мікроскопа.

З ультраструктурної точки зору мітохондрії нечисленні, а рибосоми й ретикулоендоплазматичні клітини — рідкі. Апарат Гольджі зародковий, клітинна поверхня досить нерегулярна й утворює численні складки. При температурі тіла сегментовані нейтрофіли виконують амебоподібні рухи за допомогою цитоплазматичних псевдоподів, позбавлених зернистості.

метаболічної точки зору, клітини. Рухливість однакова з нейтрофільною.

*Сегментоядерна базофільна клітина* містить



характерні зерна, що розміщуються й зверху ядра (рис.19). Мітохондрії численні й великі [2].

Кількість специфічних і азурофільних гранул та їх співвідношення залишаються в основному однаковими в

метамієлоцита, паличкоядерного й

сегментоядерного нейтрофілоцитів. Перевага специфічних гранул над азурофільними

пояснюється припиненням формування азурофільних

**Рис. 19. Базофіл**

гранул наприкінці промієлоцитарної стадії. У період мітозу (промієлоцит — мієлоцит) число азурофільних гранул зменшується завдяки трьом мітотичним поділам: одному в промієлоцитарній стадії й двом у мієлоцитарній. Тому в зрілих нейтрофільних гранулоцитах число специфічних гранул більше, ніж азурофільних. У нейтрофіла людини на 150 специфічних гранул у середньому припадає 75 азурофільних, тобто їхнє співвідношення становить 2:1, а в псевдоацидофілоциті (нейтрофілоциті) кролика на 54 специфічних — 16 азурофільних, тобто їхнє співвідношення становить приблизно 3:1.

**Лейкоцитарна формула.** *Лейкоцити* являють собою безбарвні клітини, що містять ядро. Мають округлу форму, але через здатність до активного пересування форма може мінятися (під час руху).

Одією із властивостей лейкоцитів є хемотаксис. *Хемотаксис* — це рух лейкоцитів у напрямку до хімічних подразників, якими є продукти розпаду тканин, хімічні речовини, що виділяються мікроорганізмами.

У крові людини міститься  $6,0-8,0 \times 10^9$ /л лейкоцитів (або 6000-8000 в  $1 \text{ мм}^3$ ). Збільшення кількості лейкоцитів називається лейкоцитозом, зменшення — лейкопенією.

Лейкоцити діляться на 2 групи:

I. Гранулоцити, або зернисті лейкоцити — **65-70%** усіх лейкоцитів, протоплазма має зернисту будову.

II. Агранулоцити, або незернисті лейкоцити — **30-35%** усіх лейкоцитів, зернистість відсутня.

I. Гранулоцити.

1) *Базофіли (Б)* — гранули забарвлюються основними барвниками в синій колір. Розмір клітини — 10-12 мкм.

Ядро схоже на трилисник. Цитоплазма містить безліч великих гранул. Вміст — **0,5-1%**. Гранули містять гепарин і гістамін, що перешкоджають зсіданню крові у вогнищі запалення, сприяють розсмоктуванню загинних тканин. Базофіли беруть участь також у синтезі ряду біологічно активних речовин і ферментів (серотонін, РНК, фосфотаза, ліпаза, пероксидаза).

2) *Еозинофіли (E)* — гранули забарвлюються кислими барвниками в яскраво-рожевий колір. Розмір — 18 мкм. Ядро складається із 2-х великих сегментів. Зернистість велика.

Вміст — **2-5%**. Беруть участь у руйнуванні токсинів білкового походження, абсорбують на свою поверхню антигени (чужорідні білки), багато тканинних речовин і токсинів білкової природи, руйнуючи й знезаражуючи їх. Крім дезінтоксикаційної функції, еозинофіли беруть участь у запобіганні розвитку алергійних реакцій.

3) *Паличкоядерні нейтрофіли* — гранули забарвлюються й кислими, й основними барвниками в рожево-фіолетовий колір. Ядро підковоподібної або S-подібної форми. Зернистість дрібна. Розмір клітини — 12-13 мкм. Вміст — **4-5%**.

4) *Сегментоядерні нейтрофіли* — гранули забарвлюються й кислими, й основними барвниками в рожево-фіолетовий колір. Ядро складається з 2-3 часточок і більше. Розмір — 12 мкм. Вміст — **54-73%**. Беруть участь у фагоцитозі, є найбільш важливими клітинами захисту організму від бактерій і їх токсинів. Проникаючи крізь стінки капілярів, нейтрофіли потрапляють у міжтканинний простір, де здійснюється фагоцитоз — поглинання й перетравлювання бактерій і інших сторонніх білкових тіл. Живуть 4-5 годин.

## II. Агранулоцити.

1) *Лімфоцити* — ядро темно-забарвлене, займає більшу частину клітини. Цитоплазма у вигляді вузької облямівки блакитного кольору. Розмір — 4-10 мкм. Вміст — **23-35%**. Основні клітини імунної системи, відіграють найважливішу роль у процесах утворення



імунітету організму, а також беруть активну участь у нейтралізації різних токсичних речовин.

Головним фактором імунологічної системи крові є Т- і В- лімфоцити.

2) *Моноцити* — великі клітини (макрофаги) — 16 мкм. Ядро бобоподібної форми. Вміст — **4-8%**. Цитоплазма (при забарвленні) блідо-голубого кольору. Виконують захисну функцію. Вони мають найвищу фагоцитарну активність стосовно продуктів розпаду клітин і тканин, а також знешкоджують токсини, що утворюються у вогнищах запалення.

Лейкоцити разом із кровотворною тканиною носять назву білого паростка. Лейкопоез стимулюється, насамперед, продуктами розпаду самих лейкоцитів, а також продуктами розпаду тканин, мікробами і їх токсинами. Усі ці хімічні сполуки викликають утворення лейкопоетинів. Уважається, що всі лейкоцити утворюються в червоному кістковому мозку. У регуляції лейкопоезу важливу роль відіграють інтерлейкіни. Життєвий строк лейкоцитів різний — від декількох годин до декількох тижнів [2].

**Система крові й стрес.** Г. Сельє [184] уперше виявив і описав зміни системи крові, характерні для стрес-реакції: еозінопенію, нейтрофільний лейкоцитоз, лімфопенію в периферичній крові й інволюцію тимико-лімфатичного апарату, які реєструвалися через 6-48 годин від початку пошкоджувального впливу.

Вирішальний внесок у вивчення змін системи крові при стресі й механізмів цих змін уперше зробили фундаментальні експериментальні дослідження П. Д. Горизонтова і його співробітників [31]. У цих

роботах уперше застосовувалися кількісні методи дослідження й одночасно вивчалися реакції різних відділів системи крові при впливах різних стресорів. Було встановлено, що при однократному інтенсивному емоційному стресі (імобілізація протягом 6 годин) і електробольовому впливі в пацюків у периферичній крові розвивався виражений нейтрофілоз, при якому вміст нейтрофілів збільшувався в 6-7 разів через 6-9 годин після впливу. Число лімфоцитів у цей же час різко падало. Вміст еозинофілів також різко зменшувався й через 3-12 годин після початку впливу досягав нуля. Через 24 години після початку впливу всі ці показники поверталися до норми. У кістковому мозку при цьому суттєво збільшувався (на 60-70%) вміст лімфоцитів («лімфоїдний пік») і зменшувалося число зрілих гранулоцитів; після 24 годин ці показники поверталися до норми. Вміст бластних клітин гранулоцитарного ряду (мієлобласт — мієлоцит) протягом 24 годин після початку впливу суттєво не змінювався, але через 48 годин — зростав. Істотних змін у вмісті еритроїдних клітин кісткового мозку не виявлено. Вміст клітин у селезінці й тимусі (лімфоїдних органах) після стресорного впливу зменшувався протягом 12 (у селезінці) — 48 (у тимусі) годин. Потім вміст цих клітин поступово нормалізувався.

Найбільш характерними змінами при одноразовому й багаторазовому стресорному впливі в стадії мобілізації загального адаптаційного синдрому (за Сельє) є: у периферичній крові — значний нейтрофілоз, лімфопенія й еозинопенія; у кістковому мозку — лімфоїдний пік і зменшення вмісту зрілих

гранулоцитів; у лімфоїдних органах — зменшення кількості (виснаження) клітин. Зменшення вмісту зрілих гранулоцитів у кістковому мозку й клітин у лімфоїдних органах обумовлене швидким виходом цих клітин у периферичну кров, тобто стресорною мобілізацією кістковомозкового резерву гранулоцитів і резерву лімфоїдних клітин селезінки й тимуса, що головним чином і забезпечує спостережуване при стресі поповнення клітинного складу периферичної крові, у тому числі й периферичний нейтрофілоз. Пізніше в стадії резистентності розвивається гіперплазія кістковомозкового кровотворення: число бластних форм гранулоцитарного ряду в кістковому мозку збільшується, тобто компенсаторно стимулюється гранулоцитопоез. При продовженні стресорного впливу настає стадія виснаження.

Реакція нейтрофільних лейкоцитів на дію стресорів неінфекційної природи була встановлена Н. В. Луніною і П. М. Козіком (1978) [46], які довели що при гострій крововтраті розвивався виражений нейтрофілоз, який супроводжувався зменшенням кількості лізосом і гранул лізосомальних катіонних білків у нейтрофілах периферійної крові. Подальшими дослідженнями наукової школи Н. В. Луніної був зроблений значний внесок в отримання нових наукових фактів, які підтверджують участь нейтрофільних гранулоцитів, і зокрема їх лізосомальних ферментів, у розкритті можливих механізмів реакції крові на стресорний вплив.

Встановлено, що лізосомальні ферменти нейтрофілів беруть участь у регуляції найважливіших гомеостатичних метаболічних систем організму,

залежних від фактора Хагемана. Виявлено переважну активацію фактора Хагемана лізосомальними ферментами саме нейтрофільних лейкоцитів [47]. Із цією метою методом диференційного центрифугування були виділені лізосоми нейтрофільних лейкоцитів, ультразвуком руйнувалися лізосомальні мембрани й досліджувався вплив лізосомальних ферментів на активацію фактора Хагемана. Методом електронної мікроскопії встановлено, що лізосомальні ферменти звільняються з нейтрофілів шляхом екзоцитозу [39]. Виявлено залежність функціональної активності систем фактора Хагемана від концентрації лізосомальних ферментів у плазмі крові, що підтверджено експериментами із пригніченням гранулоцитопоезу. Зменшення кількості нейтрофілів приводило до зниження активності лізосомальних ферментів і відповідної зміни систем гомеостазу [39, 48; 49; 50; 84; 98].

Таким чином, була обґрунтована гіпотеза про біологічне значення нейтрофільного лейкоцитозу при дії стресорів неінфекційної природи.

При дії на організм неінфекційних стресорів через периферичні  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори симпатична нервова система бере участь у розвитку нейтрофільного лейкоцитозу, а також визначає функціональний стан лізосомального апарату нейтрофілів. Встановлено, що периферичні  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецептори беруть участь у вивільненні лізосомальних ферментів нейтрофільних лейкоцитів у відповідь на іммобілізацію. Так, з умов блокади  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів інтенсивність дегрануляції та декатіонізації нейтрофілів

підсилювалась, при сумісному вимкненні  $\alpha$ - та  $\beta$ -рецепторів – знижувалась.

Встановлена роль гормонів універсальних стрес-реалізуючих систем організму — гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної і гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної, а також інсуліну в ендокринній регуляції активності лізосомального апарату нейтрофілів.

Доведено, що за умов іммобілізації гормони щитоподібної залози впливають на активність гранулоцитопоезу, інтенсивність та тривалість нейтрофільного лейкоцитозу, змінюють функціональну активність лізосомального апарату нейтрофілів. Встановлена залежність рівня секреторної дегрануляції циркулюючих нейтрофілів від концентрації тиреоїдних гормонів у крові.

Доведено, що за умов гіпотиреозу та тиреотоксикозу постіммобілізаційна активність зсідаючої, фібринолітичної, кінінової систем крові корелювала з вмістом дегранульованих нейтрофілів, активністю лізосомальних ферментів у сироватці крові. Таким чином, показано, що під час розвитку стрес-реакції тиреоїдні гормони беруть, участь у регуляції гуморальних функцій організму, при цьому їх ефект реалізується через активацію лізосомального апарату нейтрофільних лейкоцитів, підвищення концентрації лізосомальних ферментів, що обумовлює активацію фактора Хагемана.

Виявлено, що за умов дисбалансу гормонів щитоподібної залози дія стресорних факторів послаблює адаптаційні реакції нейтрофільних

лейкоцитів, що дає змогу вважати тиреоїдні гормони необхідним компонентом формування стрес-синдрому.

Результати досліджень свідчать також про те, що дія стресора при нестачі інсуліну суттєво змінює функціональний стан нейтрофілів і зашкоджує процесу формування адаптаційних реакцій організму. Таким чином, інсулін визначає формування стрес-синдрому як адаптаційної реакції при пошкоджуючих діях зовнішніх факторів [51; 52; 53; 63].

Була встановлена залежність імунореактивності організму від функціонального стану лізосомального апарату нейтрофільних лейкоцитів. Так, при формуванні стрес-синдрому імуностимуляція знижувала реакцію лізосомального апарату нейтрофілів, а за умов імунодефіциту спостерігалась значна активація лізосомального апарату нейтрофілів.

Доведено, що за умов змін імунного статусу організму при дії іммобілізаційного стресу функціональна активність систем, залежних від фактора Хагемана: зсідаючої, фібринолітичної, калікреїн-кінінової, залежить від змін кількості дегранульованих та декатіонізованих нейтрофілів і підвищення активності лізосомального ферменту нейтрофілів – кислій фосфатази у плазмі крові.

На основі одержаних даних висуното положення, що система імунітету виражено впливає на активність зсідаючої, фібринолітичної, калікреїн-кінінової систем крові при дії стрес-фактора неінфекційної природи шляхом активації лізосомального апарату нейтрофілів та підвищення рівня лізосомального ферменту нейтрофілів — кислій фосфатази.

Встановлено, що дія стресорних факторів за умов імуностимуляції супроводжувалась незначною нейтрофілією і обмеженою активацією лізосомального апарату нейтрофілів та Хагеман-залежних систем крові. Стресорний вплив при пригніченні системи імунітету зменшував рівень нейтрофілії і активності Хагеман-залежних систем крові при значній активації лізосомального апарату нейтрофілів. Отримані результати свідчать про важливу роль імунного статусу організму у реалізації захисних антистресорних механізмів. [25; 97].

Були встановлені нові факти опосередкованого впливу опіюїдних пептидів на імунореактивність організму при стресі за рахунок впливу на стан системи нейтрофільних гранулоцитів та її функції.

Показано, що блокада опіюїдних рецепторів призводить до розвитку рівномірно супресивного типу імунного статусу, що характеризується розвитком нетривалої лімфопенії, яка обумовлена зниженням кількості Т- та В-лімфоцитів, зниженням кількості загального рівня ЦК, та пригніченням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Результати проведених досліджень свідчать, про участь опіюїдних пептидів в адаптаційних перебудовах в організмі при стрес-реакції, а також про опосередкований вплив опіюїдних пептидів на імунний статус організму через зміни функціонального стану системи нейтрофільних гранулоцитів та їх функції [93].

У процесі дослідження ролі лізосомальних ферментів нейтрофілів у стрес-реакціях було встановлене порушення гемостазу, характерне для ДВЗ-синдрому. Модельні експерименти щодо відтворення

ДВЗ-синдрому підтвердили участь лізосомальних ферментів нейтрофілів у його формуванні. Зокрема, встановлено, що свій вплив на порушення гемостазу лізосомальні ферменти нейтрофільних лейкоцитів виявляють в умовах різко вираженої лейкоцитарної реакції і визначають розвиток гіпокоагуляційного стану, який виявляється різким виснаженням факторів зсідання крові, аж до повного її незсідання, та активацією факторів фібринолітичної системи. Таке співвідношення активності зсідуючої та фібринолітичної систем і визначило прояв ДВЗ-синдрому. В умовах пригнічення гранулоцитопоезу нейтрофільний лейкоцитоз не розвивався, визначалось гальмування гранулоцитопоезу, незначно зростала концентрація лізосомальних ферментів у плазмі крові. В цих умовах розвивались лише гіперкоагуляційні зміни зсідуючої системи, а гіпокоагуляційні порушення гемостазу були відсутні.

Таким чином доведено, що високий рівень активності лізосомальних ферментів нейтрофілів у плазмі крові є одним з визначальних факторів у розвитку ДВЗ-синдрому [15].

Аналіз можливих механізмів реакції системи крові на стресорний вплив показує, що важливу роль у цій реакції відіграє активація адренергійної й гіпофізарно-кортико-адреналової ланок стрес-системи. Показано, що лімфоїдні органи й лімфатичні вузли мають щільну симпатичну іннервацію [30; 135; 149].

Доведено, що нейтрофілоз у периферичній крові, зменшення числа зрілих гранулоцитів і збільшення рівня лімфоїдних клітин у кістковому мозку стимулюються катехоламінами й не залежать від



гормонів кори надниркових залоз. При цьому збільшення вмісту лімфоцитів у кістковому мозку (лімфоїдний пік) регулюється через  $\beta$ -адренорецептори.

Наявні дані дозволяють уважати, що зменшення вмісту клітин у селезінці при стресі пов'язане головним чином з активацією адренергійної системи й скороченням гладкої мускулатури цього органа під впливом катехоламінів, яке реалізується через  $\beta$ -адренорецептори. При цьому більше «викидається» лімфоцитів меншого розміру, тобто В-лімфоцитів, ніж великих Т-лімфоцитів, тому в селезінці виникає кількісна перевага Т-лімфоцитів. Однак Т-лімфоцити також «викидаються» із цього органа. Таким чином, при стресі, як при екстремальній ситуації, селезінка виконує функцію термінової допомоги, поставляючи в кровотік лімфоїдні клітини різних видів. Ця функція селезінки, на думку дослідників, не менш важлива, ніж функція депонування клітин червоної крові й «викидання» їх у кровотік при крововтратах.

Зменшення вмісту лімфоїдних клітин у тимусі при стресі аж до спустошення пов'язують головним чином зі збільшенням секреції гормонів гіпофізарно-кортико-адреналової системи. Зокрема, доведено, що при адреналектомії або гіпокортицизмі стрес не викликає «викиду» тимоцитів; встановлено також, що самі Т-клітини мають високу чутливість до глюкокортикоїдів. При цьому якщо селезінка — орган «швидкої допомоги», то із тимуса виділення тимоцитів відбувається повільніше й пізніше, ніж із селезінки (через 1-2 доби).

Передбачається, що дана функція тимуса пов'язана із заповненням пулу Т-клітин, витрачених на

початку стрес-реакції. Однак при дефектах функціонування селезінки або при її відсутності тимус може «прискорити» свою допомогу й стає джерелом лімфоцитів уже в перші години дії стресора.

Характерна для стрес-реакції лімфопенія, що виникає всупереч великому «викиду» у периферичну кров лімфоцитів із лімфоїдних органів, пов'язана головним чином із посиленою міграцією лімфоїдних клітин з периферичної крові. Одним із «місць призначення» такої міграції є кістковий мозок, і саме цим поряд з іншими причинами може бути обумовлене явище лімфоїдного піка в цій структурі. Даний процес реалізується, як уже згадано вище, під впливом адренергійної системи через  $\beta$ -адренорецептори й відповідно гальмується блокаторами цих рецепторів. Збільшення вмісту лімфоїдних клітин у кістковому мозку у відповідь на стресор має велике значення, тому що збільшує його імункомпетентність. Іншими структурами, куди мігрують лімфоїдні клітини із крові, є лімфатичні вузли, що також створює стан їх підвищеної «готовності» до імунної відповіді. Можлива міграція таких клітин і в інші органи. При цьому встановлено, що поряд із забезпеченням імунної функції лімфатична система бере безпосередню участь у регуляції процесів регенерації в різних органах і тканинах [29]. Так, лімфоцити беруть участь у регенерації міокарда, печінки, нирок після часткового видалення тканин цих органів, і при дефіциті лімфоїдних клітин інтенсивність регенераційних процесів значно знижується. Тому мобілізація системи крові при стресорних впливах виконує комплексну адаптивну функцію.

Таким чином, зміни системи крові при однократному стресорному впливі, представлені в цьому розділі, дозволяють зробити висновок, що стрес викликає термінову мобілізацію всіх компонентів системи крові для реалізації адаптивної реакції організму на стрес і насамперед для активації імунної системи.

При хронічній дії стресорів мобілізація системи крові й наступна нормалізація змінюються пригніченням, що відіграє ключову роль у розвитку стресорної імуносупресії й стресорної імунопатології. Так, наприклад, в експериментах на пацюках показано, що при тривалому емоційно-больовому впливі (3-6 годин на день протягом 14-18 днів) у периферичній крові знижується загальний вміст лейкоцитів на 20%, нейтрофільних гранулоцитів — на 20%, вміст еозинофілів — на 70%, лімфоцитів — на 27% і моноцитів — в 2,5 разу. Вміст еритроцитів суттєво не мінявся. Таким чином, відбувалося зменшення вмісту в крові лімфоїдних клітин. У кістковому мозку при цьому зменшувалося загальне число мієлокаріоцитів через зменшення всіх видів клітин, що становить у середньому від 28% (для мієлобластів — нейтрофільних промієлоцитів і мієлоцитів) до 68% (для метамієлоцитів). У лімфоїдних органах картина була неоднаковою: у селезінці істотних відхилень від норми не спостерігалось, а в тимусі вміст тимоцитів різко падав (до 40% норми). Таким чином, при тривалій інтенсивній дії стресорів виникають пригнічення системи крові й стан імунологічної недостатності [30; 31]. Слід зазначити, що порушення системи крові при тривалому емоційному стресорному впливі

збільшуються на тлі іонізуючого опромінення в діапазоні навіть малих і низьких доз [78].

**Імунна система й стрес.** Імунна система як система «швидкого реагування» на чужорідний вплив тісно пов'язана із стрес-системою і стрес-лімітуючими системами. Це виражається в тому, що структури центрального апарату регуляції імунної системи локалізовані в гіпоталамусі, де міститься ключова ланка апарату нервової регуляції імунної системи, морському конику, мигдалеподібних тілах. Вони пов'язані із холінергійними нейронами базального ядра Мейнерта й перегородки, з НА-нейронами блакитного місця, ДА-нейронами мезолімбічної і нігростріатної систем, нарешті, з ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонінергійними нейронами ядер шва. Таким чином, структури, що входять до складу центрального апарату регуляції імунної системи, топічно збігаються з центральними структурами стрес-системи та стрес-лімітуючих систем [40; 44; 45].

З'ясувалося, що стрес-система й імунна система пов'язані двосторонніми зв'язками: впливом нейрональних структур на імунокомпетентні органи й клітини, з одного боку, і впливом імунної системи на стрес-систему — з іншого. Завдяки цим зв'язкам гіпоталамус, ключова структура центрального апарату регуляції імунної системи й стрес-системи, швидко реагує на порушення імунного (антигенного) гомеостазу й дає початок складному еферентному шляху передачі регуляторних впливів на імунокомпетентні органи й клітини. Ці впливи здійснюються завдяки наявності на імунокомпетентних

клітинах рецепторів для нейромедіаторів, гормонів, регуляторних пептидів. Показано, що імункомпетентні клітини мають рецептори до ацетилхоліну, глюкокортикоїдів, катехоламінів, нейропептидів, до КРГ. Завдяки цій обставині можливий прямий вплив гормонів і медіаторів на елементи імунної системи [1; 137; 152; 168].

Слід підкреслити, що існує подібність відповіді гіпоталамуса й інших відділів стрес-системи на антиген з відповідями на різні стресори. Це зрозуміло, тому що антигени по суті є стресорами. У відповідь на імунногенний антиген відразу виникає збільшення електричної активності приشلучкових і надзорового ядер гіпоталамуса, нейрони яких продукують КРГ, аргінін-вазопресин і окситоцин. При цьому стимулюється секреція цих гормонів, відбувається активація осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози, підвищується рівень НА й ДА у задньому гіпоталамічному полі, у приشلучковому і дугоподібному ядрах і дорсоприсередньому відділі гіпоталамуса. Потім включаються морський коник, мигдалеподібне тіло, блакитне місце [3; 38; 191].

При дії інших стресорів також виникає активація гіпоталамуса й інших відділів стрес-системи, що відповідно також супроводжується ростом секреції КРГ, аргінін-вазопресину, НА й ДА у центральній ланці стрес-системи, активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, а також активацією нейронів блакитного місця й периферичної адренергійної системи, включаючи симпатичну систему й мозковий шар надниркових залоз. Таким чином, очевидно, що активність різних ланок стрес-системи й нейрональних

структур, безпосередньо із нею пов'язаних (мигдалеподібного тіла, морського коника, мезолімбічної й ін.), а також, очевидно, стрес-лімітуючих систем значною мірою визначає функцію імунної системи й величину імунної відповіді. Відповідно до цього стрес-реакція, що виникає у відповідь на різні стресори, безсумнівно, містить у собі зміни імунологічної реактивності організму [105; 193].

Вплив рівня активності стрес-системи на імунну відповідь було доведено в численних дослідженнях, у яких здійснювали або вимикання, або стимуляцію цих нейрональних структур і оцінювали величину імунної відповіді на антигени. Так, наприклад, була виявлена залежність імунологічних реакцій від активності гіпоталамуса в дослідженнях, де проводили імунізацію тварин на тлі пошкоджень (вимикання) або електростимуляції (активації) структур гіпоталамуса. Показано, що локальне пошкодження заднього гіпоталамічного поля призводить до зниження активності кістково мозкових попередників імунокомпетентних клітин, зниження здатності клітин-попередників до диференціювання, до зміни форми макрофагів і зниження їх антиген-активності. При локальній деструкції заднього гіпоталамічного поля знижується здатність до продукції антитіл у відповідь на антигени аж до повної відсутності ознак синтезу антитіл і їх накопичення в крові. Це було виявлено при імунізації лабораторних тварин (кроликів, пацюків, мишей) різними антигенами: від вакцини БЦЖ до фракції чумного мікроба [199].

Здатність до імунної відповіді, мітогенна проліферативна активність Т-лімфоцитів і активність

природних кілерів знижуються при локальній деструкції переднього й бічного гіпоталамічних полів. При цьому зменшується співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів. Попередня електростимуляція структур гіпоталамуса, навпаки, призводить до результатів, зворотних до тих, які спостерігаються при вимиканні цих структур, а саме: збільшується синтез антитіл у відповідь на антигени, тобто активується імунна відповідь [5].

Важливу роль у регуляції імунореактивності відіграє активність симпатичної ланки центрального компонента стрес-системи, представленого нейронами блакитного місця. Показано, що збереження функціональної й структурної цілісності блакитного місця необхідне для підтримки імунокомпетентності одного із центральних органів імунної системи — кісткового мозку. Важливо підкреслити, що гіперфункція цієї норадренергійної ланки стрес-системи може призводити до імунологічної недостатності, оскільки системне введення НА справляє імунодепресивну дію. У той же час антагоністи НА в комбінації з адреналектомією призводять до стимуляції активності імунної системи. Роль стрес-системи й стрес-лімітуючих систем у формуванні імунної відповіді доведена також при дослідженні впливу на імунну реакцію попереднього введення гормонів і медіаторів цих систем. Як уже вказувалося вище, імунокомпетентні клітини мають рецептори до цих речовин. Регуляція функцій імунної системи нейрогуморальними факторами здійснюється за антагоністичним принципом, тобто викликаючи або стимуляцію, або пригнічення активності макрофагів, Т-

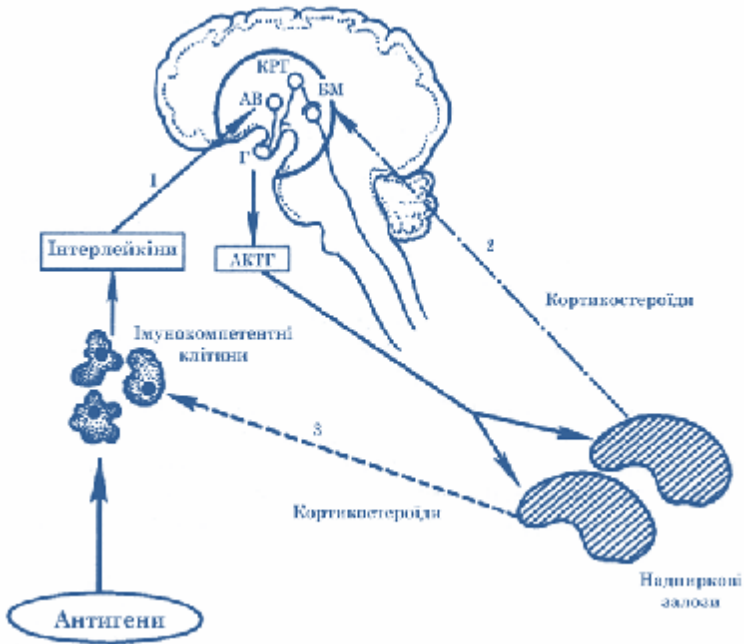
і В-лімфоцитів залежно від дози даних речовин, виду антигенів, схеми імунізації й, нарешті, від фази імунної відповіді. Проте узагальнені результати великої кількості робіт приводять до висновку, що стимулюючий вплив на функцію клітин, які виробляють антитіла, можуть виявляти ацетилхолін й дофамін, гормони гіпоталамуса (аргінін-вазопресин й окситоцин), гормони гіпофіза (гормон росту, тиреотропний гормон), кортикостероїди (у фізіологічних дозах), медіатори стрес-лімітуючих систем: ОП ( $\beta$ -ендорфін, Leu-енкефалін), ГАМК, субстанція Р. Імуносупресорні властивості мають А і НА, серотонін, а також кортикостероїди (при гіперпродукції). При цьому деякі із зазначених з'єднань можуть індукувати (окситоцин, аргінін-вазопресин, субстанція Р), підвищувати ( $\alpha$ - і  $\beta$ -ендорфіни, Met-енкефалін) або пригнічувати (кортикостероїди й АКТГ) секрецію інтерферонів ІФ- $\alpha$  й ІФ- $\gamma$  [32].

Як видно із викладеного, структури стрес-системи впливають на імунну систему. Імунна система, як було відзначено вище, також впливає на стан стрес-системи, модулюючи її активність. Механізми цього впливу почали прояснюватися порівняно недавно завдяки відкриттю й вивченню цитокінів. Ці пептиди продукуються при дії антигенів, а також при дії інших стресорів у клітинах різних систем, але головним чином в імунокомпетентних клітинах.

Відповідно до сучасних уявлень саме стосовні до цитокінів інтерлейкіни — ІЛ-1, ІЛ-2, і ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF) відіграють ключову роль у взаємозв'язку між імунною системою й центральною ланкою стрес-системи. Саме



вони, утворюючись у відповідь на антиген, активують при імунних реакціях гіпоталамус і вісь гіпоталамус — гіпофіз— надниркові залози, включаючи активацію секреції гіпоталамічних КРГ і аргінін-вазопресину, гіпофізарного АКТГ і глюкокортикоїдів. Таким чином, інтерлейкіни є сигналом порушення антигенного гомеостазу, який «включає» стрес-систему (рис. 17).



**Рис. 17. Взаємоз'вязок імунної системи і стрес-системи: контур саморегуляції активності імунної системи**

БМ – блакитне місце; АВ – аргінін-вазопресин; Г – гіпофіз; КРГ – кортикотропін-релізінг-гормон; АКТГ – адренкортикотропний гормон.

Через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі й відповідно збільшену секрецію КРГ і

глюкокортикоїдів імунна система (за принципом зворотного негативного зв'язку) регулює свою власну активність. Дійсно, глюкокортикоїди є потужним дозозалежним регулятором імунної відповіді й синтезу інтерлейкінів. При гіперпродукції глюкокортикоїди пригнічують, з одного боку, стимуляторний ефект цитокінів на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь, а з іншого — активність імунокомпетентних клітин і імунну/запальну реакцію. У такий спосіб реалізується складний механізм саморегуляції активності імунної системи [149; 186; 190].

Наявність контуру взаємозв'язку імунної системи й стрес-системи не тільки обумовлює особисту участь імунної системи в стрес-реакціях, викликуваних іншими стресорами, але й визначає вплив стресу на імунореактивність.

Спостереження на людях і експерименти на тваринах переконливо свідчать про вплив стресу на імунну систему й про те, що зміна активності імунної системи при емоційному стресі, як і інших органів і систем організму, залежить від трьох основних факторів:

- сили стресорного впливу, тобто від інтенсивності стрес-реакції і її тривалості;
- часу дії стресора щодо фази імунної відповіді;
- резистентності організму й/або його імунної системи до стресорного ушкодження. У здорових людей помірна стрес-реакція може викликати стимуляцію активності імунної системи, посилення неспецифічного протиінфекційного захисту або незначний і швидко мінливий стан зниженої імунореактивності. Важка й тривала стрес-реакція

поєднана із тривалим пригніченням імунної відповіді аж до розвитку імунодефіцитного стану.

Установлено, що в студентів у період екзаменаційної сесії підвищується число В-лімфоцитів і збільшується рівень імуноглобулінів у крові при незначному зменшенні числа Т-лімфоцитів і, зокрема, Т-супресорів. При цьому найбільш істотні зміни виникали в тих студентів, які більшою мірою відчували почуття тривоги й страху, що з'ясувалося при психологічному тестуванні. Після канікул параметри імунологічної реактивності, як правило, нормалізувалися. В осіб зі стабільним психоемоційним статусом, тобто з незначною стрес-реакцією або при її відсутності, показники імунологічної реактивності залишалися в межах норми. При помірній стрес-реакції на емоційні стресори в здорових людей може підвищуватися активність нормальних кілерів, тобто клітин, які здійснюють контроль антигенного гомеостазу і є важливим механізмом протипухлинного захисту.

При дії стресорів, що викликають більш сильну стрес-реакцію, виникає пригнічення активності імунної системи. Так, при сильному однократному емоційному стресорному впливі (перший стрибок з парашутом і т.п.) виявлено значне зниження активності нормальних кілерів. Виражена депресія нормальних кілерів доведена в космонавтів у найближчі 2 доби після їхнього спуску з орбіти [150]. Ці явища ліквідуються через кілька тижнів, тобто є транзиторними. Однак пригнічення механізму природного протипухлинного захисту є чинником ризику онкологічних захворювань, і це слід ураховувати, особливо якщо дуже сильний

стресорний вплив відчуває людина, яка має схильність до такого роду захворювань або яка перебуває в умовах дії онкогенних факторів. Тривале й стійке зниження активності нормальних кілерів відзначене при тривалій психоемоційній напрузі. Із цим певною мірою може бути пов'язана стимуляція пухлинного росту в осіб, що важко переживають горе. При сильному емоційному стресорному впливі, при затяжній стрес-реакції в людини виникають також зниження вмісту імуноглобулінів у крові й рівня так званих нормальних протимікробних антитіл, а також зниження активності Т-лімфоцитів і пригнічення їх реакції на мітогени.

Імунодепресивна дія стресу є причиною того, що вакцинація часто виявляється неефективною, якщо імунізація проводиться на тлі стресу. Це доведено, наприклад, для щеплень проти гепатиту В [195]. Емоційна стресорна напруга може призводити також до зниження показників неспецифічного протиінфекційного захисту: знижується число поліморфно-ядерних лімфоцитів і їх здатність до фагоцитозу, пригнічується вірус-індукований синтез інтерферону й інтерлейкінів. Наприклад, після сильного землетрусу в Японії значно зросло число випадків гострих респіраторних захворювань, головним чином пневмоній. Підвищення сприйнятливості до вірусу Епштейна-Барр і зниження резистентності до збудників респіраторних захворювань відзначені при тривалих важких життєвих ситуаціях. Важкий емоційний стрес може також провокувати захворювання, що мають в основі алергійний або аутоімунний компонент, такі як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, множинний склероз [45; 189; 191].

Таким чином, важкий стрес викликає в людини порушення імунологічного статусу (яке можна визначити як вторинний імунодефіцитний стан нейрогенної природи), а також може провокувати або підсилювати прояв порушень імунологічного статусу, викликуваних іншими (не нейрогенними) факторами.

Який механізм стресорних порушень імунологічного статусу? Ця проблема ще далека від повного розв'язання. Разом із тим, певні успіхи в цьому напрямку досягнуті в експериментах на тваринах. Як показали дослідження, у тварин, як і в людей, помірний стресорний вплив, що супроводжується помірною секрецією гормонів і медіаторів стрес-системи, призводить до потенціації імунної відповіді. Напроти, сильний тривалий стресорний вплив, що супроводжується значною активацією стрес-системи, викликає імуносупресію. В експериментах на пацюках показано, що нетривала помірна дія емоційно-больового стресора призводить до збільшення активності нормальних кілерів майже в 2 рази, а потім під впливом триваючого стресорного впливу розвивається виражена депресія активності цих імунокомпетентних клітин. Помірна емоційна стрес-реакція супроводжується в пацюків підвищенням імунокомпетентності кісткового мозку у зв'язку з міграцією, що підсилюється під впливом стресу, Т-лімфоцитів з лімфоїдних органів і збільшенням кількості клітин-попередників імуноцитів. Підвищується при цьому здатність Т-лімфоцитів до проліферації. При помірній емоційній стрес-реакції у тварин виявлені збільшення чисельності макрофагів і підвищення їх фагоцитарної активності, збільшення

синтезу вірус-індукованого інтерферону й синтезу інтерферону без додаткової вірусної стимуляції [31; 62].

Важкий і досить тривалий стрес пригнічує різні ланки імунітету: відзначаються стресорне зменшення реакції бластної трансформації Т-лімфоцитів у відповідь на мітогени, зниження літичної активності Т-лімфоцитів і нормальних кілерів стосовно пухлинних клітин-мішеней, а також депресія цитотоксичної функції макрофагів. В основі змін імунореактивності при стресі, очевидно, лежить активація стрес-системи й відповідно дія її медіаторів, серед яких центральне місце займають КРГ, АКТГ, глюкокортикоїди й катехоламіни. Помірно збільшена секреція медіаторів мобілізує систему крові й впливає на імунну відповідь, а значно зросла секреція пригнічує імунореактивність. Так, ще 50 років тому дослідження, що стали класичними, уперше довели залежність фагоцитозу лейкоцитів від активності адренергічної системи; стимуляція симпатичної нервової системи й уведення А дозозалежно впливають на фагоцитоз. Уведення А в фізіологічних дозах ( $10^{-9}$ - $10^{-8}$ ) і слабка стимуляція симпатичного нервового ланцюга викликали активацію фагоцитозу лейкоцитів на введення *V.coli*, убитих паличок Коха, часток карміну й т.п. Введення А у великих дозах ( $10^{-7}$  -  $10^{-6}$ ) пригнічувало фагоцитоз.

Слід підкреслити, що адренергічна система має «надійний вихід» на імунну систему. Як було показано вище, цей «вихід» реалізується завдяки наявності тісної симпатичної іннервації первинних і вторинних лімфоїдних органів і наявності адренергічних

рецепторів на імунокомпетентних клітинах [135; 149; 193].

У дослідженнях на пацюках було показано, що активація первинної імунної відповіді, викликувана емоційним стресом, пов'язана з активацією симпатoadреналової системи й підвищенням рівня цАМФ в імунокомпетентних клітинах. Дослідники переконливо довели, що імунізація тварин еритроцитами барана після перенесеного ЕБС супроводжувалася збільшенням абсолютного й відносного числа антитілоутворювальних клітин і титру антитіл приблизно в 2 рази в порівнянні з контролем (без емоційно-больового впливу). Це явище розвивалося на тлі збільшення продукції катехоламінів у надниркових залозах.

Ключову роль у стресорній імуносупресії відіграє активація гіпоталамічних КРГ-нейронів і збільшення секреції КРГ. Показано, що введення КРГ у шлуночки мозку викликає дозозалежне зниження активності нормальних кілерів і придушення мітогеніндукованої проліферації лімфоцитів у селезінці й на периферії. Попередження підвищення рівня КРГ у гіпоталамусі при стресі за допомогою антитіл до нього запобігає зниженню активності природних кілерів. Причому видалення надниркових залоз (тобто виключення секреції глюкокортикоїдів) не впливало на зазначені ефекти КРГ, що вказує на самостійний (а не через активацію гіпофізарно-адреналової осі) вплив КРГ на імунну систему. Цей вплив реалізується на рівні мозку, тобто через вплив КРГ на рецептори мозкових структур, тому що пряме введення КРГ у кров не справляє впливу на імунну систему, хоча КРГ-

рецептори є на периферичних сайтах імунної системи, наприклад на макрофагах.

Наявні дотепер дані дозволяють уважати, що імунодепресивна дія КРГ реалізується через активацію центрів адренергійної ланки стрес-системи, яка призводить до збільшеного впливу катехоламінів симпатичної системи й надниркових залоз на імунну систему (рис. 18) [108; 133].

Збільшення вмісту КРГ у пришлуночкових ядрах гіпоталамуса при стимуляції його секреції під впливом стресу (або при введенні екзогенного КРГ у шлуночки мозку) призводить до активації симпатичної системи. У результаті цієї активації НА й нейропептид Y (NPY) впливають на імунокомпетентні органи й клітини (зокрема, на селезінку й лімфатичні вузли брижі), внаслідок чого відбувається пригнічення процесу утворення антитіл у відповідь на антигени, а також пригнічення активності нормальних кілерів і зменшення проліферації макрофагів. Під впливом симпатичної регуляції активується викид адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз, збільшується його вплив на імунну систему, що призводить до пригнічення імунної відповіді.

Важливо те, що при стресі активація секреції КРГ у гіпоталамусі відбувається не тільки під впливом викликуваного стресом збудження пришлуночкових ядер, але й під впливом IL-1, що виробляється макрофагами у відповідь на дію стрес-білків, тобто білків теплового шоку. Ці білки синтезуються під впливом стресу бактеріями й сприймаються імунними клітинами як антиген, що підсилює імунодепресивну дію стресу. Природно, що при дії імуногенних



антигенів на тлі стресу розглянута ситуація (тобто гіперактивація КРГ-нейронів гіпоталамуса) ще більш

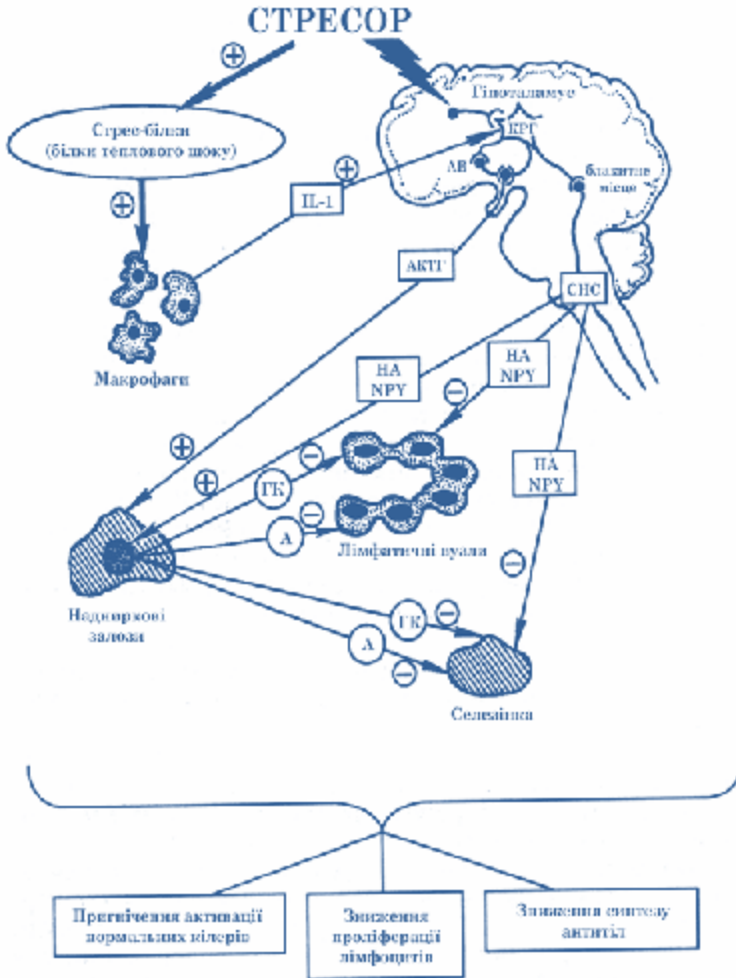


Рис. 18. Імунодепресивна дія КРГ

НА – норадреналін; А – адреналін; ГК – глюкокортикоїди; СНС –

симпатична нервова система; АВ – аргінін-вазопресин; NPY – нейропептид «Y»; IL1 – інтерлейкін-1.

«+» - активуючий вплив; «-» пригнічуваний вплив

ускладнюється додатковою продукцією інтерлейкінів імунокомпетентними клітинами [6; 108].

У цілому наявність у центральному регуляторному контурі імунної системи КРГ-ланки, очевидно, визначає депресивну дію стресу на імунну відповідь: до інтенсивної секреції КРГ у гіпоталамусі при стресі додається секреція КРГ, що викликається інтерлейкінами при відповіді на імуногенний антиген, і в результаті відбувається пригнічення імунної відповіді від надлишку КРГ.

Важливу роль у регуляції імунної системи при стрес-реакції, безсумнівно, відіграє зміна секреції глюкокортикоїдів, що є, як уже говорилося вище, ключовим фактором саморегуляції активності імунної системи в нормі. В експериментах показано, що гіперпродукція цих гормонів або введення великих доз ззовні справляє депресивну дію на імунну систему, уведення ж фізіологічних доз цих гормонів або помірне збільшення їх секреції, навпаки, сприяє активації імунної відповіді. Тому очевидно, що при сильному стресорному впливі активація осі «гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози» викликає гіперпродукцію глюкокортикоїдів, і це поряд з гіперсекрецією КРГ призводить до імунодепресії.

Доречно звернути увагу на роль стрес-лімітуючих систем в регуляції імунної відповіді при стресі. Доведено, що сильний емоційний стрес (імобілізація протягом ночі) викликав у мишей різке зменшення проліферації лімфоцитів, стимульованої еритроцитами барана, і зниження активності

нормальних кілерів у селезінці. Введення Мет-енкефаліну (медіатор стрес-лімітуючої опіоїдергійної системи) усувало зазначене пригнічення імунореактивності через обмеження стрес-реакції й попередження підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові, який спричиняється стресом [159].

Таким чином, очевидно, що у реакції імунної системи на стрес важливу роль відіграє співвідношення активностей стрес-системи й стрес-лімітуючих систем.

При частих епізодах сильного стресу, при хронічному стресі розглянута вище гіперактивація контуру «КРГ—симпатична система—медула надниркових залоз» може призвести до виснаження цього контуру, дефіциту продукції КРГ і «поломки» регуляції імунної системи з переходом до «патологічного збільшення» її функції. Цей стан супроводжується порушенням такої важливої функції, як диференціювання свого й чужого антигенів. У результаті розвиваються імунні «атаки», спрямовані проти власних клітин або окремих білків. Як приклад можна навести так званий стресорний діабет, коли мішенню аутоімунних реакцій є В-клітини підшлункової залози, що секретують інсулін. Може бути також, що мішенню імунних атак стає основний білок мієліну оболонки-«ізолятора» нервових волокон. У результаті порушується іннервація м'язів і розвивається важке захворювання, що схоже за симптомами на захворювання, відоме за назвою «розсіяний, або множинний, склероз».

Проблема стресорних імунних хвороб далека від розв'язання, однак на користь наведених положень свідчать дані про те, що експериментальні моделі

аутоімунних хвороб людини, зокрема ревматоїдного артриту, характеризуються зниженою секрецією КРГ і зниженням експресії гена КРГ у гіпоталамусі. Крім того, є дані про те, що у хворих на ревматоїдний артрит знижена реакція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі на хірургічний стрес. Доречно тут також згадати, що одним із ключових терапевтичних засобів, використовуваних для лікування й профілактики загострення аутоімунних захворювань, є кортикостероїди й, зокрема, гідрокортизон та інші аналоги кортикостерону. Таким чином, можна вважати, що виснаження функції гіпофізарно-кортико-адреналової системи в результаті хронічної стресорної гіперактивації може стати причиною аутоімунних станів або провокувати й збільшувати ці стани, якщо в організмі вже є дефіцит (наприклад, уроджений) функції цієї системи.

Ми підійшли до важливого аспекту проблеми імунопатології — ролі спадкових, тобто генетично обумовлених, особливостей стрес-системи в регуляції імунної системи. Цей аспект мало вивчений, однак спостереження в клініці й експерименти на тваринах дозволяють уважати, що спадково обумовлена знижена активність стрес-системи й неадекватно слабка стрес-реакція можуть бути причиною аутоімунних запальних патологій [201]. Більш висока активність стрес-системи супроводжується більш високою стійкістю імунної системи до стресу. Показано, що в пацюків лінії Lewis, які характеризуються низькою реактивністю стрес-системи й низькою секрецією КРГ у гіпоталамусі, спостерігається підвищена чутливість до аутоімунного запалення в порівнянні з пацюками лінії Fisher, які

характеризуються більш високою активністю системи гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози, більш високою секрецією КРГ і більш високою резистентністю до запальних хвороб. Далі в експериментах на домових мишах і мишах-полівках встановлено, що імунна система в полівок має підвищену резистентність до стресорного впливу в порівнянні з імунною системою домових мишей. В останніх емоційний стрес пригнічував продукцію імуноглобулінів (IgM і IgG), яка була індукована введенням еритроцитів барана, що було пов'язано з «викидом» глюкокортикоїдів. У полівок такий же стрес не впливав на імунореактивність. З'ясувалося, що полівки мають більш високу базальну й постстресорну активність системи «гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози» й для одержання в них пригнічення імунної відповіді потрібен більш високий рівень у крові глюкокортикоїдів, ніж для домових мишей [114; 119; 132; 191; 192].

Ці дані узгоджуються з фактами, отриманими раніше на пацюках ліній Август і Вістар. У пацюків лінії Август, що мають більш високий базальний і постстресорний рівень кортикостерону в крові в порівнянні із пацюками Вістар, первинна імунна відповідь на введення еритроцитів барана після стресорного впливу (ЕБС) була суттєво більшою, чим у пацюків Вістар. Це означає, що в пацюків Август стійкість імунної системи до стресорного ушкодження вища [95].

Таким чином, генетичні особливості стрес-системи, безсумнівно, відіграють важливу роль у

резистентності імунної системи до стрес-реакції й механізму стресорної імунопатології.

**Питання до самоконтролю:**

1. Які зміни крові спостерігаються через 6-48 годин від початку стресорного впливу? 2. Які найбільш характерні зміни при стресорному впливі спостерігаються в периферичній крові? 3. Які найбільш характерні зміни при стресорному впливі спостерігаються в кістковому мозку? 4. Які механізми лежать в основі реакції системи крові на стресорний вплив? 5. Із чим пов'язане зменшення вмісту лімфоцитів у тимусі? 6. Із чим пов'язана характерна для стресу лімфопенія? 7. Як змінюється система крові при хронічній дії стресорів? 8. Що відбувається із системою крові при тривалій інтенсивній дії стресора? 9. Які двосторонні зв'язки існують між стрес-системою й імунною системою? 10. Як змінюється активність стрес-системи при uszkodженні й пригніченні гіпоталамуса? 11. Яку роль відіграють інтерлейкіни у взаємозв'язку між імунною системою й стрес-системою? 12. Від яких факторів залежить зміна активності імунної системи при емоційному стресі? 13. Як впливає помірна стрес-реакція на активність стрес-системи? 14. Як впливає важкий емоційний стрес на активність стрес-системи? 15. Який механізм стресорних порушень імунологічного статусу? 16. Роль секреції КРГ у стресорній імуносупресії. 17. Роль глюкокортикоїдів у регуляції імунної системи при стресі. 18. Роль стрес-лімітуючих систем, в регуляції імунної відповіді. 19. Роль спадкових особливостей стрес-системи в регуляції імунної системи. 20. Які стадії гранулоцитопоезу ви знаєте? 21. Дайте характеристику стадії мієлобласта. 22. Дайте характеристику стадії промієлоцита. 23. Дайте характеристику мієлоцита. 24. Дайте характеристику метамієлоцита. 25. Охарактеризуйте особливості азурофільної зернистості. 26. Чим відрізняються зрілі специфічні гранули? 27. На які групи клітин діляться лейкоцити? 28. Дайте характеристику базофілів. 29. Дайте характеристику еозинофілів. 30. Дайте характеристику

нейтрофілів. 31. Дайте характеристику лімфоцитів. 32. Дайте характеристику моноцитів. 33. Назвіть лейкоцитарну формулу.

РОЗДІЛ 3.

• ЕМОЦІЙНИЙ  
СТРЕС

**Поняття емоційного стресу.** В «Словнику фізіологічних термінів» емоційний стрес стосовно людини визначається в такий спосіб: «*Стрес емоційний* (синоніми — стрес психічний, психологічний, психофізіологічний; психічна, нервово-психічна, емоційна напруженість) — поняття, що відбиває різновид загальної системної реакції (стрес-синдрому) індивіда з характерними об'єктивно зареєстрованими симптомами на вплив внутрішніх або зовнішніх факторів інформаційної природи. Визначення «емоційний» виділяє особливу роль емоцій у генезі стресу. Терміном «емоційний стрес» стали йменувати поняття тривоги, конфлікту, емоційного розладу, переживання загрози безпеці, невдачі, досади і т.ін. — такі емоційні стани, які формуються в людини, коли вона стикається з реальними психологічно важкими

ситуаціями або вважає їх психологічно важкими чи нерозв'язними».

Дослідження реакції на емоційні стресори вказує як на спільність фізіологічних змін, що виникають при дії фізичних і психічних стресорів, так і на важливі відмінності в механізмах формування цих змін. Ціль емоційного стресу, як і фізичного, — адаптувати організм до дії стресора. Якщо при дії фізичних стресорів стрес-реакція виникає у відповідь на безпосередній вплив стресора й фізичний стрес можна розглядати на основі класичної «рефлекторної» концепції Г.Сельє, тобто як реакцію організму на холод, гіпоксію, інфекцію й т.п., то у випадку дії емоційних стресорів стрес-реакція опосередковується через складні психічні процеси. Ці процеси включають оцінку фактора, що впливає, і зіставлення його з попереднім досвідом. Таким чином, якщо фізичний фактор, як правило, є «стресором для всіх», то психічний фактор може бути стресором для одного індивідуума й бути повністю індиферентним для іншого [85].

Психічний фактор набуває характер стресора, якщо в результаті індивідуальної психологічної оцінки («переробки») виникає відчуття загрози або інша сильна емоція. При цьому більшість дослідників приділяють головну увагу негативним емоціям, і це виправдано, тому що саме негативні емоційні стреси загрожують патологічними наслідками; вони сприяють виникненню патологічних станів, а також погіршенню вже наявної патології. Однак справа тут не тільки в знаку інформації або події, які впливають на людину. Навіть позитивні ситуації, такі як успішний вступ до



вишу, одруження, нова бажана робота й т.п., можуть стати важким емоційним стресором, тому що вони пов'язані з руйнуванням звичних стереотипів, з можливою неспроможністю, з потребою нових зусиль і т.д. Іншими словами, навіть позитивні, бажані ситуації можуть за певних умов викликати негативні емоції. Тут знов-таки вирішальну роль відіграє індивідуальне ставлення до цих ситуацій.

Разом із тим К. В. Судаков [88; 89] підкреслює двояку роль негативних емоцій. На його думку, негативна емоція, або негативний емоційний стрес, відіграє ключову роль як в успішній адаптації до умов життя, так і в розвитку патологічних станів. Він пише: «Негативні емоції мобілізують організм на задоволення провідних біологічних і соціальних потреб, на уникнення ушкоджуваних впливів. У нормальних умовах життєдіяльності негативні емоції, як правило, короточасні, епізодичні й при досягненні бажаних для суб'єкта результатів завершуються позитивними емоціями. Негативні емоції підсилюються у всіх випадках, коли суб'єкти при наявності в них життєвих потреб не мають можливості досягти соціально або біологічно значимих потрібних результатів».

Отже, відчуття загрози, страху й інші негативні емоції виникають при дії даного фактора в тому випадку, якщо психологічна оцінка виявляє очевидну невідповідність між вимогами діючого фактора й потребами даного індивідуума, його фізичними й психологічними ресурсами, які необхідні для задоволення цих потреб. Іншими словами, фактор стає стресором, якщо виникає «конфлікт» між вимогами

самого фактора, з одного боку, і можливостями й потребами індивідуума — з іншого.

«Ситуації, — пише К. В. Судаков (1998), — у яких суб'єкти при наявності в них виражених біологічних чи соціальних потреб довгостроково або гостро обмежуються (кимось або чимось) у їхньому задоволенні, одержали назву *конфліктних ситуацій*». Згідно із хрестоматійною класифікацією мотиваційно-емоційних конфліктів, запропонованою К. Левінім і доповненою Н. Міллером [43], конфлікти бувають ендогенні й екзогенні. Ендогенні — виникають як наслідок надлишкових мотивацій, надлишкових емоцій, нерозв'язних проблем. Екзогенні конфлікти виникають як прояв фрустрації при наявності непереборних фізичних або біологічних перешкод на шляху досягнення мети, а також при наявності дефіциту часу (цейтнот), інформації й ресурсів середовища для задоволення важливих біологічних потреб.

Саме ці конфліктні ситуації призводять до емоційного стресу. Як спрощений приклад можна навести ситуацію на іспиті. Студентові випав білет, відповідь на запитання якого він не знає, а результати іспиту дуже важливі для подальшої долі студента. Це варіант екзогенної конфліктної ситуації: «вимоги» іспиту перевищують можливості студента. Результат — гострий негативний емоційний стрес.

Важливо підкреслити, що виникнення конфліктної ситуації завжди суб'єктивне, тому що оцінка фактора залежить від неповторного індивідуального досвіду й психічного статусу індивідуума. Саме суб'єктивне ставлення до фактора являє собою важливий психологічний механізм і

визначає індивідуальну значимість стресора . Ця обставина визначає той важливий факт, що емоційна стрес-реакція може виникати й формуватися не тільки у відповідь на реальні ситуації, але й на гіпотетичні, надумані, не пов'язані, здавалося б, безпосередньо з конкретним середовищем. Психічними стресорами можуть бути болісні спогади, безліч негативно забарвлених повідомлень, що зокрема доставляються засобами масової інформації. Таким чином, багато подій, інформація за певних умов можуть набувати значення емоційного стресора, але разом з тим жодна ситуація не викликає стрес-реакцію в усіх без винятку індивідуумів. Важливість індивідуальної значимості фактора як стресора зменшується при надзвичайних екстремальних ситуаціях, природних або антропогенних катастрофах, війнах і т.п. Однак навіть у цих умовах, коли ситуація є стресовою практично для всіх індивідуумів, які опинилися в «зоні» її дії, стрес-реакція не буде однаковою в усіх [197; 153].

Таким чином, буде даний фактор середовища для людини емоційним стресором чи ні, визначається, по-перше, індивідуальним досвідом цієї людини (або історією життя) і, по-друге, її психічним статусом (особистими особливостями). Якщо перший показник більш зрозумілий і полягає в тому, що фактор оцінюється на основі індивідуального життєвого досвіду, то другий — є більш складним і маловивченим, хоча саме від нього головним чином залежать виразність відповідної емоційної стрес-реакції, а також стійкість організму до стресорних пошкоджень. Цей другий показник, тобто психічний статус індивідуума, значною мірою визначається

генетично обумовленим вихідним станом стрес-системи і її реактивністю при дії емоційного стресора [153; 155].

Слід окремо виділити такий стресорний фактор, як дія іонізуючої радіації. Іонізуюча радіація як фактор інформаційної природи, що означає загрозу безпеці людини, може бути причиною емоційного стресу. З факторів нерадіаційної природи саме емоційна напруга найбільш закономірно може супроводжувати дію іонізуючого випромінювання на організм.

У частини населення, що постраждало від аварії на Чорнобильській АЕС, і в ліквідаторів цієї аварії, опромінених у діапазоні малих доз, були відзначені (за даними психологічних, психофізіологічних і ендокринологічних обстежень) явища хронічного емоційного стресу і як його наслідок — соматичні порушення. У цих осіб розвиток емоційної напруги був пов'язаний зі страхом перед наслідками дії іонізуючої радіації й зі зміною соціальних умов життя. При цьому стан здоров'я осіб, які відчували психологічний стрес у зв'язку з можливістю опромінення й(або) зазнали дії на організм іонізуючої радіації в малих дозах, визначався насамперед роллю стресорних пошкоджень. Так, у період з 1987 по 1993 р. захворювання органів кровообігу в ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС поступово наростали, і в 1993 р. їхній показник перевищував загальноросійський в 4,3 разу, а показник захворюваності органів травлення був у 3,7 разу вищим, ніж у середньому в населення Росії [64].

**Стресорні патологічні стани і їх можливі механізми.** В основі стресорної патології лежить

порушення здатності організму відповідати на дію стресорів адекватною захисною реакцією. Це відбувається у випадку виникнення надлишкової або, навпаки, недостатньої за силою й/або тривалістю стрес-реакції. *Адекватна реакція* — це стан, який забезпечує максимальне пристосування індивідуума до нових умов життєдіяльності, до психогенного «тиску» навколишнього середовища, до інформаційних перевантажень і т.п. При недостатньому розвитку стрес-реакції організм не може адекватно реагувати на стресор і змінювати свою поведінку й вегетативні функції відповідно до «вимог» ситуації (стресора). Цей стан характерний для людей, яких за класифікацією І. П. Павлова відносили до «слабкого типу нервової діяльності». Саме в таких людей при дії емоційних стресорів частіше виникають «стресорні» хвороби, або «психосоматичні розлади». Патологічні порушення можуть виникати й при надмірній стрес-реакції, яка звичайно реалізується при дії дуже сильних стресорів.

На підставі оцінки стану компонентів стрес-системи з'явилася можливість прогнозування адекватності емоційної стрес-реакції й виникнення стресорної патології. Залежно від активації стрес-системи стрес-реакція буде або адекватною, або недостатньою, або надмірною. Наприклад, за даними G. P. Chrousos, P. W. Gold (1992), тривала гіперреакція, або гіперзбудження стрес-системи, може призводити до меланхолійної депресії, головними симптомами якої є тривога, пригнічення харчових і сексуальних реакцій, гіпертензія, тахікардія, тобто те, що звичайно характерно для генералізованої стрес-реакції [116]. При такій патології відзначають хронічну активацію

гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі й симпатичної нервової системи. При гіпореакції відзначають сезонні депресії, наприклад у темну пору року. Ці стани, що найчастіше трапляються в жінок, особливо в післяпологовий період, характеризуються втому, синдромом фіброміалгій, збудженням апетиту й збільшенням ваги тіла, сонливістю. Для цих станів характерний знижений вміст КРГ у гіпоталамусі. Однак поки що немає чіткого уявлення про фізіологічні механізми формування емоційного стресу й відповідно формування патологічних станів, із ним пов'язаних. Слід нагадати положення, висловлене П. В. Симоновим (1984) про те, що емоційний стрес як цілісний стан організму має центральне походження й первинно формується в емоціогенних зонах мозку [83]. Дослідження П. В. Симонова вказують, що провідна роль у формуванні емоційної стрес-реакції належить чотирьом структурам головного мозку: фронтальному відділу неокортексу (нової кори), морському конику, ядрам мигдалеподібного тіла й гіпоталамусу. При цьому фронтальні структури кори необхідні для імовірного прогнозування зовнішніх подій і оцінки можливостей задоволення потреб. За допомогою фронтальної кори визначаються події, що мають високий ступінь імовірності. Ця функція кори виявлена, крім людини, також у мавп, собак, кішок і пацюків. Функція морського коника пов'язана з виявленням сигналів подій з низькою ймовірністю й проявляється в ситуаціях, що характеризуються невизначеністю. При цьому «наростає ступінь емоційної напруги», і це пов'язано з участю морського коника у формуванні емоцій і емоційної поведінки. Основна функція

мигдалеподібного тіла проявляється в «оцінці» співіснуючих і конкуруючих мотивацій та виділенні домінуючої потреби з урахуванням конкретної ситуації й попереднього життєвого досвіду.

Головна функція у формуванні центрального механізму емоційного стресу належить гіпоталамусу, як і при формуванні будь-якого виду стресу. Гіпоталамус є тригером, який «запускає» діяльність різних структур мозку, необхідних для реалізації домінуючої мотивації, оцінки аферентних сигналів, для визначення можливості задоволення вимог, пропонованих організму емоційним стресорним впливом [86].

Емоційна стрес-реакція формується на основі надходження ендogenous (внутрішнього) або екзогенного (зовнішнього) стресорного сигналу (див. рис. 3). При формуванні емоцій ендogenous шляхом гіпоталамус у відповідь на гуморальні й нервові стимули, що надходять із організму, втягує в збудження надгіпоталамічні лімбічні структури, і потім збудження досягає коркових клітин і реалізується в поведінковій реакції організму. При формуванні емоційної стрес-реакції у відповідь на зовнішній емоційний (інформаційний) стресор гіпоталамус одержує сигнал від кори мозку, тому що первинно у відповідь на зовнішній стимул збудження реалізується в корі. Емоційна стрес-реакція включається в результаті спадних впливів кори на гіпоталамус і лімбічні структури мозку. При цьому доведено, що існує певний зв'язок між НА-нейронами блакитного місця й поведінкою при емоційному стресі «тривоги й страху». Нейрони блакитного місця із проекцією через кору

головного мозку й підкіркові структури, включаючи морський коник, мигдалик, таламус і гіпоталамус, утворюють нейроанатомічну структуру, яка реалізує швидку модуляцію функції мозку й забезпечує поведінкові та вегетативні компоненти емоційної стрес-реакції [18; 166].

Таким чином, механізми виникнення стресорних патологій потрібно «шукати» насамперед у центральних структурах стрес-системи. Дійсно, порівняно недавно було показано, що курс електросудомної терапії, ефективний у лікуванні депресивних станів у людей, призводить у пацієнтів до стійкої й тривалої активації експресії генів, що кодують синтез КРГ і ключового ферменту синтезу катехоламінів тирозингідроксилази в мозку — відповідно в паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса й блакитному місці. При цьому з'ясувалося, що немає будь-якого іншого терапевтичного впливу, курс якого викликав би, з одного боку, такий же гарний терапевтичний ефект і, з іншого боку, настільки ж тривалу активацію синтезу КРГ і тирозингідроксилази в зазначених структурах стрес-системи. На підставі цих даних автори правомірно стверджують, що КРГ є «головним медіатором» лікувального ефекту електросудомної терапії, а депресивний стан може бути пов'язаний із дефіцитом КРГ [74; 176].

Важливу роль у виникненні стресорних патологій, безсумнівно, відіграють зміни в центральних ядрах мигдалеподібного тіла й морського коника, тісно пов'язаних зі стрес-системою. Показано, що вимикання бічного основного ядра мигдалика викликає зниження рівня кортикостерону в крові й запобігає його



підвищенню при емоційному стресі. При цьому руйнування мигдалеподібного тіла призводило до зміни поведінкових реакцій: з'являлися млявість, індиферентність. Напроти, активація (електростимуляція) центральних ядер цієї структури викликала реакцію ендокринної, вегетативних систем, а також поведінкові реакції, подібні до реакцій при емоційному стресі, тобто до реакцій, що виникають при активації стрес-системи. В останні 5—6 років з'явилися дослідження, що підтверджують це положення. З'ясувалося, що пошкодження центральних ядер мигдалика призводить до порушення поведінкових реакцій, характерних для посттравматичного стресорного розладу [141; 180].

Показано, що сильна емоційна стрес-реакція може призводити до атрофічних змін дендритів пірамідних нейронів морського коника. У дослідженнях на самцях Тупай (*Tupaia belangeri*) встановлено, що довгостроково існуючий емоційний соціальний стрес, викликаний конфліктом «підлеглих» особин з «домінуючими», призводить у підлеглих особин до швидкої втрати ваги тіла, збільшення екскреції із сечею кортизолу й пошкоджень пірамідних нейронів морського коника (CA3). Ці пошкодження характеризуються атрофією апікальних дендритів нейронів: зменшенням їх довжини й кількості гілок. Автори показали, що такій атрофії можна запобігти введенням фенитоїну — препарату, що обмежує збудження нейронів. При цьому автори встановили, що подібні пошкодження викликаються також введенням глюкокортикоїдів. Подібні пошкодження морського коника були отримані раніше при соціальному стресі у

мавп. Можна вважати, що причинами таких пошкоджень нейронів морського коника при стресі є надлишок глюкокортикоїдів і їх катаболічний ефект, що перешкоджає пластичному забезпеченню гіперфункції нейронів, а також порушення продукції нейротропних факторів, тобто промоторів росту й диференціювання нейронів. Так, на пацюках Лонг-Іване встановлено, що соціальний стрес або великі дози кортикостерону (25—32 мкг/кг), характерні для такого емоційного стресу, призводять до зниження синаптичної пластичності морського коника, порушень його функції при незмінному числі нейронів пірамідних полів СА1 і СА3, що супроводжується погіршенням здатності до навчання тварин. При цьому показано, що на тлі адреналектомії стрес не викликав погіршення пам'яті й здатності до навчання. Якщо таким адреналектомованим пацюкам вводили дози, що заміняли кортикостерон (тобто підтримували базальний рівень гормону), то стрес також не викликав зазначених порушень. Якщо ж вводили високі дози кортикостерону, що призводили до підвищення його рівня в крові, аналогічного тому, що спостерігається при сильному соціальному стресі, то стрес викликав порушення здатності до навчання й пам'яті [115; 130].

У зв'язку з наведеними вище даними становлять інтерес дослідження впливу соціального стресу на тварин з різним типом вищої нервової діяльності й поведінки [154]. Ці дані свідчать, що більш уразливі для стресорних ушкоджень «підлеглі» особини в колоніях гризунів (мишей) характеризуються переважанням активності гіпофізарно-адренокортикальної ланки стрес-системи, а

«домінуючі» особини — переважанням симпатичної ланки. Важливо, що хронічна гіперактивація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі в дитинстві і юності, зокрема, викликана надлишковим фізичним навантаженням, алкоголізмом і т.п., може стати причиною появи в цей період ряду психоневрологічних порушень, таких як шизофренія, депресія, невротична анорексія [36; 128; 191].

Фактор середовища стає або не стає для індивідуума емоційним стресором після суб'єктивної оцінки, в основі якої лежать індивідуальний досвід і психоемоційний статус (рис.19).

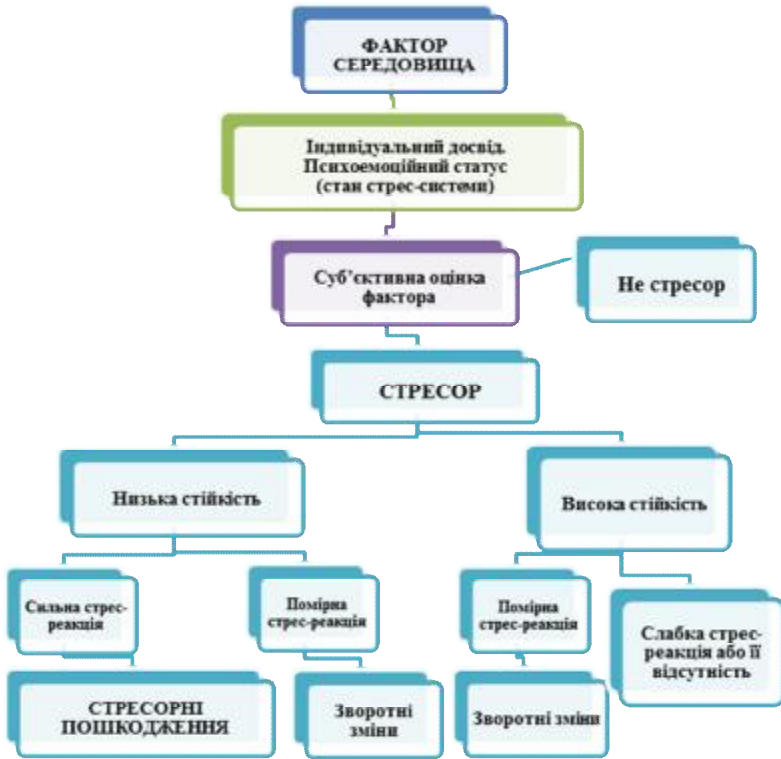


Рис.19. Формування емоційної стрес-реакції

Якщо фактор є стресором, то ефект його дії, тобто виразність стрес-реакції, буде залежати від двох обставин: ступеня стійкості різних систем організму до дії фактора й інтенсивності стресора (сили й тривалості його дії).

При високій стійкості у відповідь на слабкий стресор або виникає слабка стрес-реакція, або не виникає взагалі; у відповідь на сильний стресор

з'являється помірна стрес-реакція, що не викликає ушкоджень.

При низькій стійкості слабкий стресор викликає помірну стрес-реакцію, що не призводить, як правило, до ушкоджень; у відповідь на сильний стресор виникає стрес-реакція, яка може привести до ушкоджень. При цьому тепер з'ясувалося, що не буває універсальної високої або низької стійкості організму до стресорів і однакової стійкості до пошкоджень усіх систем організму. Висока резистентність однієї системи організму до стресорного ушкодження може поєднуватися зі зниженою резистентністю іншої системи.

Одержані дотепер дані свідчать, що існує три основні обставини, що визначають дію стресора:

- індивідуальний досвід (історія життя), що визначає значимість стресора;
- стійкість (схильність) до стресорних ушкоджень, обумовлена значною мірою станом стрес-системи;
- сила стресора.

**Основи схильності й стійкості до стресорних ушкоджень.** Перенасиченість життя сучасної людини стресорними ситуаціями підвищує інтерес дослідників до гострого впливу на організм стрес-факторів. Тенденція до збільшення розриву в тривалості життя чоловіків і жінок, очевидно, значною мірою пов'язана зі статевими особливостями адаптації саме до цих незначних за силою й тривалістю стресорів, що становлять життєве тло людини. У цьому зв'язку слід прийняти актуальним дослідження динаміки

відповідних реакцій у чоловіків і жінок у ситуаціях, що моделюють стресорні впливи середовища. Оскільки негативні емоції є суб'єктивним компонентом практично будь-якого стресу, найбільш адекватною моделлю стресорів середовища є впливи з переважанням негативних емоцій.

Стрес у різних видів тварин мало чим відрізняється, у той же час досліджувати реакцію людини на стрес не завжди вдається. Тому найскладніші дослідження проводяться на білих пацюках, кроликах і т.д.

Група з 4 соціально адаптованих тварин однієї статі зазнала стресорного впливу за схемою "жертва—глядач". Двох пацюків піддавали емоційно-больовому стресу, прив'язуючи їх на дощечці спиною вниз. Для двох інших пацюків вигляд і виск прив'язаних партнерів, розміщених перед відкритими дверцятами клітки, були емоційним стресом. Концентрацію кортикостерону в надниркових залозах й плазмі крові, а також катехоламінів у надниркових залозах визначали через 5 і 10 хвилин після початку стресорних впливів, а також через 20, 40 і 60 хвилин після їх закінчення. Зіставлення динаміки зміни рівнів адаптивних гормонів у стресорний і післястресорний періоди виявило статеві особливості її як у ситуації емоційно-больового, так і емоційного стресу. Це проявилось в більш високій рухливості адаптивних систем у жіночих особин у порівнянні із чоловічими.

Амплітуда стресорного збільшення рівнів кортикостерону в надниркових залозах й плазмі крові при емоційному стресі була нижчою, ніж при іммобілізації, а процеси нормалізації протікали швидше,

закінчуючись до 40-ї хвилини післястрессорного періоду.

У ситуації емоційного стресу в перші 5 хвилин відзначалося зниження рівня лише адреналіну в надниркових залозах, що змінилося його нормалізацією в наступні періоди спостережень.

Таким чином, динаміка зміни рівнів кортикостерону й катехоламінів у самок у стрессорних ситуаціях характеризує швидку й сполучену реакцію мозкової й коркової речовин надниркових залоз на включення стресу й досить швидку їхню нормалізацію при скасуванні стрессорних впливів.

Про динамічність адаптивних механізмів самок свідчить їхня поведінка. Для самок-"глядачів" у ситуації емоційного стресу були характерні висока рухова активність, велика кількість вертикальних стійок, писку, спроб наблизитися до прив'язаного побратима й вибігти за межі клітки. Після відв'язування тварин і повернення їх у клітку всі самки досить швидко заспокоювалися, групувалися й, як правило, засинали через 8-20 хвилин після закінчення стресу глибоким сном.

У самців виявлена інша динаміка реагування на стрессорні ситуації.

Максимальне збільшення концентрації кортикостерону в плазмі крові спостерігалось в самців не під час дії стресу, як у самок, а через 20-40 хвилин після його закінчення. У самців, на відміну від самок, при іммобілізації не відбувалося швидкого зменшення рівня адреналіну в надниркових залозах

Поведінка самців у стрессорних ситуаціях помітно відрізнялася від поведінки самок. Для самців-

«глядачів» були характерні пасивність, мала кількість пересувань по клітці, вертикальних стійок, писку. Тварини завмирили у віддаленому куті клітки й, за винятком окремих особин, не підбігали до краю клітки, із зовнішньої сторони якої лежали прив'язані побратими. Зате в післястресорний період у самців спостерігалось підвищення рухової активності; сон, який у них наставав через 15-25 хвилин, був поверхневим і переривчастим.

Надзвичайна активність самок і неактивність самців до фізіологічних стресорів, виявлена в проведених дослідах, сприяє, мабуть, постійному тренуванню адаптивних систем у самок і нетренованості їх у самців. Через ці причини, самки, очевидно, виявляються більш стійкими в порівнянні із самцями до дії сильних стресорних агентів, що врешті-решт підвищує їхні шанси на виживання. Це припущення знаходить своє обґрунтування в явищах підвищеної резистентності організму до різних захворювань, за допомогою реакцій тренувань і активації, збуджуваних слабкими й середніми за силою подразниками.

Учені давно помітили, що біологічний строк життя жінок більший, ніж у чоловіків. Жінки реагують на стрес сильніше (за кількістю стресорних гормонів у крові) і швидше, ніж чоловіки. Так склалося в природі, що особини жіночої статі частіше зазнають стресу, через їхню турботу про потомство (захист, добування їжі і т.д.). Жіночий організм більш пристосований до стресорних ситуацій.

Відомо, що різні люди, а також тварини одного виду, але різних генетичних ліній мають різну стійкість



(резистентність) до стресорних впливів. Крім того, у межах однієї лінії ступінь резистентності в різних особин також може бути неоднаковий, тобто існують індивідуальні відмінності — придбані в ході індивідуального життя (фенотипічні відмінності). Індивідуальні відмінності включають також стан організму в момент дії стресора.

Схильність до стресорних ушкоджень і стійкість до них визначаються двома основними факторами: генетично обумовленими особливостями організму й фенотипічно обумовленими особливостями, у тому числі станом здоров'я в момент дії стресора.

Дійсно, накопичена достатня кількість даних, які свідчать про істотний внесок генотипу в характер реактивності організму до дії стресорів. Яскравим прикладом цьому є результати досліджень поведінки в умовах дії емоційного стресора нащадків повного діалельного схрещування інбредних ліній мишей. Було встановлено, що в генофонді ліній BALB/C і C3H/He сконцентровані гени адитивної дії, відповідальні за інтенсивну емоційну стрес-реакцію, а в генофонді ліній C57BL/6 і AKR/J — гени зворотної дії. Іншими словами, генотип мишей першої пари ліній визначає більшу чутливість до стресорного впливу й ушкодження, а генотип мишей другої пари ліній визначає відносну резистентність до стресорного впливу [14].

Одержані дотепер дані дозволяють вважати, що ключовою ланкою генетично обумовлених особливостей організму, яка визначає його схильність і стійкість до стресу, буде рівень активності різних ланок

стрес-системи й стрес-лімітуючих систем і ступінь їх активації (реактивності) під впливом стресора. Рівень активності цих систем детермінований генетично, тобто є спадковим, однак може змінюватися в процесі життєдіяльності.

Як приклад можна нагадати наведені вище дані, отримані при зіставленні стійкості до стресорних впливів у мишей двох популяцій: домових і полівок. Показано, що при однакових за силою й тривалістю стресорних впливах у домових мишей повністю пригнічувалася імунна відповідь на введення еритроцитів барана, а в полівок ця відповідь реалізувалася повністю. Для одержання пригнічення імунної відповіді в полівок був потрібен більш сильний стресорний вплив і великий «викид» кортикостероїдів. З'ясувалося, що висока резистентність до стресу в полівок пов'язана з більш високою вродженою активністю гіпофізарно-адреналової ланки стрес-системи [192].

Важливо, що залежно від рівня активності й реактивності різних відділів стрес-системи й стрес-лімітуючих систем може виявитися різною резистентність різних органів і систем до стресорних пошкоджень. Так, при порівнянні стійкості до стресорних пошкоджень у пацюків двох генетичних ліній — Август і Вістар — було показано, що пацюки Вістар виявилися більш стійкими, ніж пацюки Август, до порушення артеріального тиску при тривалому іммобілізаційному стресорному впливі й до теплового шоку. Однак до стресорного утворення виразок в шлунку, а також до гострого інфаркту міокарда, важливим компонентом якого є стрес-реакція, більш

стійкими виявилися пацюки Август. Аналіз цих фактів дозволяє вважати, що важливу роль у цих міжлінійних відмінностях відіграють генетично обумовлені особливості стрес-лімітуючої NO-системи й кортико-адреналової ланки стрес-системи. Дійсно, як уже згадувалося вище, у пацюків Август базальна й постстресорна концентрація NO в органах суттєво вища, ніж у пацюків Вістар [76]. У пацюків Август вищий, ніж у Вістар, також і рівень у крові стабільних метаболітів NO, як у нормі, так і при стресорному впливі, що свідчить про більш високу продукцію NO у пацюків Август у порівнянні з пацюками Вістар як у нормі, так і у відповідь на дію стресорів [73; 75]. Саме збільшена продукція NO, мабуть, є в пацюків Август фактором, що попереджає або обмежує стресорний спазм судин слизової шлунка й утворення у ній «лінійних ішемічних некрозів», оскільки, за даними К. Ogino та ін. (1994), ключовою ланкою патогенезу ішемічних виразкових уражень шлунка є дефіцит у ньому продукції NO [179]. Крім того, NO, як уже згадувалося вище, обмежує пошкоджуваний адренергічний вплив на органи й тканини при стресорному впливі (із-за інгібування вивільнення НА із терміналей симпатичних волокон і катехоламінів із надниркових залоз). Це явище поряд зі зниженою адренореактивністю судин і міокарда в пацюків Август (у порівнянні з пацюками Вістар) також може визначати більш високу стійкість пацюків цієї лінії до інфаркту міокарда й стресорного виразкоутворення в шлунку. У той же час важливо відзначити, що збільшена продукція NO в пацюків Август у порівнянні з Вістар може бути важливою причиною більш високої

смертності в пацюків Август, ніж у пацюків Вістар, при інтенсивному тривалому стресорному впливі. Дійсно, пацюки Август гинуть від важкого стресу на тлі глибокого падіння артеріального тиску, тобто на тлі колаптоїдної вазодилатації, а саме гіперпродукція NO, як було зазначено вище, відповідальна за різку гіпотензію й кардіогенний шок [12; 96].

Базальна й післястресорна активність кортико-адреналової системи, оцінювана за вмістом в крові кортикостерону, у пацюків Август також виявилася значно вищою, ніж у пацюків Вістар [77; 120]. Цим, очевидно, також можна пояснити більш високу резистентність до стресорного утворення виразок у шлунку в пацюків Август у порівнянні з Вістар, оскільки, за даними Л. П. Філаретової (1995), кортикостероїди можуть запобігати стресорному утворенню виразок у шлунку в пацюків [16; 94].

Можливо, що певну роль у механізмі більш високої стійкості пацюків Август у порівнянні з пацюками Вістар до стресорного виразкоутворення в шлунку й гострого інфаркту міокарда відіграє також більш високий рівень у них у крові  $\beta$ -ендорфіну [120]. Показано, що  $\beta$ -ендорфін має антиадренергійну дію, оскільки обмежує дію катехоламінів на органи й тканини через конкуренцію з  $\beta$ -адренорецепторами за вплив на аденілатциклазний комплекс на рівні постсинаптичної мембрани. Таким чином, з'ясовується, що не можна говорити про абсолютно високу або низьку стійкість організму до стресорного пошкодження. Слід визначити у кожному конкретному випадку найбільш і найменш резистентні до стресорних уражень органи та системи й враховувати у цій

диференційованій стійкості роль активності різних стрес-лімітуючих систем.

У попередніх розділах ми неодноразово підкреслювали, що схильність стресорних впливів і у тварин, і у людини значною мірою визначається соціальним статусом [144; 181]. При цьому встановлено, що соціальний статус і активність різних ланок стрес-системи тісно взаємозалежні. Показано, що «підлеглі» особини в колоніях гризунів [128] або співтовариствах мавп [171], які частіше відчувають соціальний емоційний стрес, характеризуються переважанням активності гіпофізарно-адренокортикальної ланки стрес-системи, а «домінуючі» особини — переважанням симпатичної ланки. Тривале переважання активності окремих ланок стрес-системи може призводити до їхнього виснаження й дефіциту активності. При цьому зміна соціального статусу супроводжується зміною співвідношення активностей зазначених ланок стрес-системи. Вивчення цих обставин може дати відповідь на багато питань, пов'язаних з механізмом резистентності організму до стресу й можливістю її підвищення.

Відомо, що хронічний емоційний стрес часто викликає депресивні стани. При цьому такі стани частіше виникають у жінок [124; 203; 206]. Аналіз показує, що причиною депресій може бути дефект функціонування серотонінергійної системи мозку, тому що основний лікувальний ефект антидепресантів полягає в підвищенні вмісту серотоніну в структурах мозку. Експерименти на тваринах [134] показали, що в самок, на відміну від самців, хронічний стрес призводить до зниження вмісту серотоніну у

фронтальній корі, морському конику й гіпоталамусі. Це дозволило авторам уважати, що саме цей, більший, ніж у чоловіків, дефіцит серотоніну в мозку під час стресу є причиною більшої схильності жінок до стрес-індукованої депресії. Серотонінергійну систему, як тепер відомо, можна віднести до стрес-лімітуючих систем [59; 61]. Таким чином, резистентність до стресорної депресії визначається значною мірою активністю даної стрес-лімітуючої системи.

Не викликає сумнівів важливість розуміння механізмів резистентності до стресорного впливу для розробки методів її корекції й профілактики її зниження. Особливо актуально це для людей, професія яких пов'язана з емоційними стресорними перевантаженнями. Для цього, безсумнівно, важлива розробка критеріїв резистентності й з'ясування їх генетичних механізмів. Важливу роль у розвитку цього напрямку досліджень відіграє моделювання стресорної патології людини в експерименті на тваринах різних генетичних ліній. Доцільність такого моделювання обґрунтована наявністю загальних механізмів емоційного стресу в людини й тварин. Так, А. В. Вальдман (1979)\* писав: «Моделювання порушень психічних функцій в експерименті відкриває великі можливості для вивчення патології вищої нервової діяльності людини та розробки оптимальних способів лікування й профілактики такої патології». Він підкреслював важливість «моделювання емоційного стресу з урахуванням типологічної характеристики тварин».

В експериментах на тваринах двох генетичних ліній (миші лінії C57BL/6 і BALB/c), що мають різну

стійкість до емоційного стресора (за поведінкою у «відкритому полі», handling), було показано, що менш резистентними до стресора є миші BALB/c з пасивною стрес-реакцією замирання й проявами «страху», а більш стійкими — миші C57BL/6 з активною стрес-реакцією [82]. Показано, що агоністи бензодіазепінових рецепторів феназепам і діазепам підвищують резистентність до стресора мишей BALB/c, прирівнюючи їх до C57BL/6 і «забираючи» ознаки страху, тобто роблячи їх поведінку більш адекватною. Така корекція поведінки при стресі свідчить, що в мишей BALB/c, очевидно, є генетично обумовлена недостатність системи агоністів бензодіазепінових рецепторів, що дозволяє думати про дефіцит функціонування в цих тварин ГАМК-ергійної системи, активність якої, як відомо, тісно сполучена з бензодіазепіновими рецепторами [136].

Проведені дослідження створили передумови для використання агоністів бензодіазепінових рецепторів для оцінки резистентності поведінкових реакцій до емоційного стресу в людини. Дійсно, в останні роки розроблені критерії резистентності до стресорних впливів з використанням сукупності психологічних, психофізіологічних і біохімічних характеристик, що реєструються в умовах емоційного стресу з урахуванням реакції на бензодіазепіни. За допомогою цих параметрів виявлено два основні генетично обумовлені типи стрес-реакції: «активний» і «пасивний» [82]. «Активний» тип характеризується високою стійкістю до емоційного стресу за критеріями працездатності й іншими поведінковими показниками в умовах дії емоційного (ментального в тому числі)

стресора; «пасивний» тип стрес-реакції характеризується низькою стійкістю до дії стресора за даними критеріями. При цьому було встановлено, що застосовувані багато років у клініці для профілактики й корекції тривожної емоційної стрес-реакції транквілізатори бензодіазепінового ряду феназепам і гїдазепам залежно від типу стрес-реакції можуть виявитися або корисними, або не тільки некорисними, але й такими, що погіршують працездатність. Корисними бензодіазепіни виявлялися для людей «пасивного» типу стрес-реакції. В останньому випадку вони знімали нервозність, підвищували працездатність, поліпшували самопочуття, тобто «робили» стрес-реакцію більш адаптивною, адекватною. Людям «активного» типу стрес-реакції ці препарати, навпаки, знижували працездатність [82]. Бензодіазепіни, взаємодіючи з бензодіазепіновими рецепторами, сполученими на нейронах з ГАМК-рецепторами, підсилюють ефект ГАМК і тим самим підвищують активність ГАМК-системи. Тому причиною виявленого явища, очевидно, можна вважати в першому випадку («пасивний» тип) заповнення за допомогою бензодіазепінів вихідного дефіциту активності ГАМК-системи й попередження гіперактивації стрес-системи, а в другому випадку («активний» тип) — надлишкову активацію ГАМК-системи під впливом цих препаратів, що призводить до невиправданого збільшення гальмівної дії ГАМК на стрес-систему й ослаблення адаптивної стрес-реакції. У цих дослідженнях, як і в експериментах на тваринах, розкрилася роль центральної стрес-лімітуючої ГАМК-ергійної системи в механізмі стійкості до стресу.



Слід підкреслити, що добре відомий на цей час метод збільшення резистентності організму до стресорних пошкоджень й захворювань шляхом адаптації до факторів навколишнього середовища має у своїй основі підвищення потужності й ефективності стрес-лімітуючих систем, які обмежують або попереджають пошкоджуючі ефекти стрес-реакції, а також і порушення поведінкових реакцій [59; 68; 70; 71; 72; 79].

Як відзначено вище, другим основним фактором, що визначає схильність і стійкість організму до стресорних пошкоджень, є його вихідний стан до моменту дії стресора. Ця обставина не викликає сумнівів і не має потреби у постійних доказах. Наведемо як приклад роль вихідного стану шлунка в патогенезі стресорного виразкового пошкодження його слизової оболонки. Оскільки в механізмі формування такого пошкодження важливою ланкою є «переварювання» ішемічних вогнищ в оболонці шлунка, що утворюються в результаті вазоконстрикції при стрес-реакції, то при наявності в анамнезі гіперацидного гастриту або просто підвищеної кислотності в шлунку цей процес буде формуватися більш активно й стресорне утворення виразок буде більш вираженим, ніж при наявності низької кислотності. Таким чином, підвищена кислотність є чинником, що збільшує схильність й знижує стійкість організму до стресорного пошкодження шлунка. Прикладів такого роду чимало. Фактором, що підвищує ризик пошкоджень, які викликаються емоційним стресом, є також несприятлива екологічна обстановка,

що призводить до порушення функції різних органів і систем організму.

**Питання до самоконтролю:**

1. Дайте визначення емоційного стресу. 2. У чому полягає мета емоційного стресу? 3. Дайте характеристику психічного фактора стресу. 4. Конфліктні ситуації, їх класифікація. 5. До чого призводить гіперреакція стрес-системи? 6. Які стани розвиваються при гіпореакції стрес-системи? 7. Які відділи головного мозку беруть участь у формуванні емоційної стрес-реакції, механізм їх дії? 8. Соціальний стрес і тип ВНД. 9. Коли фактор середовища стає емоційним стресором? 10. Від чого залежить виразність емоційної стрес-реакції? 11. Якими факторами визначається схильність і стійкість до стресорних пошкоджень? 12. Роль рівня активності стрес-лімітуючої NO системи в схильності до стресорних пошкоджень. 13. Роль рівня активності кортико-адреналової системи в схильності до стресорних пошкоджень. 14. Роль рівня активності серотонінергійної системи в схильності до стресорних пошкоджень. 15. Чим характеризується «активний» тип стрес-реакції? 16. Чим характеризується «пасивний» тип стрес-реакції? 17. Роль вихідного стану організму в схильності до стресорних пошкоджень.

РОЗДІЛ 4.

• ПРИНЦИПИ  
ПРОФІЛАКТИКИ  
І КОРЕКЦІЇ  
СТРЕСОРНОЇ  
ПАТОЛОГІЇ

Викладене у попередніх розділах свідчить, що важливу роль у механізмі стійкості організму до стресорних ушкоджень й відповідно у патогенезі стресорної патології відіграє активність й реактивність стрес-системи і стрес-лімітуючих систем. Показано так само, що природні медіатори стрес-лімітуючих систем або їх стабільні хімічні аналоги підвищують стійкість організму до стресорних ушкоджень, справляють профілактичну і терапевтичну дію при стресорних впливах головним чином через обмеження надмірної чи «застійної» стрес-реакції. Тому очевидно, що перспективним принципом профілактики й корекції стресорних пошкоджень є застосування методів і засобів, що дозволяють обмежувати надмірну активацію стрес-системи й надмірну стрес-реакцію, а також нормалізувати недостатню активність стрес-системи й відповідно недостатню стрес-реакцію. При цьому особливе значення має застосування засобів, що підвищують ефективність природних стрес-лімітуючих систем або засобів, які «наслідують» дію цих систем.

Цей принцип тією чи іншою мірою реалізується в застосовувані зараз у клініці трьох основних методичних прийомів, а саме:

- в адаптаційному методі профілактики й корекції стресорних пошкоджень (на базі використання захисних ефектів адаптації до факторів навколишнього середовища);

- при використанні фармакологічних засобів, що впливають на активність стрес-системи і стрес-лімітуючих систем;

- при використанні різних прийомів психотерапії, гіпнозу й методів традиційної медицини, спрямованих головним чином на корекцію стресорних порушень психічного статусу, а також вегетативних розладів, що супроводжують ці порушення.

### **Профілактика й корекція за допомогою захисних ефектів адаптації до факторів середовища**

За останні 15 років накопичено великий експериментальний і фізіологічний матеріал, який свідчить про те, що фактором, котрий підвищує ефективність стрес-лімітуючих систем і одночасно засобом успішної профілактики та корекції стресорних пошкоджень і захворювань, що мають у своїй основі стресорний компонент, є адаптація до факторів навколишнього середовища.

Адаптація до навколишнього середовища, або ***фенотипічна адаптація***, — це процес, у результаті якого організм набуває раніше відсутню стійкість до певного фактора (або факторів) середовища й у такий спосіб одержує можливість жити в умовах, раніше не сумісних із життям, вирішувати завдання, раніше

нерозв'язні [59; 157]. Ця адаптація базується на генотипі (сукупності наслідуваних ознак), тобто генетичній програмі організму, яка забезпечує не задалегідь готову адаптацію, а можливості для її формування відповідно до конкретних вимог середовища. Результати такої адаптації не передаються в спадщину, оскільки потомство може зіткнутися із зовсім іншими умовами життя й має пристосовуватися до них. В основі формування адаптації лежить перехід від «термінової адаптації», що виникає у відповідь на першу дію стресора, до «довгочасної адаптації», що формується при повторних діях стресора, що й забезпечує стійкість до нього.

*Термінова адаптація* — негайна відповідь організму на стресор. Вона реалізується у вигляді першої стрес-реакції, докладно розглянутої вище. Вона забезпечує або поведінкову реакцію уникнення, рятування від дії несприятливого стресора, або мобілізацію функціональних систем, відповідальних за пристосування до цього фактора. Найважливішою рисою цього етапу адаптації є її марнотратність: діяльність організму протікає майже «на межі» його фізіологічних можливостей при майже повній мобілізації функціонального й енергетичного резервів і проте далеко не повною мірою забезпечує необхідний адаптивний ефект. Добре відомо, що біг нетренованої людини відбувається при близькій до максимальних величинах роботі серця, легенів, при максимальній мобілізації енергетичних ресурсів у кістякових м'язах, серці, печінці. При цьому біг не може бути ні досить швидким, ні досить тривалим, дуже скоро настає виснаження. Тренована людина може бігти швидше й

довше. На виконання однієї і тієї ж м'язової роботи їй будуть потрібні суттєво менша мобілізація систем кровообігу й дихання і менші енергетичні витрати, ніж нетренованій. При дії емоційних стресорів саме на цьому етапі можуть виникати стресорні пошкодження.

Це пояснюється тим, що терміновий етап адаптації реалізується на базі існуючого (вихідного) рівня функціонування фізіологічних механізмів, ефективність яких може виявитися недостатньою для навантаження, пов'язаного з дією даного стресора, і організм змушений працювати «на зношення». Для того щоб ця термінова, але недосконала адаптивна реакція змінилася більш досконалою, стійкою адаптацією, необхідні час і повторні дії стресора, у результаті яких в органах і тканинах функціональної системи, залученої в адаптивну реакцію, формується так званий *структурний слід адаптації* — матеріальна база підвищення стійкості організму до дії стресора, основа тренуваності [57; 59; 69, 72; 158].

Ключовою ланкою формування структурного сліду й, отже, стійкої адаптації є активація синтезу нуклеїнових кислот і білків, у результаті якої відбувається збільшене «напрацювання» регуляторних і структурних білків у клітинах органів і тканин, відповідальних за адаптацію до даного фактора. Причому активується синтез білків тих клітинних структур, на які падає більше функціональне навантаження при дії стресора [57; 59].

Так, наприклад, при адаптації до нестачі кисню в результаті повторних сеансів гіпоксії активується синтез структурних білків в органах дихання, що призводить до гіпертрофії (збільшення маси) нейронів

дихального центру, дихальної мускулатури (діафрагми й міжреберних м'язів) і самих легенів, у яких збільшується кількість альвеол. У результаті зростає потужність апарату зовнішнього дихання, збільшуються дихальна поверхня легенів і коефіцієнт утилізації кисню — зростає економічність функції дихання. У системі кровотворення активація синтезу нуклеїнових кислот і білків у кістковому мозку призводить до збільшеної продукції еритроцитів, що забезпечує збільшення кисневої ємності крові. У сукупності зі збільшенням потужності апарату зовнішнього дихання й ростом функціональних можливостей системи кровообігу це забезпечує достатнє надходження кисню до мозку, серця й інших органів і тканин, незважаючи на гіпоксемию, тобто нестачу кисню в крові. Нарешті, у клітинах самих органів і тканин активується синтез білків у мітохондріях, що поступово призводить до росту числа мітохондрій у клітинах і активності в них ферментів синтезу АТФ. У підсумку ефективність мітохондрій зростає, що забезпечує збільшення здатності клітин утилізувати кисень із крові й утворювати АТФ, незважаючи на нестачу кисню. У результаті цих процесів організм набуває стійкість до нестачі кисню й можливість життя та збереження життєвої активності в умовах гіпоксії [72]. Ці риси характерні, наприклад, для жителів високогір'я.

У процесі адаптації до різних стресорів підвищуються також функціональна потужність й ефективність стрес-системи і стрес-лімітуючих систем. Це обумовлено формуванням структурного сліду в клітинах цих систем. Протягом останніх 4-5 років

показано, що при повторних діях стресорів активується експресія генів, що кодують синтез ферментів, відповідальних за «напрацювання» катехоламінів у гіпоталамусі й надниркових залозах і синтез КРГ у КРГ-нейронах у гіпоталамусі [175].

Доведено збільшення потужності стрес-лімітуючих систем і зростання продукції їх медіаторів: ГАМК, ОП і ПГ [59; 70; 71; 79; 91], NO [33; 56; 73]. Це сприяє в адаптованому організмі нормалізації регуляції систем й попереджає як розвиток надмірних реакцій, так і виснаження стрес-системи і стрес-лімітуючих систем.

*Який же механізм переходу термінової адаптації в стійку? Що є стимулом, «який запускає» цей перехід?* Остаточну відповідь на ці питання поки що не отримано. Вони залишаються ключовою проблемою біології й медицини. Однак встановлено, що все починається з «викиду» стрес-гормонів, біологічно активних пептидів і інших регуляторних факторів під час стрес-реакції.

При стрес-реакції катехоламіни, глюкокортикоїди й інші гормони впливають через певні рецептори на клітини органів і тканин, відповідальних за адаптацію. Під впливом цих сигналів, як уже було зазначено вище, у клітині «запускається» ланцюг процесів, у результаті чого в цитоплазмі активуються протеїнкінази. От на цьому етапі «розігруються» ключові процеси формування структурної (матеріальної) бази стійкої адаптації. Поряд із потенціюванням функції клітини протеїнкінази беруть участь у механізмі активації синтезу нуклеїнових кислот і білків. Саме цей процес лежить в основі



«напрацювання» білків клітинних структур, які забезпечують збільшення потужності і підвищення ефективності роботи клітин та органів у цілому, залучених в адаптацію до даного стресора, у тому числі збільшення потужності стрес-системи і стрес-лімітуючих систем. Встановлено, що цей процес може реалізуватись лише при повторних впливах стресора, які не завдають пошкоджень, тобто при повторних короточасних збільшеннях функції клітин, і потребує певного часу [57; 59; 60].

Завдяки зазначеним процесам стійка адаптація має так звані *перехресні захисні ефекти*. Це означає, що адаптація до будь-якого стресора підвищує стійкість організму не тільки до дії даного стресора, тобто має прямий захисний ефект, але також може підвищувати стійкість і до дії інших стресорів. Наприклад, у тварин, адаптованих до гіпоксії в барокамері, що імітує умови високогір'я, підвищена витривалість до фізичних навантажень і стійкість до ушкоджуваної дії емоційних стресорів, у тому числі підвищена стійкість імунної системи до пригнічуваної дії емоційних стресорів [62], а також підвищена стійкість до стресорного виразкоутворення в шлунку [33; 75; 121]. У тварин, адаптованих до фізичних навантажень або до емоційних стресорів, підвищена стійкість до гіпоксичного ушкодження серця (інфаркту міокарда), а також до виразкових уражень органів травлення стресорного походження й до порушень функції імунної системи. В основі цих перехресних захисних ефектів адаптації, як і в основі прямих захисних ефектів, лежить наявність структурного сліду адаптації, який підвищує функціональні резерви органів і систем.

*Тому чим більше органів і систем залучено в процес адаптації до даного стресора, тобто чим «багатіший» структурний слід, тим більше число перехресних захисних ефектів має дана адаптація.*

Явище захисних ефектів адаптації відкриває перспективу використання адаптації до факторів середовища як для підвищення стійкості здорової людини до стресорних ситуацій і хвороб, так і для лікування деяких захворювань і корекції стресорних пошкоджень. Досягнення в цій галузі уже є, і вони склали основу появи нової медичної науки — **адаптаційної медицини** й відповідно нових немедикаментозних способів профілактики й лікування. На базі цих досягнень уже успішно впроваджено в клініку використання *адаптації до періодичної гіпобаричної гіпоксії в барокамері* в якості методу профілактики й лікування патологічних станів, у патогенезі яких присутній стресорний компонент: порушень функції імунної системи (наприклад, алергійних захворювань), неврозів, гіпертонічної хвороби, параноїдної форми шизофренії й ін. [59; 61], а також адаптації до нормобаричної гіпоксії при *нормобаричному інтервальному гіпоксичному тренуванні* [4; 27; 59]. При цьому слід підкреслити ще раз, що ключовим механізмом адаптаційної профілактики й корекції стресорної патології є, мабуть, підвищення, ефективності стрес-лімітуючих систем, що виникає у процесі адаптації.

Перспективним у цьому плані є також немедикаментозний метод традиційної медицини — *голкорексфлексотерапія* й *акупунктура*, який по суті є методом адаптації до слабких, стресорних впливів, що

не завдають пошкоджень [157]. Зокрема, зараз доведено, що, подібно адаптації до фізичних навантажень й стресорних впливів, курс голкорексфлексотерапії або електроакупунктури, активує опіоїдгійну стрес-лімітуючу систему і призводить до підвищення у крові вмісту  $\beta$ -ендорфіну [74; 157]. У даний час у клініці доведена ефективність цього виду терапії при викликаних емоційним стресом вегетативних розладах [19].

### **Корекція за допомогою фармакологічних засобів**

Для підвищення стійкості до емоційних стресорів і корекції стресорних пошкоджень ефективно використовуються також психофармакологічні засоби. Аналіз фармакологічних засобів, застосовуваних у наш час для корекції станів емоційного стресу й постстресорних порушень, показує, що центральне місце серед них займають препарати, спрямовані на обмеження активності стрес-системи й відповідно стрес-реакції. Це — або прямі блокатори активності адренергійної системи (блокатори  $\alpha$ - й  $\beta$ -адренорецепторів), або препарати, що підвищують ефективність природних стрес-лімітуючих систем, або стабільні хімічні аналоги медіаторів. Дана ситуація відповідає найдавнішому принципу лікування, якого дотримувалися медики із часів Авіценни й Гіппократа, а саме: «не нашкодь і наслідуй захисні сили самого організму». У цьому випадку мова йде про наслідуванні дії стрес-лімітуючих систем.

Серед таких засобів слід назвати насамперед ефективні препарати, що активують функцію ГАМК-

ергійної системи або дублюють її. Це агоністи бензодіазепінових рецепторів і стабільні аналоги самої ГАМК [23; 65; 85]. *Препарати бензодіазепінового ряду*, зв'язуючись із бензодіазепіновими рецепторами, підвищують афінність ГАМК-рецепторів і тим самим активують гальмівну функцію ГАМК-ергійної системи. Тому основним специфічним ефектом даних психотропних засобів є транквілізаторний ефект, який полегшує «переживання» сильного емоційного стресу, знижуючи його «ціну». Цей ефект виражається в усуненні тривоги, страху, занепокоєння, хвилювання. Але разом із тим різні бензодіазепіни можуть давати побічні ефекти: снотворний, седативний, міорелаксантий, які в одних умовах бажані, а в інших, навпаки, небажані. У зв'язку із цим виділяють такі групи:

- 1) власне транквілізатори (феназепам, хлордіазепоксид, діазепам, лоразепам та ін.),
- 2) снотворні (нітрозепам, феназепам, флуразепам та ін.),
- 3) протисудомні, міорелаксанти (клоназепам, феназепам, діазепам та ін.).

Небажаним побічним ефектом багатьох бензодіазепінів, особливо у великих дозах, є здатність порушувати процеси навчання й пам'яті [23]. Тим самим ці препарати можуть пригнічувати власні механізми захисту, знижуючи психологічну реактивність на всі емоційно значимі сигнали, у тому числі корисні. Іншими словами, вони можуть блокувати стрес-реакцію «не перебираючи», тобто викликають або підсилюють, «пасивну» резистентність. Тому їх використання не оцінене при екстремальних ситуаціях

і сильних стресорах, але при стресорах малої інтенсивності тривале їхнє застосування небажане, тому що, формуючи толерантність організму до стресорів взагалі, вони запобігають можливості «активної» адаптації організму [65]. Іншими словами, вони можуть згашати зазначену вище «активну психічну адаптацію», необхідну для подолання стресогенної ситуації.

Разом із тим фармакологи активно продовжують пошуки бензодіазепінів, що не мають небажаних побічних ефектів, і не пригнічують «активну психічну адаптацію». Одним з таких препаратів є порівняно новий бензодіазепіновий транквілізатор *гідазепам*. Він має оригінальний спектр фармакологічної активності, поєднуючи виразну анксиолітичну дію зі здатністю не порушувати, а навпроти, оптимізувати навчання й оперативну діяльність при малій виразності побічних ефектів і низькій токсичності. У зв'язку із цим гідазепам рекомендують як денний транквілізатор з вираженою вибірковістю анксиолітичної дії [23].

Істотний інтерес являють так звані *ноотропні препарати*, що є головним чином похідними ГАМК (фенібут, пікамілон, амінолон, пірацетам, або ноотропіл, і ін.). Вони підтримують енергетичні й пластичні процеси в ЦНС на високому рівні й дозволяють зберегти в умовах стресу адекватний патерн уваги, когнітивних і мністичних функцій мозку. Вони підвищують «активну» резистентність до стресорів на відміну від бензодіазепінів, що підвищують головним чином «пасивну» стійкість, і справляють дію, котра призводить до нормалізації стану при тривалих стресах і постстресорних станах.

Одним з механізмів дії ноотропних препаратів є їхній вплив на систему природних збудливих медіаторних амінокислот (у тому числі глутамінової кислоти), що приводить до перебудови пластичного метаболізму нейронів і підвищення їх синтетичної активності в умовах тривалих виснажливих навантажень — стресів [65]. На думку дослідників, похідні ГАМК, і серед них досить ефективний *фенібут*, поєднують транквілізуючий ефект із ноотропним, що дозволяє розглядати ці препарати не тільки як блокатори стрес-реакції, але і як стресопротектори [67; 85]. При стресорних порушеннях психічного статусу тривога найчастіше поєднується з депресивними розладами. У цих випадках застосовують препарати, що поєднують анксиолітичний і антидепресантний ефекти. Препарати такого роду *триміпрамін*, *амітриптилін*, *піразидол* та ін. містять у механізмі своєї дії гальмування зворотного захоплення медіаторів моноамінів і зворотну блокаду ферменту моноаміноксидази (МАО), який інактивує моноаміни. У результаті при дії таких препаратів зняття тривоги поєднується з можливістю підтримки активності моноамінової системи, насамперед адренергійної, що має антидепресивну дію [85; 175].

Важливу роль у попередженні й корекції стресорних ушкоджень відіграє антиоксидантна стресс-лімітуюча система. *Антиоксиданти*, як уже неодноразово згадувалося в даному навчальному посібнику, попереджають надмірну активацію ВРО й тим самим є мембранопротекторами, що обмежують стресорне пошкодження клітинних мембран. У зв'язку із цим у якості антистресорних засобів широко

використовують антиоксиданти (природні і їх синтетичні аналоги), а також препарати, що поєднують антиоксидантну й анксиолітичну активність, антиоксидантну й антидепресантну активність і т.п. Таким чином, ці препарати не тільки обмежують розвиток надмірної стрес-реакції й порушення психічного статусу (тобто діють на рівні функції ЦНС), але й безпосередньо обмежують стресорні пошкодження клітин, тобто поєднують обмеження стрес-реакції і її ушкоджувальних ефектів на клітині. Новим препаратом такого роду є *мексидол* (3-оксипіридин сукцинат). Особливістю цього синтетичного препарату, дозволеного до застосування в лікувальній практиці, є широкий спектр ефектів на двох рівнях — нейрональному і судинному [24]. Мексидол є інгібітором ВРО, він активує антиоксидантний фермент супероксиддисмутази, впливає на фізико-хімічні властивості клітинних мембран, підвищуючи в них уміст полярних фракцій ліпідів, в'язкість ліпідного бішару мембран, його плинність і тим самим збільшує активність мембраноз'язаних функціональних білків (рецепторів, ферментів і ін.). Завдяки цим властивостям мексидол має антигіпоксичну дію, підвищує енергетичний обмін у клітинах, зменшує тромбоутворення, поліпшує мозковий кровообіг і т.д. Іншими словами, цей препарат на рівні клітинних мембран підвищує резистентність мозку до стресорного ушкодження. Анксиолітична дія мексидолу пов'язана зі здатністю препарату модулювати бензодіазепінові й ГАМК-рецептори, підвищуючи функцію ГАМК-ергічної системи, хоча сам мексидол не має властивості зв'язуватися із цими рецепторами. Як показують

результати досліджень, мексидол у цьому випадку діє як ліганд, алостерично потенціює зазначені рецептори й активує іонні канали мембран нейронів, що призводить до конформаційних змін цих мембранних утворень. Така конформація полегшує ефекти ГАМК і активує синаптичні процеси, тобто в остаточному підсумку активує ефекти ГАМК-системи. При цьому мексидол не має побічних ефектів традиційних транквілізаторів, зокрема не виявляє міорелаксантаної, седативної, ейфорійної дії [24]. Високий лікувальний ефект цього нового препарату при невротичних й неврозоподібних станах, гострих стресорних й інших психосоматичних порушеннях, доведений у великій кількості фізіологічних досліджень, свідчить про безсумнівну перспективність створення подібних препаратів комплексної дії, заснованих на наслідуванні медіаторів природних захисних стрес-лімітуючих систем для корекції стресорних ушкоджень.

Слід далі відзначити, що потенційними перспективними засобами попередження й корекції стресорних ушкоджень можуть бути *природні стрес-лімітуючі нейропептиди* або їх стабільні хімічні аналоги. Встановлено, що введення тваринам пептиду *субстанції Р* і *пептиду дельта-сну* ефективно підвищує стійкість тварин до емоційних стресорів [100]. Показано, що попереднє введення тваринам пептиду *дельта-сну* або стабільних його аналогів захищає від пошкоджень серця при емоційному стресі [68]. В експериментах на тваринах також показано, що введення стабільного аналога опіоїдного пептиду *Leu-енкефаліну деларгіну* ефективно попереджає й обмежує ураження серця при емоційному стресі й гострій ішемії



міокарда [61; 99]. Таким чином, викладене свідчить, що використання принципу «наслідування» природних стрес-лімітуючих систем є значною мірою перспективним при розробці фармакологічних засобів профілактики і корекції стресорних ушкоджень.

### **Використання прийомів психотерапії при стресорних психосоматичних розладах**

Найбільш прадавнім і досить широко застосовуваним дотепер засобом корекції клінічних ознак важкого емоційного стресу є *психотерапія*, хоча точний механізм її лікувальної дії поки що недостатньо ясний.

У наш час прийнято вважати, що в основі психотерапії лежить «реорієнтація особистості пацієнта, її реорганізація», тобто відновлення порушеної інтеграції особистості [85]. Іншими словами, лікар, впливаючи на пацієнта, найчастіше *методом гіпнозу*, міняє сприйняття хворим стресогенної ситуації, зменшуючи у свідомості його цю стресогенність.

Так звана *поведінкова психотерапія* ґрунтується на положенні, що різні симптоми (наприклад, фобії) і невротичні форми поведінки являють собою результат «неадекватного навчання» і можуть бути усунуті шляхом активного «переучування» [85]. Типовим прикладом такої терапії може служити систематична десенсибілізація, при якій терапевтичний ефект досягається рядом послідовних процедур, причому кожна з них містить у собі поступове наближення до ситуацій, що викликають страх і наступну релаксацію. При цьому релаксацію починають у ситуаціях (реальних або уявлених), що стимулюють легку

тривогу, і поступово наближають до ситуації, що викликає виражений страх.

*Когнітивна психотерапія* заснована на уявленні, що ключовою причиною невротичного тривожного або депресивного реагування на навколишнє середовище чи поведінки, обумовленої ригідними концепціями, є «помилкові когнітивні схеми», які стійко зберігаються (прояви застійного вогнища збудження, що виникає в емоціогенних зонах мозку під впливом стресора). Терапія містить у собі оцінку процесу виникнення цих схем, ідентифікацію когнітивних структур, що перешкоджають адекватній психічній адаптації, і їх корекцію на основі активного створення більш адекватних схем.

*Орієнтувальна психотерапія* спрямована на переорієнтацію пацієнта не стільки завдяки аналізу походження неадекватних когнітивних схем, скільки завдяки уведенню в ці схеми нових елементів, які дозволяють змінити ці схеми, зробивши їх більш адекватними, а відтак, більш адаптивними, й змінити поведінкові стереотипи.

*Релаксаційна психотерапія* безпосередньо спрямована на зниження рівня тривоги й зменшення виразності пов'язаних із нею вегетативних порушень [13; 139].

**Питання до самоконтролю:**

1. Назвіть основні методи корекції стресорних порушень.
2. У чому полягає метод адаптації до факторів середовища?
3. Дайте визначення термінової адаптації.
4. Що собою являє структурний слід адаптації?
5. Дайте визначення стійкої адаптації?
6. Який механізм переходу термінової адаптації в стійку?
7. Що собою являють перехресні захисні ефекти?
8. У чому значення й основні методи адаптаційної медицини?
9. Значення психотерапії в корекції стресорних психосоматичних розладів.
10. Механізм дії препаратів бензодіазепінового ряду.
11. Дайте характеристику гідазепаму.
12. У чому полягає механізм дії ноотропних препаратів (приклади препаратів)?
13. У чому полягає механізм дії антиоксидантних препаратів?
14. Дайте характеристику мексидолу.
15. Які природні стрес-лімітуючі нейропептиди використовують для корекції стресорних пошкоджень?

## ВИСНОВОК

У цілому можна зробити висновок, що ефективність адаптивної реакції на стресори й імовірність виникнення стресорних пошкоджень значною мірою визначаються, крім інтенсивності й тривалості дії стресора, станом стрес-системи: її базальною (вихідною) активністю й реактивністю, тобто ступенем активації при стресі, які обумовлені генетично, але можуть мінятися в процесі індивідуального життя.

Хронічно збільшена базальна активність стрес-системи й/або надлишкова її активація при стресі супроводжуються підвищеним артеріальним тиском, порушенням функції органів травлення, пригніченням імунітету. При цьому можуть розвиватися серцево-судинні й інші захворювання. Знижена базальна активність стрес-системи й/або неповноцінна активація її при стресі також несприятливі. Вони призводять до зниження здатності організму адаптуватися до навколишнього середовища й вирішувати життєві завдання, до розвитку депресивних та інших патологічних станів.

Гострий помірний стрес чи повторні епізоди помірного стресорного впливу або не впливають на імунореактивність організму, або викликають транзиторну її стимуляцію. В основі стимулюючого ефекту стресу лежить активація симпатичної системи й дія фізіологічних концентрацій катехоламінів, вазопресину й глюкокортикоїдів на імунну систему. Це явище сприяє підвищенню резистентності організму до інфекцій.

Важкий гострий стрес викликає пригнічення імунореактивності. В основі стресорної імунодепресії лежить інтенсивна секреція КРГ у гіпоталамусі з наступним різким збільшенням впливу симпатичної системи й катехоламінів надниркових залоз на імунокомпетентні органи й клітини, а також секреція АКТГ і глюкокортикоїдів. При епізодичному характері такого стресу пригнічення імунореактивності є транзиторним, і імунна система нормалізується через кілька тижнів після стресорного епізоду. При більш тривалому стресорному впливі такого типу розвивається стійкий імунодефіцитний стан. Такий стан призводить до підвищення сприйнятливості організму до інфекцій і є важливим чинником ризику онкологічних захворювань.

Тривалий (хронічний) важкий стрес, що викликає тривалу гіперактивацію контуру «КРГ—катехоламіни й глюкокортикоїди—імунна система» може призводити до виснаження цього контуру, дефіциту секреції КРГ і глюкокортикоїдів і «поломки» механізмів імунореактивності. Ця ситуація може призводити до патологічного збільшення імунореактивності, аутоімунних атак і як результат —

до стресорних аутоімунних станів або провокування аутоімунних хвороб іншої етіології [8].

Схильність і стійкість організму до стресорних пошкоджень значною мірою визначається двома основними обставинами: генетично обумовленими особливостями організму й фенотипічно обумовленими особливостями, у тому числі станом здоров'я до моменту дії стресора.

Ключовою ланкою генетично обумовлених особливостей організму, що визначають його схильність й стійкість до стресорних пошкоджень, є рівень активності різних ланок стрес-системи й стрес-лімітуючих систем, а також ступінь їх активації (реактивності) під впливом стресора. Рівень активності цих систем детермінований генетично, тобто є спадковим, однак може змінюватися в процесі життєдіяльності. Нормалізація базальної активності стрес-системи й підвищення ефективності стрес-лімітуючих систем організму шляхом його адаптації до факторів середовища чи фармакологічними методами (за допомогою медіаторів або активаторів цих систем) є одним із факторів збільшення й корекції резистентності організму до стресорних впливів.

У поняття «стану здоров'я» як фактора, що визначає схильність і стійкість до стресорних пошкоджень, входять наявність захворювань, прийняті медикаментозні засоби, вік, фізичне навантаження, екологічна обстановка, для жінок додатково — наявність вагітності, лактація, фази циклу й т.п [8].

## ПИТАННЯ ДО САМОКОНТРОЛЮ

### *Модуль А*

1. Поняття стресу.
2. Стресорні ситуації.
3. Термінова й довгочасна адаптація.
4. Стрес-реакція, її стадії.
5. Стрес-система: центральна і периферична ланки.
6. Гормони і медіатори центральної ланки стрес-системи.
7. Характеристика КРГ, АКТГ, NO, ГАМК, ОП.
8. Механізм саморегуляції стрес-системи.
9. Механізм зовнішньої регуляції стрес-системи.
10. Характеристика локальних стрес-лімітуючих систем.
11. Перший адаптивний ефект стрес-реакції.
12. Другий адаптивний ефект стрес-реакції.
13. Третій адаптивний ефект стрес-реакції.
14. Четвертий адаптивний ефект стрес-реакції.
15. П'ятий адаптивний ефект стрес-реакції.

### *Модуль Б*

1. Поняття емоційного стресу.
2. Психічний фактор як стрес.
3. Двояка роль негативних емоцій.

4. Поняття конфліктних ситуацій.
5. Характеристика екзогенних і ендогенних конфліктів.
6. До чого призводять гіпер- і гіпоактивація стрес-системи.
7. Роль у формуванні стрес-реакції фронтального відділу кори, морського коника й мигдалеподібних ядер.
8. Роль у формуванні стрес-реакції гіпоталамуса.
9. Соціальний стрес і типи ВНД.
10. Від яких факторів залежить виразність стрес-реакції.
11. Лейкоцитарна формула й стрес.
12. Основні етапи гранулоцитопоезу.
13. Зміни системи крові при одноразовому й тривалому стресорних впливах.
14. Вплив структур стрес-системи на імунну систему.
15. Рівень стрес-реакції й активність імунної системи.
16. Поняття термінової адаптації.
17. Роль генотипу й фенотипу у формуванні стрес-реакції.
18. Препарати бензодіазепінового ряду й стрес.
19. Ноотропні препарати й стрес.
20. Антиоксиданти й стрес.
21. Використання прийомів психотерапії при стресорних психосоматичних розладах.



**РЕКОМЕНДОВАНА  
ЛІТЕРАТУРА**

1. *Абрамов В. В.* Интеграция иммунной и нервной систем / отв. ред. В. П. Лозовой ; АН СССР. Сиб. отд-ние, АМН СССР. Сиб. отд-ние. Ин-т клинич. иммунологии. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1991. – 166, [2] с.
2. *Абрамов М. Г.* Гематологический атлас / М. Г. Абрамов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 355 с.
3. *Адапционный синдром и иммунитет* / Т. И. Коляда, Ю. Л. Волянский, Н. В. Васильев, В. И. Мальцев. – Харьков : Основа, 1995. – 368 с.
4. *Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике* : совмест. тр. НИИ общ. патологии и патол. физиологии АМН СССР и Оренб. гос. мед. ин-та / Ф. З. Меерсон, В. П. Твердохлиб, В. М. Боев, Б. А. Фролов; отв. ред. О. Г. Газенко; АН СССР, Отд-ние физиологии. – М. : Наука , 1989. – 70 с.
5. *Адо А. Д.* О взаимодействии нервной и иммунной систем (к механизмам влияния нервной системы на лимфоциты) / А. Д. Адо // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 1993. – № 7. – С. 48 – 51.
6. *Акмаев И. Г.* Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной / И. Г. Акмаев // Успехи физиол. наук. – 1996. – № 1. – С. 3 – 20.
7. *Активация перекисного окисления липидов при стрессе у человека, оцениваемая по содержанию пентана в выдыхаемом*

воздухе / Прилипко Л. Л., Орлов О. М., Иванова С. М. и др. // Докл. АН СССР. – 1982. – Т. 265, № 4. – С. 1010 – 1013.

8. *Актуальные* проблемы патофизиологии: избранные лекции / под ред. Б. Б. Мороза. – М. : Медицина, 2001. – 424 с.

9. *Анохина И. П.* Нейрохимическая характеристика специфических патологических синдромов, возникающих в условиях стрессовых состояний / *И. П. Анохина* // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1975. – № 8. – С. 34 – 43.

10. *Антистрессорная* роль ГАМКергической системы мозга / Б. В. Андреев, Ю. Д. Игнатов, З. С. Никитина, И. А. Сытинский // Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. – 1982. – Т. 32, № 3. – С. 511 – 519.

11. *Архипенко Ю. В.* Модификация ферментной системы транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов, молекулярные механизмы изменений активности Са-АТФазы / Ю. В. Архипенко, В. Е. Каган, Ю. П. Козлов // Биохимия. – 1983. – Т. 48, № 3. – С. 433 – 441.

12. *Белкина Л. М.* Влияние перенесенного эмоционально-болевого стресса на резистентность к ишемии / *Л. М. Белкина, Д. Д. Мацевский, Ф. З. Меерсон* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1983. – № 6. – С. 35 – 38.

13. *Березин Ф. Б.* Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии / *Ф. Б. Березин, М. П. Мирошников* // *Materia Medica*. – 1996. – № 1 (9). – С. 29–56.

14. *Бородин П. М.* Проблемы генетики стресса. Сообщение 1. Генетический анализ поведения мышей в стрессирующей ситуации / *П. М. Бородин, Л. Шюлер, Д. К. Беляев* // Генетика. – 1976. – Т. XII, № 12. – С. 62 – 71.

15. *Боярчук Е. Д.* Лейкоцитарный компонент при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / *Е. Д. Боярчук, Н. В. Лунина* // Лікарська справа. – 2002. - №1 (1061). – С. 110 – 114.

16. *Бульон В. В.* Центральные механизмы развития нейрогенного повреждения желудка и его фармакологическая коррекция / *Бульон В. В.* // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1995. – № 1. – С. 21 – 23.

17. *Вазопрессин* и сердечно-сосудистая система / В. В. Фролькис, С. Ф. Головаченко, В. И. Медведь, Р. А. Фролькис // Успехи физиол. наук. – 1983. – Т. 14, № 2. – С. 56 – 81.

18. *Ведяев Ф. П.* Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления / *Ф. П. Ведяев* // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – № 8. – С. 57 – 65.

19. *Вейн А. М.* Клинические аспекты эмоционального стресса / *А. М. Вейн* // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К. В. Судакова, В. И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 138 – 140.

20. *Виру А. А.* Адренокортикальная регуляция белкового обмена при длительных физических нагрузках / *А. А. Виру, А. К. Эйлер* // Бюл. экспериментал. биологии и медицины. – 1976. – Т. 82, № 12. – С. 1436 – 1439.

21. *Владимиров Ю. А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / *Ю. А. Владимиров, А. М. Арчаков.* – М.: Наука, 1972. – 252 с.

22. *Влияние* эмоционально-болевого стресса на уровень липидов и эстерификацию холестерина в крови крыс / В. П. Твердохлиб, И. Н. Озерова, М. Г. Творогова и др. // Патол. физиология. – 1988. – № 4. – С. 27 – 29.

23. *Воронина Т. А.* Спектр фармакологической активности гидазепама и его место среди известных транквилизаторов / *Т. А. Воронина* // Гидазепам / под ред. С. А. Андронати, Т. А. Ворониной, Н. Я. Головенко [и др.] – Киев, 1992. – С. 63 – 75.

24. *Воронина Т. А.* Перспективы применения мексидола в экстремальных ситуациях / *Т. А. Воронина, А. Д. Смирнов* // Новые технологии, новые лекарственные средства при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного происхождения. – М., 1999. – С. 3 – 9.

25. *Гарська Н. О.* Зміни функціонального стану лізосомального апарату нейтрофільних лейкоцитів та Хагеман-залежних систем крові при формуванні стрес-синдрому в умовах змін імунорезистентності організму / *Н. О. Гарська, Н. В. Луїна* // Вісник проблем біології та медицини. – 2000. – № 1. – С. 81 – 86.

26. *Гистопатология* миокарда в случаях внезапной смерти / *А. М. Вихерт, И. Е. Галахов, Е. Е. Матова* и др. // Внезапная смерть. – М., 1982. – С. 130 – 150.

27. *Глазачев О. С.* Клинические аспекты интервальной гипоксической тренировки при реабилитации стресс-индуцированных психосоматических нарушений / *О. С. Глазачев* // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты /

под ред. К. В. Судакова, В. И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 148 – 152.

28. *Голиков П. П.* Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта / *П. П. Голиков.* – М. : Медицина, 1988. – 288 с.

29. *Голодец Г. Г.* О влиянии медиаторов на фагоцитарную деятельность лейкоцитов : сообщение I и II / *Г. Г. Голодец, Н. В. Пучков* // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1948. – Т. 34, №1. – С. 135 – 150.

30. *Гольдберг Е. Д.* Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза / *Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, И. А. Хлусов* ; Рос. акад. мед. наук, Том. науч. центр, Ин-т фармакологии. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 1997. – 217, [1] с.

31. *Горизонтов П. Д.* Стресс и система крови / *П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова.* – М. : Медицина, 1983. – 239 с.

32. *Девойно Л. В.* Центральный механизм допамин-серотонин, ГАМК- и пептидергической иммуномодуляции / *Л. В. Девойно* // Бюл. Сибир. отд-ния Рос. акад. мед. наук. – 1994. – № 4. – С. 19 – 25.

33. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в анти-стрессорном эффекте адаптации к гипоксии / *М. Г. Пшеникова, Б. В. Смирин, О. Н. Бондаренко и др.* // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 174 – 181.

34. Диагностическое и прогностическое значение определения циклических нуклеотидов при нарушениях сердечного ритма / *Г. И. Дорофеев, Ю. Н. Шанин, Н. В. Ефимов, В. Т. Ивашкин* // Воен.-мед. журн. – 1985. – № 2. – С. 59 – 63

35. *Динзбург А. Л.* Стресспротективный эффект нейропептидов у обезьян / *Динзбург А. Л., Чирков А. М., Чиркова С. К.* // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1995. – № 1. – С. 19 – 21

36. Зависимость ульцирогенного действия эмоционального стресса от индивидуально-типологических особенностей крыс / *Ф. П. Ведяев, Е. Е. Витришенко, В. П. Мищенко, Л. М. Тарасенко* // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1985. – № 5. – С. 21 – 23.

37. Изменения уровня субстанции Р в организме при различных функциональных состояниях животных и человека / *Ратсак Р., Оеме П., Роске И. и др.* // Экспериментальные и клинические неврозы. – Берлин, 1984. – С. 130.

38. *Клименко В. М.* Анализ процессов перестройки организации импульсной активности нейронов гипоталамических структур в процессе реакции на антиген / *В. М. Клименко* // Иммунофизиология / под ред. Е. А. Корневой. – Л. : Наука, 1993. – С. 113 – 129.

39. *Коваль С. Б.* Изменение лизосомального аппарата некоторых форменных элементов крови человека при адаптационном синдроме по данным электронной микроскопии / *С. Б. Коваль, Н. В. Лунина, Ю. П. Антипчук* // Цитология. – 1983. – №4. – С. 61 – 66. (26)

40. *Корнева Е. А.* Нарушения нейрогуморальной регуляции функций иммунной системы / *Е. А. Корнева* // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1990. – № 4. – С. 36 – 42.

41. *Корнева Е. А.* Регуляция защитных функций организма / *Е. А. Корнева, В. А. Шекоян.* – Л. : Наука, 1982. – 138 с.

42. Влияние раздражения сенсомоторной зоны коры на развитие ишемических аритмий сердца / *Г. И. Косицкий, С. Д. Михайлова, С. Л. Горожанин, Т. М. Семушкина* // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1985. – № 12. – С. 64 – 69.

43. *Котов А. В.* Мотивационно–эмоциональный конфликт в структуре поведенческого акта / *А. В. Котов* // Психофизиология. – 1999. – Т. 20, № 6. – С. 62 – 71.

44. *Крыжановский Г. Н.* Общая патофизиология нервной системы : руководство / *Г. Н. Крыжановский.* – М. : Медицина, 1997. – 450 с.

45. *Крыжановский Г. Н.* Нейроиммунопатология / *Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров* ; Ин-т общ. патологии и патофизиологии ; Рос. акад. мед. наук. – М. : Б. и. , 1997. – 282 с.

46. *Лунина Н. В.* Влияние острой кровопотери на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов/ *Н. В. Лунина, П. М. Козюк* // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1978. – №2. – С. 76 – 78. (25)

47. *Лунина Н. В.* Влияние лизосомальных ферментов нейтрофильных лейкоцитов на синтез простагландинов /

*Н. В. Лунина, С. Б. Коваль* // Вопросы мед. химии. – 1983. – 29, №1. – С. 23 – 26. (27)

48. *Лунина Н. В.* Реакция лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов на действие стрессора неинфекционной природы / *Н. В. Лунина, С. Б. Коваль* // Физиол. журнал. – 1982. – 28, №6. – С. 736 – 741. (28)

49. *Лунина Н. В.* Зависимость свертывающей и фибринолитической систем крови от функционального состояния лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов при действии на организм пониженного барометрического давления / *Н. В. Лунина, А. Ф. Полтавский* // Космич. биология и авиакосмич. медицина. – 1984. – 18, №3. – С. 90 – 92. (33)

50. *Лунина Н. В.* Влияние многократного стрессорного воздействия на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов / *Н. В. Лунина, Н. А. Агафонова* // Физиол. журнал СССР. – 1986. – 72, №7. – С. 952 – 958. (39)

51. *Лунина Н. В.* Зміни функціонального стану лізосомального апарату нейтрофільних лейкоцитів у кроликів, спричинені іммобілізацією в умовах застосування адреноблокаторів / *Н. В. Лунина, С. В. Вовк* // Фізіол. Журнал. – 1993. – 39, №1. – С. 29 – 35. (36)

52. *Лунина Н. В.* Вплив гіпоталамо-гіпофізово-адренкортикальної та симпатичної нервової систем на функційний стан хагеман-залежних систем крові за іммобілізаційного стресу [Текст] / *Лунина Н. В., Вовк С. В., Чехов А. А.* // Укр. біохим. журн. – 1993. – 65, N1 : 0201-8470. – С. 48 – 54. (37)

53. *Лунина Н. В.* Роль тиреоїдних гормонів у формуванні адаптивних реакцій організму при стресі / *Н. В. Лунина, О. О. Гончар* // Арх. клин. и эксперимент. медицины. – 1996. – Т. 5, № 1. – С. 18 – 21.

54. *Мальшев И. Ю.* Стресс, адаптация и оксид азота / *И. Ю. Мальшев, Манухина Е. Б.* // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 992 – 1006.

55. *Манухина Е. Б.* Портальная вена и ее сократительная функция в норме и патологии / *Е. Б. Манухина* // Успехи физиол. наук. – 1988. – Т. 19, № 3. – С. 45 – 66.

56. *Манухина Е. Б.* Предупреждение острой гипотензии и гиперактивации эндотелия при тепловом шоке с помощью

адаптации к стрессорным воздействиям / *Е. Б. Манухина, Д. А. Покидышев, И. Ю. Малышев* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 10. – С. 380 – 383.

57. *Меерсон Ф. З.* Адаптация, стресс и профилактика / *Ф. З. Меерсон*. – М. : Наука, 1981. – 278 с.

58. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / *Ф. З. Меерсон*. – М. : Медицина, 1984. – 272 с.

59. *Меерсон Ф. З.* Адаптационная медицина : механизмы и защитные эффекты адаптации / *Ф. З. Меерсон*. – М. : Нурохіа med., 1993. – 331 с.

60. *Меерсон Ф. З.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / *Ф. З. Меерсон, М. Г. Пиенникова*. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.

61. *Меерсон Ф. З.* Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии / *Ф. З. Меерсон, М. Г. Пиенникова*. – М. : НПО Союзмединформ, 1989. – 72 с.

62. *Меерсон Ф. З.* Стрессорные нарушения в системе противоопухолевого иммунитета и их ограничение стресс-лимитирующими факторами / *Ф. З. Меерсон, Г. Т. Сухих* // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1985. – № 8. – С. 23 – 29.

63. *Можжаева Е. А.* Состояние систем зависимых от фактора Хагемана при действии стрессора неинфекционной природы в условиях гипoinsулинемии / *Е. А. Можжаева, Е. Д. Боярчук* // Вестник проблем биологии и медицины. – 1998. – №5. – С. 23 – 29.

64. *Мороз Б. Б.* Роль эмоционального стресса в развитии соматических нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной станции, облученных в диапазоне малых доз / *Б. Б. Мороз, Ю. Дешевой* // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 97 – 105.

65. *Петров В. И.* Фармакологическая коррекция эмоционального стресса / *В. И. Петров* // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К. В. Судакова, В. И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 127 – 134.

66. *Постнов Ю. В.* Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / *Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов* ; АН СССР, АМН СССР. – М. : Медицина, 1987. – 188, [3] с.

67. Посттравматическое стрессорное расстройство: психологические и клинические особенности, вопросы терапии / *Н. В. Тарабрина, Е. Д. Соколова, Е. О. Лазебная, М. Е. Зеленова* // *Materia Medica*. – 1996. – № 11(9). – С. 57 – 68.

68. Предупреждение нарушений сократительной функции миокарда при длительном стрессе с помощью пептида дельта-сна и его циклического производного / *Ф. З. Меерсон, В. И. Заяц, М. Г. Пшенникова, И. И. Михалева* // *Кардиология*. – 1985. – № 8. – С. 104 – 106.

69. *Пшенникова М. Г.* Адаптация к физическим нагрузкам / *М. Г. Пшенникова* // *Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов*. – М, 1986. – С. 124 – 221.

70. *Пшенникова М. Г.* Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс / *М. Г. Пшенникова* // *Патол. физиология и экспериментальная терапия*. – 1987. – № 3. – С. 85 – 90.

71. *Пшенникова М. Г.* Защитная роль простагландинов при повреждающих воздействиях / *М. Г. Пшенникова* // *Патол. физиология и экспериментальная терапия*. – 1991. – № 6. – С. 54 – 58.

72. *Пшенникова М. Г.* Сходство и различия адаптации к гипоксии и физическим нагрузкам и их защитных эффектов / *М. Г. Пшенникова* // *Hypoxia Medical Journal*. – 1994. – № 3. – P. 3 – 10.

73. *Пшенникова М. Г.* Катехоламины, оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: влияние адаптации к гипоксии / *М. Г. Пшенникова* ; НИИ общ. патологии и патофизиологии // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2002. – Т. 88, № 4. – С. 485 – 495.

74. Развитие адаптации к стрессу в результате курса транскраниальной электростимуляции / *Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова, Б. А. Кузнецова и др.* // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1994. – № 1. – С. 16 – 18.

75. Различия в поведении и устойчивости к язвенному поражению желудка при стрессе у крыс линии Август и Вистар, адаптированных и неадаптированных к гипоксии / *М. Г. Пшенникова, И. А. Бондаренко, М. В. Шимкович и др.* // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 638 – 641.



76. Различия в стимуляции синтеза NO при тепловом шоке у крыс генетически различных популяций / *В. Д. Микоян, А. Ф. Ванин, Е. Б. Манухина и др.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – Т. 121. – № 6. – С. 634 – 637.

77. Различия в стресс-реакции и формировании адаптации к стрессу у крыс Август и Вистар / *М. Г. Пиенникова, Л. Ю. Голубева, Б. А. Кузнецова и др.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – Т. 122, № 8. – С. 156 – 159.

78. Реакция кроветворной системы при длительном эмоциональном стрессе на фоне действия гамма-излучения в низких дозах / *Мороз Б. Б., Дешевой Ю. Б., Лебедев В. Г. и др.* // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Т. 37, № 4. – С. 581 – 589.

79. Роль системы простагландинов в кардиопротекторном действии адаптации к гипоксии при стрессе / *М. Г. Пиенникова, Б. А. Кузнецова, Ю. Н. Копылов и др.* // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 61 – 64.

80. Репин В. С. Медицинская клеточная биология / *В. С. Репин, Г. Т. Сухих.* – М. : Журн. „Бюл. эксперим. биологии и медицины”, 1998. – 199 с.

81. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме : пер. с англ. / *Г. Селье* ; вступ. ст. *М. Г. Дурмишьяна.* – М. : Медгиз. – 1960. – 254 с.

82. *Середенин С. Б.* Изучение наследственных различий в содержании циклических нуклеотидов в плазме крови мышей после стрессорных воздействий и введения феназепамы / *С. Б. Середенин, Б. А. Бадьитов* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – Т. 100, № 11. – С. 586 – 588.

83. *Симонов П. В.* Лимбические структуры мозга и патогенез неврозов / *П. В. Симонов* // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1984. – Т. 84, № 11. – С. 1665 – 1670.

84. *Скрипка Е. В.* Изменение активности гранулоцитопозы при усилении и ослаблении лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов в условиях гиповолемической гипотензии / *Е. В. Скрипка* // Физиол. журнал. – 1990. – 39, №1. – С. 35 – 42. (31)

85. *Соколова Е. Д.* Эмоциональный стресс: психологические механизмы, клинические проявления, терапия / *Е. Д. Соколова, Ф. Б. Березин, Т. В. Барлас* // *Materia Medica.* – 1996. – № 1(9). –

С. 5–25. – Режим доступа: [http://berezin-fb.su/emocionalnyj\\_stress\\_i\\_stressoustojchivost/emocionalnyj\\_stress/](http://berezin-fb.su/emocionalnyj_stress_i_stressoustojchivost/emocionalnyj_stress/).

86. *Судаков К. В.* Церебральные механизмы эмоционального стресса / *К. В. Судаков* // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К. В. Судакова, В. И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 59 – 74.

87. *Судаков К. В.* Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К. В. Судакова, В. И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 80 – 89.

88. *Судаков К. В.* Эмоциональный стресс и психосоматическая патология / *К. В. Судаков* // Чтения им. А. Д. Сперанского.– М. : Наука, 1998.– Вып. X. – С. 11 – 30.

89. *Судаков К. В.* Эмоциональный стресс в современной жизни / *К. В. Судаков, Е. А. Юматов.* – М. : НПО „Союзмединформ”, 1991. – 83 с.

90. *Ткачук В. А.* Молекулярные механизмы регуляции аденилатциклазной системы сердца / *В. А. Ткачук* // Регуляция сократительной функции и метаболизма миокарда / под ред. Е. И. Чазова, В. Н. Смирнова. – М. : Наука, 1987. – С. 259 – 266.

91. Увеличение содержания иммунореактивных опиоидных пептидов в головном мозге и надпочечниках крыс под влиянием адаптации к физической нагрузке / *Э. Х. Орлова, М. Г. Пиенникова, А. Д. Дмитриев, Ф. З. Меерсон* // Бюл. эксперим. Биологии и медицины. – 1988. – Т. 105, № 2. – С. 145 – 148.

92. *Усынин А. Ф.* Структурно-метаболические изменения проводящей системы и миокарда, их коррекция при коронарогенных и стрессорных повреждениях сердца : автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук : спец. 14.00.15 „Патологическая анатомия”/ *Усынин Анатолий Федорович.* – Новосибирск, 1994. – 39 с.

93. *Ушко Я. А.* Функціональна активність лімфоцитів в умовах дефіциту опіоїдних пептидів при стресі / *Я. А. Ушко* // Вісник Запорізького державного університету.– 2003.– №1.– С. 197 – 201.

94. *Филаретова Л. П.* Стрессорные язвы желудка: защитная роль гормонгипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы / *Л. П. Филаретова* // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 3. – С. 50 – 53.

95. *Фролов Б. А.* Роль соотношения цАМФ/гЦМФ в постстрессорной активации первичного иммунного ответа / *Б. А. Фролов, С. Н. Афолина, Ф. З. Меерсон* // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1985. – № 5. – С. 23 – 26.

96. *Чазов Е. И.* Эмоциональный стресс и сердечно-сосудистые заболевания / *Е. И. Чазов* // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1975. – № 8. – С. 3 – 8.

97. *Шейко В. I.* Реакція лізосомального апарату нейтрофільних лейкоцитів при формуванні стрес-синдрому за умов імуностимуляції / *В. I. Шейко* // Фізіологічний журнал. – 1998. – Т. 44, №3. – С. 201.

98. *Шинкарев С. И.* Влияние физических нагрузок на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов периферической крови / *С. И. Шинкарев* // Физиол. журнал СССР. – 1982. – 69, №1. – С. 70 – 73. (32)

99. β-Эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации / *Ю. Б. Лишманов, Ж. В. Трифонова, А. Н. Цибин и др.* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – № 4. – С. 422 – 424.

100. *Юматов Е. А.* Центральные пептидергические механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу / *Е. А. Юматов* // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К. В. Судакова, В. И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 134 – 138.

101. Activation of phospholipases play a role in the development of isoproterenol-induced myocardial damage / *N. Takasu, Y. Miyazaki, K. Ogawa, I. Satake* // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1986. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 227 – 231.

102. *Addicks K.* Nitric oxide modulates sympathetic neurotransmission at the prejunctional level / *K. Addicks, W. Bloch, M. Feelisch* // Microscopy Res. Tech. – 1994. – Vol. 29. – P. 161 – 168.

103. *Beamish R. E.* Involvement of catecholamines in coronary spasm under stressful conditions / *R. E. Beamish, N. S. Dhalla* // Stress and heart disease / eds R. E. Beamish, P. K. Singal, N. S. Dhalla. – Boston ; Dordrecht ; Lancaster, 1985. – P. 129 – 141.

104. *Berridge M. J.* Calcium – a life and death signal / *M. J. Berridge, M. D. Bootman, P. Lipp* // Nature. – 1998. – Vol. 395, № 6703. – P. 645 – 648.

105. *Besendovsky H.* The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons / *H. Besendovsky, A. Del Rey, H. De Prade* // *Science*. – 1983. – Vol. 217, № 4610. – P. 564 – 568.

106. *Blair R. W.* Noxious cardiac input onto neurons in medullary reticular formation / *R. W. Blair* // *Bran Res.* – 1985. – Vol. 326, № 2. – P. 335 – 346.

107. *Boarder M. R.* Opioid peptides in human adrenal: partial characterization and presence of adrenal peptide E / *M. R. Boarder, W. McArdle* // *J. clin. Endocr.* – 1985. – Vol. 61, № 4. – P. 658 – 665.

108. Brain IL-1-induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor / *S. K. Sundar, M. A. Cierpiel, C. Kilts et al.* // *J. Neurosci.* – 1990. – Vol. 10, № 11. – P. 3701 – 3706.

109. Brain vasopressin is involved in stress-induced suppression of immune function in rat / *T. Shibasaki, M. Hotta, H. Sugihara, I. Wakabayashi* // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 808, № 1. – P. 84 – 92.

110. *Bredt D. S.* Nitric oxide, a novel neuronal messenger / *D. S. Bredt, S. H. Snyder* // *Neuron*. – 1992. – Vol. 8. – P. 3 – 11.

111. *Calogero A. E.* Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neuron / *A. E. Calogero* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 31 – 40.

112. *Carlson E. B.* An update on the dissociative experiences scale / *E. B. Carlson, F. W. Putnam* // *Dissociation*. – 1993. – Vol. 6. – P. 16 – 27.

113. *Cebelin M.* Human stress cardiomyopathy / *M. Cebelin, C. S. Hirsch* // *Hum. Path.* – 1980. – Vol. 11. – P. 123 – 132.

114. *Chikanza I. C.* Abnormal neuroendocrine-immune communication in patients with rheumatoid arthritis / *I. C. Chikanza, G. P. Chrousos, G. S. Panayi* // *Europ. J. clin. Invest.* – 1992. – Vol. 22. – P. 635 – 640.

115. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews / *A. M. Magarinos, B. S. Mc Ewen, G. Flugge, E. Fuchs* // *Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, № 10. – P. 3534 – 3540.

116. *Chrousos G. P.* The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis / *G. P. Chrousos, P. W. Gold* // *Journal of the American Medical Association*. – 1992. – Vol. 267. – P. 1244 – 1252.

117. Coronary arterial spasm in variant angina pectoris produced by hyperventilation and valsalva-documented by coronary arteriography / *B. Groves, F. Marcus, G. Ewy, B. Phibbs* // *Coronary medicine and surgery* / ed. J. C. Horman. – N.-Y., 1975. – P. 311 – 315.

118. *Culman J.* Hypothalamic tachykinis. Mediators of stress responses? / *J. Culman, K. Itoi, Th. Unger* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 204 – 218.

119. Defective hypothalamic response to immune/inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis / *I. C. Chikanza, P. Petrou, G. P. Chrousos, G. Kingsley* // *Rheum.* – 1992. – Vol. 35. – P. 1281 – 1288.

120. Delta-sleep-inducing peptide sequels in the mechanisms of resistance to emotional stress / *K. V. Sudakov, J. P. Coghlan, A. V. Kotov et al.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 240 – 251.

121. Development of gastric ulcers in rats following termination / *O. Desiderato, J. R. Mac Kinnon, H. Hissom* // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1974. – Vol. 87. – P. 208 – 214.

122. *Di Guilio A.* Decreased content of immunoreactive enkephaline-like peptide in peripheral tissues of spontaneously hypertensive rats / *A. Di Guilio, H. Yang, W. Fratta* // *Nature.* – 1979. – Vol. 278, № 5705. – P. 646 – 647.

123. *Doda M.* Dopaminergic inhibition of sympathetic activity in the cat / *M. Doda, L. Gyorgy* // *Pol. J. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 37. – P. 397 – 401.

124. *Drossman D. A.* Physical and sexual abuse and gastrointestinal illness: what is the link? / *D. A. Drossman* // *Amer. J. Med.* – 1994. – Vol. 97. – P. 105 – 107.

125. Dynorphin-A-(1-8) is contained within vasopressin neurosecretory vesicles in rat pituitary / *M. H. Whitnall, H. Gainer, B. M. Cox, C. J. Molineaux* // *Science.* – 1983. – Vol. 222. – P. 1137 – 1140.

126. Effect of chronic NO synthase inhibition in rats on renin-angiotensin system and sympathetic nervous system / *A. Zanchi, N. C. Shaad, M. C. Osterheld et al.* // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 37. – P. H2267 – H2273.

127. Effects of various stressors on in vivo norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and on the pituitary-

adrenocortical axis / *K. Pacak, M. Palkovits, R. Kvetnansky et al.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 115 – 130.

128. *Ely D. L.* Organization of vascular and neurohumoral responses to stress / *D. L. Ely* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 594 – 608.

129. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rats heart sympathetic nerves / *P. Schwarz, R. Diem, N. J. Dun, U. Forstermann* // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. – P. 841 – 848.

130. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and middle-aged rats / *Sh. Bodnoff, A. G. Humphrey, J. C. Lehman et al.* // *J. Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, № 1, pt. 1. – P. 61 – 69.

131. *Erdo S. L.* Peripheral GABAergic mechanisms / *S. L. Erdo* // *Trends Pharm. Sci.* – 1985. – Vol. 6. – P. 205 – 208.

132. Evidence for altered control of hypothalamic CRF in immune-mediated diseases / *M. S. Harbuz, D. S. Jessop, H. S. Chowdrey et al.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 449 – 458.

133. *Felten D. L.* Noradrenergic sympathetic neural interaction with the immune system: structure and function / *D. L. Felten, S. Y. Felten, D. L. Bellinger* // *Immunol. Rev.* – 1987. – Vol. 100. – P. 225 – 260.

134. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin / *G. A. Kennett, F. Chaouloff, M. Marcou, G. Curzon* // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 382. – P. 416 – 421.

135. *Fleckenstein A. G.* Myocardial and vascular damage by intracellular calcium overload. Preventive actions of calcium antagonists / *A. Fleckenstein, M. Frey, G. Fleckenstein-Grun* // *Calcium entry blockers and tissue protection.* – New York, 1985. – P. 91 – 105.

136. *Foddi M. S.* „Conditioned fear”, a model for psychological stress increases [35S] TBPS binding in rat brain / *M. S. Foddi, M. Cinquanta, T. Memmini* // *Behav. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 151 – 152.

137. *Friedman E. M.* A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress-induced immunosuppression / *E. M. Friedman, M. R. Irwin* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 396 – 418.

138. GABA(**B**) receptor-mediated effects in synaptosomes of Lethargic (lh/lh) mice / *F. H. Lin, Y. Wang, S. Lin et al.* // *J. Neurochem.* – 1995. – Vol. 65. – P. 2087 – 2095.
139. *Gold P. W.* Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress / *P. W. Gold, F. Goodwin, G. P. Chrousos* // *New Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 319, p. 2. – P. 413 – 420.
140. *Goldman H.* Pathogenesis of acute gastric stress ulcers / *H. Goldman, C. Rosoff* // *Amer. J. Path.* – 1968. – Vol. 52. – P. 227 – 243.
141. *Gray Y. S.* The organisation and possible function of amygdaloid corticotropin releasing factor pathways / *Y. S. Gray* // *Corticotropin releasing factor: basic and Clinical studies of neuropeptide* / eds. E. B. De Souza, C. B. Nemeroff. – Boca Raton, 1990. – P. 53 – 68.
142. *Hambley J. W.* Alterations in the spontaneously hypertensive rat / *J. W. Hambley, G. A. R. Johnston, J. Shaw* // *Neurochem. Int.* – 1984. – Vol. 6. – P. 813 – 821.
143. *Harbuz M. S.* Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation / *M. S. Harbuz, S. L. Lightman* // *J. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 134. – P. 327 – 339.
144. *Helmert U.* Social inequalities and health status in western Germany / *U. Helmert, S. Shea* // *Public-Health.* – 1994. – Vol. 108, № 5. – P. 341 – 356.
145. Hypothalamic pituitary adrenal axis dysfunction in PTSD / *R. Yehuda, E. L. Giller, S. M. Southwick et al.* // *Biol. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 30. – P. 1031 – 1048.
146. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls / *M. D. De Bellis, G. P. Chrousos, L. D. Dorn et al.* // *J. Clin. Endocr.* – 1994. – Vol. 78. – P. 249 – 255.
147. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents / *G. Noll, R. R. Wenzel, M. Schneider et al.* // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 866 – 869.
148. Increased nitric oxide synthesis by rat aorta in experimental myocardial infarction / *A. F. Vanin, A. V. Lapshin, E. B. Manukhina, F. Z. Meerson* // *The biology of nitric oxide* / eds. S. Moncada, M. Feelish, R. Busse, E. A. Higgs. – London, 1994. – Part 3 : Clinical and physiological aspects. – P. 182 – 185.

149. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging, and autoimmunity / *D. L. Bellinger, D. Lorton, S. Y. Felten, D. L. Felten* // *Int. J. Immunopharm.* – 1992. – Vol. 14. – P. 329 – 344.

150. Is there a hypercoagulable state in military fighter pilots? / *G. Biondi, S. Farrace, G. Mameli, F. Marongiu* // *Aviat-Space-Environ. Med.* – 1996. – Vol. 76, № 6. – P. 568 – 571.

151. *Kanner J.* Nitric oxide as an antioxidant / *J. Kanner, S. Harel, R. Granit* // *Arch. bio-chem. Biophys.* – 1991. – Vol. 289. – P. 130 – 136.

152. *Landmann R.* Beta-adrenergic receptors are different in subpopulations of human circulating lymphocytes / *R. Landmann, F. Burgisser, M. Wesp* // *J. Recept. Res.* – 1984. – Vol. 4, № 1 – 6. – P. 37 – 50.

153. *Lazarus R. S.* From psychological stress to the emotions: a history of changing outlook / *R. S. Lazarus* // *Ann. Rev. Psychol.* – 1993. – Vol. 44. – P. 1 – 21.

154. *Levenstein S.* Sociodemographic characteristics, life stressors, and peptic ulcer. A prospective study / *S. Levenstein, G. A. Kaplan, M. Smith* // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 21, № 3. – P. 185 – 192.

155. *Lown B.* Roles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes / *B. Lown, R. De Silva* // *Am. J. Cardiol.* – 1978. – Vol. 41. – P. 979 – 985.

156. *Manukhina E. B.* Physical training limits the fall of blood pressure and the endothelium overactivation in acute myocardial infarction / *E. B. Manukhina, A. V. Lapshin, F. Z. Meerson* // *Physiol. Res.* – 1996. – Vol. 45. – P. 261 – 266.

157. *Meerson F. Z.* Adaptive defense of the organism: architecture of the structural trace and cross protective effects of adaptation / *F. Z. Meerson, M. G. Pshennikova, I. Yu. Malyshev* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 793. – P. 371 – 385.

158. *Meerson F. Z.* Adaptive protection of the heart; protecting against stress and ischemic damage / *F. Z. Meerson.* – Boca Raton : CRC Press, 1991. – 340 p.

159. Met-enkephalin modulates stress-induced alterations of the immune response in mice / *T. Marotti, J. Gabrilovac, S. Rabatic et al.* // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1996. – Vol. 54, № 1. – P. 277 – 284.



160. Microinfusion of corticotropin releasing factor into the locus coeruleus/subcoeruleus nuclei stimulates colonic motor function in rats / *H. Monnikes, B. G. Schmidt, J. Tebbe et al.* // *Brain Res.* – 1994. – Vol. 644. – P. 101 – 107.

161. Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 gliyal cells / *K. Dobashi, K. Pahan, L. Chahal, I. Singh* // *J. Neurochem.* – 1997. – Vol. 68. – P. 1806 – 1903.

162. *Morris J. J.* Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events / *J. J. Morris, C. M. O'Connor, J. A. Blumenthal* // *J.A.M.A.* – 1996. – Vol. 275, № 21. – P. 1651 – 1656.

163. *Myers A.* Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner's necropsies / *A. Myers, H. A. Dewar* // *Br. Heart J.* – 1975. – Vol. 37. – P. 1133–1146.

164. Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells / *I. Yu. Malyshev, A. V. Malugin, L. Yu. Golubeva et al.* // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 391. – P. 21 – 23.

165. Nitric oxide is involved in head-induced HSP70 accumulation / *I. Yu. Malyshev, E. B. Manukhina, V. D. Mikoyan et al.* // *FEBS Lett.* – 1995. – Vol. 370. – P. 159 – 162.

166. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies / *J. D. Bremner, J. H. Kristal, S. M. Southwick, D. S. Charney* // *Synapse.* – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 28 – 38.

167. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II Clinical studies / *J. D. Bremner, J. H. Kristal, S. M. Southwick, D. S. Charney* // *Synapse.* – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 39 – 51.

168. Opiate receptor-mediated chemotaxis of human monocytes / *M. R. Ruff, S. M. Wahls, S. Mergenhagen et al.* // *Neuropeptid.* – 1989. – Vol. 5. – P. 363 – 366.

169. *Petty F.* GABA and disorders: a brief review and hypothesis / *F. Petty* // *J. Affective Disord.* – 1995. – Vol. 34. – P. 275 – 281.

170. Psychophysiologic factor in sudden cardiac death / *B. Lown, R. De Silva, P. Reich, B. Mirawski* // *Am. J. Psychiatr.* – 1980. – Vol. 137. – P. 1325 – 1335.

171. Psychosocial influence on the pathogenesis of atherosclerosis among nonhuman primates / *T. B. Clarkson, J. R. Kaplan, M. R. Adams, S. B. Manuck* // *Circulation.* – 1987. – Vol. 76, pt. 2, suppl. – P. 1 – 29.

172. Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats / *J. P. Henry, Y.-Y. Liu, W. E. Nadra et al.* // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 714 – 723.

173. *Putnam F. W.* Traumatic stress and pathological dissociation / *F. W. Putnam* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 708 – 715.

174. Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease / *G. H. Mudge, W. Grossman, R. M. Mills et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295. – P. 1333 – 1340.

175. Relation of dissociative phenomena to levels of cerebral spinal fluid monoamine metabolites and beta-endorphin in patients with eating disorders: a pilot study / *M. A. Demitrack, F. W. Putnam, D. R. Rubinow et al.* // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 49. – P. 1 – 10.

176. Repeated electroconvulsive shock produces long-lasting increases in messenger RNA expression of cortico-tropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase in rat brain-therapeutic implications / *L. S. Brady, A. B. Lynn, J. R. Glowa et al.* // *J. clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94, № 3. – P. 1263 – 1268.

177. Role of coronary spasm in different anginal syndromes / *H. Yasue, A. Takizawa, M. Nagao et al.* // *Actamed. Scand.* – 1984. – Vol. 694, suppl. – P. 83 – 90.

178. Role of endothelium-derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia / *T. Yamabe, K. Okumura, T. Ishizaka, H. Yasue* // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 8 – 14.

179. Role of nitric oxide in stress ulcer / *K. Ogino, Y. Takeyama, H. Ischiyama et al.* // *Pathophysiology.* – 1994. – Vol. 1, suppl. – P. 391.

180. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat / *L. E. Goldstein, A. M. Rasmusson, B. S. Bunney et al.* // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16 (15). – P. 4787 – 4798.

181. *Rose G.* Social class and coronary heart disease / *G. Rose, M. G. Marmot* // *Br. Heart J.* – 1981. – Vol. 45. – P. 13 – 16.

182. *Samuels M. A.* Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis / *M. A. Samuels* // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 150 – 190.

183. *Satinsky J.* Ventricular fibrillation induced by hypothalamic stimulation during coronary occlusion / *J. Satinsky, B. Kosowsky, B. Lown* // *Circulation.* – 1971. – Vol. 44, pt. II, suppl. 2. – P. 60.

184. *Selye H.* Syndrome-produced by diverse nocuous agents / *H. Selye* // *Nature.* – 1936. – Vol. 138, № 3479. – P. 32.

185. *Simons M.* Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy / *M. Simons, S. E. Downing* // *Am. Heart. J.* – 1985. – Vol. 109. – P. 297 – 305.

186. Sinergic roles of inter- leukin-6, interleukin-1 and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vitro / *R. S. Peristein, M. H. Whitnall, J. S. Abrams et al.* // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 132. – P. 946 – 952.

187. *Skinner J. E.* Blocade of a frontocortical-brainstem pathway prevents ventricular fibrillation on the ischemic heart in pigs / *J. E. Skinner, J. C. Reed* // *Amer. J. Physiol.* – 1981. – Vol. 240. – P. 156 – 163.

188. *Skinner J. E.* Psychosocial stress and sudden cardiac death: brain mechanisms / *J. E. Skinner* // *Stress and heart disease* / eds. R. E. Beamish, P. K. Singal, N. S. Dhalla. – Boston ; Dordrecht ; Lancaster, 1985. – P. 44 – 59.

189. *Stein M.* Depression, the immuno system and health and illness / *M. Stein, A. H. Miller, R. L. Trestman* // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 171 – 177.

190. *Sternberg E. M.* Overview of neuroimmune stress interactions / *E. M. Sternberg, J. Licino* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 364 – 371.

191. *Stratakis C. A.* Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system / *C. A. Stratakis, G. P. Chrousos* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 1 – 18.

192. Stress affects corticosteroid and immunoglobulin concentrations in male house mice (*Mus musculus*) and prairie voles (*Microtus ochrogaster*) / *A. C. Devries, J. M. Gerber, H. N. Richardson et al.* // *Compar. Biochemistry and Physiol.* – 1997. – Vol. 118. – P. 655 – 663.

193. Stress-induced changes in blood leucocyte distrebuton. Role of adrenal steroid hormones / *F. S. Dhabhar, A. H. Miller, B. S. Mc Ewen, R. L. Spencer* // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 157, № 4. – P. 1638 – 1644.

194. Stress-induced hemodynamic and hemostatic changes in patients with systemic hypertension: effect of verapamil / *O. C. Gebara, A. H. Jimenez, C. Mc Kenna et al.* // *Clin. Cardiol.* – 1996. – Vol. 19, № 3. – P. 205 – 211.

195. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine / *R. Glaser, J. K. Kiekolt-Glaser,*

*R. H. Bonneau et al.* // *Psychosom. Med.* – 1992. – Vol. 54. – P. 22 – 29.

196. *Tauber H. L.* Some effects of frontal lobotomy in man / *H. L. Tauber* // *The frontal granular cortex and behavior* / eds. J. M. Warren, K. Akkert. – San Francisco, 1964. – P. 332 – 333.

197. *Tennen H.* Personality and daily experience: the promise and the challenge / *H. Tennen, J. Swis, G. Affeck* // *J. Pers.* – 1991. – Vol. 59. – P. 313 – 337.

198. The effect of work-related stress with change of working conditions for workers with alcohol drinking habit and liver disorder / *M. Kaneko, N. Harada, H. Furuya et al.* // *Nihon – Arukoru – Yakubutsu – Igakkoi – Zasshi.* – 1996. – Vol. 31, № 1. – P. 81 – 94.

199. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis / *A. Bateman, A. Singh, R. Krai, S. Solomon* // *Endocrine Rev.* – 1989. – Vol. 10. – P. 92 – 112.

200. The renin angiotensin system and the stress response / *G. Aguilera, A. Kiss, Xun Luo, B.-S. Akbasak* // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 173 – 186.

201. The stress response and the regulation of inflammatory disease / *E. M. Sternberg, G. P. Chrousos, R. I. Wilder, P. W. Gold* // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117, № 10. – P. 854 – 866.

202. *Vallance P.* The effect of endothelium derived nitric oxide on ex vivo whole blood platelet aggregation in man / *P. Vallance, N. Benjamin, J. Collier* // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 42. – P. 37 – 41.

203. *Van Praag H. M.* Neurotransmitters and CNS disease: depressions / *H. M. Van Praag* // *Lancet.* – 1982. – Vol. 1. – P. 1259 – 1264.

204. *Vanhatalo S.* Nitric oxide synthase in the hypothalamo-pituitary pathway / *S. Vanhatalo, S. Soimila* // *J. Chem. Neuroanat.* – 1995. – Vol. 8. – P. 165 – 173.

205. *Verrier R. L.* Behaviorally induced coronary vasoconstriction in dogs with critical coronary artery stenosis / *R. L. Verrier, E. L. Hagestad, B. Lown* // *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.* – 1984. – Vol. 43. – P. 1003.

206. *Weissman M. M.* Sex differences and the epidemiology of depression / *M. M. Weissman, G. L. Klerman* // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1977. – Vol. 34. – P. 98 – 111.

207. *Werling L. L.* Opioid receptor regulation of the release of norepinephrine in brain / *L. L. Werling, S. R. Brown, B. M. Cox* // *Neuropharmacology*. – 1987. – Vol. 26. – P. 987 – 996.

208. *Westfall T. C.* Alterations in the release of norepinephrine at the vascular neuroeffector junction in hypertension / *T. C. Westfall, M. J. Meldrum* // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1985. – Vol. 25. – P. 621 – 641.

209. *Whitnall M. H.* Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system / *M. H. Whitnall* // *Progr. Neurobiol.* – 1993. – Vol. 40. – P. 573 – 629.

210. *Wrona D.* Lateral hypothalamic lesions decrease activity of peripheral blood lymphocytes in rats / *D. Wrona, M. Staszewska, W. Trojnar* // *J. Neuroimmunol.* – 1991. – Suppl. 1. – P. 199.

211. *Yehuda R.* Stress and glucocorticoids / *R. Yehuda* // *Science*. – 1997. – Vol. 275. – P. 1662 – 1663.

212. *Young M. A.* Regulation of large coronary arteries / *M. A. Young, S. F. Vatner* // *Circ. Res.* – 1986. – Vol. 59. – P. 579–596.

213. *Zukowska-Grojec Z.* A novel sympathetic stress hormone and more / *Z. Zukowska-Grojec, Y. Neuroptide* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 219 – 233.

## ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЗЧИК

«

«блакитне місце», 21, 83  
«вісь», 21-24, 83, 87, 98, 107  
«термінова» адаптація, 50

N

NO, 29, 30, 46, 48, 51, 54, 120,  
133, 148, 157, 162

$\alpha$

$\alpha$ -адренорецептори, 41, 42, 74,  
136  
 $\alpha_2$ -адренорецептори, 43

$\beta$

$\beta$ -адренорецептори, 43, 74, 79,  
80, 121, 136  
 $\beta$ -ендорфін, 27, 33, 34, 86, 121,  
136

A

агранулоцити, 69, 70  
адаптаційна медицина, 135, 144  
адаптаційний синдром, 5, 36  
адаптивні ефекти стрес-реакції,  
39  
адекватна реакція, 106  
аденілатциклаза, 43, 49

аденілатциклазна система, 49,  
50

аденогіпофіз, 17, 18, 19

адипсія, 16

адреналектомія, 79, 112

адреналін, 52, 94, 116, 117

адренергійна система, 92

азурофільні гранули, 58, 59, 60,  
63, 68

акупунктура, 136

амінокислоти, 48, 49, 139

анаболічна фаза, 53

ангіотензин II, 24, 28

антиген, 83, 84, 87, 94, 96, 154

антиоксиданти, 28, 140

апарат Гольджі, 57, 58, 68

арилсульфатази, 61

асоціативна кора, 22

АТФ, 43, 132

афагія, 16

## Б

базофіли, 69, 70

базофільна зернистість, 62

бензодіазепіни, 125, 137, 138

бензодіазепіни, 125

бензодіазепінові рецептори,  
124, 137

блукаючий нерв, 20, 21, 22

## В

вазопресин, 13, 15, 17- 22, 44,  
50, 83, 86, 87, 95

вегетативний гіпоталамус, 15

верхньомедіальне ядро, 13, 83

виразкоутворення, 121, 134

$\beta$ -лімфоцити, 24, 77, 79, 86, 89

ВРО, 28, 30, 44 - 48, 55, 139

вторинні месенджери, 41, 53

## Г

ГАМК-ергійна система, 25

ГАМК-нейрони, 26

ГАМК-рецептори, 32, 137

ГАМК-системи, 125, 141

генетичний апарат, 43, 53

генотип, 118, 149

гідазепам, 125, 138

гідрокортизон, 98

гідроперекиси, 45, 46

гіперемія, 36, 50, 51

гіперінсулінемія, 21

гіперплазія, 36

гіперреакція, 107, 127

гіпертензія, 31

гіпертонія, 32

гіпноз, 129, 142

гіпокортицизм, 79

гіпоксичне тренування, 135

гіпореакція, 107, 127

гіпоталамо-гіпофізарна система,  
15, 18

гіпоталамо-гіпофізарно-  
адреналова вісь, 21, 83, 87,  
107

гіпоталамус, 13, 15, 17- 24, 27,  
29, 33, 82- 87, 94, 96, 99, 100,  
108, 109, 110, 149

гіпотиреоз, 75

гіпофіз, 13, 14, 16, 83, 87, 96, 99

глікогеноліз, 49

гліколіз, 49

глюкагон, 49, 50

глюкоза, 48, 49

глюкозо-6-фосфатаза, 49

глюкозо-аденіновий цикл, 49

глюкокортикоїди, 21, 24, 25, 27,  
49, 53, 79, 83, 87, 88, 92, 93,  
95- 100, 111, 133, 146

голкорексфлексотерапія, 136  
гомеостаз, 12, 39, 54, 74, 82, 87,  
89

гомеостаз, 11  
гормони, 17, 18, 21, 22, 25, 44,  
51, 55, 75, 76, 86, 133

гранулогенез, 56, 64  
гранулоцити, 69  
гранулоцитопоез, 56

## Д

ДВЗ-синдром, 77, 78  
дегрануляція, 75  
деларгін, 141  
депресії, 107, 123  
депресія, 32, 89, 91, 92, 112  
десенсибілізація, 142  
діацилгліцерол, 42, 43  
дофамін, 18, 86

## Е

екзофтальм, 36  
екзоцитоз, 74  
електросудомна терапія, 110  
емоційний стрес, 96, 99, 100,  
101, 108, 122  
емоційні стресори, 101  
емоційно-больовий стрес, 115  
ендорфіни, 86, 121, 136  
енкефаліни, 27  
еозинофіли, 63, 70  
еозинофільна зернистість, 61

## Ж

жирні кислоти, 45, 46, 47, 48, 50,  
55

## З

заднє ядро, 15, 83  
зернистість, 58, 60, 61, 62, 67, 68,  
69  
зорове перехрестя, 13, 14  
зоровий тракт, 13

## І

імунна система, 22, 32, 71, 81-  
89, 93, 96-100, 134, 135, 149  
імунні хвороби, 97  
імунодефіцитний стан, 91, 146  
імунокомпетентні клітини, 83,  
86, 92, 93  
імунореактивність, 76, 85, 88, 92,  
97, 146, 147  
інозитолтрифосфат, 42, 43  
інсулін, 53, 75, 76  
інтерлейкіни, 24, 71, 86, 87, 94,  
100  
інтерферон, 90, 92  
іонізуюча радіація, 105, 106

## К

калікреїн-кінінова система, 76  
кальмодулін, 41  
кальцієва тріада, 44  
кардіоміоцити, 44  
катаболічна фаза, 53



катехоламіни, 21, 24, 27- 30, 34,  
41, 44- 50, 52, 55, 79, 83, 92-  
94, 110, 115, 116, 120, 121,  
133, 146

кисла фосфатаза, 9, 76  
кістковий мозок, 80  
конфлікти, 104  
конфліктні ситуації, 6, 104  
кора мозку, 22, 109  
коронарні судини, 52, 53  
кортикостерон, 98, 99, 110, 111,  
112, 115, 116, 121  
КРГ, 19- 29, 83, 87, 92-100, 107,  
110, 133, 146, 148  
КРГ-нейрони, 19, 21, 25- 29

## Л

латеральна зона, 16  
латеральне навколошлуночкове  
ядро, 14  
лейкопоез, 71  
лейкопоетини, 71  
лейкоцити, 69, 71  
лейкоцитоз, 71, 78  
ліберини, 15  
лізосомальний апарат, 74, 75,  
76, 77, 152, 155, 160  
лізосомальні ферменти, 74, 78  
лізосоми, 59, 65, 74  
лізоцим, 59, 61, 65  
лімбічна система, 16, 22, 23  
лімфатичні вузли, 78, 80, 94  
лімфоїдний пік, 72, 73, 79  
лімфопенія, 71  
лімфоцити, 70  
ліпази, 44, 50  
ліпідна тріада, 48  
ліпідний бішар, 45  
ліпотропний ефект, 45, 48

лужна фосфатаза, 61, 65

## М

мамільярний комплекс, 15  
медіальна зона, 15  
медіатори, 9, 22, 41, 86, 128, 148  
мексидол, 140  
меланотропін, 19  
мембранозв'язаних білків, 46  
метаболізм, 139  
метамієлоцит, 64, 65, 68, 100  
мигдалеподібне тіло, 84, 108,  
110  
мигдалеподібні ядра, 23  
мигдалик, 109  
мієлобласт, 56, 57, 58, 100  
мієлопероксидаза, 59  
мієлоцит, 60, 63, 100  
міорелаксанти, 137  
мітогени, 90, 92  
мітохондрії, 41, 44, 63, 132  
множинний склероз, 90  
мобілізація резерву, 48  
моноамінергічні центри, 18  
моноаміни, 28, 139  
моноцити, 71  
морський коник, 22, 23, 82, 83,  
84, 108-112, 123, 149

## Н

надзорове ядро, 13, 83  
надниркові залози, 21, 30, 36,  
79, 93, 94, 97, 116, 120, 146  
НА-нейрони, 21, 24, 25, 26, 28  
негативні емоції, 103  
нейрогіпофіз, 17, 18  
нейропептид Y, 24, 28, 54, 94  
нейтрофіл, 63, 66

нейтрофільна зернистість, 61  
нейтрофіліоз, 72, 73, 78  
некроз, 44, 120  
неспецифічність, 36  
неферментні катіонні білки,  
59, 65  
нижньомедіальне ядро, 13, 83  
ноотропні препарати, 139, 144  
норадреналін, 18, 20, 21, 95  
нуклеїнові кислоти, 53, 131, 132,  
134

**О**

окситоцин, 13, 17, 18, 19, 83, 86  
опіюїдергійна система, 26  
опіюїдні пептиди, 20, 26  
ОП-нейрони, 26

**П**

паравентрикулярне ядро, 110  
парасимпатична система, 21  
паратгормон, 41, 49  
пептид дельта сну, 33, 34  
пептидергійні центри, 18  
первинний гранулогенез, 58  
перехресні захисні ефекти, 134,  
144  
перивентрикулярна зона, 15  
підшлункова залоза, 22, 97  
портальні вени, 18  
пошкоджені фактори, 47  
пришлуночкове ядро, 13  
прогестерон, 31  
промієлоцит, 57, 58, 68  
простагландини, 30  
протеїнази, 39, 41, 45  
псевдоподи, 67  
психічна адаптація, 143

психічний фактор, 102  
психічні стресори, 104  
психотерапія, 142, 143  
пучок Вік д'Азіра, 16

**Р**

ревматоїдний артрит, 90, 98  
резистентність, 36, 99, 114, 118,  
119, 121, 123, 124, 138, 140  
релаксація, 142, 143  
ренін, 31  
рилізінг-гормони, 15  
робоча гіперемія, 46, 51, 55

**С**

Ca<sup>2+</sup>, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 151  
саливація, 36  
саркоплазма, 41  
саркоплазматичний ретикулум  
(СПР), 41  
селезінка, 35, 73, 79, 80  
серотонін, 15, 18, 70, 86, 123  
серотонінергійні нейрони, 82  
симпатична система, 20, 22, 94,  
146  
сірий горб, 13  
сосочкові (мамілярні) тіла, 13, 14  
соціальний статус, 122  
соціальний стрес, 112  
специфічні гранули, 63, 64, 65,  
68, 69  
специфічність, 36  
стадія резистентності, 73  
статини, 15  
стійка адаптація, 44, 131, 133,  
144  
стійка довгочасна адаптація, 6

стрес, 5-10, 12, 13, 19- 40, 42-54,  
71, 75-92, 94, 96-107, 109-119,  
122, 124, 126-130, 133, 135,  
136, 138-141, 144-149, 152,  
160  
стрес-гормони, 24, 27, 39, 55  
стрес-лімітуючі систем, 25, 28,  
29, 31, 32, 34, 54, 82, 84, 85,  
86, 96, 97, 100, 119, 122, 123,  
126, 128, 129, 133-137, 141,  
142, 147, 148  
стрес-лімітуючі системи, 25, 28,  
54  
стресори, 6, 12, 22, 27, 32, 37, 83,  
84, 89, 101, 145  
стресорна імуносупресія, 93, 100  
стресорні ситуації, 6, 116  
стрес-реакція, 6, 12, 21, 22, 24-  
30, 35, 37, 39, 40, 44-55, 71,  
84, 88-91, 97-102, 105, 107-  
109, 114, 120, 125-128, 133,  
136, 140  
стрес-система, 12, 23-30, 32, 34,  
39, 51, 54, 55, 82, 83, 85, 86,  
91, 92, 97, 98, 100, 105, 107,  
110, 120, 122, 125, 127, 128,  
133, 134, 145, 147  
структурний слід адаптації, 131,  
144  
ступень стійкості, 113  
суб'єктивна оцінка, 9, 113  
субстанція Р, 24, 27, 28, 33, 34,  
51, 54, 86, 141  
субталамус, 17  
супрахізмненне ядро, 15  
схильність до стресу, 10, 118

**Т**

таламус, 14, 109

тахікіні, 24  
термінова (аварійна) адаптація,  
6  
термінова адаптація, 130  
тимус, 73, 79  
тиреотоксикоз, 75  
тирозингідроксилаза, 110  
Т-лімфоцити, 79, 84, 89, 90-92  
транквілізатори, 125, 137  
трансамінування, 49  
тромбоутворення, 30, 140  
Т-супресори, 85, 89

**Ф**

фагоцитин, 61  
фагоцитоз, 59, 90, 92  
фактор Хагемана, 74-76, 156  
феназепам, 124, 125, 137  
фенібут, 138  
фенотипічна адаптація, 129  
фосфоетанолпіруваткарбокси-  
кіназа, 49  
фосфоліпази, 44, 47  
фосфоліпаза С, 43  
фосфоліпіди, 45-48, 61  
фронтальна кора, 108

**Х**

хемотаксис, 69  
холінергійні нейрони, 82  
хроматин, 60

**Ц**

цитокіні, 24  
цитоплазматична сітка, 58, 60  
цитохімія, 56

## БІОХІМІЯ СТРЕСУ

---

### Ш

шизофренія, 112

### Я

ядерний відросток, 66  
ядра медули, 21  
ядра сосочкового тіла, 15  
ядро сірого горба, 14

Навчальне видання

**БОЯРЧУК Олена Дмитрівна**

# **БІОХІМІЯ СТРЕСУ**

*Навчальний посібник  
для студентів вищих навчальних закладів*

За редакцією автора

---

Здано до склад. 07.05.2013 р. Підп. до друку 05.06.2013 р.  
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman.  
Друк різнографічний. Ум. друк. арк. 10,23. Наклад 300 прим. Зам. № 140.

---

*Видавець і виготовлювач*  
**Видавництво Державного закладу**  
**«Луганський національний університет імені Тараса Шевченка»**  
вул. Оборонна, 2, м. Луганськ, 91011, Тел. / факс: (0642) 58-03-20.  
E-mail: [alma-mater@list.ru](mailto:alma-mater@list.ru)  
*Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3459 від 09.04.2009 р.*