

### Часть 2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССОВОЙ И АНТИСТРЕССОВОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Главным вопросом при проведении как анестезии, так и интенсивной терапии является вопрос границы, при которой изменения можно считать защитными и, соответственно, физиологическими, а где начинаются патологические эффекты, например, тех же цитокинов или рефлекторного вазоспазма.

Физиологические изменения выражаются в мобилизации функции органов и систем, ответственных за адаптацию, переключении энергетических ресурсов (кислорода и питательных веществ) в эти органы, а также в изменении активности системы иммунитета. Доказано, что стрессор через высшие регуляторные центры активирует стресс-систему, которая объединяет определенные отделы нервной и эндокринной систем и «неспецифически» активируется в ответ на любой стрессор. Одновременно происходит активация функциональной системы, органы и ткани которой способны «специфически» реагировать на тот или иной стресс (гипоксия, воспаление, боль и т.д.).

**Стресс-система** – сложный регуляторный комплекс, который помогает координировать гомеостаз в обычных условиях и играет ключевую роль в активации и координации всех изменений в организме, составляющих адаптивную реакцию на стрессоры. В соответствии с данными современных исследований [7,8,9,13] эта система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена с организмом. Центральное звено находится в гипоталамусе, а также других отделах ствола мозга. Гипоталамус – «дозорный» центральной нервной системы, ответственный за нервную регуляцию эндокринных функций, он получает информацию о появлении стрессора и «запускает» работу стресс-системы. Центральное звено стресс-системы объединяет три основных группы нейронов [7,16,30]:

- 1) нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ-нейроны), которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), который стимулирует секрецию

- адренкортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе (центральной эндокринной железе) и тем самым активизирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему;
- 2) нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (АВ – нейроны), вырабатывающие гормон аргинин-вазопрессин (АВ), который чаще называют просто вазопрессин;
  - 3) группы нейронов (НА-нейроны), синтезирующих катехоламины, главным образом норадреналин (НА), в гипоталамусе и других отделах ствола, ключевую роль играет центр НА-нейронов – «синее пятно».

Существенно, что гормоны и медиаторы, продуцируемые нейронами центрального звена стресс-системы, обладают многими функциями, которые определяют весь комплекс процессов, реализующихся при стресс-реакции. Так, например, КРГ, открытый в 1955 г. М. Saffran, A.V.Schaly, является самостоятельным нейрогормоном. С одной стороны, КРГ, выделяясь из КРГ-нейронов гипоталамуса и попадая в портальную систему гипофиза, «запускает» активацию гипофизарно-адреналовой оси (в связи с чем Г.Селье назвал его «рилизинг-фактором стресса»). С другой стороны, он играет ключевую роль в реализации поведенческих и гормональных реакций на эмоциональные стрессоры, участвует в изменении функции висцеральных органов и иммунной системы при стрессе.

Основные звенья стресс-системы тесно взаимодействуют с тремя другими отделами ЦНС [7,8,13,18,19]:

- 1) мезокортикальной и мезолимбической дофаминовыми системами, которые включают префронтальную кору головного мозга и nucleus accumbus;
- 2) комплексом амигдала – гиппокамп;
- 3) опиоидергическими нейронами аркуатного ядра гипоталамуса, богато иннервируемого НА-содержащими волокнами, выходящими из НА-нейронов синего пятна и других НА-ергических структур ствола мозга.

Стресс-система получает информацию от окружающей среды и организма через разнообразные сенсорные системы и кровотоки, от «бодрствующего» мозга – через амигдалу и гиппокамп и от «эмоционального» мозга – через мезокортико-лимбическую систему. Таким образом, когда человек находится в состоянии анестезии-наркоза-седации, реализация стресс-реакций

осуществляется через мезокортико-лимбическую систему, при проведении интенсивной терапии вне седации - через амигдалу и гиппокамп.

При полиэтиологичном повреждении головного мозга, которое, как правило, сопровождает любое критическое состояние, можно ожидать срыва нормальной стресс-реакции. При поражении, связанном с нейрохирургической патологией (травматическое повреждение, посттравматическая гематома, постинсультная/инфарктная гематома, опухоль головного мозга, острое расширение желудочковой системы мозга с компрессией ткани головного мозга черепной коробкой и т.д.), может наблюдаться механическое повреждение соответствующих отделов головного мозга, по локализации которого можно прогнозировать нарушение в том или ином звене стресс-системы (мезокортикальной и мезолимбической, амигдала – гиппокампе, нейронах аркуатного ядра гипоталамуса и др.). И наоборот, выявив комплекс нарушения гомеостаза характерный для повреждения того или иного звена стресс-системы, можно предположить, где локализована зона «катастрофы» в головном мозге. При гипоксическом, токсическом, гемодинамическом поражении головного мозга возможно ожидать нарушения защитной функции гематоэнцефалического барьера с преимущественным поражением непосредственно гипоталамо-гипофизарной области и полным срывом нормальной стресс-реакции.

Активность и реактивность стресс-системы регулируются двумя основными механизмами: механизмами саморегуляции и механизмом внешней регуляции[1-4].

**Механизм саморегуляции** реализуется за счет влияния друг на друга компонентов самой системы. Между КРГ-нейронами и НА-нейронами в центральном звене стресс-системы существуют нервные связи, приводящие к взаимоактивации этих нейронов: КРГ, выделяемый КРГ-нейронами, активирует НА-нейроны «синего пятна» и другие НА-нейроны, стимулируя секрецию ими НА и, наоборот, НА-нейроны активируют КРГ-нейроны. По принципу отрицательной обратной связи гормоны, вырабатываемые в системе, ограничивают свою собственную продукцию. Кроме того, глюкокортикостероиды ограничивают активность норадреналинового звена стресс-системы, угнетая синтез, высвобождение и обратный захват НА в симпатических нейронах.

**Механизм внешней регуляции** реализуется модуляторными регуляторными системами, которые не входят в стресс-систему, но тесно с ней связаны. Это, так называемые, **стресс-лимитирующие системы**, которые способны ограничивать активность стресс-системы и чрезмерную стресс-реакцию на центральном и периферическом уровнях регуляции [1,4,9-13,17-19]. К основным центральным стресс-лимитирующим системам относят **ГАМК-ергическую систему** (система нейронов, продуцирующих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [17], обладающую тормозным действием на нейроны головного и спинного мозга) и **опиоид-ергическую систему**, объединяющую нейроны в гипоталамусе и секреторные клетки в гипофизе, продуцирующие опиоидные пептиды (ОП) [19], также обладающие тормозным действием. КРГ-нейроны, АВ-нейроны и НА-нейроны стресс-системы взаимосвязаны с ГАМК- и ОП-нейронами. Выделяющиеся при активации стресс-системы НА, КРГ и АВ стимулируют ГАМК-нейроны и ОП-нейроны, они секретуют ГАМК и ОП, которые в свою очередь ограничивают активность стресс-системы в целом. Особо следует подчеркнуть ингибиторное влияние ГАМК и агонистов бензодиазепиновых рецепторов на функцию КРГ-нейронов, которые координируют эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма на стрессоры. Это влияние реализуется главным образом путем угнетения высвобождения КРГ из терминалей КРГ-нейронов.

Таким образом, в случае нарушения (срыва) нормальной стресс-реакции организма в связи с тем или иным (травматическим, токсическим, гемодинамическим и т.д.) поражением структур головного мозга следует ожидать неадекватную стресс-лимитирующую ответную реакцию организма, что будет приводить к дальнейшему усугублению разрушающего действия стрессового фактора. В таких условиях становится актуальной разработка комплексов интенсивной терапии и анестезии с направленной активацией эндогенных стресс-лимитирующих систем.

Необходимо отметить, что действие стресс-системы не ограничивается только уровнем головного мозга. На уровне органов и тканей действие стресса ограничивают системы локальной регуляции – локальные стресс-лимитирующие

системы, т. е. системы простогландинов, аденозина, ОП и других соединений в самих органах и периферических нейроэндокринных структурах[13,19]. Они угнетают высвобождение катехоламинов из нервных окончаний и надпочечников и действие этих моноаминов на постсинаптическом уровне, уменьшая тем самым активацию свободнорадикального окисления (СРО) и ограничивая чрезмерную стресс-реакцию и ее повреждающее действие на органы и ткани. Важную роль в ограничении активации СРО и повреждений при стрессе играют также относящиеся к локальным стресс-лимитирующим системам антиоксидантная система в органах и тканях, включающая антиоксидантные ферменты (каталазу, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу), а также антиоксиданты (альфа-токоферол, витамин А, аскорбиновую кислоту и др.).

В последнее время появились экспериментальные и теоретические данные, позволяющие причислить к стресс-лимитирующим системам также систему генерации **оксида азота** (NO)[4,5,7,9]. Оксид азота постоянно образуется и выделяется из эндотелия. В 1980 году был впервые описан эндотелиальный релаксирующий фактор, который затем был идентифицирован как оксид азота. Два года спустя было показано, что существует универсальный биохимический механизм образования оксида азота. Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтаз (NOS). Существует три фермента, участвующих в синтезе оксида азота: две конститутивные (конституциональные) NO-синтазы, всегда присутствующие в клетках, и индуцируемая NO-синтаза, активность которой определяется действием на клетку стимулирующих факторов. Синтазы оксида азота распределены в разных соотношениях в различных органах. Эндотелиальная NO-синтаза является  $Ca^{2+}$ -зависимой конститутивной NO-синтазой, образующейся, главным образом, в эндотелии сосудов. Нейрональная NO-синтаза – также  $Ca^{2+}$ -зависимый конститутивный фермент, локализующийся преимущественно в нейронах головного мозга. Индуцируемая NO-синтаза образуется в нейтрофилах, макрофагах, активированных клетках микро- и астроглии, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах после их активации цитокинами (ФНО, ИЛ-1, интерфероном) и некоторыми другим стимулами. Период

полураспада для оксида азота исчисляется несколькими секундами в условиях *in vitro* и составляет доли секунды *in vivo* [7,9,13]. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы в гладкомышечных клетках сосудов и увеличивает, таким образом, концентрацию циклической ГМФ. Чувствительность гладкомышечных клеток артерий и вен к оксиду азота приблизительно одинакова, однако в регуляции тонуса венозных сосудов NO почти не принимает участия, т.к. в норме в эндотелии вен NO образуется значительно меньше, чем в эндотелии артерий. При введении в эксперименте ингибиторов NOS преимущественно изменяется реактивность артериальных, но не венозных сосудов. Роль NO в стресс-реакции определяется его свойствами, а также тем, что при стрессе происходит резкое изменение его продукции в разных органах и тканях. Доказано, что центральное и периферические звенья стресс-системы снабжены NO-ергической иннервацией: нейроны стриатума, среднего мозга, гипоталамуса содержат NO-синтазу. Гипофиз получает от гипоталамуса широко разветвленную NO-иннервацию. Симпатические нейроны наряду с НА содержат в своих терминалях и NO, а выделение НА и NO происходит одновременно. Показано, что в центральном звене стресс-системы NO может модулировать высвобождение КРГ, вазопрессина, гормона роста. В частности, высвобождение КРГ из КРГ-нейронов гипоталамуса, вызываемое ацетилхолином и холиномиметиками, а также интерлейкинами, опосредовано NO. Под их влиянием NO выделяется из вставочных нейронов, поступает в КРГ-нейроны и вызывает секрецию КРГ. Установлено, что NO может ограничивать активацию периферических звеньев стресс-системы. NO ограничивает активность симпатoadреналовой системы за счет угнетения выбросов катехоламинов из надпочечников и нервных окончаний, угнетение синтеза NO приводит, наоборот, к активации симпатoadреналовой системы. NO способен ограничивать повреждающее действие стресс-реакции путем прямого уменьшения стрессорной активности СРО за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов, кроме того, NO обладает антиоксидантными свойствами. Уменьшение продукции NO в желудке является важной причиной ишемических язвенных поражений желудка, которые характерны для стресса. Таким образом, становится актуальным изучение применения в комплексе стресс-лимитирующей

терапии таких препаратов как Витамин Е, Витамин А, Витамин С и других антиоксидантов. Перспективным является применение L-аргинина с целью стимуляции выработки NO.

Учитывая иерархичность стресс-лимитирующей системы очевидно, что без адекватной коррекции центральных нарушений стресс-лимитирующей системы невозможно обеспечить адекватную работу локальных стресс-лимитирующих систем и, следовательно, поражение органов и систем неизбежно, что проявляется в клинике стрессовыми язвами желудка, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемодинамики и т.д. Изучая этиологию поражения головного мозга, приводящего к нарушению деятельности стрессовых и антистрессовых систем (травма, отек, интоксикация, гипоксия и т.д.) становится очевидным, что невозможно проводить адекватную стресс-лимитирующую терапию без воздействия непосредственно на причину «катастрофы» и без восстановления нормального функционального состояния головного мозга. Доказано, что при стрессе задерживается освобождение желудка, снижается его эвакуаторная функция на фоне увеличенной моторной активности кишечника, что непосредственно связано с активацией стресс-системы. Так микроинъекции КРГ в паравентрикулярное ядро гипоталамуса у крыс вызывает реакцию ЖКТ, подобную реакции на эмоциональный стресс: ингибируется эвакуаторная моторика желудка, стимулируется моторика кишечника и экскреция фекалий. Этот эффект при стрессе исчезает после интратекального введения в мозг антагонистов КРГ. Такие селективные ответы ЖКТ на повышение уровня КРГ в гипоталамусе, т.е. стаз желудка и увеличенная моторика кишечника, реализуются за счет одновременного торможения п.vagus и стимуляции сакральной парасимпатической системы, которые вызываются КРГ и активацией НА-нейронов синего пятна соответственно. Показано, что данное действие КРГ опосредуется интерлейкином 1-р (IL1-p) [16,18,26,30,31], выброс которого всегда сопровождает стресс-реакцию. Таким образом, стрессорные нарушения моторики ЖКТ имеют вполне четкую основу в виде увеличенной секреции КРГ, основного медиатора центрального звена стресс-системы, и активации синего пятна. По мнению исследователей[7,22], КРГ является скрытым звеном связи между симптомами хронических

болей в ЖКТ у людей и наличием у них в анамнезе перенесенной эмоциональной травмы. КРГ также, возможно, вовлечен в вызываемую стрессом гипермоторику кишечника у больных с синдромом раздражения кишечника. Хронической активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и/или НА-системы синего пятна можно, по-видимому, объяснить также снижение болевых порогов висцеральной чувствительности у больных с функциональными расстройствами ЖКТ, что происходит за счет истощения вызываемой опиоидными пептидами стресс-аналгезии. Следует иметь в виду также связанные с хроническими эмоциональными стрессами синдромы атипических болей в грудной клетке, которые характерны для рефлюкса, язвенной болезни ЖКТ, желчнокаменной болезни. Как выяснилось при тщательном обследовании, у этих людей таких заболеваний не было. Причина указанных синдромов, по-видимому, также имеет центральное происхождение[8].

Как было отмечено выше, стресс-система получает информацию от «думающего» и «эмоционального» мозга через амигдалу, гиппокамп и мезокортико-лимбическую систему. Как известно, лимбическая система участвует в регуляции вегетативных функций и в том числе функции ЖКТ. В экспериментах было установлено, что наблюдаемое при эмоциональном стрессе угнетение моторики желудка и секреции желудочного сока воспроизводимо путем электростимуляции ядер амигдалы, вентрального и дорсального гиппокампа и перегородки. Электростимуляция амигдалы и дорсального гиппокампа приводит как к изменению химического состава желудочного сока (торможению выделения соляной кислоты), так и к полному угнетению желудочной секреции, вызываемой условным раздражителем секреции. Таким образом, формирующееся на уровне центрального звена стресс-системы угнетение функции желудка при действии эмоциональных стрессов находится под непосредственным влиянием надгипоталамических структур лимбической системы. Иными словами, стресс-система регулирует функцию ЖКТ под «руководством» лимбической системы, которая «передает» стресс-системе информацию о действии эмоционального стрессора. Следовательно, при диагностике и коррекции язвенных поражений ЖКТ и нарушений его функции,

несомненно, следует уточнить наличие в анамнезе стрессорного компонента и оценить активность звеньев стресс-системы и стресс-лимитирующих систем.

**Система крови при эмоциональном стрессе.** Г.Селье (1936) [14] впервые обнаружил и описал изменения системы крови характерные для стресс-реакции: эозинопению, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопению в периферической крови и инволюцию тимико-лимфатического аппарата, которые регистрировались через 6–48 ч от начала повреждающего воздействия.

Решающий вклад в изучение изменений системы крови при стрессе и механизмов этих изменений впервые внесли фундаментальные экспериментальные исследования П.Д.Горизонтова и его сотрудников [15]. В этих работах впервые применялись количественные методы исследования и одновременно изучались реакции разных отделов системы крови при воздействиях различных стрессоров. Наиболее характерными изменениями при однократном и многократном стрессорном воздействии в стадии мобилизации общего адаптационного синдрома (по Селье) являются: в периферической крови – значительный нейтрофилез, лимфопения и эозинопения, в костном мозге – лимфоидный пик и уменьшение содержания зрелых гранулоцитов, в лимфоидных органах – уменьшение количества (истощение) клеток.

**Иммунная система при эмоциональном стрессе.** Иммунная система как система «быстрого реагирования» на чужеродные воздействия тесно связана со стресс-системой и стресс-лимитирующими системами [24]. Это выражается в том, что структуры центрального аппарата регуляции иммунной системы локализованы в гипоталамусе, где находится ключевое звено аппарата нервной регуляции иммунной системы, гиппокампе, амигдале. Они связаны с холинергическими нейронами базального ядра Мейнерта и перегородки, с НА-нейронами синего пятна, ДА-нейронами мезолимбической и нигростриатной системы, наконец, с ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонинергическими нейронами ядер шва. Таким образом, структуры, входящие в состав центрального аппарата регуляции иммунной системы, топически совпадают с центральными структурами стресс-системы и стресс-лимитирующих систем. К настоящему времени выяснилось, что стресс-система и иммунная

система связаны двусторонними связями. С одной стороны, они связаны влиянием нейрональных структур на иммунокомпетентные органы и клетки, а с другой - влиянием иммунной системы на стресс-систему. Благодаря этим связям гипоталамус, ключевая структура центрального аппарата регуляции иммунной системы и стресс-системы, быстро реагирует на нарушение иммунного (антигенного) гомеостаза и дает начало сложному эфферентному пути передачи регуляторных влияний на иммунокомпетентные органы и клетки. Эти влияния осуществляются благодаря наличию на иммунокомпетентных клетках рецепторов для нейромедиаторов, гормонов, регуляторных пептидов. Показано, что иммунокомпетентные клетки имеют рецепторы к ацетилхолину, глюкокортикоидам, катехоламинам, нейропептидам, к КРГ [20-24,27-29]. Благодаря этому обстоятельству возможно прямое воздействие гормонов и медиаторов на элементы иммунной системы. Следует подчеркнуть, что существует сходство ответа гипоталамуса и других отделов стресс-системы на антиген с ответами на различные стрессоры. Это понятно, так как антигены по существу являются стрессорами. В ответ на иммуногенный антиген сразу возникает увеличение электрической активности паравентрикулярных и супраоптического ядер гипоталамуса, нейроны которых продуцируют КРГ, аргинин-вазопрессин и окситоцин. При этом стимулируется секреция этих гормонов, происходит активация оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники, повышается уровень НА и ДА в заднегипоталамической области, в паравентрикулярных и аркуатном ядрах и дорсомедиальном отделе гипоталамуса, затем включаются гиппокамп, амигдала, синее пятно. При действии других стрессоров также возникает активация гипоталамуса и других отделов стресс-системы, что также сопровождается ростом секреции КРГ, аргинин-вазопрессина, НА и ДА в центральном звене стресс-системы, активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, а также активацией нейронов синего пятна и периферической адренергической системы, включая симпатическую систему и мозговой слой надпочечников [29,30,34,37]. Таким образом, очевидно, что активность различных звеньев стресс-системы и нейрональных структур, непосредственно с ней связанных (амигдалы, гиппокампа,

мезолимбической и др.), а также, по-видимому, стресс-лимитирующих систем в значительной мере определяет функцию иммунной системы и величину иммунного ответа организма. В соответствии с этим стресс-реакция, возникающая в ответ на различные стрессоры, несомненно, включает в себя изменения иммунологической реактивности организма.

Влияние уровня активности стресс-системы на иммунный ответ было доказано в многочисленных исследованиях, в которых осуществляли либо выключение, либо стимуляцию этих нейрональных структур и оценивали величину иммунного ответа на антигены [10,16]. Так, например, была выявлена зависимость иммунологических реакций от активности гипоталамуса [32] в исследованиях, где проводили иммунизацию животных на фоне повреждений (выключения) или электростимуляции (активации) структур гипоталамуса. Показано, что локальное повреждение заднего гипоталамуса приводит к снижению активности костномозговых предшественников иммунокомпетентных клеток, снижению способности клеток-предшественников к дифференцировке, к изменению формы макрофагов и снижению их антиген-активности. При локальной деструкции заднего поля гипоталамуса снижается способность к продукции антител в ответ на антигены вплоть до полного отсутствия признаков синтеза антител и их накопления в крови. Это было выявлено при иммунизации лабораторных животных (кроликов, крыс, мышей) различными антигенами: от вакцины БЦЖ до фракции чумного микроба [24,25,32,37].

Способность к иммунному ответу, митогенная пролиферативная активность Т-лимфоцитов и активность естественных киллеров снижаются при локальной деструкции переднего и латерального гипоталамуса. При этом уменьшается отношение Т-хелперов/Т-супрессоров. Предварительная электростимуляция структур гипоталамуса, напротив, приводит к результатам, обратным тем, которые наблюдаются при выключении этих структур, а именно увеличивается синтез антител в ответ на антигены, т.е. активируется иммунный ответ [32-35].

Важную роль в регуляции иммунореактивности играет активность симпатического звена центрального компонента стресс-системы, представленного нейронами синего пятна.

Показано [7,23-26,33], что сохранение функциональной и структурной целостности синего пятна необходимо для поддержания иммунокомпетентности одного из центральных органов иммунной системы – костного мозга. Важно подчеркнуть, что гиперфункция этого норадренергического звена стресс-системы может приводить к иммунологической недостаточности, поскольку системное введение НА оказывает иммунодепрессивное действие. В то же время антагонисты НА в сочетании с адреналэктомией приводят к стимуляции активности иммунной системы.

Роль стресс-системы и стресс-лимитирующих систем в формировании иммунного ответа доказана также при исследовании влияния на иммунную реакцию предварительного введения гормонов и медиаторов этих систем [27,31,36,37]. Как уже указывалось выше, иммунокомпетентные клетки обладают рецепторами к этим веществам. Регуляция функций иммунной системы нейрогуморальными факторами осуществляется по антагонистическому принципу, т.е. вызывая либо стимуляцию, либо угнетение активности макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в зависимости от дозы данных веществ, вида антигенов, схемы иммунизации и, наконец, от фазы иммунного ответа. Тем не менее обобщение результатов большого числа работ [7,33,34,37] приводит к выводу, что стимулирующее влияние на функции клеток, продуцирующих антитела, могут оказывать ацетилхолин и дофамин, гормоны гипоталамуса (аргинин-вазопрессин и окситоцин), гормоны гипофиза (гормон роста, тиреотропный гормон), кортикостероиды (в физиологической дозе), медиаторы стресс-лимитирующих систем: ОП (р-эндорфин, Leu-энкефалин), ГАМК, субстанция Р. Иммуносупрессорными свойствами обладают А и НА, серотонин, а также кортикостероиды (при гиперпродукции). При этом некоторые из указанных соединений могут индуцировать (окситоцин, аргинин-вазопрессин, субстанция Р), повышать (а- и р-эндорфины, Met-энкефалин) или угнетать (кортикостероиды и АКТТ) секрецию интерферонов ИФ-а и ИФ-у.

Иммунная система, как было отмечено выше, также влияет на состояние стресс-системы, модулируя ее активность. Механизмы этого влияния начали проясняться сравнительно недавно благодаря открытию и изучению цитокинов. Эти

пептиды продуцируются при действии антигенов, а также при действии других стрессоров в клетках различных систем, но главным образом в иммунокомпетентных клетках. В соответствии с современными представлениями именно относящиеся к цитокинам интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF) играют ключевую роль во взаимосвязи между иммунной системой и центральным звеном стресс-системы [10,16,20,21,22,29,34,35]. Именно они, образуясь в ответ на антиген, активируют при иммунных реакциях гипоталамус и ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники, включая активацию секреции гипоталамических КРГ и аргинин-вазопрессина, гипофизарного АКТГ и глюкокортикоидов. Таким образом, интерлейкины являются сигналом нарушения антигенного гомеостаза, который «включает» стресс-систему. Через активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и соответственно увеличенную секрецию КРГ и глюкокортикоидов иммунная система (по принципу обратной отрицательной связи) регулирует свою собственную активность. Действительно, глюкокортикоиды являются мощным дозозависимым регулятором иммунного ответа и синтеза интерлейкинов. При гиперпродукции глюкокортикоиды подавляют, с одной стороны, стимуляторный эффект цитокинов на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, а с другой – активность иммунокомпетентных клеток и иммунную/воспалительную реакцию. Таким образом реализуется сложный механизм саморегуляции активности иммунной системы. Наличие контура взаимосвязи иммунной системы и стресс-системы не только обуславливает непосредственное участие иммунной системы в стресс-реакциях, вызываемых другими стрессорами, но и определяет влияние стресса на иммунореактивность. Однако угнетение механизма естественной противоопухолевой защиты является фактором риска онкологических заболеваний, и это следует учитывать, особенно если столь сильное стрессорное воздействие испытывает человек, имеющий предрасположенность к такого рода заболеваниям или находящийся в условиях действия онкогенных факторов. Таким образом, тяжелый стресс вызывает у человека нарушение иммунологического статуса (которое можно определить как вторичное иммунодефицитное состояние нейрогенной природы), а также может провоцировать или

усиливать проявление нарушений иммунологического статуса, вызываемых другими (не нейрогенными) факторами. Тяжелый и достаточно длительный стресс подавляет различные звенья иммунитета: отмечаются стрессорное уменьшение реакции бластной трансформации Т-лимфоцитов в ответ на митогены, снижение литической активности Т-лимфоцитов и нормальных киллеров по отношению к опухолевым клеткам-мишеням, а также депрессия цитотоксической функции макрофагов. В основе изменений иммунореактивности при стрессе, по-видимому, лежит активация стресс-системы и соответственно действие ее медиаторов, среди которых центральное место занимают КРГ, АКТГ, глюкокортикоиды и катехоламины. Умеренно увеличенная секреция медиаторов мобилизует систему крови и оказывает активирующее влияние на иммунный ответ, а значительно возросшая секреция угнетает иммунореактивность.

Следует подчеркнуть, что адренергическая система имеет «надежный выход» на иммунную систему. Как было показано выше, этот «выход» реализуется благодаря наличию плотной симпатической иннервации первичных и вторичных лимфоидных органов и наличию адренергических рецепторов на иммунокомпетентных клетках.

Ключевую роль в стрессорной иммуносупрессии играет активация гипоталамических КРГ-нейронов и увеличение секреции КРГ [22,31,32,33]. Показано, что введение КРГ в желудочки мозга вызывает дозозависимое снижение активности нормальных киллеров и подавление митогениндуцированной пролиферации лимфоцитов в селезенке и на периферии. Предупреждение повышения уровня КРГ в гипоталамусе при стрессе с помощью антител к нему предотвращает падение активности естественных киллеров. Причем удаление надпочечников (т.е. исключение секреции глюкокортикоидов) не влияло на указанные эффекты КРГ, что указывает на самостоятельное (а не через активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси) влияние КРГ на иммунную систему. Это влияние реализуется на уровне мозга, т.е. через воздействие КРГ на рецепторы мозговых структур, так как прямое введение КРГ в кровь не оказывает влияния на иммунную систему, хотя КРГ-рецепторы показаны на периферических сайтах иммунной системы, например на макрофагах.

Имеющиеся к настоящему времени данные [7,10,21] позволяют полагать, что иммунодепрессивное действие КРГ реализуется через активацию центров адренергического звена стресс-системы, которая приводит к увеличенному влиянию катехоламинов симпатической системы и надпочечников на иммунную систему. Увеличение содержания КРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса при стимуляции его секреции под влиянием стресса (или при введении экзогенного КРГ в желудочки мозга) приводит к активации симпатической системы. В результате этой активации НА и колокализированный с ним в симпатических терминалях нейропептид Y (NPY) воздействуют на иммунокомпетентные органы и клетки (в частности, на селезенку и лимфатические узлы брыжейки), вследствие чего происходят угнетение процесса образования антител в ответ на антигены, а также угнетение активности нормальных киллеров и уменьшение митоген индуцированной пролиферации макрофагов. Под влиянием симпатической регуляции активируется выброс адреналина из медуллы надпочечников, увеличивается его влияние на иммунную систему, что приводит к подавлению иммунного ответа. Существенно, что при стрессе активация секреции КРГ в гипоталамусе происходит не только под влиянием вызываемого стрессом возбуждения паравентрикулярных ядер, но и под влиянием IL-1 [22,28,32,33].

Важную роль в регуляции иммунной системы при стресс-реакции, несомненно, играет изменение секреции глюкокортикоидов [27], являющихся, как уже говорилось выше, ключевым фактором саморегуляции активности иммунной системы в норме. В экспериментах показано, что гиперпродукция этих гормонов или введение больших доз извне оказывает депрессивное действие на иммунную систему, введение же «физиологических доз этих гормонов или умеренное увеличение их секреции, напротив, способствует активации иммунного ответа. Поэтому очевидно, что при сильном стрессорном воздействии активация оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» вызывает гиперпродукцию глюкокортикоидов, и это наряду с гиперсекрецией КРГ приводит к иммунодепрессии.

Таким образом, очевидно, что в реакции иммунной системы на стресс важную роль играет соотношение активностей стресс-

системы и стресс-лимитирующих систем.

Можно полагать, что истощение функции гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналовой системы в результате хронической стрессорной гиперактивации может стать причиной аутоиммунных состояний либо провоцировать и усугублять эти состояния, если в организме уже имеется дефицит (например, врожденный) функции этой системы.

Острый умеренный эмоциональный стресс или повторные эпизоды умеренного стрессорного воздействия либо не влияют на иммунореактивность организма, либо вызывают транзиторную ее стимуляцию. В основе стимуляторного эффекта стресса лежит активация симпатической системы и действие физиологических концентраций катехоламинов, вазопрессина и глюкокортикоидов на иммунную систему [7,10,32,37]. Это явление способствует повышению резистентности организма к инфекциям.

Тяжелый острый эмоциональный стресс вызывает угнетение иммунореактивности [7,10,13]. В основе стрессорной иммунодепрессии лежит интенсивная секреция КРГ в гипоталамусе с последующим резким увеличением влияния симпатической системы и катехоламинов надпочечников на иммунокомпетентные органы и клетки, а также секреция АКТГ и глюкокортикоидов. При эпизодическом характере такого стресса угнетение иммунореактивности является транзиторным, и иммунная система нормализуется через несколько недель после стрессорного эпизода. При более длительном стрессорном воздействии такого типа развивается стойкое иммунодефицитное состояние. Такое состояние приводит к повышению восприимчивости организма к инфекциям и является важным фактором риска онкологических заболеваний.

Продолжительный (хронический) тяжелый эмоциональный стресс, вызывающий длительную гиперактивацию контура «КРГ – катехоламины и глюкокортикоиды – иммунная система», может приводить к истощению этого контура, дефициту секреции КРГ и глюкокортикоидов и «поломке» механизмов иммунореактивности [7,10,13]. Эта ситуация может приводить к патологическому увеличению иммунореактивности, аутоиммунным атакам и в результате – к стрессорным аутоиммунным состояниям или провоцированию аутоиммунных болезней другой этиологии.

Проведенные исследования создали предпосылки для использования агонистов бензодиазепиновых рецепторов для оценки резистентности поведенческих реакций к эмоциональному стрессу у человека. Действительно, в последние годы разработаны критерии резистентности к стрессорным воздействиям с использованием совокупности психологических, психофизиологических и биохимических характеристик, регистрируемых в условиях эмоционального стресса с учетом реакции на бензодиазепины. С помощью этих параметров выявлены два основных генетически обусловленных типа стресс-реакции: «активный» и «пассивный» [12,13,26]. «Активный» тип характеризуется высокой устойчивостью к эмоциональному стрессу по критериям работоспособности и другим поведенческим показателям в условиях действия эмоционального (ментального в том числе) стрессора; «пассивный» тип стресс-реакции характеризуется низкой устойчивостью к действию стрессора по данным критериям. При этом было установлено, что применяемые много лет в клинике для профилактики и коррекции тревожной эмоциональной стресс-реакции транквилизаторы бензодиазепинового ряда феназепам и гидазепам в зависимости от типа стресс-реакции могут оказаться либо полезными, либо не только бесполезными, но и ухудшающими работоспособность. Полезными бензодиазепины оказывались для людей «пассивного» типа стресс-реакции. В последнем случае они снимали нервозность, повышали работоспособность, улучшали самочувствие, т.е. «делали» стресс-реакцию более адаптивной, адекватной. Людям «активного» типа стресс-реакции эти препараты, напротив, снижали работоспособность. Бензодиазепины, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, сопряженными на нейронах с ГАМК-рецепторами, усиливают эффект ГАМК и тем самым повышают активность ГАМК-системы. Поэтому причиной обнаруженного явления, по-видимому, можно считать в первом случае («пассивный» тип) восполнение с помощью бензодиазепинов исходного дефицита активности ГАМК-системы и предупреждение гиперактивации стресс-системы, а во втором случае («активный» тип) – избыточную активацию ГАМК-системы под влиянием этих препаратов, приводящую к неоправданному увеличению тормозного действия ГАМК на

стресс-систему и ослабление адаптивной стресс-реакции. В этих исследованиях, как и в экспериментах на животных, вскрылась роль центральной стресс-лимитирующей ГАМКергической системы в механизме устойчивости к стрессу.

Следует подчеркнуть, что хорошо известный в настоящее время метод увеличения резистентности организма к стрессорным повреждениям и заболеваниям путем адаптации к факторам окружающей среды [12,13] имеет в своей основе повышение мощности и эффективности стресс-лимитирующих систем, ограничивающих или предупреждающих повреждающие эффекты стресс-реакции, в том числе нарушения поведенческих реакций.

**Принципы профилактики и коррекции стрессорной патологии.** Важную роль в механизме устойчивости организма к стрессорным повреждениям и патогенезе стрессорной патологии играют активность и реактивность стресс-системы и стресс-лимитирующих систем. Показано также, что естественные медиаторы стресс-лимитирующих систем или их стабильные химические аналоги повышают устойчивость организма к стрессорным повреждениям, оказывают профилактическое и терапевтическое действие при стрессорных воздействиях главным образом за счет ограничения чрезмерной или «застойной» стресс-реакции. Поэтому очевидно, что перспективным принципом профилактики и коррекции стрессорных повреждений является применение методов и средств, позволяющих ограничивать чрезмерную активацию стресс-системы и чрезмерную стресс-реакцию, а также нормализовать недостаточную активность стресс-системы и, соответственно, недостаточную стресс-реакцию. При этом особое значение имеет применение средств, повышающих эффективность естественных стресс-лимитирующих систем, или средств, «подражающих» действию этих стресс-лимитирующих систем.

Этот принцип в той или иной степени реализуется в применяемых в настоящее время в клинике трех основных методических приемах [11-13]: в адаптационном методе профилактики и коррекции стрессорных повреждений (на базе использования защитных эффектов адаптации к факторам окружающей среды); при использовании фармакологических

средств, влияющих на активность стресс-системы и стресс-лимитирующих систем; при использовании различных приемов психотерапии, гипноза и методов традиционной медицины, направленных главным образом на коррекцию стрессорных нарушений психического статуса, а также сопровождающих эти нарушения вегетативных расстройств.

**Коррекция с помощью фармакологических средств.** Для повышения устойчивости к эмоциональным стрессорам и коррекции стрессорных повреждений эффективно используются также психофармакологические средства. Анализ фармакологических средств, применяемых в настоящее время для коррекции состояний эмоционального стресса и пост-стрессорных нарушений, показывает, что центральное место среди них занимают препараты, направленные на ограничение активности стресс-системы и стресс-реакции. Используются либо прямые блокаторы активности адренергической системы (блокаторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов), либо препараты, повышающие эффективность естественных стресс-лимитирующих систем, либо стабильные химические аналоги медиаторов этих систем. Данная ситуация соответствует древнейшему принципу врачевания, которого придерживались медики со времен Авиценны и Гиппократов, а именно: «не навреди и подражай защитным силам самого организма». В данном случае речь идет о подражании действию стресс-лимитирующих систем. Среди таких средств следует назвать прежде всего эффективные препараты, активирующие функцию ГАМКергической системы или дублирующие ее. Это агонисты бензодиазепиновых рецепторов и стабильные аналоги самой ГАМК. Нежелательным побочным эффектом многих бензодиазепинов, особенно в больших дозах, является способность нарушать процессы обучения и памяти. Тем самым эти препараты могут подавлять собственные механизмы защиты, снижая психологическую реактивность на все эмоционально значимые сигналы, в том числе полезные. Иными словами, они могут блокировать стресс-реакцию «без разбора», т.е. вызывают или усиливают «пассивную» резистентность. Поэтому их использование нецелесообразно при экстремальных ситуациях и сильных стрессорах, но при стрессорах малой интенсивности длительное их применение нежелательно, так как, формируя

толерантность организма к стрессорам вообще, они предотвращают возможность «активной» адаптации организма. Иными словами, они могут угашать указанную выше «активную психическую адаптацию» необходимую для преодоления стрессогенной ситуации.

Существенный интерес представляют так называемые ноотропные препараты, являющиеся главным образом производными ГАМК (фенибут, пикамилон, аминолон, пирацетам, или ноотропил, и др.). Они поддерживают энергетические и пластические процессы в ЦНС на высоком уровне и позволяют сохранить в условиях стресса адекватный паттерн внимания, когнитивных и мнестических функций мозга. Они повышают «активную» резистентность к стрессорам в отличие от бензодиазепинов, что позволяет рассматривать эти препараты не только как блокаторы стресс-реакции, но и как стрессопротекторы. При стрессорных нарушениях психического статуса тревога зачастую сочетается с депрессивными расстройствами. В этих случаях применяют препараты, сочетающие анксиолитический и антидепрессантный эффекты. Препараты такого рода (тримипрамин, амитриптилин, пиразидол и др.) содержат в механизме своего действия торможение обратного захвата медиаторов моноаминов и обратимую блокаду фермента моноаминоксидазы (МАО), инактивирующего моноамины. В результате при действии таких препаратов снятие тревоги сочетается с возможностью поддержания активности моноаминовой системы, прежде всего адренергической, что имеет антидепрессивное действие.

Важную роль в предупреждении и коррекции стрессорных повреждений играет антиоксидантная стресс-лимитирующая система организма. Антиоксиданты, как уже неоднократно упоминалось в данном сообщении, предупреждают чрезмерную активацию СРО и тем самым являются мембранопротекторами, ограничивающими стрессорное повреждение клеточных мембран. В связи с этим в качестве антистрессорных средств широко используют антиоксиданты (природные и их синтетические аналоги), а также препараты, сочетающие антиоксидантную и анксиолитическую активность, антиоксидантную и антидепрессантную активность и т.п. Таким образом, эти препараты не только ограничивают развитие

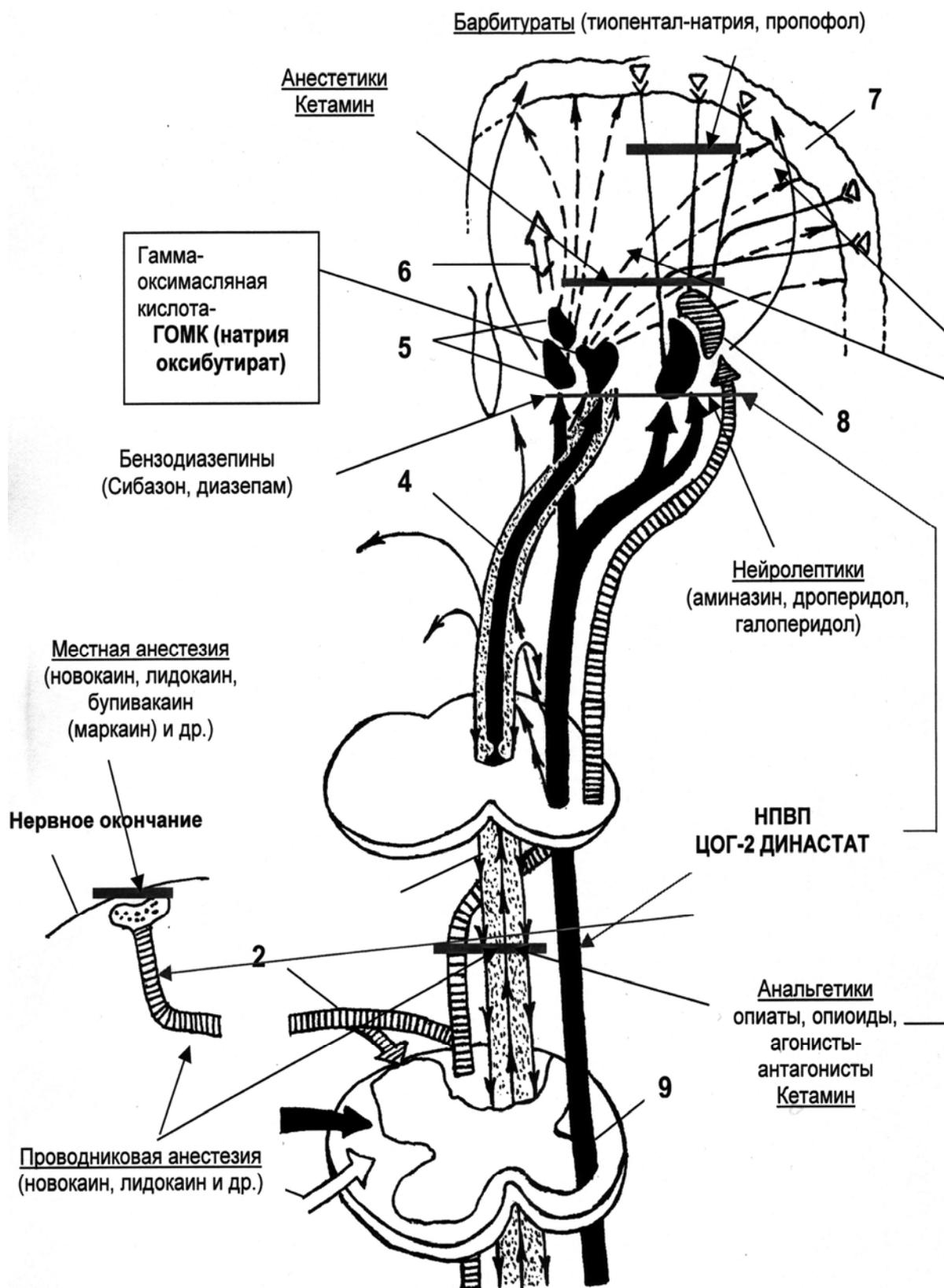
чрезмерной стресс-реакции и нарушения психического статуса (т.е. действуют на уровне функции ЦНС), но и непосредственно ограничивают стрессорные повреждения клеток, т.е. сочетают ограничение стресс-реакции и ее повреждающих эффектов на клетки. Новым препаратом такого рода является мексидол. Этот препарат на уровне клеточных мембран повышает резистентность мозга к стрессорному повреждению. Анксиолитическое действие мексидола связано со способностью препарата модулировать бензодиазепиновые и ГАМК-рецепторы, повышая функцию ГАМКергической системы, хотя сам мексидол не обладает свойством связываться с этими рецепторами.

Следует далее отметить, что потенциально перспективными средствами предупреждения и коррекции стрессорных повреждений могут быть природные стресс-лимитирующие нейропептиды или их стабильные химические аналоги.

На протекание сенсорных процессов в условиях висцеральной боли влияет уровень моноаминов (адреналина, норадреналина, ДОФА), стресс-реализующие механизмы (гистамин), а серотонин, связанный с системой ноцицепции и антиноцицептивными процессами, выполняет стресс-лимитирующую роль, адреналин – роль медиатора стресс-индуцированной анальгезии. Гистидин, серотонин, ДОФА принимают участие в процессах развития вторичной гипералгезии.

Установлена зависимость между сенсорными показателями и иммунологическими маркерами, тесная зависимость между нейроспецифичными белками и уровнем боли. Нейроспецифические белки, иммунологические показатели и сенсорные характеристики являются дополнительными маркерами нейропластичности и гипералгезии. Эффективным механизмом купирования глубокой соматической боли при травматологических операциях была комбинация морфин-кетамин. Использование кетамина в качестве привентивной анальгезии на 69,82% повышала эффективность обезболивания.

Исходя из современных представлений о стрессе и фармакологии основных препаратов, применяемых в анестезиологии и интенсивной терапии, можно схематически представить **основные направления формирования мультимодального купирования боли** (рис.1).



1 – вегетативные волокна; 2 – соматические волокна; 3 – спиноретикулярный путь; 4 – ретикулярная формация; 5 – медиальные ядра таламуса; 6 – кора лобных долей большого мозга; 7 – сенсорная зона коры большого мозга; 8 – специфические ядра таламуса; 9 – спиноталамические пути; 10-задние рога спинного мозга.

**Рис.1.1.** Схема примерного формирования мультимодального купирования стресса-боли

Основываясь на принципах стресс-лимитирующего влияния, принцип мультимодальности обезболивания на современном этапе реализуется воздействием на основные известные компоненты стресса-боли:

- 1) блокадой концевых рецепторов нервов (местная, аппликационная и др. анестезия) – местные анестетики;
- 2) нарушением передачи болевой информации (региональная анестезия);
- 3) стимуляцией антиноцицептивных стресс-лимитирующих систем: ГАМКергической (бензодиазепины, нартия-оксибутират и др.) и опиоид-ергической (опиаты и опиоиды);
- 4) блокадой NMDA-рецепторов, отвечающих за запуск гиперпродукции NO - кетамин. Предполагается, что оксид азота в высоких концентрациях может воздействовать на малые энкефалинергические интернейроны, которые блокируют вход ноцицептивной информации («контроль входных ворот»). В связи с этим, интенсивная патологическая стимуляция не контролируется нейронами заднего рога, что вызывает гипералгезию;
- 5) блокадой выработки тканевых аллогенных медиаторов (серотонин, гистамин, простагландины и др.), усиливающих феномен периферической сенситизации – нестероидные противовоспалительные средства (НПВП).

На наш взгляд, согласно выявленным фармакологическим эффектам, ингибиторы ЦОГ-2 (Династат) занимают важное место в борьбе с болевым синдромом [38].

Доказано, что парекоксиб имеет преимущество в лечении черепно-мозговых травм (ЧМТ), так как во время ЧМТ происходит значительное увеличение ЦОГ-2, что ведет к вторичному повреждению мозга. Применение парекоксиба в течение первых шести часов привело к значительному снижению простагландина в мозге и в спинномозговой жидкости в течение 24 часов, и к снижению иммунореактивности ЦОГ-2. При исследовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 у крыс были получены результаты, которые характеризовали нейропротективный эффект ингибиторов ЦОГ-2 за счет ингибирования развития центрального воспалительного ответа. Первичное повреждение мозга ведет к повышению глутамата. Глутамат имеет большую нейротоксичность и вызывает гибель

нейронов. Повышение экспрессии ЦОГ-2 во время ЧМТ происходит двумя механизмами: глутаматергическим и воспалительным. При этом ингибиторы ЦОГ-2 имеют положительный эффект повышая выживание нейронов. Имеются экспериментальные данные, которые свидетельствуют о том, что в процессе роста менингеомы повышается содержание ЦОГ-2. При этом использование ингибиторов ЦОГ-2 препятствовало росту менингеомы. Полагают, что противоопухолевое и антипролиферативное действие НПВП может быть опосредовано влиянием на ЦОГ-2-зависимую регуляцию ангиогенеза и апоптоза опухолевых клеток. В недавних исследованиях было показано, что парекоксиб подавляет рост и индуцирует апоптоз опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*. Доказано, что во время ишемии головного мозга происходит повреждение эндотелия церебральных сосудов, при этом в эндотелии резко возрастает содержание ЦОГ-2 в отличие от ЦОГ-1, которая оставалась в пределах нормы. Установлено, что применение ингибиторов ЦОГ-2 дало положительные эффекты в лечении ишемий головного мозга у мышей. Эффект применения ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с острой ишемией и/или ЧМТ связан с блокадой нейронов от глутамат-нейротоксичности. Основные эффекты глутамата проявляются через NMDA или AMPA рецепторы, следовательно, дополнительная блокада этих рецепторов также будет проявлять свойства нейропротекции.

Резюмируя все выше перечисленные анатомо-физиологически-биохимические особенности стресса можно выделить общие направления стресс-лимитирующей терапии для пациентов с острой церебральной недостаточностью (которые рассмотрены в соответствующих разделах монографии).

Стресс-лимитирующая терапия включает в себя:

- 1) Аналгоседация и стресс-лимитирующая анестезия.
- 2) Мембраностабилизация (тиотриазолин, L-лизина эсцинат).
- 3) Устранение церебрального вазоспазма (нимотоп).
- 4) Улучшение венозного оттока из полости черепа (L-лизин эсцинат).
- 5) Профилактика и лечение отека и набухания головного мозга.
- 6) Восстановление энергетического дефицита нервной ткани (актовегин, тиоцетам, гептрал).
- 7) Восстановление нейромедиаторного обмена (тиоцетам,

- глиотилин, цитиколин).
- 8) Антибактериальная терапия (меронем, максипим, тиментин и т.д.).
  - 9) Нейропротекция.
  - 10) Поддержание нормальных показателей гемодинамики.
  - 11) Восстановление ОЦК (реосорбилакт, гекодез, гелофузин).
  - 12) Поддержание нормогликемии (контроль глюкозы, инфузия инсулина).
  - 13) Профилактика развития стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте:
    - блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов: циметидин, ранитидин, фамотидин (квamatел).
    - ингибиторы Na-K-АТФ-азы: омепрозол (омез, лосек), нексиум, пантопразол (контролок).
    - антацидные, обволакивающие средства: маалокс.
  - 14) Нутриционная поддержка: парэнтеральное питание (аминоплазмаль, липофундин, сорбилакт, ксилат, аминол, гликостерил), энтеральное питание (берламин), раннее неполное парэнтеральное питание.
  - 15) Нормализация КОС и водно-электролитного обмена (растворы Хартмана и Дарроу).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.Л. Нейрохимическая характеристика специфических патологических синдромов, возникающих в условиях стрессовых состояний // Вестн. АМН СССР.- 1975.- № 8. - С.34-43.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии / у *Materia Medica.* – 1996. - № 1 (9). - С. 29-56
3. Вейн А.М. Клинические аспекты эмоционального стресса // Эмоцио-нальный стресс: теоретические и клинические аспекты / Под ред К.В.Судакова, В.И.Петрова.– Волгоград, 1997.– С. 138–148, 154– 157
4. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П.; Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике.– М.: Наука, 1989.- 70 с
5. Судаков КВ. Церебральные механизмы эмоционального

- стресса // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 59–74.
6. Судаков КВ. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия: Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 80–89.
  7. Актуальные проблемы патофизиологии: Избранные лекции/под ред. Б.Б.Мороза.- М.: Медицина, 2001.- 424 с
  8. Ведяев Ф.П. Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления // Вестн. АМН СССР. – 1975- № 8. - С. 57-65
  9. Крыжановский Г.И. Общая патофизиология нервной системы.– М.: Медицина, 1997. – 450 с.
  10. Крыжановский Г.Н., Магаева СВ., Макаров СВ. Нейроиммунопатология.- М., 1997.- 283 с.
  11. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука 1981.-278 с.
  12. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.– М.: Медицина, 1984.– 272 с.
  13. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии.– М.: НПО Союзмединформ, 1989.– 72 с.
  14. Selye H. Syndrome-produced by diverse poisonous agents // Nature.– 1936.- Vol.138, №3479.- P. 32
  15. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М: Медицина, 1983. – 293 с
  16. Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи фи-зиол. наук. – 1996. – № 1. – С. 3–20.
  17. Андреев Б.В., Ипатов Ю.Д., Никитина З.С., Сытинский И.А. Антистрессорная роль ГАМКергической системы мозга // Журн. высш. нервн. деят.– 1982. – Т. 32, вып. 3.– С. 511–519.
  18. Девойно Л.В. Центральный механизм допамин-, серотонин-, ГАМК-и пептидергической иммуномодуляции // Бюлл. СО РАМН. – 1994. – №4.-С. 19-25.
  19. Пшенникова М.Г Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Пат. физиол. - 1987.– № 3. – С. 85-90

20. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. – Томск: Изд-во Томск. Ун-та, 1997. -218 с.340
21. Bellinger D.L., Lorton D., Felten S.Y., Felten D.L. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging, and autoimmunity // *Int J Immunopharm.*– 1992.– Vol.14.– P.329-344
22. Friedman E.M., Irwin M.R. A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress-induced immunosuppression // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995.-Vol. 771. - P. 396-418
23. Корнева Е.А. Нарушения нейрогуморальной регуляции функций иммунной системы // *Вестн. АМН СССР.*– 1990.– №4.– С.36–42
24. Абрамов В. В. Интеграция иммунной и нервной системы, бирск, 1991. – 165 с.
25. Адо А.Д. О взаимодействии нервной и иммунной систем (к механизмам влияния нервной системы на лимфоциты)//*Вестн. РАМН.* – 1993. №7. -С. 48-51.
26. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев И.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет. – Харьков: Основа, 1995. – 368 с.
27. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. – М.: Медицина, 1988. – 288 с
28. Landmann R., Burgisser F., Wesp M. Beta-adrenergic receptors are different in subpopulations of human circulating lymphocytes // *Recept. Res.* - 1984. - Vol. 4, N 1-6. - P. 37-50
29. Ruff MR., Wahls S.M., Mergenhagen S. et al. Opiate receptor-mediated chemotaxis of human monocytes // *Neuropeptid.*– 1989.– Vol.5.– P. 363-366
30. Stratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system // *Ann.N.Y. Acad. Sci.*– 1995.– Vol. 771. – P. 1 –18
31. Chrousos G.P., Gold P. W. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis // *J.A.M.A.* – 1992. – Vol. 267. – P. 1244-1252
32. Клименко В.М. Анализ процессов перестройки организации импульсной активности нейронов гипоталамических структур в процессе реакции на антиген // *Иммунофизиология/Под ред. Е.А. Корневой.* – Л.: Наука, 1993. - С. 113-129
33. Wrona D., Staszewska M., Trojnar W. Lateral hypothalamic

- lesions decrease activity of peripheral blood lymphocytes in rats // J. Neuroimmunol. - 1991. - Suppl. 1. - P. 199
34. Peristein R.S., Whitnall M.H., Abrams J.S. et al. Sinergic roles of inter-leukin-6, interleukin-1 and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vitro // Endocrinology. - 1993. - Vol. 132. -P. 946-952
35. Sundar S.K., Cierpiel M.A., Kilts C et al. Brain IL-1-induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor // J. Neurosci. – 1990. - Vol. 10, N 11. - P. 3701-3706.
36. Sternberg E.M., Chrousos G.P., Wilder R.I., Gold P.W. The stress response and the regulation of inflammatory disease // Ann. Intern. Med. – 1992 – Vol. 117, N 10. - P. 854-866.
37. Sternberg E.M., Licino J. Overview of neuroimmune stress interactions // Ann. NY. Acad. Sci. - 1995. - Vol. 771. - P. 364-371.
38. Черний В.И., Колесников А.Н., Смирнова Н.Н. и др. Проблема боли и роль парекоксиба натрия (Династат) для периоперационного обезболивания в медицине критических состояний (методические рекомендации).-Киев, 2007.-45с.