

УДК: 616.45 – 001.1/3:616 – 092.19:612.017.1

Т.А. Золотарева, А.В. Змижевский, Б.А. Насбуллин, И.А. Яришевско
Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ СТРЕСС-ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КЛЕТОК ИММУННОГО ОТВЕТА

Анализ доступной литературы позволил сформулировать основные представления о стресс-обусловленных изменениях в системе иммунного ответа соответствующие иммунодепрессивным состояниям. Авторы отметили большую роль нарушений процессов энергообразования в формировании стресс обусловленных нарушений в организме в целом. В то же время авторы отмечают, что вопрос об изменениях процессов энергообеспечения в клетках иммунного ответа и их влияние на функцию этих клеток остаётся не проработанным и требует в дальнейшем пристального внимания.

Ключевые слова: хронический стресс, иммунокомпетентные органы, АТФ.

Современный этап развития цивилизации с его неоптимальными социальными и экологическими условиями приводит к хроническому стрессу (ХС), который в экономически развитых и соответственно наиболее урбанизированных странах приобретает характер эпидемии [18]. В Эстонии в настоящее время до 87% подвержены хроническому стрессу [13]. В США в середине 90-х гг. затраты по стрессобусловленным заболеваниям (стоимость лечения, затраты на социальную номинацию; недополученный ВВП) составляли приблизительно 50 тыс. долларов в год на каждого жителя. Все вышесказанное, объясняет не снижающийся интерес исследователей к проблеме стресса и заболеваниям с ним связанным.

Стресс (общий адаптационный синдром) – общая неспецифическая нейрогормональная реакция организма на любое предъявляемое ему требование, не зависящая от природы действующего агента [19]. Существование реакции стресса обусловлено приспособляемостью организмов (адаптивностью). Адаптивный или гомеостатический ответ направлен на защиту внутренней среды от изменений, которые подвергают опасности выживания организма. Адаптивный ответ на неблагоприятные воздействия пропорционален интенсивности стимула и лежит в диапазоне от простой органической реакции до генерализованного системного состояния, влияющего на весь организм. Генерализованные системные состояния, имеющие стереотипный, неспецифический характер и возникающее при чрезмерных угрозах и есть стресс [1].

Стресс запускает в организме цепь интегрированных реакций нервной, эндокринной и иммунной систем, обусловленных активацией гипоталамо-гипофизарно-адреноренкортикальной и симпато-адреналовой осей, и проявляющихся, прежде всего в стереотипных биохимических (субклеточных) изменениях [16]. Изменения в эндокринной системе в условиях хронического стресса изучены достаточно хорошо и сводятся, по общепринятым представлениям, к увеличению содержания катехоламинов в сыворотке крови, повышению содержания глюкокортикоидов, снижению содержания тиреоидина, гонадотропина [4]. Усиление образования медиаторов обуславливает усиление катаболических процессов (процессов освобождения энергии) в организме, в свою очередь усиление катаболизма стимулирует образование адреналина и норадреналина во всем организме, в результате происходит активизация ферментов расщепления углеводов (гликолиз) приобретает устойчивый характер. Поскольку изменения процессов освобождения энергии носят устойчивый системный характер, то они фиксируются в элементах всех основных систем, формирующих ответ на чрезмерный раздражитель (нервной, сосудистой, эндокринной, иммунной) [3, 5], а это в свою очередь не может не отразиться на деятельности этих систем [5].

В связи с тем, что нас интересует поведение иммунной системы в условиях хронического стресса, рассмотрим более детально процессы в ней происходящие. При стрессе организм предполагает наличие повреждений, а значит проникновения в организм антигенов. Проникновение антигенов может «предполагаться» прежде всего, со стороны ЖКТ. Поэтому активность иммунной системы нужно повысить. Собственно это мы и наблюдаем в динамике острого стресса, когда имеет место уменьшение тимуса, лейкоцитоз, анэозинофилия, нейтрофилёз. При этом лейкоцитоз происходит за счет β -лимфоцитов и нормальных киллеров, активность Т-иммунитета угнетается [9].

Сходная картина описывается многими авторами в ситуации хронического (прежде всего психоэмоционального) стресса [4, 7, 14, 18]. Основные составляющие изменений: инволюция тимуса, за счет гибели тимоцитов коры фолликул (активируются каспаза-3) [6], анемия; рост числа лейкоцитов в периферической крови, снижение количества лимфоцитов в периферической крови. При этом число лимфоцитов в костном мозге существенно возрастает, очевидно имеет место миграция лимфоцитов, прежде всего Т-лимфоцитов, в костный мозг. Изменяется и функциональная активность клеток иммунного ответа – снижается активность простых нейтрофилов, снижается образование NO в эритроцитах. Одновременно растёт производство некоторых интерлейкинов, хотя содержание ИL-12 в плазме крови резко падает.

В селезенке хронический стресс вызывает изменения иммуноархитектоники, соответствующие иммунодепрессивным состояниям. При этом особенности изменений иммуноархитектоники коррелировали с характером стрессорного воздействия. Психоэмоциональный стресс сильнее влияет на Т-зоны селезенки, а

физический стресс и на Т-зоны, и на β -зоны. Изменение Т- зон связано с утратой популяций $CD3^+$ и $CD8^+$, а β -зон с утратой $CD20^+$ - клеток. Реализуются эти изменения за счёт угнетения пролиферации спленоцитов и их избыточной гибели (апоптоз) [15]. Возможно, эти изменения обусловлены тем, что хронический стресс сопровождается избыточным синтезом катехоламинов, которые через специфические рецепторы плазмолеммы спленоцитов влияют на пролиферацию и дифференцировку этих иммунокомпетентных клеток. Инактивированные (функционально неактивные) лимфоциты в периферической крови могут использоваться как «свободные» белковые молекулы, для обеспечения резко усиливающегося при хроническом стрессе протеолиза и последующего синтеза глюкозы.

Еще одним аспектом влияния хронического стресса на иммунокомпетентные органы является избыточный синтез глюкокортикоидов и соответственно их повышенный уровень в крови. Поскольку глюкокортикоиды влияют на свободно радикальные процессы, то при хроническом стрессе, когда их содержание повышается, в ткани селезенки и тимуса снижается активность антиоксидантных ферментов и повышается содержание диеновых конъюгатов и МДА. Возникающий дисбаланс системы ПОЛ/АОС проявляется в снижении общего количества лейкоцитов крови, клеточности тимуса, селезенки, костного мозга, очевидно за счет повреждения клеточных мембран [10]. Кроме того нарушаются регулирующие связи между системой цитокинов и клеточных элементов крови, что также влияет на функциональную активность последних.

С другой стороны хронический стресс сопровождается, как мы отмечали ранее существенными перестройками в метаболической системе энергообразования, что связано с возрастающим запросом к этой системе и ограниченностью ее возможностей. Такой дисбаланс потребностей/возможностей создает гипоксию (функциональную, вторичную). Следствием гипоксии является нарушение синтеза медиаторов, ферментов, клеточных рецепторов гормонов, что углубляет дисфункциональные расстройства, в том числе и иммунной системы [3]. В частности при стрессе, обусловленном гипоксией, растет синтез адреналина и норадреналина, а это усиливает ослабление активности лимфоидных элементов в тимусе и селезенке. Энергообразование в каждой клетке организма обусловлено активностью системы АТФ-аз. Развитие хронического стресса, в частности иммобилизационного, сопровождается волнообразным изменением активности Mg^{+2} -АТФ-аз. При этом разность колебаний своеобразна для каждого органа. В мозгу активность этого фермента снижается на 15 сутки стресса, растет к 30 суткам и вновь снижается на 45 день наблюдений. В печени наоборот активность Mg^{+2} -АТФ-азы растет на 15 сутки стресса, слегка снижается на 30 сутки и выражено ослабевает на 45 день опыта [2].

Выводы

Анализ доступной литературы позволяет утверждать, что хронический стресс вызывает глубокие изменения в структуре и функциях иммунокомпетентных органов; в гуморальной составляющей иммунного ответа; в функциональной активности иммунных клеток периферической крови. Кроме того установлено, что хронический стресс сопровождается существенными перестройками процессов энергообразования в клетках в том числе в системах АТФ-аз. Вместе с тем в литературе достаточно подробно изучен вопрос о взаимосвязи функциональной активности периферических иммунокомпетентных клеток и эндокринных и регуляторных процессов в организме, вопрос же об энергетической обеспеченности деятельности этих клеток и в частности о состоянии в них систем АТФ-аз в литературе не освещен, хотя повреждение их может лежать в основе механизма дисфункции иммунокомпетентных клеток.

Литература

1. Акачарова Е.С. Хронический стресс и нарушение адаптации у медицинских работников / Е. С. Акачарова // Трудный пациент. — 2006. — № 8. — С. 70—72.
2. Акопян В. П. Влияние ГАМК и пирacetama на АТФ-азную активность митохондрий мозга и печени в условиях экспериментальной гипокинезии / В. П. Акопян [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 5.
3. Бельченко Л. А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения / Л. А. Акачарова // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — № 7. — С. 33—39.
4. Бутенко Г. М. Стресс и иммунитет / Г. М. Бутенко, О. П. Терешина // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 91-94.
5. Гавриш А. С. Морфология дисфункции сосудистого эндотелия при хроническом стрессе и атерогенез / А. С. Гавриш // Український кардіологічний журнал. — 2005. — № 1.
6. Дементиевская А. А. Морфофункциональная характеристика тимуса при воздействии физического стрессора на организм экспериментальных животных в раннем постнатальном онтогенезе / А. А. Дементиевская [и др.] // Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. — 2009. — С. 87-89.
7. Егоркина С. Б. ДЭНАС: противовоспалительный механизм ДЭНС в условиях стресс-индуцированного иммунодефицита / С. Б. Егоркина [и др.] // Рефлексология. — 2006. — № 2. — С. 23—24.
8. Камскова Ю. Г. Особенности реакции системы крови при гипокинетическом стрессе и современные представления об иммуно-нейро-эндокринных взаимодействиях и «цикле окиси азота» / Ю. Г. Камскова // Научно-теоретический журнал. — 2002. — № 10.
9. Капитонова М. Ю. Акцидентальная инволюция тимуса при действии нейрогенных и психогенных стрессоров / М. Ю. Капитонова // Фундаментальные исследования. — 2005. — № 2.

10. Латюшин Я. В. Особенности влияния хронического стресса на динамику перекисного окисления липидов в тканях костного мозга / Я. В. Латюшин // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. — 2008. — № 9. — С. 271-277.
11. Латюшин Я. В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмину при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса / Я. В. Латюшин // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. — 2009. — № 12. — С. 319-325.
12. Латюшин Я. В. Антиоксидантная защита костного мозга при действии стресса. / Я. В. Латюшин // Вестник Южно-Уральского государственного института. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. — 2007. — вып. 12. — № 16. — С. 142-144.
13. Мерисалу Эда Трудовой стресс и рак / Эда Мерисалу. — Тарту/Таллинн, 2008. — 20с.
14. Мураева Н. А. Возрастные аспекты иммуномодуляционных изменений при хроническом стрессе / Н. А. Мураева [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 5. — С. 64-65.
15. Нестерова А. А. Влияние хронического-психо-эмоционального стресса на параметры врожденного иммунного ответа в раннем постнатальном онтогенезе / А. А. Нестерова [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 11. — С. 51-52.
16. Нестерова А. А. Соотношение иммуномодуляционных сдвигов в центральных и периферических органах иммунной защиты при хроническом стрессе / А. А. Нестерова [и др.] // Морфология. — 2006. — № 5. — С. 49-50.
17. Нестерова Л. Ф. Стан і динаміка активності катіонних АТФаз при різних щодо навантажувальності серця термінових ефектах біоактивної води Нафтуса / Л. Ф. Нестерова [та ін.] // Медична гідрологія та реабілітація. — 2009. — № 2. — С. 123—126.
18. Пшеникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшеникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2001. — № 1. — С. 26—30.
19. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. — Рига; Виенда. — 1992. — 110 с.

Реферати

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ
СТРЕСС-ОБУМОВЛЕННІ ДИСФУНКЦІЇ
КЛІТИН ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ**

**Золотарева Т.А., Змієвський А.В., Насибуллін
Б.А., Ярошенко Н.А.**

Аналіз доступної літератури дозволив сформулювати основні уявлення про стрес - обумовлених зміни в системі імунної відповіді відповідні імунодепресивних станів. Автори відзначили велику роль порушень процесів енергоутворення в формуванні стрес обумовлених порушень в організмі в цілому. У той же час автори зазначають, що питання про зміни процесів енергозабезпечення в клітинах імунної відповіді та їх вплив на функцію цих клітин залишається не опрацьованим і вимагає в подальшому пильної уваги.

Ключові слова: хронічний стрес, імунокомпетентні органи, АТФ.

Стаття надійшла 25.10 2011 р.

**MODERN PICTURES OF THE STRESS-INDUCED
DISFUNCTION'S MECHANISM OF CELLS OF
IMMUNITY ANSWER**

**Zolotareva T.A., Zmievskiy A.V., Nasibullin B.A.,
Yaroshenko N.A.**

The analysis of the available literature has allowed stating the basic concepts about stress - the caused variations in system of the immune answer appropriating immunodepressiv to conditions. Authors have noted a greater role of infringements of processes energy production in formation stress of the caused infringements in an organism as a whole. At the same time authors mark, that the question on variations of processes of power supply in cells of the immune answer and their influence on function of these cells remains not worked and Requires in the further close attention.

Key words: chronic stress, immunocompetent organs, ATP.

УДК 616.69 – 008.6 + 616.45 – 001.1/.3] – 092

Т. А. Золотарева, Б. А. Насибуллін, Н. А. Ярошенко, А. В. Змієвський
ІУ «Український ННЦ медичної реабілітації та курортології» МОЗ України, г. Одеса

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ СТРЕССОБУСЛОВЛЕННЫХ
ИЗМЕНЕНИЯХ АКТИВНОСТИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА**

Приведены результаты анализа литературы относительно экзогенных факторов, изменяющих активность сперматогенеза. Установлено значительное влияние физических, химических и бытовых факторов, в первую очередь — эмоционального стресса.

Ключевые слова: сперматогенез, экзогенные факторы, стресс.

В последние годы отмечается стойкая тенденция к снижению рождаемости в ряде европейских стран, в том числе Украине. Одним из факторов снижения фертильной активности у людей является снижение активности сперматогенеза, что подтверждается рядом исследований [2, 7, 14, 15].