

зультаты исследований дают основание к активному использованию в реабилитации ИБС дифференцированных лечебных комплексов биофизически-антиоксидантной направленности.

---

## **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ТОРМОЗНОГО МЕХАНИЗМА ГИПОТАЛАМУСА КАК ОБЩЕЕ ЗВЕНО В РАЗВИТИИ РЯДА ВНУТРЕННИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Расин М.С.*

В 1976 году, когда автор стал членом коллектива кафедры факультетской терапии, возглавляемой профессором М.А.Дудченко, научным направлением кафедры было изучение патогенеза, клиники и лечения ишемической болезни сердца.

До этого времени, примерно в течение 10 лет, я занимался теоретической работой по изучению взаимоотношений между гормонами коры надпочечников и симпато-адреналовой системой.

Наиболее интересными аспектами этой работы оказались механизмы участия норадренергических элементов гипоталамуса в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС). В совместных с А.М.Бару экспериментальных исследованиях впервые удалось показать, что гипоталамические норадренергические структуры являются ингибиторами секреции кортиколиберина при стрессе. До этого большинство исследователей считали норадреналин активирующим ГГАС медиатором.

Так как нам было известно, что конечный «продукт» ГГАС — глюкокортикоиды активируют норадренергические структуры (т.н. «пермиссивный» эффект), можно было предположить, что норадренергические элементы гипоталамуса являются механизмом отрицательной обратной связи — основы саморегуляции ГГАС.

Собранный нами из мировой научной литературы обширный экспериментальный материал и собственные данные позволяют считать, что резкое увеличение уровня АКГГ-глюкокортикоидов в крови, являющееся основным ком-

понентом стресса, активируя тормозные норадренергические структуры гипоталамуса, приводит к уменьшению продукции кортиколиберина и «гашению» стрессорной реакции после прекращения действия стимула. Клиническое значение этого механизма к этому времени изучено не было.

Появившаяся благодаря усилиям профессора М.А.Дудченко возможность исследовать радиоиммунологическими методами содержание ряда гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез в крови у больного ИБС, в том числе после введения ряда средств, активирующих и тормозящих центральные норадренергические структуры, позволило выявить ряд принципиально новых явлений.

Прежде всего оказалось, что у многих больных отмечается повышенное содержание в крови как АКТГ, так и кортизола, что свидетельствовало о снижении у них активности механизма отрицательной обратной связи ГГАС. О нарушениях в функции гипоталамических норадренергических структур говорили и результаты наблюдений над влиянием на уровень АКТГ и кортизола в крови ряда фармакологических средств, влияющих на активность адренергических механизмов. Нам удалось показать, что, предварительно заблокировав рецепторы к дофамину пимозидом, можно восстановить реакцию норадренергических механизмов гипоталамуса у больных ИБС с помощью введения L-ДОФА — предшественника норадреналина (и дофамина) в биосинтезе.

Как известно, причиной развития ИБС является атеросклероз венечных артерий, в развитии которого наряду с повышенным уровнем атерогенных липопротеидов и холестерина крови, играет роль стресс и тип поведенческих реакций.

Как известно, активируя глюконеогенез в печени, глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы, скорость образования ацетилкоэнзима-А и, тем самым, способствуют увеличению уровня холестерина в крови.

Легко убедиться, что снижение норадренергического торможения может способствовать развитию поведенческих реакций типа А, характерных для больных ИБС, гипертонической болезнью и другими, г.н. «болезнями цивилизации», патогенез которых увязывают с воздействием частых стрессовых ситуаций.

Конечно, нельзя считать этот механизм единственным, но при прочих равных условиях, человек с сильным тормозным норадренергическим механизмом будет менее подвержен развитию атеросклероза и ИБС, чем тот, у которого этот механизм слаб от рождения или поврежден.

Получив эти данные на кафедре факультетской терапии Полтавского медицинского стоматологического института, мы сопоставили их с более ранними исследованиями обмена катехоламинов и кортикостероидов у детей с повышенным артериальным давлением, которые мы получили в совместной работе с группой Харьковских педиатров (Н.М.Корелев и др.)

В этих исследованиях было показано, что дети и подростки с т.н. «первичной артериальной гипертонией» (синоним гипертонической болезни в педиатрии) имеют более высокий уровень кортизола в крови и продуктов его метаболизма в моче. Это показывает, что и в развитии гипертонической болезни слабость норадренергического торможения ГГАС, являющаяся причиной состояния «хронического стресса», играет ведущую роль.

В течение десятка лет выдающиеся ученые, в том числе, лауреат Нобелевской премии фон Эйлер, пытались найти и не находили активации симпатической нервной системы у больных гипертонической болезнью. В свое время А.Л.Мясников назвал это «золотой мечтой» терапевта. Без научного подтверждения такой активации трудно было понять причину повышения периферического сопротивления — главной патофизиологической составляющей хронической артериальной гипертензии, также непонятным был источник гиперкинетического типа гемодинамики на ранних стадиях формирования ГБ. Но никакие усилия экспериментаторов и клиницистов не выявили увеличения содержания адреналина или норадреналина в крови и тканях у больных ГБ, также как и увеличения скорости их метаболизма. В то же время было обнаружено увеличение реактивности тканевых, в том числе сосудистых адренореактивных структур, особенно на ранних стадиях развития ГБ.

Парадокс заключается в том, что не повышение, а снижение активности центральных норадренергических образований, ведущее к хронической гиперактивности ГГАС может приводить к увеличению реактивности норадренергических элементов артериол, способствуя их спазму, особенно при частых стрессах. В дальнейшем, вступают в действие другие известные механизмы



«хронизации» гипертензии: изменение соотношения толщины стенки артериол к просвету, адаптация барорецепторов дуги аорты, рениновый почечный механизм и т.д.

Опять же, нельзя считать этот механизм единственным в развитии гипертонической болезни, но при прочих равных условиях, гипертензия в условиях стресса быстрее и тяжелее развивается у того, у кого более слабое норадренергическое торможение ГГАС.

Хотя известно, что катехоламины через бетаадренорецепторы тормозят выделение инсулина бета-клетками островков Лангерганса, более мощным стимулом для его секреции является повышение уровня глюкозы в крови, индуцируемое глюкокортикоидами. Поэтому, в условиях, когда активность норадренергических элементов гипоталамуса снижена, а ГГАС повышена, должна наблюдаться гиперинсулинемия. Это явление мы действительно наблюдали у большинства больных ИБС. Известно, что повышенное содержание любого гормона в крови ведет к снижению числа рецепторов к нему в тканях. Понятно, что при гиперинсулинемии ткани становятся инсулинорезистентными, т.е. формируется основа для сахарного диабета II типа (диабета среднего и пожилого возраста, инсулиннезависимого).

Таким образом, слабость центрального норадренергического торможения, приводящая к хронической активации ГГАС, способствует развитию не только атеросклероза и ИБС, но и артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа. Клиницистам прекрасно известно, что все эти болезни, как правило, сочетаются и диагноз той или иной патологии ставится лишь по преобладанию отдельных субъективных и объективных их проявлений. В свою очередь, это преобладание обусловлено генотипом, готовностью к включению вторичных патогенетических механизмов и наличием других вредных факторов, хорошо изученных в настоящее время.

Гиперинсулинемия и гиперкортицизм у части людей ведут к полифагии и ожирению, гиперхолестеринемия — к желчнокаменной болезни. Установлена связь гиперкортицизма с дистрофией хрящевой ткани межпозвоночных дисков (остеохондроз). Таким образом, круг патологии, связанной с нарушением реакции ГГАС на стресс можно значительно расширить, и при детальном рассмотрении, в него войдут все болезни, которые

значительно выросли и составляют «лицо» современных медицинских проблем, включая проблемы онкологии.

Возникает вопрос: как можно использовать наше понимание роли центральных норадренергических структур в развитии всех заболеваний?

Нам кажется, что прежде всего, в профилактическом плане. Лица, которые уже в детском возрасте отличаются повышенным артериальным давлением, у которых отмечается при специальных исследованиях повышение уровня кортизола в крови или экскрекции 17-ОКС с мочой (при этом должны быть использованы соответствующие нормативы, полученные у детей и подростков с нормативным артериальным давлением), должны включаться в группу риска развития болезней, связанных с эмоциональным стрессом.

Одним из интересных факторов, наблюдаемых нами, было усиление норадренергического торможения в ГГАС при регулярных занятиях физической культуры, что и указывает пути профилактики.

Фармакологическая коррекция слабости указанных выше механизмов в настоящее время достаточно не разработана. Применяемое нами сочетание пимозида и L-ДОФА не может быть рекомендовано для широкого применения в связи с возможностью ряда побочных действий.

Перспективно применение альфа-2-адреноблокаторов типа клофелина. Эти соединения в терапевтических дозах (0.015 мг) блокируют, главным образом, альфа-2-адренорецепторы центральных норадренергических структур. Альфа-2-адренорецепторы ответственны в нейроне за прекращение выделения медиатора, т.е. при их блокаде усиливается функция центральных норадренергических образований, чем и обусловлено их гипотензивное действие, связанное с реципрокными взаимоотношениями между центральными и периферическими норадренергическими образованиями. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

---

## **НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДЕМОГРАФИИ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Бажан Е.В.*

Природная очаговость неинфекционных и непаразитарных соматических болезней является универсальным биологическим законом. Учитывая, что приморские, южные, предгорные,