

Устойчивость к повреждающим воздействиям и защитные эффекты адаптации у животных разных генетических линий

ПШЕННИКОВА М.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8, факс: 4956012366, e-mail: niioip@mail.ru

Обобщены итоги исследований на крысах двух генетических линий — Август и Вистар — по изучению роли генетически обусловленных особенностей стресс-системы и стресс-лимитирующих систем в механизме устойчивости к повреждающим факторам и эффективности защитного действия адаптации при этих факторах. Обоснована концепция о существовании зависимости устойчивости к факторам, имеющим выраженную стрессорную компоненту (эмоции, повреждающие воздействия, невропатический болевой синдром и др.) от генетически обусловленных, т.е. врожденных, особенностей стресс-лимитирующих систем, а также о существовании зависимости защитного действия адаптации к факторам среды от генетически обусловленных изменений активности стресс-лимитирующих систем в процессе адаптации. Более высокая врожденная активность этих систем (крысы Август) сопровождается более высокой устойчивостью к повреждающим факторам, более низкая врожденная активность этих систем (крысы Вистар) сочетается с более низкой устойчивостью. При адаптации к факторам среды у крыс с более высокой врожденной устойчивостью (крысы Август) эта устойчивость снижается; у животных с более низкой устойчивостью (крысы Вистар), адаптация эффективно повышает устойчивость к повреждениям. Ключевым фактором являются изменения активности стресс-лимитирующих систем в процессе адаптации. У крыс с более высокой врожденной активностью этих систем (крысы Август) адаптация вызывает снижение («изнашивание») этой активности. У крыс с более низкой врожденной активностью стресс-лимитирующих систем (крысы Вистар) адаптация повышает активность этих систем.

Ключевые слова: устойчивость к повреждениям, адаптация, крысы Август и Вистар, стресс, невропатический болевой синдром

Введение

В настоящее время доказано, что адаптация к стрессорным воздействиям, физическим нагрузкам, гипоксии эффективно повышает устойчивость животных к различным повреждающим воздействиям и патологии [14–16, 34]. На основе этих исследований был разработан и внедрен в клиническую практику метод профилактики и лечения заболеваний с помощью адаптации к гипоксии как гипобарической [14, 18], так и нормобарической [5, 6]. Однако, несмотря на прекрасные результаты лечения с помощью этих методов, оказалось, что они не всем помогали. Случаи неэффективности адаптационной защиты были выявлены и в экспериментах на животных [20]. Причины этого явления специально не исследовались ранее. Мы предположили, что в основе этих явлений могут лежать генетически обусловленные особенности организма и обратились к исследованию устойчивости к повреждениям и формирования адаптации и ее защитных эффектов у животных разных генетических линий.

В основе повреждающих воздействий факторов среды, как известно, лежит возникновение в ответ на эти воздействия стресс-реакции, которая реализуется в результате активации стресс-системы [46], а также активации систем, ограничивающих активность стресс-системы и соответственно — стресс-реакцию и ее повреждающие эффекты, т.е. стресс-лимитирующих систем [14]. В соответствии с этим

естественно было предположить, что устойчивость к повреждениям и эффективность защитного действия адаптации у разных животных и людей связаны с генетически обусловленным уровнем эффективности стресс-лимитирующих систем и соотношением активности стресс-системы и стресс-лимитирующих систем. Поэтому мы предприняли исследования по изучению роли генетически обусловленных, т.е. врожденных, особенностей стресс-системы, стресс-лимитирующих систем и других факторов в механизме устойчивости к повреждающим воздействиям и способности адаптироваться к факторам среды и формировать защитные механизмы на крысах двух генетических популяций — на крысах линии Август и популяции Вистар.

В данной статье мы приводим обобщение результатов исследований при двух повреждающих факторах — при остром стрессорном воздействии и при невропатическом болевом синдроме.

Устойчивость

к острому эмоциональному стрессорному воздействию и особенности защитных эффектов адаптации при таком воздействии у крыс линии Август и популяции Вистар

В исследованиях на крысах-самцах Август и Вистар, обладающих, как ранее было показано, разной устойчивостью к повреждающему действию теплового шока [12] и длительного иммобилизационного стресса [33], нами было

установлено, что устойчивость к классическим стрессорным повреждениям — язвенным поражениям слизистой оболочки желудка — при остром эмоциональном стрессе у крыс Август выше, чем у крыс Вистар: количество и площадь поражений желудка при таком стрессе у крыс Август несоизмеримо меньше [23, 25, 26]. Показано также, что у крыс Август, по сравнению с крысами Вистар, выше устойчивость к нарушениям поведения в тесте «открытое поле» при эмоциональном стрессе [3, 23].

При анализе этих различий были сопоставлены данные об активности (базальной и при стрессе) стресс-системы и стресс-лимитирующих систем у крыс этих двух популяций. Выяснилось, что у крыс Август содержание медиаторов стресс-системы — катехоламинов в крови и надпочечниках [7, 19] и кортикостероидов в крови [24] — как базальное, так и при стрессе выше, чем у крыс Вистар. Однако, при этом у крыс Август активация стресс-системы в ответ на стрессор и соответственно стресс-реакция значительно меньше. Это проявляется в том, что прирост уровней катехоламинов [7] и кортикостерона [24] в крови (т.е. «выброс» в кровь) при стрессе у крыс Август меньше. Это проявляется также в том, что у крыс Вистар в гипоталамусе — центральном звене стресс-системы — в ответ на стрессорное воздействие активируется норадренергическая система, а у крыс Август такой активации не происходит [25]. Таким образом, установлено, что более высокая устойчивость к стрессорным повреждениям у крыс Август, по сравнению с крысами Вистар, сочетается с более высокой базальной активностью стресс-системы, но с меньшей интенсивностью ее активации и меньшей стресс-реакцией в ответ на действие эмоционального стрессора. Отчего это может происходить?

При анализе причин рассмотренных различий между крысами Август и Вистар при стрессе были рассмотрены у этих крыс реакции стресс-лимитирующих систем — NO-системы, дофаминергической и серотонинергической — на воздействие стрессорных факторов. Как известно, NO является универсальным фактором регуляции физиологических систем [11]. Роль NO в стресс-реакции определяется тем, что центральное и периферические звенья стресс-реакции снабжены NO-ергической иннервацией [45], NO-ергические нейроны иннервируют надпочечники и их аксоны контактируют с хромаффинными клетками, продуцирующими катехоламины [45]. Симпатические нейроны, наряду с норадреналином, содержат в своих терминалях NO, и выделение норадреналина и NO происходит одновременно [47]. Установлено, что NO может ограничивать активацию периферических звеньев стресс-системы за счет угнетения «выброса» катехоламинов из надпочечников [48] и норадреналина из симпатических нервных окончаний [36, 44]. Угнетение синтеза NO приводит, напротив, к активации симпатoadренальной системы [40, 50]. Кроме того, NO способен ограничивать повреждающее действие стресс-реакции путем прямого уменьшения стрессорной активации свободнорадикального окисления за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов [38] и экспрессии генов, кодирующих эти ферменты [43]. Таким образом, NO может влиять на интенсивность стресс-реакции и ее повреждающих эффектов путем ограничения активности стресс-системы как на центральном, так и на периферическом уровнях.

Выяснилось, что в норме и при остром стрессе у крыс Август содержание NO в тканях, а также уровень стабильных метаболитов NO нитратов/нитритов в крови [25, 27],

отражающий общую продукцию NO в организме [37], выше, чем у крыс Вистар. Таким образом, более высокая устойчивость крыс Август к стрессорным повреждениям могла быть обусловлена большей активацией у них NO-системы и большей продукцией NO при стрессе. Это положение было подтверждено данными, полученными при блокировании синтеза NO с помощью ингибитора NO-синтазы N^w-нитро- L-аргинина (L-NNA). Было установлено [22], что на фоне дефицита NO, созданного введением L-NNA, стрессорные повреждения желудка увеличивались у крыс обеих популяций. При этом площадь повреждений у крыс Август при стрессе на фоне L-NNA увеличивалась в большей степени. Таким образом, доказано, что более высокая устойчивость к стрессорным повреждениям у крыс Август в значительной степени обусловлена более высоким уровнем продукции NO при стрессорном воздействии.

Важную роль в регуляции стресс-реакции играет также дофаминергическая система мозга и, в частности, — система комплекса субстанция nigra — стриатум. Дофамин (ДА) обладает свойством ограничивать активацию симпатoadренального звена стресс-системы и соответственно — повреждающее действие катехоламинов на органы и ткани при стрессе [39]. Кроме того, система дофамина стриатума тесно связана с системой NO, и активность NO-системы в головном мозге, сосудах, сердце положительно коррелирует с активностью ДА-системы стриатума [31, 49]. Таким образом, можно было предполагать, что различия в резистентности к стрессорным повреждениям у крыс Август и Вистар обусловлены различиями в базальной активности и реактивности при стрессе ДА-системы. Действительно, мы показали [25], что базальный уровень ДА в стриатуме у крыс Август существенно выше, чем у крыс Вистар. При этом отношение содержания 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) к содержанию ДА, отражающее интенсивность метаболизма дофамина, у крыс Август меньше, чем у крыс Вистар. Это говорит о том, что базальная активность нигростриатной ДА-системы у крыс Август ниже, чем у крыс Вистар. При эмоциональном стрессе уровень ДА в стриатуме у крыс Август также выше, чем у крыс Вистар, и при этом отношение ДОФУК/ДА и уровень гомованилиновой кислоты у крыс Август существенно возрастают, а у крыс Вистар не меняются. Это свидетельствует о том, что при стрессе у крыс Август происходит значительная активация нигростриатной ДА-системы, чего не наблюдается при этом у крыс Вистар. Это положение подтверждают данные, полученные в опытах *in vivo* с помощью известной психофармакологической методики оценки ДА-системы мозга, основанной на использовании ДА-миметиков — апоморфина и фенамина — и регистрации стереотипных реакций, т.е. так называемой дофаминергической стереотипии. Нами показано, что после стрессорного воздействия у крыс линии Вистар реакции на апоморфин и фенамин не меняются по сравнению с интактным контролем, а у крыс Август значительно уменьшаются [25]. Это может означать, что у крыс Август нигростриарная ДА-система в ответ на стрессорное воздействие активируется, и в результате увеличенного «выброса» эндогенного ДА и его действия на постсинаптические ДА-рецепторы реакция этих рецепторов на экзогенные агонисты ослабляется. У крыс Вистар такой стрессорной активации ДА-системы не происходит.

Таким образом, более высокая устойчивость крыс Август к повреждениям при остром стрессе в значительной степени может быть обусловлена более высокой у них активностью ДА-системы мозга, ограничивающей активацию стресс-системы на центральном уровне и, соответственно, интенсивность стресс-реакции при стрессорном воздействии.

Роль серотонинергической системы в механизме устойчивости к стрессорным повреждениям пока не выяснена. В то же время имеются данные о том, что вызванное фармакологическим способом накопление серотонина (5-ОТ) в среднем мозге в области шва у крыс повышает устойчивость к нарушениям сердечного ритма при острой ишемии миокарда, связанным с сопутствующей ишемией стресс-реакцией [42]. Было показано, что предварительное введение аналога 5-ОТ 4-нитро-5-метил-окситриптамина существенно уменьшало длительность аритмий и снижало частоту возникновения фибрилляции сердца при острой ишемии сердца у бодрствующих крыс, т.е. защищало от стрессорного аритмогенного компонента острой ишемии [35]. Эти и другие данные позволили считать, что серотонинергическая система принадлежит к стресс-лимитирующим системам [14, 17]. Поэтому можно было полагать, что эта система участвует в ограничении патогенеза при эмоциональных стрессорных воздействиях. В наших исследованиях показано, что у крыс Август более высокая устойчивость к стрессорным повреждениям желудка сочетается с более высоким базальным и постстрессорным содержанием 5-ОТ в стриатуме и слизистой оболочке желудка, чем у крыс Вистар, а также с меньшим отношением содержания в слизистой оболочке желудка норадреналина (НА) и 5-ОТ (НА/5-ОТ) как в контроле, так и при стрессе, по сравнению с крысами Вистар [26]. Эти результаты согласуются с приведенными ранее данными литературы о защитной роли эндогенного 5-ОТ в желудке и в совокупности с ними позволяют полагать, что генетически обусловленный более высокий уровень 5-ОТ в желудке как органе-мишени, а также в стриатуме является важным фактором врожденной устойчивости к повреждениям при остром эмоциональном стрессе.

Таким образом, к настоящему времени можно считать установленным, что различия в устойчивости к стрессорным повреждениям в значительной степени связаны с генетически обусловленными различиями в активности стресс-лимитирующих систем. Более высокая устойчивость к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс Август, по сравнению с крысами Вистар, сочетается с более высокой врожденной базальной и постстрессорной активностью стресс-лимитирующих систем: NO-системы и ниграстриатной ДА-системы, а также с более высоким содержанием серотонина в стриатуме и желудке. Кроме того, доказано, что крысы Август обладают более высокой врожденной активностью антиоксидантных систем по сравнению с крысами Вистар [2].

Генетически обусловленные особенности стресс-лимитирующих систем оказались существенными для формирования адаптации к факторам среды и ее защитных эффектов при стрессорных воздействиях. Наши исследования в этом направлении на крысах Август и Вистар дали парадоксальные результаты [21, 22, 26]. Так выяснилось, что адаптация к повторным не повреждающим эмоциональным стрессорным воздействиям эффективно повышала устойчивость к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс Вистар,

которые, как уже указано, обладают меньшей врожденной устойчивостью к таким повреждениям, но снижала устойчивость у крыс Август, обладающих более высокой врожденной устойчивостью [26]. У адаптированных крыс Август количество и площадь поражений желудка при остром стрессе в несколько раз больше, чем у неадаптированных при таком же стрессе, а у крыс Вистар, напротив, адаптация значительно уменьшила эти поражения. При этом существенно, что сама адаптация вызывала у крыс Август, но не у крыс Вистар, появление язвенных повреждений желудка, аналогичных тем, которые возникали при тестирующем стрессорном воздействии.

Сопоставление этого явления с активностью стресс-лимитирующих систем показало, что повторные стрессорные воздействия в процессе адаптации приводят к повышению реактивности стресс-лимитирующих систем при остром стрессе у адаптированных крыс Вистар и, напротив, — к снижению реактивности этих систем у крыс Август. Так выяснилось, что у адаптированных крыс Август уровень продукции NO в организме при остром стрессе значительно меньше, чем у неадаптированных животных, т.е. снижение устойчивости к стрессорным повреждениям у адаптированных крыс Август сочетается с отсутствием роста продукции NO в ответ на стрессорное воздействие. У адаптированных крыс Вистар рост уровня NO в ответ на стресс (по сравнению с базальным уровнем) сохранялся, что сочеталось с повышением устойчивости к стрессорным повреждениям. Таким образом, выяснилось, что снижение устойчивости к стрессорным повреждениям при адаптации к стрессу (как у крыс Август) сопровождается снижением реактивности NO-системы, а повышение устойчивости (как у крыс Вистар) сочетается с ростом этого показателя. Это положение подтверждается данными о том, что адаптация к физическим нагрузкам [1], к стрессорным воздействиям [10] и адаптация к гипоксии [22], проводимые на фоне блокады синтеза NO с помощью L-NNA, не обладали защитным действием против повреждений при остром стрессе.

Показано также [25], что адаптация к гипоксии вызывала увеличение содержания ДА и ДОФУК в стриатуме у крыс обеих популяций, что свидетельствовало об активации ниграстриатной ДА-системы под влиянием адаптации. При этом значительно увеличивалось содержание ДА в стриатуме у крыс Вистар, а у крыс Август в 2 раза меньше. Существенно при этом, что отношение ДОФУК/ДА в стриатуме у адаптированных крыс Вистар при стрессе стало больше, чем у неадаптированных при таком же стрессе, а у адаптированных крыс Август это отношение стало меньше, чем у неадаптированных крыс при стрессе. Это означает, что адаптация у крыс Вистар увеличивала реактивность ДА-системы в ответ на острое стрессорное воздействие, а у крыс Август — уменьшала.

Таким образом, повышение резистентности к острому стрессорному воздействию при адаптации сочетается у крыс Вистар с повышением эффективности ДА-системы мозга, а у адаптированных крыс Август снижение устойчивости к стрессорным повреждениям сочетается с отсутствием стрессорной активации ДА-системы.

Сходные изменения при адаптации обнаружены и в активности серотонинергической системы. Показано [26], что наблюдаемое после адаптации к повторным не повреждающим стрессорным воздействиям снижение устойчивости к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс Август сопровождается снижением у них уровня 5-ОТ и увеличе-

нием отношения НА/5-ОТ в слизистой оболочке желудка по сравнению с неадаптированными животными. У адаптированных крыс Вистар, напротив, защитное действие адаптации, выражающееся в уменьшении поражений желудка при остром стрессе, по сравнению с неадаптированными животными, сочетается с повышением уровня 5-ОТ и уменьшением отношения НА/5-ОТ в желудке. В результате установлено, что изменение устойчивости к острым стрессорным повреждениям желудка в процессе адаптации определенным образом связано с изменением активности системы эндогенного 5-ОТ в желудке.

Таким образом, к настоящему времени установлено, что животные, обладающие более высокой базальной врожденной устойчивостью к острому эмоциональному стрессу (крысы Август), в меньшей степени способны адаптироваться к повторным стрессорным воздействиям и гипоксии, чем животные, обладающие меньшей базальной врожденной устойчивостью к стрессу (крысы Вистар). Ключевую роль в механизме данной закономерности, как и в механизме самой устойчивости к стрессу, играет наследственная активность стресс-лимитирующих систем и ее изменение в процессе адаптации [21]. Механизм снижения активности стресс-лимитирующих систем («истощения») при повторных воздействиях факторов среды у животных с изначально более высокой активностью этих систем (крысы Август) пока не ясен. Однако имеются данные, что у крыс Август серотонинергическая системы быстрее «истощается» при длительном стрессорном воздействии, чем у крыс Вистар [41]. Что касается NO-системы, то можно предположить, что у крыс Август содержание NO в организме снижается в связи с ростом в процессе адаптации депонирования NO в сосудистой стенке [13], которое у крыс Август происходит гораздо интенсивнее, чем у крыс Вистар [27], что приводит к уменьшению активного NO в организме.

Сопоставление этого явления с активностью стресс-лимитирующих систем показало, что повторные стрессорные воздействия в процессе адаптации приводят к повышению реактивности стресс-лимитирующих систем при остром стрессе у адаптированных крыс Вистар и, напротив, — к снижению реактивности этих систем у крыс Август. Так выяснилось, что у адаптированных крыс Август уровень продукции NO в организме при остром стрессе значительно меньше, чем у неадаптированных животных, т.е. снижение устойчивости к стрессорным повреждениям у адаптированных крыс Август сочетается с отсутствием роста продукции NO в ответ на стрессорное воздействие. У адаптированных крыс Вистар рост уровня NO в ответ на стресс (по сравнению с базальным уровнем) сохранялся, что сочеталось с повышением устойчивости к стрессорным повреждениям желудка. Таким образом, выяснилось, что снижение устойчивости к стрессорным повреждениям при адаптации к стрессу (как у крыс Август) сопровождается снижением реактивности NO-системы, а повышение устойчивости (как у крыс Вистар) сочетается с ростом этого показателя. Это положение подтверждается данными о том, что адаптация к физическим нагрузкам [1], к стрессорным воздействиям [10] и адаптация к гипоксии [22], проводимые на фоне блокады синтеза NO с помощью L-NNA, не обладали защитным действием против повреждений желудка при остром стрессе.

Показано также [36], что адаптация к гипоксии вызывала увеличение содержания DA и ДОФУК в стриатуме у крыс обеих популяций, что свидетельствовало об активации нигростриатной DA-системы под влиянием адаптации. При

этом более значительно увеличивалось содержание DA в стриатуме у крыс Вистар, а у крыс Август в 2 раза меньше. Существенно при этом, что отношение ДОФУК/DA в стриатуме у адаптированных к гипоксии крыс Вистар при стрессе стало больше, чем у неадаптированных при таком же стрессе, а у адаптированных крыс Август это отношение стало меньше, чем у неадаптированных крыс при стрессе. Это означает, что адаптация к гипоксии у крыс Вистар увеличивала реактивность DA-системы в ответ на острое стрессорное воздействие, а у крыс Август — уменьшала.

Таким образом, повышение резистентности к острому стрессорному воздействию при адаптации сочетается у крыс Вистар с повышением эффективности DA-системы мозга, а у адаптированных крыс Август снижение устойчивости к стрессорным повреждениям сочетается с отсутствием стрессорной активации DA-системы.

Сходные изменения при адаптации обнаружены и в активности серотонинергической системы. Показано [26], что наблюдаемое после адаптации к повторным не повреждающим стрессорным воздействиям снижение устойчивости к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс Август сопровождается снижением у них уровня 5-ОТ и увеличением отношения НА/5-ОТ в слизистой оболочке желудка по сравнению с неадаптированными животными. У адаптированных крыс Вистар, напротив, защитное действие адаптации, выражающееся в уменьшении поражений желудка при остром стрессе, по сравнению с неадаптированными животными, сочетается с повышением уровня 5-ОТ и уменьшением отношения НА/5-ОТ в желудке. В результате установлено, что изменение устойчивости к острым стрессорным повреждениям желудка в процессе адаптации определенным образом связано с изменением активности системы эндогенного 5-ОТ в желудке.

Таким образом, к настоящему времени установлено, что животные, обладающие более высокой базальной врожденной устойчивостью к острому эмоциональному стрессу (крысы Август), в меньшей степени способны адаптироваться к повторным стрессорным воздействиям и гипоксии, чем животные, обладающие меньшей базальной врожденной устойчивостью к стрессу (крысы Вистар). Животные, обладающие меньшей базальной врожденной устойчивостью к острому эмоциональному стрессу (крысы Вистар), хорошо адаптируются к повторным стрессорным воздействиям и гипоксии, и такая адаптация эффективно повышает у таких животных устойчивость к стрессорным повреждениям, т.е. обладает защитным противострессорным действием. Ключевую роль в механизме данной закономерности, как и в механизме самой устойчивости к стрессу, играет наследственная активность стресс-лимитирующих систем и ее изменение в процессе адаптации [21]. Механизм снижения активности стресс-лимитирующих систем («истощения») при повторных воздействиях факторов среды у животных с изначально более высокой активностью этих систем (крысы Август) пока не ясен. Однако имеются данные, что у крыс Август серотонинергическая системы быстрее «истощается» при длительном стрессорном воздействии, чем у крыс Вистар [41]. Что касается NO-системы, то можно предположить, что у крыс Август содержание NO в организме снижается в связи с ростом в процессе адаптации депонирования NO в сосудистой стенке [13], которое у крыс Август происходит гораздо интенсивнее, чем у крыс Вистар [27], что приводит к уменьшению активного NO в организме.

Устойчивость крыс линии Август и популяции Вистар к невропатическому болевому синдрому и механизмы защитного влияния адаптации

Приведенные выше и другие наши исследования позволили предположить, что у крыс линии Август и Вистар может быть различной также и устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома (НБС), а также может быть различным защитный эффект адаптации при НБС. В связи с этим мы исследовали динамику развития НБС, воспроизводимого по известной методике с перерезкой седалищного нерва на одной лапе [8], у крыс Август и Вистар, как интактных, так и перенесших предварительно эмоциональное стрессорное воздействие, поскольку такое воздействие вызывает активацию стресс-лимитирующих систем и в том числе активацию опиоидной, дофаминергической, серотонинергической систем мозга, играющих важную роль в механизмах контроля боли [4, 9]. В результате исследований динамики развития НБС [28] было установлено, что в течение первых 5 суток после операции по созданию НБС крысы Август оказались более устойчивыми к развитию НБС, чем крысы Вистар. Далее развитие НБС у крыс Август шло быстрее и через 30 суток после операции оно сравнялось с развитием НБС у крыс Вистар. Динамика развития НБС на фоне предварительного стресса оказалась также различной у крыс Август и Вистар, но различия были противоположными тем, что наблюдались при НБС без стресса. Оказалось, что на фоне короткого предварительного стресса крысы Август существенно менее устойчивы к развитию НБС, чем крысы Вистар. Более высокая устойчивость к НБС без стресса у крыс Август, по сравнению с крысами Вистар, объясняется, очевидно, тем, что операция по созданию НБС оказывает стрессорное воздействие, а у крыс Август реакция на такое воздействие менее выражена, чем у крыс Вистар, поскольку у них исходная активность стресс-лимитирующих систем выше и активация их при стрессе, инфаркте и других повреждающих воздействиях больше, чем у крыс Вистар. Однако на фоне предварительного стрессорного воздействия операция по созданию НБС, вызывающая дополнительный стресс, у крыс Август приводит к угнетению активности стресс-лимитирующих систем, поскольку показано, что в отличие от эффекта короткого стресса, более продолжительное стрессорное воздействие вызывает у крыс Август «истощение» стресс-лимитирующих систем, в отличие от крыс Вистар, у которых, напротив развивается активация этих систем [23, 33]. Это и привело к обнаруженному ускорению развития НБС у крыс Август на фоне предварительного действия стресса.

Предварительная адаптация к гипобарической гипоксии оказывала также различное действие на динамику развития НБС у крыс Август и Вистар. У крыс Вистар развитие НБС на фоне адаптации не замедляется, т.е. не наблюдается защитный эффект, а, напротив, ускоряется и более выражено, что сопровождается ростом снижения болевого порога, т.е. ростом болевой чувствительности, по сравнению с неадаптированными животными [29]. Таким образом, показано, что у крыс Вистар адаптация, несмотря на обычную активацию стресс-лимитирующих систем, не только не предотвращает или ограничивает развитие НБС, но, напротив, усиливает клиническое проявление НБС. Для возможного объяснения этого противоречия можно использовать данные, раскрывающие механизмы вызванной стрессом анальгезии [4]: показано, что при стрессе происходит активация структур антиноцицептивной системы и снижение болевой чув-

ствительности. Поэтому в условиях предварительной адаптации, предупреждающей или ограничивающей стресс-реакцию за счет активации стресс-лимитирующих систем, ускорение и усиление развития НБС у крыс Вистар возникает из-за снижения стрессорной реакции и недостаточной в связи с этим реализации реакции «стресс-аналгезии».

У крыс Август предварительная адаптация к гипоксии перед операцией по созданию НБС, напротив, не усиливает развитие НБС, как у крыс Вистар, а замедляет развитие НБС и уменьшает его выраженность. Это сочетается со снижением болевой чувствительности по сравнению с НБС у неадаптированных крыс [30]. Оценка активности системы NO при этом показала, что сам НБС (без адаптации) не изменял уровень NO в крови у крыс Август по сравнению с контролем; предварительная адаптация перед созданием НБС не вызвала у крыс с НБС достоверного отличия NO от уровня при НБС у неадаптированных крыс Август.

Сопоставление этих данных с данными, полученными при таких же условиях эксперимента у крыс Вистар (см. выше), показывает, что у неадаптированных крыс Вистар, в отличие от неадаптированных крыс Август, НБС вызывал значительное увеличение уровня NO в крови, а предварительная адаптация к гипоксии существенно не влияла на эти данные, т.е. при адаптации у крыс Вистар сохранялся высокий уровень NO, вызванный НБС. Таким образом, у крыс Август, в отличие от крыс Вистар, НБС как будто не влиял на продукцию NO, а адаптация при этом также не влияла на уровень NO при НБС. Отличие данных, полученных у крыс Август, от данных, полученных у крыс Вистар, в определенной мере можно объяснить тем, что у крыс Август и Вистар при длительном воздействии повреждающих факторов, наряду с активацией продукции NO, происходит активация депонирования NO и снижение уровня его метаболитов в крови. Показано, что депонирование NO в стенках кровеносных сосудов начинается при любом повышении его концентрации в плазме крови [32]. При этом у крыс Август этот процесс происходит интенсивнее, чем у крыс Вистар [27]. Это позволяет полагать, что через 4 недели после операции по созданию НБС, т.е. когда проводилось определение уровня NO, депонирование у крыс Август привело к тому, что увеличение продукции NO под влиянием вызванного операцией стресса, которое наблюдалось у крыс Август, как было доказано в экспериментах со стрессорным воздействием [25], компенсировалось в процессе развития НБС увеличением депонирования NO и привело к нормализации уровня NO и его метаболитов в крови.

В результате данные, полученные у крыс Август с НБС на фоне предварительной адаптации, свидетельствуют о том, что адаптация замедляет и ослабляет клинические проявления НБС у этих крыс. Для возможного объяснения этого явления, как в случае анализа данных, полученных у крыс Вистар (см. выше), могут быть использованы данные, раскрывающие механизмы вызываемой стрессом анальгезии. При стрессе, который сопутствует операции по созданию НБС, происходит, как известно, активация структур антиноцицептивной системы и снижение болевой чувствительности [4]. В условиях предварительной адаптации, которая у крыс Август, как известно, в отличие от крыс Вистар, не активирует стресс-лимитирующие системы и не приводит к ограничению стресс-реакции, а, напротив, может усиливать ее проявления, как нами было показано ранее [25], при НБС у крыс Август, очевидно, происходит активация структур антиноцицептивной системы, увеличение вызванной стрессом анальгезии, и именно это способствует замедлению и ослаблению развития НБС.

Заключение

В данном обзоре обобщены результаты исследований на крысах двух генетических популяций — линии Август и популяции Вистар. Исследованы устойчивость этих крыс к стрессорным воздействиям и невропатическому болевому синдрому (НБС), а также защитные эффекты адаптации при этих воздействиях. При этом проанализирована роль, которую играют генетически обусловленные особенности активности стресс-системы, реализующей стресс-реакцию, и стресс-лимитирующих систем, ограничивающих активность стресс-системы и соответственно — повреждающие эффекты стресс-реакции. Сопоставление устойчивости к повреждающим воздействиям и уровня активности стресс-лимитирующих систем (дофаминергической, серотонинергической, оксида азота) у крыс указанных популяций показало, что более высокая генетическая, т.е. врожденная, активность этих систем (крысы Август) сопровождается более высокой устойчивостью к повреждающим факторам, а более низкая врожденная активность этих систем (крысы Вистар) сочетается с более низкой устойчивостью. Предварительная адаптация к повторным не повреждающим воздействиям факторов среды (эмоциональный стресс, гипоксия) с целью повышения устойчивости приводит к противоположным результатам у крыс этих популяций. У крыс с более высокой врожденной устойчивостью (крысы Август) в процессе адаптации эта устойчивость снижается; у крыс, обладающих более низкой врожденной устойчивостью (крысы Вистар), адаптация существенно повышает устойчивость к повреждениям. Выяснилось, что ключевым фактором эффекта адаптации являются изменения активности стресс-лимитирующих систем в процессе адаптации. У крыс с более высокой врожденной активностью стресс-лимитирующих систем (крысы Август) адаптация вызывает снижение этой активности, что сочетается со снижением устойчивости адаптированных крыс к повреждающим факторам. У крыс с более низкой врожденной активностью стресс-лимитирующих систем (крысы Вистар) адаптация приводит к повышению активности этих систем и повышению устойчивости к повреждениям. Защитный эффект адаптации при действии такого повреждающего фактора, как невропатический болевой синдром, у крыс Август и Вистар иной, чем при действии других повреждающих факторов, что также определяется активностью стресс-лимитирующих систем. У адаптированных крыс Вистар указанное выше повышение активности стресс-лимитирующих систем приводит к угнетению реакции «стресс-аналгезия» и снижению устойчивости к НБС. У адаптированных крыс Август сниженная в процессе адаптации активность этих защитных систем, напротив, способствует реализации реакции «стресс-аналгезии» и повышению устойчивости к НБС.

Обобщение этих и других наших данных позволило обосновать концепцию о существовании зависимости устойчивости к стрессорным воздействиям и факторам, имеющим стрессорную компоненту, от генетически обусловленных, т.е. врожденных, особенностей защитных стресс-лимитирующих систем, а также о существовании зависимости защитного действия адаптации к факторам среды от генетически обусловленных изменений активности стресс-лимитирующих систем в процессе адаптации.

Список литературы

1. Аймашева Н.П., Малинюк Е.Б., Манухина Е.Б. и др. Антистрессорный эффект адаптации к физической нагрузке: роль оксида азота // Докл. Акад. Наук РФ. — 1998. — Т. 362, №3. — С. 421—423.
2. Белкина Л.М., Лакомкин В.Л., Жукова А.Г. и др. Устойчивость сердца к окислительному стрессу у крыс разных генетических линий // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2004. — Т. 138, №9. — С. 250—253.
3. Бондаренко О.Н. Роль оксида азота в центральных механизмах эмоционального стресса: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.биол.н. — М., 2002. — 24 с.
4. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук — 1985. — Т. 16, №1. — С. 21—42.
5. Глазачев О.С. Клинические Аспекты интервальной гипоксической тренировки при реабилитации стресс-индуцированных психосоматических нарушений // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / Под ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. — Волгоград, 1997. — С. 148—152.
6. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. — М., 1988.
7. Кветнанский Р., Белова Т.Н., Опршалова З. и др. Катехоламины плазмы крови у крыс линий Август и Вистар при эмоциональном стрессе // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1981. — Т. 67, №4. — С. 516—523.
8. Кукушкин М.Л., Смирнова В.С. Значение функционального состояния седлищного нерва в момент его перерезки для последующего развития болевого синдрома // Патологическая физиология и эксперим. терапия. — 1993. — №1. — С. 7—8.
9. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
10. Малинюк Е.Б., Аймашева Н.П., Манухина Е.Б. и др. Вовлечен ли оксид азота в защитный эффект адаптации при стрессорном повреждении // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — Т. 126, №9. — С. 274—277.
11. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. — 1998. — Т. 63, №7. — С. 992—1006.
12. Малышева Е.В., Замотринский А.В., Малышев И.Ю. Роль белков теплового шока в формировании стрессоустойчивости у разных генетических линий животных // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, №7. — С. 11—13.
13. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Смирин Б.В. и др. Продукция и депонирование оксида азота при адаптации к гипоксии // Известия РАН, сер. биол. — 1999. — Т. 2. — С. 211—215.
14. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Нурокс Medical LTD, 1993. — 331 с.
15. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. — М.: Наука, 1993. — 159 с.
16. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
17. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии. — М.: НПО «Союзмединформ», 1989. — 72 с.
18. Меерсон Ф.З., Твердохлеб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. — М.: Наука, 1989. — 70 с.
19. Перлов С.С., Кошлик Е.В., Краузер В. и др. Катехоламины надпочечников крыс Август и Вистар при остром эмоциональном стрессе // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1997. — Т. 123, №6. — С. 644—648.
20. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Актуальные проблемы патофизиологии: Избранные лекции / Под ред. акад. РАМН Б.Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 220—353.
21. Пшенникова М.Г. Взаимосвязь между наследственной устойчивостью к острому стрессорному воздействию и способностью адаптироваться к стрессу и гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. — М., 2004. — С. 245—267.
22. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защиты // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2001. — Т. 132, №11. — С. 510—513.
23. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. и др. Различия в поведении и устойчивости к язвенному поражению желудка при стрессе у крыс линий Август и Вистар, адаптированных и не адаптированных к гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 128, №12. — С. 638—641.

24. Пшенникова М.Г., Голубева Л.Ю., Кузнецова Б.А. и др. Различия в стресс-реакции и формировании адаптации к стрессу у крыс Август и Вистар // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1996. — Т. 122, №8. — С. 156—150.
25. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Бондаренко Н.А. и др. Катехоламины, оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: влияние адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, №4. — С. 485—495.
26. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Шимкович М.В. Адаптация к стрессорным воздействиям повышает устойчивость к повреждению желудка при остром стрессе у крыс популяции Вистар и снижает устойчивость у крыс линии Август: роль серотонина // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — Т. 134, №10. — С. 383—386.
27. Пшенникова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н. и др. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, №2. — С. 174—181.
28. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии Август и популяции Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию // Боль. — 2008. — №2 (19). — С. 13—16.
29. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Крутлов С.В. и др. Влияние адаптации к гипоксии на устойчивость к невропатическому болевому синдрому у крыс популяции Вистар // Боль. — 2009. — №4 (25). — С. 8—11.
30. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Крутлов С.В. и др. Изменение устойчивости к невропатическому болевому синдрому у крыс линии Август под влиянием адаптации к гипоксии // Рос. журн. боли. — 2010. — №2. — С. 17—21.
31. Сагач В.Ф., Базилюк О.В., Олешко М.М. и др. Система оксида азота при хроническом дефиците церебрального дофамина и гипоксии // Физиол. журн. (украинск.) — 1999. — Т. 45, №1—2. — С. 16—25.
32. Смирин Б.В., Ванин А.Ф., Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б. Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах in vivo // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, №6. — С. 629—632.
33. Судаков К.В., Душкин В.А., Юматов Е.А. Генетические и индивидуальные различия сердечнососудистых нарушений у крыс при экспериментальном эмоциональном стрессе // Вестник АМН СССР. — 1981. — №12. — С. 32—39.
34. Устинова Е.Е., Меерсон Ф.З. Предупреждение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте с помощью адаптации к гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1988. — Т. 105, №4. — С. 401—403.
35. Шабунина Е.В., Петрунин И.А., Виноград Л.Х. и др. Предупреждение аритмий при острой ишемии сердца у бодрствующих животных с помощью аналога серотонина // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1988. — Т. 106, №10. — С. 410—412.
36. Addicks K., Bloch W., Feelisch M. Nitric oxide modulates sympathetic neurotransmission at the prejunctional level // Microscopy Res. Tech. 1994. — Vol. 29. — P. 161—168.
37. Benjamin N., Vallance P. Plasma nitrate as a marker of nitric oxide production // Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 960.
38. Dobashi K., Pahan K., Chahal L., Singh I. Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 glial cells // J. Neurochem. — 1997. — Vol. 68. — P. 1806—1903.
39. Doda M., Gyorgy L. Dopaminergic inhibition of sympathetic activity in the cat // Pol. J. Pharmacol. — 1985. — Vol. 37. — P. 397—401.
40. Goodson A.R., Leibold J.M., Gutterman D.D. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats // Amer. J. Physiol. — 1994. — Vol. 36. — P. H1272—H1278.
41. Gorbunova A.V., Salieva R.M., Lobanova N.N. et al. Biogenic amine content in the brains of rats with different levels of resistance to emotional stress // Neurosci. Behav. Physiol. — 1997. — Vol. 27. — P. 145—152.
42. Lown B., Desilva R., Reich P., Murawski B. Psychophysiological factors in sudden cardiac death // Amer. J. Psychiat. — 1980. — Vol. 137, №11. — P. 1325—1335.
43. Nunoshiba T., de Rojas-Walker T., Wishnok J.S. et al. Activation by nitric oxide of an oxidative-stress response that defends *Escherichia coli* against activated macrophages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 9993—9997.
44. Schwarz P., Diem R., Dun N.J., Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rats heart sympathetic nerves // Circ. Res. — 1995. — Vol. 77. — P. 841—848.
45. Snyder S.H., Bredt D.S. Nitric oxide as a neuronal messenger // TIPS. — 1991. — Vol. 12. — P. 125—128.
46. Stratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 771. — P. 1—18.
47. Toda N., Yoshida K., Okamura T. Analysis of the potentiating action of N-nitro-L-arginine on the contraction of the dog temporal artery elicited by transmural stimulation of noradrenergic nerves // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1991. — Vol. 343. — P. 221—224.
48. Torres M., Ceballos G., Rubio R. Possible role of nitric oxide in catecholamine secretion by chromaffin cells in the presence and absence of cultured endothelial cells // J. Neurochem. — 1994. — Vol. 63. — P. 989—996.
49. West A.R., Galloway M.P., Grace A.A. Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms // Synapse. — 2002. — Vol. 44. — P. 227—245.
50. Zanchi A., Shaad N.C., Osterheld M.C. et al. Effect of chronic NO synthase inhibition in rats on rennin-angiotensin system and sympathetic nervous system // Amer. J. Physiol. — 1995. — Vol. 37. — P. H2267—H2273.

Resistance to detrimental impacts and protective effects of adaptation in animals of different genetic lines

PSHENNIKOVA M.G.

Institute of Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS,
125315, Moscow, Russia, Baltiyskaya str., 8; 4956012366, e-mail: niiopp@mail.ru

Review summarizes results of studies performed in two rat strains, August and Wistar, on the role of genetically determined peculiarities of the stress system and of stress-limiting systems in the mechanism of resistance to detrimental factors and the effectiveness of adaptation defence against these factors. A concept is substantiated on the dependence of resistance to stress impacts and factors possessing a distinct stress component (emotions, detrimental impacts, neuropathic pain syndrome etc.) on genetically predetermined, innate peculiarities of stress-limiting systems. This concept also implies a dependence of protective effects of adaptation to environmental factors on genetically determined changes in activities of stress-limiting systems during adaptation. Higher activity of these systems (August rats) is associated with higher resistance to detrimental factors whereas lower innate activity of these systems (Wistar rats) is associated with lower resistance. In the process of adaptation to environmental factors, the resistance decreases in rats with higher innate resistance (August rats); in animals with lower resistance (Wistar rats), adaptation effectively increases resistance to damages. The key factor is changes in activities of stress-limiting systems during development of adaptation. In rats with higher innate activity of these systems (August rats), adaptation reduces («wearing out») of this activity. In rats with lower innate resistance of stress-limiting systems (Wistar rats), adaptation increases this activity of these systems.

Key words: resistance to damage, adaptation, August and Wistar rats, stress, neuropathic pain syndrome