

НАУЧНАЯ ШКОЛА ФИЗИОЛОГОВ

профессора Г.Е.Данилова

(памяти учителя посвящается)

Л.С.Исакова, А.А.Пермяков, И.Г.Брындина

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

7 августа 2006 года исполнилось 76 лет Георгию Ефимовичу Данилову – заслуженному деятелю науки РФ и УР, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту РАМН. Вся жизнь Георгия Ефимовича связана с Ижевским медицинским институтом (академией), который он окончил в 1954 г., пройдя затем путь от аспиранта до заведующего кафедрой, от декана до ректора института. Его преподавательская и научная деятельность в течение 50 лет была неразрывно связана с кафедрой нормальной физиологии ИГМА.

Кафедра нормальной физиологии организована в 1934 году. Основное научное направление было создано Ю.П.Федотовым, учеником академика Л.А.Орбели, учителем которого был, в свою очередь, сам И.П.Павлов.

При Ю.П.Федотове на кафедре было создано научное направление - проблема боли. В то время изучалось влияние кратковременного, сильного экстероцептивного болевого раздражения на рефлекторную деятельность спинного мозга, были установлены его закономерности. Ю.П.Федотов впервые выявил явления опережающего торможения и предшествующей индукции. В дальнейшем это же научное направление разрабатывалось заведующими кафедрой профессором С.М.Дионесовым (1957-1960 гг.), который также являлся учеником Л.А.Орбели, и доцентом А.П.Верещагиным (1960-1974 гг.). С.М.Дионесовым и А.П.Верещагиным изучалось влияние разных видов болевого раздражения на функции организма, влияние различных фармакологических веществ. А.П.Верещагиным показано, что изучение влияний экстеро-, проприо- и висцероцептивных болевых раздражений как на отдельные функции и системы организма, так и на действие фармакологических веществ необходимо проводить дифференцировано, с учетом особенностей послеболевых явлений. Вышеуказанные научные исследования позволили выполнить на кафедре ряд кандидатских и 3 докторских диссертации: Ю.П.Федотов (1942), Г.Е.Данилов (1971), А.П.Верещагин (1972). Под руководством Ю.П.Федотова было защищено 4 кандидатских диссертации, под руководством А.П.Верещагина – 3.

Научная работа Г.Е.Данилова в ретроспективе его диссертационных работ и работ его учеников начинается с кандидатской диссертации, защищенной им в 1961 г. Тема диссертационной работы - «Влияние кофеина на рефлекторную деятельность спинного мозга». В работе изучалась проблема возбуждения и торможения в физиологии центральной нервной системы. Целью работы было изучение действия кофеина на рефлекторную деятельность спинного мозга в хроническом эксперименте, было показано, что кофеин оказывает непосредственное влияние на спинальные центры.

В 1971 г. в докторской диссертационной работе Г.Е.Данилова «Функциональное состояние центральной нервной системы при хронических болевых раздражениях» была поставлена задача исследовать влияние хронического болевого раздражения на функциональное состояние спинного мозга, продолговатого мозга, ретикулярной формации среднего мозга, таламуса, гипоталамуса, коры больших полушарий головного мозга. Автор установил, что хроническое болевое раздражение, по сравнению с кратковременным, вызывало иные количественные и качественные изменения функционального состояния центральной нервной системы. Был установлен фазный характер изменения функционального состояния разных уровней центральной нервной системы (спинного, продолговатого, среднего, промежуточного мозга, коры больших полушарий). Не только теоретическое, но и прикладное значение этих исследований несомненно. Они проливают свет на закономерности возникновения и течения ряда нарушений в организме под влиянием болевых раздражений и нацеливают клиницистов на поиск путей их предотвращения. Дальнейшие научные направления кафедры прослеживаются в диссертациях, научным руководителем которых является профессор Г.Е.Данилов, а также его ученики.

После защиты докторской диссертации Г.Е.Данилов, будучи в это время проректором по научной работе, направил усилия коллектива кафедры физиологии, а также других кафедр института на концентрацию научных исследований по наиболее важным направлениям фундаментальной науки. Он возглавил блок исследований по проблеме "Некоторые центральные (подкорковые) и периферические (эндокринные) механизмы формирования эффектов на стрессовые воздействия", которое выполнялось по Всесоюзной проблеме "Общая нейрофизиология и экспериментальная патология нервной системы». С 1979 года тема вошла во всесоюзную проблему "Механизмы системной организации физиологических функций",

которая курируется институтом нормальной физиологии РАМН им. П.К.Анохина (директор - академик К.В.Судаков). В 1983 году на базе кафедры нормальной физиологии было проведено выездное заседание Всесоюзной проблемной комиссии "Механизмы системной организации физиологических функций". Профессор Г.Е. Данилов был включен в состав этой комиссии.

К комплексным исследованиям по указанной проблеме присоединились сотрудники кафедр патологической физиологии, гистологии, биохимии и физвоспитания. В 1970-1980-е гг. исследования проводились в рамках выяснения роли подкорковых структур мозга (гипоталамус, миндалевидный комплекс, ретикулярная формация ствола мозга, перегородка) в формировании ответных реакций на ноцицептивное (болевое) воздействие. На кафедре физиологии исследовали взаимное влияние указанных выше структур мозга и ноцицептивного раздражения на гемодинамику, роль центральных хемореактивных (адрен-, холин-, серотонин-, ангиотензин-, опиатергических структур мозга) в реализации ответных реакций организма на боль. Показана роль периферических звеньев симпатoadреналовой системы и адренергических механизмов мозга в реализации исследуемых эффектов при изолированном применении ноцицептивного раздражения, стимуляции подкорковых структур и их сочетании. По этому фрагменту исследований было защищено 6 кандидатских диссертаций (В.И.Стерхов, 1973, Н.Д.Лодыгина, 1975, Л.С.Исакова, 1977, В.И.Авдеев, 1983, А.А.Пермяков, 1987, Ю.Л.Петров, 1985).

В 1973 г. В.И.Стерхов в кандидатской диссертации «Рефлексы с проприоцепторов на сердечно-сосудистую систему и дыхание при локальных воздействиях на гипоталамус» показал, что проприоцептивные раздражения и локальная электрическая стимуляция заднего отдела гипоталамуса, применяемые отдельно, сопровождаются повышением артериального давления, учащением сердечных сокращений и усилением дыхания, тогда как сочетание этих воздействий ослабляет реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Аналогичный ослабляющий эффект вызывает раздражение переднего гипоталамуса, которое при изолированном применении угнетает гемодинамические и дыхательные реакции. Проявления моторно-висцеральных рефлексов ослабляются при локальном введении в гипоталамус аминазина и адреналина.

Н.Д.Лодыгина (1975) в работе «Изменение артериального давления и объемной скорости кровотока при сочетании ноцицептивного раздражения и стимуляции ретикулярной формации»

описала дополнительный прессорный эффект болевого воздействия на фоне активации ретикулярной формации среднего мозга. В этой работе тоже предпринята попытка выяснить центральный нейрохимический субстрат полученных эффектов, кроме того, исследованы периферические механизмы их реализации: доказана роль центральных и периферических катехоламинергических механизмов (в опытах с симпатэктомией, адреналэктомией, локальным введением адреналина и системным введением аминазина).

Аналогичное усиление прессорных ответов наблюдала Л.С.Исакова при ноцицептивном раздражении на фоне электрической стимуляции миндалевидного комплекса (кандидатская диссертация Ларисы Сергеевны «Изменение гемодинамики при ноцицептивном раздражении, стимуляции миндалевидного комплекса и их сочетании», 1977 г.). Показаны дифференцированные эффекты центральных и периферических звеньев симпатоадреналовой системы в реализации гемодинамических реакций при изолированном применении ноцицептивного раздражения, стимуляции миндалевидного комплекса и их сочетании. Опыты с изменением функционального состояния коры больших полушарий мозга (путем аппликации стрихнина и хлористого калия) позволили установить, что роль коры в возникновении гипертензивной реакции в ответ на ноцицептивное раздражение минимальна, тогда как амигдалярные гемодинамические реакции в этих условиях ослабляются.

В.И.Авдеевым (1983) в диссертационной работе “Изменения гемодинамики при ноцицептивном раздражении, стимуляции перегородки мозга и их сочетании” показано, что электрическая стимуляция латерального ядра перегородки мозга вызывает угнетение гипертензивной ноцицептивной реакции. Это происходит главным образом за счет уменьшения прироста периферического сосудистого сопротивления. Установлено, что изменения функционального состояния сенсомоторной области коры головного мозга и симпатических влияний на головной мозг не оказывают существенного воздействия на проявление угнетающего эффекта септальной стимуляции на ноцицептивную гемодинамическую реакцию. При изучении нейрохимических механизмов тормозящего влияния перегородки мозга показано, что в осуществлении этого эффекта важную роль играют холинореактивные структуры септальной области. Установлено, что, ослабляя гемодинамические проявления ноцицептивного воздействия, стимуляция перегородки мозга не оказывает подобного эффекта на гипертензивные реакции,

обусловленные раздражением прессорных структур гипоталамуса и продолговатого мозга.

В следующей в кандидатской диссертации, выполненной под руководством Г.Е.Данилова (Петров Ю.Л. “Изменение гемодинамики при сочетании ноцицептивного раздражения с воздействиями на ретикулярную формацию продолговатого мозга”, 1985), изучен характер взаимного влияния ноцицептивного раздражения и стимуляции мелкоклеточного ретикулярного ядра на формирование гемодинамических реакций. Установлено, что гипертензивная реакция в ответ на ноцицептивное раздражение или электростимуляцию мелкоклеточного ретикулярного ядра изменяется неодинаково при воздействиях на некоторые периферические и центральные звенья регуляции гемодинамики. Так, гипертензивная реакция, обусловленная раздражением мелкоклеточного ретикулярного ядра, уменьшается при аппликации стрихнина и хлористого калия на сенсомоторную область коры, локальном введении в это ядро адреналина, ангиотензина II, субстанции P, денервации каротидного синуса. В то же время гипертензивная реакция ноцицептивного происхождения при этих воздействиях не меняется, но значительно угнетается при введении в ретикулярную формацию мозга опиоидных пептидов и субстанции P.

А.А.Пермяковым (1987) в работе “Изменение ноцицептивных гемодинамических реакций при воздействиях на гипоталамус” показано, что совместное применение ноцицептивного раздражения и электрической стимуляции вентромедиального ядра гипоталамуса вызывает взаимное усиление гипертензивных реакций. Обнаружены механизмы (как периферические, так и центральные), ограничивающие или, напротив, усиливающие гипертензивную реакцию болевого или центрального происхождения. Так, гипертензивная реакция, обусловленная раздражением вентромедиального ядра гипоталамуса, уменьшается при аппликации стрихнина на сенсомоторную область коры мозга, локальном введении в это ядро норадреналина, L-энкефалина, увеличивается после микроинъекции в вентромедиальный гипоталамус ангиотензина II и денервации каротидного синуса. В то же время, гипертензивная реакция ноцицептивного происхождения при этих воздействиях не меняется, но значительно угнетается при локальном введении в гипоталамус бета-эндорфина и внутрижелудочковом введении ангиотензина II и опиоидных пептидов. Обнаруженная специфичность в действии пептидов на гемодинамические реакции ноцицептивного и гипоталамического происхождения, позволяет высказать

предположение о том, что избирательная активация пептидергических механизмов мозга играет решающую роль в центральном контроле ноцицептивных гемодинамических реакций.

Исследования, направленные на изучение роли различных структур центральной нервной системы (в первую очередь, структур гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса) в регуляции гемодинамики при болевом раздражении позволили выявить как дифференцированный характер их влияния на гемодинамические ноцицептивные реакции, так и определить участие того или иного нейрохимического субстрата мозга, а также периферических звеньев регуляции в реализации эффектов этих структур. Следует отметить, что все исследования проводились в условиях острого эксперимента и, хотя при этом воздействия были направлены на эмоциогенные структуры мозга, но в то время они не рассматривались нами как стрессогенные, поскольку нас в первую очередь интересовала нейрохимическая организация центральных процессов, ответственных за формирование гемодинамического ответа на боль. Для изучения нейрогенного стресса и механизмов адаптации к стрессогенным стимулам необходимо было переходить к хроническим опытам на животных и к исследованиям на людях. Так, Н.Д.Стародумовым (кафедра физвоспитания) были исследованы гемодинамические реакции у спортсменов в процессе их адаптации к физической нагрузке. Результаты исследований легли в основу его кандидатской диссертации “Гемо- и кардиодинамика у спортсменов (лыжников-гонщиков) в мезоциклах круглогодичной тренировки” (1984). Автор выявил закономерности устойчивой (долговременной) и компенсаторной (текущей) адаптации спортсменов в мезоциклах круглогодичной тренировки. Было показано, что характер адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к возрастающей физической нагрузке зависит от их спортивной квалификации, а изменения гемодинамических реакций в мезоциклах характеризуют физиологические механизмы оптимизации тренировочного процесса.

На кафедре были начаты целенаправленные исследования механизмов регуляции физиологических функций в условиях нейрогенного стресса. При этом были использованы разные модели стресса: продолжительное электрическое раздражение (через имплантированные электроды) эмоциогенных структур мозга, фармакологические воздействия на них (микроинъекции через имплантированные канюли аналогов эндогенных стресс-реализующих веществ), длительная повторная иммобилизацией экспериментальных животных, зоосоциальный стресс. Были начаты исследования,

которые легли в основу докторской диссертации Л.С.Исаковой (1991) «Эндокринный статус организма при хроническом эмоциональном стрессе и нейрохимических воздействиях на лимбико-ретикулярные структуры мозга». Установлено, что хронический нейрогенный стресс сопровождается не только повышением в крови гормонов гипофиза и надпочечников, что показал еще основоположник учения о стрессе Г.Селье, но и возрастанием уровня гормонов щитовидной железы, инсулина. Так, пролонгированная электростимуляция вентромедиального гипоталамического, латерального амигдаллярного ядер и ретикулярной формации среднего мозга приводит к увеличению содержания в крови АКТГ на 40-65%, кортизола - на 46-127%, адреналина - на 81-291%, причем, наибольший прирост этих гормонов наблюдается при стимуляции вентромедиального ядра.

Автором также показано, что изменения содержания гормонов в крови имеют такую же направленность при центральном введении адреналина, ацетилхолина, ангиотензина II. Так, при введении этих веществ в указанные структуры мозга уровень АКТГ в крови повышается на 48-100%, кортизола - на 80-210%, адреналина на 48-130%. Эти данные подтверждают, что стрессовая реакция вовлекает ряд центральных нейрохимических субстратов в организацию нейроэндокринного ответа на стрессогенные факторы. Интересным и новым фактом оказалось то, что наряду с увеличением содержания указанных гормонов наблюдается существенное увеличение в крови ряда опиоидных пептидов (β -эндорфина, лей-энкефалина), а также нейротензина.

Новизна этих результатов заключалась в том, что была установлена динамика изменений гормонального статуса организма при хроническом эмоциональном стрессе. Убедительно было показано, что в организме имеются механизмы, ослабляющие разрушительное действие хронического стресса. В то же время началась разработка малоисследованной в те годы проблемы о роли нейропептидов (опиоидных, субстанции P, ангиотензина II) в формировании стрессорных эффектов, как стрессреализующих, так и стресслимитирующих.

Еще одной ветвью научных исследований в рамках основного направления кафедры стало исследование механизмов регуляции внутриглазного давления. Изучение этих механизмов было начато самим Г.Е.Даниловым (соответствующий фрагмент вошел в его докторскую диссертацию). На кафедре физиологии впервые исследовались изменения внутриглазного давления и гидродинамики глаз при хроническом нейрогенном стрессе, индуцированном как

продолжительной электростимуляцией, так и фармакологическими воздействиями на эмоциогенные структуры гипоталамуса, миндалевидного комплекса, ретикулярной формации среднего мозга. По результатам исследований изменений внутриглазного давления при хроническом нейрогенном стрессе и стресспротекторных воздействиях были защищены 1 докторская (А.В.Мягков, 2004) и 6 кандидатских диссертаций (Х.В.Халиуллина, 1980, И.Г.Брындина, 1986, С.Б.Егоркина, 1987, Е.П.Одиянкова, 1990, Н.Э.Прошутина, 1992, А.В.Мягков, 1997). Работа по вопросам регуляции офтальмотонуса была представлена на ВДНХ СССР (1984 г.), где получила положительные отзывы. За научные достижения по вышеприведенным исследованиям руководитель работ Г.Е.Данилов был награжден бронзовой медалью ВДНХ.

Х.В.Халиуллина (1980) в кандидатской диссертации «Внутриглазное давление при экспериментальных воздействиях на гипоталамус» показала, что при продолжительной, многократной электростимуляции гипоталамуса имеет место стойкое повышение (при стимуляции вентромедиального и в меньшей степени – супраоптического ядра) и понижение (при стимуляции медиального мамиллярного ядра) внутриглазного давления, обусловленное изменением гидродинамики глаз (ограничением оттока камерной влаги при стимуляции вентромедиального и супраоптического ядер и его увеличением при стимуляции медиального мамиллярного ядра). Одновременно имеет место изменение содержания белков и гликозаминогликанов во внутриглазной жидкости. В возникновении этих изменений существенная роль принадлежит центральным катехоламинергическим механизмам. Об этом свидетельствует такая же направленность изменений исследованных показателей при локальных микроинъекциях адреналина и норадреналина в гипоталамус, как и при стимуляции.

И.Г.Брындиной выполнены исследования роли ретикулярной формации среднего мозга в регуляции внутриглазного давления. Обнаружен офтальмогипертензивный эффект электрического раздражения этой структуры и противоположно направленные изменения при ее двустороннем электролитическом разрушении. Показано, что микроинъекции адреналина в ретикулярное ядро покрышки обуславливают повышение внутриглазного давления за счет усиления продукции камерной влаги, в то время как введение норадреналина приводит к тому же результату за счет ухудшения оттока. Ангиотензин II повышает, а субстанция Р не изменяет уровень офтальмотонуса при введении в исследуемую структуру. Эффекты

ацетилхолина оказались фазными: первоначальное резкое повышение тонуса глаз сменялось гипотензией. Указанные данные вошли в кандидатскую диссертацию И.Г.Брындиной «Внутриглазное давление при продолжительных воздействиях на ретикулярную формацию среднего мозга» (1986).

С.Б.Егоркиной (1987) в работе «Внутриглазное давление при экспериментальных воздействиях на миндалевидный комплекс мозга» установлено, что продолжительная многократная электростимуляция латерального ядра миндалевидного комплекса приводит к повышению внутриглазного давления, в то время как билатеральное разрушение этих ядер сопровождается противоположным эффектом. Обнаружено, что в реализации офтальмогипертензивного эффекта принимают участие ряд нейрохимических (адрено-, холино- и нейропептидореактивные) механизмов миндалины. Впервые изучена роль нейропептидов (субстанции Р, ангиотензина II) в регуляции тонуса глаз при продолжительных многократных воздействиях на амигдалу. Установлено нормализующее влияние субстанции Р на офтальмотонус и гипертензивный эффект ангиотензина II.

Е.П.Одиянковой в 1990 г. была защищена кандидатская диссертация на тему «Церебральные нейрохимические механизмы регуляции внутриглазного давления», в которой выявлено участие некоторых хемореактивных структур мозга в гомеостазе внутриглазного давления. Установлено, что в реализации офтальмогипертензивного эффекта участвуют адрено-, холино-, серотонин- и ангиотензин II – ергические структуры мозга. Интравентрикулярное введение субстанции Р и опиоидных пептидов оказывает гипотензивное действие на тонус глаза. Исследовано участие опиоидных нейропептидов лей-энкефалина и бета-эндорфина в церебральных механизмах регуляции внутриглазного давления.

В работе Н.Э.Прошутинной «Изменение внутриглазного давления при хроническом воздействии на ядра шва мозга» (1992) исследовалось влияние одной из серотонинергических структур мозга – большого ядра шва на офтальмотонус, гидродинамику и биохимический состав жидкости передней камеры глаза. Автор показала, что данная структура оказывает в основном гипотензивное влияние на тонус глаз, причем, в регуляцию офтальмотонуса могут быть вовлечены разные хемореактивные механизмы ядра шва (адрен-, серотонин-, холин- и пептидергические).

А.В.Мягков (1997) в кандидатской диссертации «Влияние пунктурных воздействий на офтальмогипертензию, вызванную электрической и химической стимуляцией миндалевидного

комплекса» установил нормализующее влияние пунктурных воздействий на офтальмотонус, предварительно повышенный в результате электростимуляции латерального ядра миндалевидного комплекса и введения в него адреналина, серотонина, ацетилхолина и ангиотензина II, нормализующее влияние альфа-эндорфина на офтальмогипертензию, вызванную вышеперечисленными воздействиями. Автор в условиях клиники выявил также нормализующее влияние акупунктуры на офтальмотонус при субкомпенсированной глаукоме. Высказано предположение, что одним из компонентов общих регуляторных механизмов нормализации офтальмотонуса при пунктурных воздействиях может быть активация пептидергических механизмов.

В выполненной в последующем докторской диссертации «Центральные стресс-активирующие и стресс-лимитирующие механизмы регуляции внутриглазного давления» (2004) А.В.Мягковым установлено регуляторное влияние синего пятна и центрального серого околотоводопроводного вещества на состояние внутриглазного давления и гидродинамику глаза. Исследованы нейромедиаторные механизмы, обеспечивающие модулирующее влияние этих структур на гомеостаз внутриглазного давления. Изучены механизмы (адрен-, холин-, серотонин- и пептидергические) нарушения постоянства офтальмотонуса и гидродинамики глаза при хроническом эмоциональном стрессе, вызванном стимуляцией вентромедиального ядра гипоталамуса. Продemonстрировано стресс-протекторное действие опиоидных пептидов, а также стресс-лимитирующих структур мозга (синего пятна и центрального серого околотоводопроводного вещества) на офтальмотонус и гидродинамику глаза в условиях хронического эмоционального стресса. Роль опиоидных пептидов в ограничении стресс-индуцированного повышения офтальмотонуса доказана в опытах с моделированием стресса и стресс-лимитирующих воздействий на фоне внутримозгового введения блокатора рецепторов эндогенных опиоидов налоксона.

Подводя итог исследованиям центральных механизмов регуляции офтальмотонуса в условиях стресса, следует отметить, что было установлено развитие выраженной офтальмогипертензии при воздействиях на ряд гипоталамо-лимбико-ретикулярных структур мозга и, напротив, нормализующее влияние ядер шва, центрального серого околотоводопроводного вещества и синего пятна. Эти данные стали свидетельством того, что наряду со стрессреализующими структурами мозга, вызывающими офтальмогипертензию, есть

механизмы, ослабляющие или даже полностью блокирующие ее развитие при стрессе. Экспериментально было установлено, что основным компонентом стресс-лимитирующего механизма является нейропептидный, реализуемый через опиоидные звенья, а также посредством субстанции Р. Так, введение в боковой желудочек мозга или непосредственное введение в структуру мозга α - или β -эндорфина, субстанции Р полностью блокировали или ослабляли гипертензивный эффект, вызываемый воздействиями на стрессреализующие структуры мозга. При изучении участия катехоламинергических и холинергических структур мозга в механизмах регуляции внутриглазного давления высказано предположение о преимущественном значении холинореактивного звена. Установлено также, что характер нарушений регуляции внутриглазного давления, гидродинамики глаза и трофических процессов в тканях глаза зависит от функционального состояния адренергической системы мозга. Таким образом, была подтверждена точка зрения Хайдарлиу о том, что холинореактивные структуры мозга запускают стрессовые механизмы, а дальнейшее поддержание стрессовых эффектов зависит от активации адренергических механизмов мозга.

Следующий раздел исследований был посвящен изучению обмена биополимеров соединительной ткани при хроническом нейрогенном стрессе. В этих работах были использованы те же методические подходы и приемы, что и в предыдущих исследованиях. Хронический нейрогенный стресс моделировали путем иммобилизации животных, электрического раздражения и нейрохимического воздействия на стрессреализующие и стресслимитирующие структуры мозга. По результатам этого раздела исследований, в которых приняли участие сотрудники кафедр физиологии и биохимии, защищена 1 докторская (Е.Г.Бутолин, 1993) и 7 кандидатских (Е.Г.Бутолин, 1983, А.Д.Ибатов, 1988, Л.А.Сорокина, 1989, Е.В.Елисеева, 1995, Н.Н.Васильева, 2001, А.Ю.Овечкин, 2001, Е.П.Гребенкина, 2005) диссертаций.

Е.Г.Бутолин (1983) в кандидатской диссертации «Изменение обмена коллагена при продолжительных многократных воздействиях на миндалевидный комплекс» (1983) установил, что при продолжительном раздражении латерального ядра миндалины в первый месяц наблюдается значительная интенсификация реакций катаболизма коллагена, тогда как при более длительных воздействиях (к концу третьего месяца) интенсивность этих процессов снижается и они сменяются усилением анаболизма коллагена. Показана

зависимость содержания коллагена в исследуемых органах и тканях от концентрации адреналина и 11-оксикортикостероидов в периферической крови. Рост уровня этих гормонов совпадает с уменьшением содержания коллагена и, наоборот, снижение концентрации 11-оксикортикостероидов соответствует постепенному накоплению в коже, аорте и скелетной мышце исследуемого белка. Высказано предположение, что в возникновении сдвигов в обмене коллагена существенная роль принадлежит β -адренергическим механизмам миндалевидного комплекса, реализующим свои эффекты через симпато-адреналовую и гипофиз-кортикальную системы. Об этом свидетельствует, с одной стороны, такая же направленность изменений исследуемых показателей при локальных микроинъекциях адреналина, как и при электростимуляции, а с другой – отсутствие эффектов локального введения микродоз норадреналина на метаболизм коллагена.

Исследованию соединительной ткани в условиях стресса посвящена и докторская диссертация Евгения Германовича (1993) «Обмен биополимеров соединительной ткани при стресс-активирующих и стресс-лимитирующих воздействиях», в которой автору удалось показать, что хронический эмоциональный стресс (вызванный как продолжительной многократной иммобилизацией животных, так и раздражением негативных эмоциогенных зон гипоталамуса) сопровождается интенсификацией процессов катаболизма соединительной ткани, особенно на более ранних этапах его развития. На основании полученных результатов сделано предположение, что в организации ответа соединительной ткани на стресс принимают участие центральные моноаминергические, холинергические и ангиотензинергические механизмы, в то время как стресс-лимитирующие эффекты осуществляются при участии нейропептидов (субстанции Р, лей-энкефалина, β -эндорфина). Доказана также роль периферических звеньев регуляции (симпатоадреналового, глюкокортикоидного) в реализации стрессорных влияний на соединительную ткань.

Данное направление получило дальнейшее развитие в работах учеников Е.Г.Бутолина на кафедре биохимии ИГМА (Н.Г.Наумова, 1995, И.В.Вольхина, 1995). Научные интересы в настоящее время сосредоточены в области изучения метаболизма компонентов соединительной ткани при сочетании стрессогенных воздействий с сахарным диабетом. Показано, что стресс усугубляет течение катаболических процессов в соединительной ткани, а нейропептидные механизмы оказывают протекторный эффект (С.Е.Переведенцева,

1997, С.Р.Трофимова, 1999, И.В.Лекомцев, 2000, Н.В.Савинова, 2004).

В работе «Изменение обмена коллагена при многократных продолжительных воздействиях на ретикулярную формацию среднего мозга» (1987) А.Д.Ибатов выявил роль моноаминергических и пептидергических механизмов ретикулярной формации среднего мозга в центральной регуляции обмена коллагена, показал значение холинергических структур этого нервного образования в развитии атеросклероза, установил особенности формирования адаптивных механизмов при эмоциональном напряжении, вызванном длительной электростимуляцией ретикулярной формации. В эксперименте была получена модель атеросклероза, вызванная многократными микроинъекциями ацетилхолина в ретикулярную формацию среднего мозга (авторское свидетельство на изобретение – авторы Г.Е.Данилов и А.Д.Ибатов).

Л.А.Сорокина (1988) выполнила кандидатскую диссертацию на тему «Изменение обмена углеводсодержащих биополимеров при продолжительных воздействиях на гипоталамус», в которой было показано, что продолжительная многократная электрическая стимуляция гипоталамуса вызывает системные сдвиги в содержании углеводсодержащих биополимеров и коллагена. Установлено, что при продолжительном раздражении вентромедиального и супраоптического ядер гипоталамуса наблюдается усиление анаболизма углеводсодержащих биополимеров в аорте, коже и печени, тогда как такие же воздействия на медиальное мамиллярное ядро вызывают противоположный эффект. В возникновении сдвигов в изменении углеводсодержащих биополимеров и коллагена существенная роль принадлежит адренергическим механизмам гипоталамуса, реализующим свои эффекты через симпатoadреналовую и гипофиз-кортикальную системы.

Е.В.Елисеева (1995) в кандидатской диссертации «Влияние большого ядра шва мозга на обмен коллагена при иммобилизационном стрессе и центральных нейрохимических воздействиях» продемонстрировала, что многократная электростимуляция большого ядра шва существенно ослабляет или полностью блокирует изменения обмена коллагена, обусловленные иммобилизационным стрессом, внутрижелудочковым введением моноаминов, ацетилхолина и ангиотензина II. Получены данные об одностороннем (нормализующем или ослабляющем) влиянии многократной электростимуляции большого ядра шва и нейропептидов – субстанции Р и лей-энкефалина на уровень обмена коллагена, измененный под влиянием стресса и веществ

нейромедиаторной природы. Установлено (по отношению к соединительной ткани) нормализующее (стресс-лимитирующее) влияние электроakupунктурных магнито-резонансных воздействий.

В работе А.Ю.Овечкина «Стресс-лимитирующее влияние центрального серого околотоводопроводного вещества мозга на обмен коллагена» (1999) выяснено, что многократная электростимуляция центрального серого околотоводопроводного вещества мозга не влияет на содержание коллагена в исследуемых тканях, но существенно ослабляет или полностью блокирует изменения, обусловленные иммобилизационным стрессом, внутрижелудочковым введением моноаминов, ацетилхолина и ангиотензина II. Установлено, (по отношению к соединительной ткани) одностороннее (нормализующее или ослабляющее) влияние многократной электростимуляции центрального серого околотоводопроводного вещества мозга и многократного внутрижелудочкового введения альфа-эндорфина на содержание коллагена, измененного длительной иммобилизацией и введением нейрoхимических веществ.

Н.Н.Васильева (2001) в кандидатской диссертации «Стресс-протекторное влияние синего пятна мозга на показатели обмена коллагена» показала, что многократная электростимуляция синего пятна и активация его моноамин-, холин- и ангиотензинреактивных структур вызывают системные сдвиги в обмене коллагена, сходные по направленности с изменениями, возникающими при иммобилизационном стрессе. С другой стороны, получены данные о нормализующем влиянии электростимуляции синего пятна на уровень обмена коллагена, измененный под влиянием иммобилизационного стресса. Установлено ослабление или возникновение противоположного эффекта при сочетании иммобилизационного стресса с активацией адрено-, холино-, ангиотензинреактивных структур синего пятна. Показано, что стресспротекторное влияние синего пятна связано преимущественно с опиоидными механизмами.

Одна из последних работ, посвященных вопросам регуляции обмена биополимеров соединительной ткани в условиях стресса, выполнена на кафедре физиологии Е.П.Гребенкиной («Роль синего пятна мозга в изменении содержания сиалогликопротеинов и коллагена в тонкой кишке при иммобилизационном стрессе», 2005). Автор получила данные об изменении обмена сиалогликопротеинов и коллагена в тонком кишечнике при электростимуляции синего пятна и активации ряда его хемореактивных структур. Показано стресс-лимитирующее влияние синего пятна мозга на обмен сиалогликопротеинов и коллагена в тонком кишечнике, измененный

под влиянием иммобилизационного стресса. Сочетание нейрогенного стресса с воздействиями на синее пятно мозга ослабляет или полностью блокирует стрессиндуцированные изменения исследуемых показателей.

Резюмируя вышеизложенное, можно подчеркнуть, что пролонгированный эмоциональный стресс оказывает существенное влияние на скорость метаболизма биополимеров соединительной ткани. Обнаружен в основном катаболический эффект стресса по отношению к компонентам соединительной ткани в большинстве исследуемых органов (миокард, аорта, печень, кожа, мышцы, желудок и тонкая кишка), особенно на ранних этапах развития стрессорной реакции. Об этом свидетельствует уменьшение суммарного коллагена в миокарде на 50-60%, печени - на 60—70%, скелетной мышце - на 50-60% и увеличение в них свободного гидроксипролина. Внутримозговое введение адреналина, ацетилхолина и ангиотензина II вызывает эффект, по направленности изменений аналогичный электростимуляции стрессактивирующих мозговых структур и иммобилизационному стрессу. Многократное введение ацетилхолина в ретикулярную формацию среднего мозга приводит к развитию у подопытных кроликов атеросклероза. Присоединение к стрессовому воздействию электростимуляции большого ядра шва, центрального серого околотоводопроводного вещества, синего пятна, внутримозговое введение α - и β -эндорфина существенно ослабляет или полностью снимает катаболический эффект стресса на соединительную ткань. Было также установлено, что опиоидные пептиды, субстанция P, воздействия на ядра шва и околотоводопроводное серое вещество, синее пятно мозга приводят к превалированию анаболических процессов в исследуемых органах и тканях. Это свидетельствует о том, что существуют единые стресслимитирующие механизмы мозга, которые ослабляют повреждающие эффекты хронического стресса. Полученные в ходе экспериментального исследования данные позволили выявить роль центральных моноаминергических и пептидергических механизмов в регуляции обмена коллагена, показать значение холинергических структур мозга в развитии атеросклероза, установить особенности формирования адаптационных механизмов при эмоциональном напряжении. Модель атеросклероза, полученную при многократных микроинъекциях ацетилхолина в ретикулярную формацию среднего мозга (авторское свидетельство на изобретение – авторы Г.Е.Данилов и А.Д.Ибатов), можно использовать в эксперименте для дальнейших исследований

механизмов развития данной патологии и разработки новых методов ее коррекции.

Еще одним большим блоком фундаментальных исследований стало изучение центральных механизмов регуляции функций легочного сурфактанта (совместно с кафедрой патофизиологии). В.И.Крючковой по предложению Г.Е.Данилова была начата работа, посвященная исследованию центральных механизмов регуляции сурфактанта. В докторской диссертации «Нейрогуморальные механизмы регуляции содержания и активности сурфактанта легкого» (1983) автором показано, что изменения легочного сурфактанта могут быть детерминированы воздействиями на структуры передних, средних и задних отделов гипоталамуса. Было показано, что пролонгированное электрическое раздражение вентромедиального, супраоптического и медиального мамиллярного ядер вызывает понижение поверхностно-активных свойств легких, причем, динамика и степень изменений были различны: наиболее стойкие нарушения отмечались при раздражении вентромедиального гипоталамического ядра. Показано влияние холинореактивных структур гипоталамуса на исследуемые функции. Была установлена зависимость параметров вентиляции и механики дыхания от состояния поверхностной активности легких у животных с воздействиями на гипоталамус. Получены доказательства реализации влияний гипоталамуса на легочной сурфактант посредством надпочечниковых желез. Установлено, что поверхностная активность легких зависит от функционального состояния гипофиза и надпочечников, а также периферических нервных механизмов регуляции (на модели ваготомии). Результаты проведенных исследований позволили представить нервно-эндокринную регуляцию содержания и активности сурфактанта в виде системы, в которой адекватный метаболизм компонентов сурфактанта и оптимальный уровень поверхностного натяжения альвеол обеспечиваются взаимодействием целого ряда периферических, центральных, нервных и эндокринных механизмов.

Учениками В.И.Крючковой была продолжена работа в этом направлении. Были изучены центральные и периферические механизмы реализации влияний ряда лимбических структур мозга (переднего и латерального гипоталамуса, миндалины, гиппокампа, обонятельной луковицы, корковых структур висцерального мозга) в регуляции функций сурфактанта и водного баланса легких. По соответствующей проблеме защищены кандидатские диссертации М.Р.Тимофеевой (1991), С.А.Лукиной (1992), О.В.Яковенко (2001),

М.А.Ураковой (2004).

Изучению механизмов регуляции сурфактанта в условиях эмоционального стресса и стресспротекторных воздействий также был посвящен ряд работ, выполненных на кафедре нормальной физиологии совместно с кафедрой патофизиологии. Исследовано влияние на легочный сурфактант эмоционального стресса разной силы и длительности (в том числе иммобилизационного, болевого, зоосоциального стресса), показано, что острый стресс стимулирует как продукцию, так и усиленную деградацию компонентов сурфактанта, в результате чего поверхностно-активные свойства легких либо не изменяются (мягкий стресс), либо понижаются (сильный стресс). Было также продемонстрировано участие центральных моноамин-, холин- и пептидергических структур в регуляции функций легочного сурфактанта и водного баланса легких при хроническом эмоциональном стрессе, изучена роль периферических звеньев регуляции (надпочечников и блуждающего нерва). Получена модель нейродистрофического процесса в легких при двусторонней аппликации колхицина на блуждающий нерв. По материалам этих исследований защищена докторская диссертация И.Г.Брындиной (2002) «Сурфактанта легких при хроническом нейрогенном стрессе и стресс-протекторных воздействиях», оформлено авторское свидетельство на изобретение (авторы – И.Г.Брындина, Г.Е.Данилов).

В.Л.Исаева (2005) развила идеи данной работы в кандидатской диссертации «Сурфактант легких при нейрогенном стрессе в условиях нарушенного вагусного нейротрофического контроля», в которой показала, что блуждающему нерву принадлежит существенная роль в реализации эффектов стресса на биохимический состав и свойства сурфактанта, причем, ведущую роль в этих процессах играют его капсаицинчувствительные афференты.

Исследования механизмов центральной организации стрессорных реакций поставили вопрос о мерах и способах воздействия на организм, имеющих целью ослабить повреждающий потенциал стресса. В связи с этим с 1984 по 1987 год на кафедре выполнялась хоздоговорная тема «Изменение сомато-вегетативных реакций эмоционально-стрессового происхождения при аппаратной акупунктуре» (руководитель - доцент В.И.Стерхов), в которой было показано, что различные виды акупунктурных воздействий сопровождаются такими изменениями гормонального статуса в условиях стресса, которые можно трактовать как нормализующие. Они способствуют оптимизации физиологических функций

организма, что и было доказано на примере реакций, связанных с регуляцией офтальмотонуса. Данный фрагмент работы вошел в кандидатские диссертации А.В.Мягкова и Е.В.Елисеевой, отражен в публикациях сотрудников кафедры. Работа по изучению механизмов различных аппаратных воздействий на физиологические функции организма в условиях стресса продолжается и в настоящее время (Л.С.Исакова, С.Б.Егоркина). Показаны стресспротекторные эффекты ряда современных приборов, оказывающих физическое воздействие на организм.

Анализ результатов проведенных исследований показывает, что нейрогенный стресс по механизмам своего развития имеет как экзогенную, так и эндогенную (нейрохимическую), поддерживающую или лимитирующую проявление стрессовой реакции, природу. Основной дисбаланс и развитие патологических процессов вызываются эндогенными механизмами, которые в начальном периоде стресса имеют адаптивно-приспособительное значение, а затем переходят в стадию стойкого отклонения гомеостатических констант от нормы и повреждающего влияния на некоторые системы организма (сердечно-сосудистая, пищеварительная, система соединительной ткани, система внешнего дыхания). Эмоциональный стресс сопровождается изменением не только лабильных констант организма, но, как свидетельствуют приведенные выше результаты наших исследований, значительные изменения претерпевают и стабильные показатели (например, связанные с обменом биополимеров соединительной ткани). Перечисленные изменения во внутренних органах могут быть воспроизведены в полном объеме при внутримозговом введении стрессактивирующих нейроактивных веществ. Основными факторами, оказывающими повреждающее влияние, являются изменения гормонального статуса и нейротрофического контроля со стороны вегетативной нервной системы.

В то же время в процессе эволюции у человека и животных активно развивались защитные (не только поведенческие) эндогенные стресслимитирующие механизмы, которые активируются при нейрогенном стрессе. От степени активации последних в значительной степени зависит развитие патологических процессов. Они могут быть активированы искусственно, например, пунктурными воздействиями или в эксперименте путем воздействий на стресслимитирующие механизмы мозга. Поэтому можно говорить о существовании единого эндогенного стресслимитирующего механизма. Что является основанием для подобного заключения?

Основным аргументом является то, что любая измененная под влиянием стресса функция (эндокринный статус, внутриглазное давление, соединительная ткань, сурфактант легких) при однотипных стрессслимитирующих воздействиях нормализуется или стрессовая реакция существенно ослабляется. Ведущим нейрохимическим компонентом в реализации стрессслимитирующего влияния, по-видимому, является опиоидный. Опиоидные пептиды обладают универсальным свойством ингибировать аденилатциклазу и связанный с ней внутриклеточный мессенджерный путь активации клеток нейроэндокринного регуляторного аппарата. Опиоиды, изменяя уровень содержания кальция в клетках, влияют на активность ряда ферментов и регулируют процессы высвобождения нейромедиаторов (П.В.Сергеев др., 2001). Известно, что белковые и полипептидные гормоны реализуют свой биологический эффект путем изменения уровня цАМФ. По-видимому, под влиянием опиоидных пептидов, вырабатываемых структурами головного мозга или вводимых в микродозах в боковой желудочек или структуры мозга, происходит ингибирование мембранной аденилатциклазы гипоталамических нейронов, регулирующих выработку рилизинг-факторов (либеринов и статинов). Это сопровождается уменьшением выработки кортиколиберина, кортикотропина и глюкокортикоидов. В результате происходит нормализация измененных при нейрогенном стрессе функций организма.

Результаты научных исследований коллектива кафедры нормальной физиологии ИГМА и смежных кафедр получили высокую оценку. Г.Е.Данилов является автором более чем 200 опубликованных работ, 2 изобретений, 2 монографий. Ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки Удмуртской Республики (1980 г.) и Российской Федерации (1991 г.). За большой вклад в развитие физиологической науки Георгию Ефимовичу в 1992 году вручена медаль им. академика П.К.Анохина, в 1993 году – медаль им. академика И.П.Павлова, в 1984 году работа Ижевской школы физиологов была удостоена бронзовой медали ВДНХ СССР. В 1996 году за фундаментальные работы по физиологии Георгий Ефимович получил грант Российской Академии Наук. Постановлением РАН, как выдающийся ученый, он был утвержден Президентским стипендиатом (1996 и 1997 гг.). Работы Г.Е.Данилова получили и международное признание, о чем свидетельствуют публикации в авторитетных зарубежных изданиях и присуждение международного гранта по фундаментальным наукам в 1993 г., а также звания Соросовского профессора. Георгию Ефимовичу присвоено почетное

звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Удмуртской республики, он является членом-корреспондентом АТН РФ. В 1995 г. комиссией по аттестации ИГМА было отмечено, что в вузе создана физиологическая школа под руководством профессора Г.Е.Данилова.