

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ
ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА И ЖЕЛУДКА ПРИ СТРЕССЕ**

© Е. С. Прокудина,¹ Л. Н. Маслов,¹ Н. Н. Зоткин,¹ Б. К. Курбатов,¹
А. С. Джаги,² Л. Де Петроцеллис,³ Х. Ма,⁴ Х. Ванг⁵

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия
E-mail: goddess27@mail.ru

² Пенджабский университет Патиалы, Патиала, Пенджаб, Индия

³ Институт биомолекулярной химии, Национальный исследовательский совет,
Неаполь, Италия

⁴ Хебейский медицинский университет, Шижиажуанг, Китай

⁵ Медицинский университет Жинжоу, Жинжоу, Китай

Конечный эффект стресса в отношении продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сердце зависит от продолжительности экстремального воздействия и его силы. Интенсификация процессов ПОЛ, по всей видимости, является результатом снижения активности ферментов антиоксидантной защиты и снижения уровня глутатиона в миокарде. Антиоксидант ионол повышает порог желудочковой фибрилляции при курсовом введении, поэтому нельзя исключить возможность того, что его эффект не связан с антиоксидантным действием, а является результатом изменения экспрессии генов. Однократное стрессорное воздействие приводит к усилению образования в стенке желудка гидроксильных радикалов ([•]ОН), увеличению уровня диеновых конъюгатов и гидроперекисей жирных кислот, повышению уровня вторичных продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль, Шиффовы основания). Кроме того, отмечается появление карбонилированных белков. Ключевую роль в механизме стрессорного повреждения слизистой желудка играет [•]ОН, образующийся в ходе реакции Фентона, и перекись водорода, источником которой служит ксантинооксидаза и, возможно, митохондри и НАДФН-оксидаза.

Ключевые слова: стресс, сердце, желудок, активные формы кислорода.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 1. С. 3—17. 2018

*E. S. Prokudina,¹ L. N. Maslov,¹ N. N. Zotkin,¹ B. K. Kurbatov,¹ A. S. Jaggi,² L. De Petrocel-
lis,³ H. Ma,⁴ H. Wang.⁵ THE ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE MECHAN-
ISM OF DEVELOPMENT OF HEART AND STOMACH DAMAGE IN STRESS. ¹ Research
Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia,
e-mail: goddess27@mail.ru; ² Punjabi Patiala University, Patiala, India; ³ Istituto di Chimica
Biomolecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli, Italy; ⁴ Hebei Medical University,
Shijiazhuang, China; ⁵ Jinzhou Medical University, Jinzhou city, China.*

The final effect of stress on the products of lipid peroxidation (LPO) in the heart depends on the duration of the extreme effect and its strength. The intensification of LPO processes appears to be the result of a decrease in the activity of antioxidant defense enzymes and a decrease in the level of glutathione in the myocardium. Antioxidant ionol raises the ventricular fibrillation threshold in

the course of administration, therefore it cannot be ruled out that its effect is not associated with antioxidant activity, but is the result of changes in gene expression. A single stressful effect leads to an increase in the formation of hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$) in the gastric wall, an increase in the level of conjugated dienes and hydroperoxides of fatty acids, an increase in the level of secondary products of LPO (malonyl dialdehyde, 4-hydroxynonenal, Schiff bases). In addition, the appearance of carbonylated proteins is noted. A key role in the mechanism of stress damage of the gastric mucosa is played by $\cdot\text{OH}$, formed during the Fenton reaction, and hydrogen peroxide, which is the source of xanthine oxidase and, possibly, mitochondria and NADPH oxidase.

Key words: stress, heart, stomach, reactive oxygen species.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 1. P. 3—17. 2018

Стресс является адаптационной реакцией организма на экстремальное воздействие, поэтому Г. Селье нередко использовал другой термин «общий адаптационный синдром» [8]. Действительно, у гипофизэктомированных животных исчезает одно из основных проявлений стресса — инволюция тимуса и лимфоузлов в ответ на чрезмерный по силе раздражитель [8], однако эти животные погибают от таких экстремальных воздействий, от которых обычные особи выживают [8]. Чрезмерная реакция на экстремальное воздействие (дистресс) может быть причиной патологических процессов. Наиболее изученными проявлениями дистресса являются стресс-индуцированные язвы желудка [8] и стресс-индуцированное повреждение сердца [54]. Важную роль в патогенезе этих нарушений играют активные формы кислорода (АФК) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 6, 15, 16, 26, 52, 67, 78, 82].

Стресс-индуцированное повреждение желудка является распространенным осложнением у больных, находящихся в критическом состоянии [11, 43]. Наиболее высок риск развития стресс-индуцированного язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (СИЯПЖКТ) у тяжелых пациентов, которым требуется искусственная вентиляция легких [22]. Ежегодно в США почти миллион госпитализаций требуют механической вентиляции и тем самым пациенты подвергаются риску развития СИЯПЖКТ [77]. Другие факторы риска для возникновения СИЯПЖКТ являются общими для пациентов, находящихся в критическом состоянии: коагулопатия, печеночная дисфункция, острая почечная дисфункция, гипотония, сепсис и использование таких лекарств, как антикоагулянты и высокие дозы кортикостероидов [21, 22, 44]. Приблизительно у 10—25 % пациентов, находящихся в критическом состоянии, развиваются проявления СИЯПЖКТ, но только у 5 % стрессовые повреждения желудочно-кишечного тракта прогрессируют до клинически значимого СИЯПЖКТ (определяемого проявлениями явного желудочного кровотечения либо гипотонии, тахикардии, либо анемии, требующей переливания крови) [23, 62]. Частота появления СИЯПЖКТ за последние десятилетия снижается, как полагают [44], в результате более эффективного лечения пациентов в отделениях интенсивной терапии. Тем не менее значение СИЯПЖКТ велико, поскольку каждый эпизод кровотечения увеличивает относительный риск смертности в четыре раза, продлевает пребывание в отделении интенсивной терапии на 4—8 дней [23, 62].

Известно, что стресс негативно сказывается не только на состоянии желудка, но и сердца [54]. Патогенезом стресс-индуцированной кардиомиопатии в нашей стране занимался коллектив исследователей, возглавляемый профессором Ф. З. Мерсером [6]. Интерес к этому патологическому процессу возобновился после открытия клинического эквивалента этого процесса — синдрома тако-тсубо [70]. В настоящее время принято считать, что на долю этого синдрома приходится около 1—2 % случаев острого коронарного синдрома, в масштабах США эта цифра соответствует 7000—14 000 больным в год [64]. Смертность в течение 30 дней при синдроме тако-тсубо составляет 3.5 % [81], а по другим данным — 14 % [55]. Патогенез стрессорной кардиомиопатии, так же как и механизм возникновения СИЯПЖКТ, во многом остается неясным.

Данный обзор мы посвятили роли активных форм кислорода в патогенезе стресс-индуцированного повреждения желудка и сердца. В 70-е и 80-е годы прошлого столетия было принято считать, что свободные радикалы и активные формы кислорода (АФК) играют в организме исключительно негативную роль [1, 3, 6], вызывая повреждение органов и тканей при ишемии-реперфузии и стрессе [1, 6]. Действительно, в ходе клинических наблюдений [4, 9] было показано, что антиоксиданты повышают устойчивость сердца к действию ишемии-реперфузии. Однако постепенно отношение к свободным радикалам стало меняться. Сейчас их рассматривают как сигнальные молекулы, которые, с одной стороны, могут участвовать в адаптации органов и тканей к экстремальным воздействиям [7, 33], с другой — могут быть внутриклеточными мессенджерами патологических процессов [13, 32].

АФК и стресс-индуцированное повреждение сердца. В 1977 г. было установлено [54], что болевой стресс (foot shock stress) вызывает у крыс повреждение сердца, характеризующееся накоплением в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата, который в норме накапливается в сердце в минимальных количествах. Эта же группа американских физиологов в экспериментах, выполненных на изолированном перфузируемом сердце крысы, показала [54], что стресс вызывает увеличение выброса в перфузат, оттекающий от сердца, маркеров некроза миокарда: лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы. Позднее группа Ф. З. Меерсона установила, что продолжительный иммобилизационный стресс вызывает нарушение сократимости изолированного перфузируемого сердца и увеличение уровня маркеров некроза — лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в перфузате, оттекающем от сердца [5]. Кроме того, стресс приводил к снижению порога фибрилляции желудочков (ПФЖ) [40, 49] и снижению сократимости изолированного правого предсердия крысы [48]. Показано, что после иммобилизационного стресса (1 ч) уровень вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) увеличивался в печени (+54 %) и сердце (+12 %), но снижался в 2 раза в мозге [46]. Если продолжительность стресса составила 6 и 12 ч, то достоверных изменений уровня МДА в печени, сердце и мозге обнаружить не удалось. В более поздней работе, выполненной J. Martínez-Sámano и соавт. [45], было показано, что кратковременный (2 ч) стресс не приводит к изменению уровня МДА в ткани сердца, хотя уровень антиоксиданта восстановленного глутатиона снижался. Косвенные данные о снижении антиоксидантной защиты сердца в ответ на стресс были получены Ф. З. Меерсоном и соавт. [46]. Как мы уже отмечали выше, при стрессе изменений уровня МДА в миокарде в ответ на стресс (6 и 12 ч) выявить не удалось или они были незначительными (1 ч). Однако ситуация радикально изменялась, если в гомогенат органов интактных и стрессированных крыс добавляли аскорбат и Fe^{2+} . В этом случае при инкубации гомогената происходило существенное усиление образования МДА. В гомогенате сердца, печени и мозга стрессированных крыс Fe^{2+} -индуцированная продукция МДА усиливалась достоверно больше, чем в гомогенате органов интактных крыс. Эти данные можно расценивать как косвенное доказательство снижения антиоксидантной защиты сердца. Изменение уровня продуктов ПОЛ в органах и тканях, видимо, сильно зависит от продолжительности и силы экстремального воздействия. Так, показано, что сочетанное воздействие иммобилизации и холода (6 ч) приводит к накоплению продуктов ПОЛ и снижению антиоксидантной активности ткани миокарда [2]. Установлено, что стресс, вызванный гипоксией (6 % O_2), приводит к усилению накопления продуктов липопероксидации (МДА, диеновые конъюгаты) в печени, сердце и легких [52]. Что является причиной активации ПОЛ при стрессе? В 2009 г. опытах *in vivo* было установлено, что кортикостерон увеличивает уровень карбонилированных белков (продукты свободно-радикального окисления) и МДА в печени, мозге, сердце [82]. Такой же эффект оказывал стресс. Причиной свободнорадикального окисления липидов и белков после стресса или инъекции кортикостерона является снижение активности фер-

ментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы, а также снижение уровня восстановленного глутатиона [82]. Ф. З. Меерсон полагал, что на роль индукторов стресс-индуцированной продукции АФК могут претендовать катехоламины [6].

Выше речь шла о кратковременном экстремальном воздействии на организм. В 2006 г. М. Sahin и соавт. показали [68], что хроническая ежедневная (1 ч) иммобилизация в течение 21 дня не приводит к изменению уровня продуктов ПОЛ в печени и сердце, хотя в почках уровень МДА увеличивался в 4 раза. Активность глутатионпероксидазы и каталазы при этом не изменялась во всех трех указанных органах. Хроническая иммобилизация не влияла на массу животных и потребление ими корма. Авторы не определяли массу органов (тимус, селезенка, надпочечники), не оценивали уровень кортикостерона в крови и состояние слизистой желудка. Эти недоработки в работе не помешали им утверждать, что они имеют дело с хроническим стрессом. На наш взгляд, было бы более правильным утверждать, что хронические иммобилизации в данном случае вызывают состояние адаптации, поскольку использованный М. Sahin и соавт. протокол весьма напоминает схему адаптации к стрессу, использованную группой Ф. З. Меерсона [46, 53]. Другая группа исследователей показала [67], что хронический ежедневный (3 ч) иммобилизационный стресс (15 дней) приводит к увеличению уровня маркеров окислительного стресса (карбонилированных белков, диеновых конъюгатов и МДА) в мозге, печени, почках, желудке и сердце. Показано, что уровень МДА в сердце при этом увеличивается в 2.5 раза, уровень конъюгированных диенов возрастает в 1.7 раза, а содержание карбонилированных белков возрастает в 1.6 раза. Реакция системы антиоксидантной защиты на хронический стресс была неоднозначной. Уровень восстановленного глутатиона в сердце снижался, как и активность СОД, в то время как активность каталазы и глутатионпероксидазы увеличивалась [67].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что острый и хронический стресс могут вызывать активацию образования продуктов ПОЛ в миокарде [2, 52, 67, 82]. Однако при кратковременном стрессорном воздействии может и не наблюдаться свободнорадикального окисления липидов в сердце [45, 46]. Вполне очевидно возникает вопрос о роли АФК и продуктов ПОЛ в стресс-индуцированном повреждении сердца, поскольку сам факт увеличения их содержания в миокарде еще не говорит о том, что они повреждают сердце.

Группой Ф. З. Меерсона было показано, что антиоксидант ионол (бутилированный гидрокситолуол) предупреждает стресс-индуцированное снижение порога желудочковой фибрилляции у крыс [47, 49]. Ионол вводили в дозе 50 мг/кг внутривентриально ежедневно в течение 4 дней до эмоционально-болевого стресса (6 ч), поэтому нельзя исключить возможность того, что протекторный эффект ионола мог быть следствием изменения экспрессии генов, а не результатом устранения свободных радикалов. Кроме того, есть основания считать, что протекторный эффект ионола мог быть результатом изменения уровня гормонов и катехоламинов. В другой работе ионол вводили крысам внутривентриально в дозе 60 мг/кг ежедневно в течение 3 или 4 дней до эмоционально-болевого стресса [50, 51]. Стресс приводил к двукратному снижению уровня норадреналина в сердце, а уровень дофамина, напротив, увеличивался в 1.7 раза. Ионол препятствовал падению содержания норадреналина в сердце. Стресс-индуцированное снижение норадреналина было связано со снижением обратного захвата ³H-норадреналина и уменьшением синтеза норадреналина. У стрессированных крыс ионол усиливал обратный захват ³H-норадреналина в 2 раза по сравнению со стресс-контролем, а синтез норадреналина увеличивался в 7 раз по отношению к группе стрессированных особей. Сходная картина наблюдалась в надпочечниках. Авторы полагают, что стресс-лимитирующий эффект ионола связан с усилением синтеза норадреналина и предотвращением истощения его депо в надпочечниках и сердце [50]. Установлено, что курсовое введение ионола (60 мг/кг внутривентриально

ежедневно в течение 4 дней) способствует уменьшению подъема уровня кортикостерона в плазме крови и надпочечниках после эмоционально-болевого стресса (6 ч) или после инъекции АКТГ [51].

Представленные данные свидетельствуют, что стресс приводит к повреждению сердца, которое характеризуется аккумуляцией ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде, снижением ПФЖ, нарушением сократимости миокарда, появлением маркеров некроза в перфузате, оттекающем от сердца. Стресс может вызывать накопление продуктов ПОЛ в сердце. Однако аккумуляция продуктов ПОЛ может и не наблюдаться, видимо, конечный эффект общего адаптационного синдрома на ПОЛ зависит от продолжительности экстремального воздействия и его силы. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов, по всей видимости, является результатом снижения активности ферментов антиоксидантной защиты и снижения уровня глутатиона. Антиоксидант ионол повышает порог желудочковой фибрилляции при курсовом введении, поэтому нельзя исключить возможность того, что его эффект не связан с антиоксидантным действием, а является результатом изменения экспрессии генов. Кроме того, ионол влияет на уровень кортикостерона, обмен катехоламинов у стрессированных особей, поэтому нельзя исключить, что его эффект на ПФЖ является следствием изменения секреции гормонов и результатом его влияния на обмен катехоламинов.

Таким образом, вопрос о роли АФК в механизме стрессорного повреждения сердца остается открытым. Для того чтобы оценить роль АФК в механизме стресс-индуцированного повреждения сердца, необходимы эксперименты с введением антиоксидантов непосредственно перед стрессом. Нужны эксперименты с использованием антиоксидантов строго определенного действия, например 6-меркаптопропионил-глицина и N-ацетил-L-цистеина (восстановители сульфгидрильных групп), диметилсульфоксида (ДМСО, «ловушка» $\cdot\text{OH}$), диметилтиомочевины («ловушка» $\cdot\text{OH}$), аллопуринола (ингибитор ксантиноксидазы), дефероксамина (хелатор железа), апоцинина (ингибитор НАДФН-оксидазы). Участие Ca^{2+} -зависимой супероксид-генерирующей НАДФН-оксидазы тип V (NADPH oxidase 5, Nox5) в стрессорном повреждении сердца представляется вполне вероятным, поскольку эндотелиоциты и кардиомиоциты экспрессируют Nox5 [10, 30, 31].

АФК и стресс-индуцированное повреждение желудка. Роль активных форм кислорода в стрессорном повреждении желудка изучена намного лучше, чем роль АФК в патогенезе стрессорного повреждения сердца, поскольку этой проблемой занимались многие научные коллективы на протяжении последних 32 лет. Так, еще в 1985 г. было показано, что иммобилизационный стресс (24 ч) приводил к появлению язв желудка и увеличению уровня МДА в стенке желудка и в печени [75]. Факт подъема уровня МДА в ткани желудка в ответ на экстремальное воздействие с одновременным возникновением стресс-индуцированных язв слизистой этого органа был подтвержден в многочисленных более поздних работах [12, 14, 25, 28, 79]. Малоновый диальдегид — не единственный вторичный продукт ПОЛ, уровень которого увеличивается в стенке желудка в ответ на стресс. Зафиксировано увеличение уровня 4-гидроксиноненаля [38, 39, 76] и Шиффовых оснований [36] в слизистой желудка стрессированных крыс. В ответ на стресс увеличивается уровень первичных продуктов ПОЛ: гидроперекисей фосфатидилхолина [71] и диеновых конъюгатов [36, 42]. Два коллектива исследователей, используя различные методические подходы, показали, что стресс приводит к увеличению продукции $\cdot\text{OH}$ стенкой желудка одновременно с формированием язв слизистой желудка [15, 16, 26, 78]. При стрессе отмечается не только ПОЛ, но и свободнорадикальное окисление белков, которое приводит к образованию карбонилированных белков [26]. У людей с язвенной болезнью желудка отмечается увеличение продукции АФК слизистой желудка [61].

Таким образом, однократное стрессорное воздействие приводит к усилению образования в стенке желудка $\cdot\text{OH}$, увеличению уровня диеновых конъюгатов и

гидроперекисей жирных кислот, повышению уровня вторичных продуктов ПОЛ (МДА, 4-гидроксиноненаль, Шиффовы основания). Кроме того, отмечается появление карбонилированных белков.

Выше речь шла о кратковременном экстремальном воздействии. Существуют данные о том, что хронический стресс также может усиливать образование продуктов ПОЛ. Так, хронический (15 дней по 6 ч) водно-иммерсионный стресс вызывал формирование язв желудка [17]. Стресс сопровождался повышением уровня МДА в стенке желудка и в печени. Хронический стресс (ограничение подвижности на 1 ч ежедневно в течение 21 дня) вызывал у крыс формирование язв желудка, средняя площадь которых составляла 3 мм² [34]. Стресс приводил к снижению в 2.5 раза уровня простагландина E₂ в стенке желудка, уровень МДА повышался на 34 %.

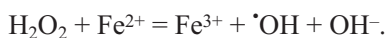
Причиной активации ПОЛ может быть: 1) нарушение антиоксидантной защиты; 2) усиление продукции АФК. Так, в ряде работ показано, что стресс вызывает снижение уровня эндогенного антиоксиданта восстановленного глутатиона в стенке желудка [20, 26, 37, 41, 65, 79]. Кроме того, стресс оказывал существенный эффект на активность ферментов антиоксидантной защиты. В ряде работ было показано, что стресс приводит к снижению активности каталазы в ткани желудка [18, 27, 29, 35, 63, 74, 83]. По другим данным стресс не влияет на активность каталазы [34]. Активность глутатионредуктазы в стенке желудка в ответ на экстремальное воздействие также снижалась [18, 56, 83]. Относительно влияния стресса на активность супероксиддисмутазы (СОД) данные противоречивы. Существуют публикации о том, что стресс вызывает снижение активности СОД в ткани желудка [17, 27, 36, 39, 41, 58, 76]. Примерно столько же статей о том, что стресс вызывает повышение активности СОД [18, 29, 34, 35, 63, 65, 74]. Указанное повышение активности СОД, по всей видимости, носит адаптивно-приспособительный характер и направлено на защиту клеток желудка от избыточного количества супероксидных радикалов (O₂[•]). Действительно, после применения фармакологических агентов, обладающих гастропротекторным действием и снижающих количество продуктов ПОЛ, сохраняется повышенная активность СОД [29, 35, 65].

Таким образом, при стрессе отмечается нарушение антиоксидантной защиты слизистой желудка: уменьшается содержание в клетках восстановленного глутатиона, снижается активность каталазы и глутатионредуктазы, может снижаться активность СОД. Эти изменения в совокупности могут способствовать нарушению утилизации АФК и усилению образования продуктов ПОЛ.

Главным источником АФК в клетке являются митохондрии; миелопероксидаза (МПО), которая экспрессируется главным образом нейтрофилами; НАДФ-оксидаза (Nox), которая экспрессируется клетками стенки желудка; ксантиноксидаза, встречающаяся во всех органах и тканях [7, 66, 69]. Роль митохондрий в стрессорном ulcerогенезе до сих пор остается не изученной. О роли МПО в механизме формирования стресс-индуцированного повреждения желудка сведений больше. Установлено, что одновременно с формированием стресс-индуцированных язв желудка в слизистой желудка увеличивается активность миелопероксидазы [24, 41, 56, 59]. В большинстве этих работ только констатируется факт увеличения активности МПО. В 1995 г. Т. Coskun и соавт. [24] попытались оценить роль МПО в стрессорном ulcerогенезе. Они установили, что сочетанное воздействие холода и ограничения подвижности в течение 3 ч приводит к формированию язв желудка, к увеличению уровня МДА и активности МПО (маркер нейтрофилов) в стенке желудка. Оказалось, что антисыворотка к нейтрофилам оказывает антиulcerогенный эффект и снижает уровень миелопероксидазы в стенке желудка. Однако антисыворотка не влияла на уровень МДА в ткани желудка [24]. Эти факты говорят о том, что нейтрофилы не являются источником АФК, хотя и принимают участие в стрессорном ulcerогенезе. Несколько иные данные получили К. Nishida и соавт. [56]. Они обнаружили, что антисыворотка к нейтрофилам у стрессированных крыс оказывает антиulcerогенный эффект, уменьшает активность

МПО и способствует снижению уровня МДА в стенке желудка. Следовательно, АФК, продуцируемые МПО, могут принимать участие в стрессорном ulcerогенезе. К сожалению, пока нет данных о влиянии селективных ингибиторов МПО на ulcerогенез и продукцию АФК слизистой желудка в условиях стресса.

Ксантиноксидаза, как известно, катализирует образование $O_2^{\cdot -}$, который затем дисмутирует в H_2O_2 [7]. У стрессированных крыс было обнаружено повышение активности ксантиноксидазы в ткани желудка [56, 59]. В пользу участия ксантиноксидазы в стрессорном ulcerогенезе говорят эксперименты с ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом. Оказалось, аллопуринол оказывает антиulcerогенный эффект у стрессированных крыс [56, 78]. Такой же антиulcerогенный эффект оказывал хелатор железа дефероксамин [78]. По всей видимости, H_2O_2 , синтез которой катализирует ксантиноксидаза, является субстратом для синтеза $\cdot OH$ в реакции Фентона



Эксперименты К. Yasukawa и соавт. [78] подтверждают важную роль ксантиноксидазы и реакции Фентона в стрессорном ulcerогенезе. В ходе этих экспериментов *in vivo* с помощью электронного парамагнитного резонанса было показано стресс-индуцированное образование $\cdot OH$ в стенке желудка. Дефероксамин практически полностью гасил сигнал $\cdot OH$ [78]. Аллопуринол гасил сигнал наполовину. Эти данные говорят о том, что главным источником продукции $\cdot OH$ является реакция Фентона, половину этих радикалов генерирует ксантиноксидаза. Возможно, что вторую половину генерируют митохондрии или НАДФН-оксидаза.

Таким образом, представленные данные говорят о том, что ксантиноксидаза, миелопероксидаза и реакция Фентона являются источниками АФК, которые принимают участие в формировании язв желудка в ответ на чрезмерный по силе раздражитель.

Если АФК и продукты ПОЛ имеют прямое отношение к стрессорному ulcerогенезу, то препараты, оказывающие антиulcerогенный эффект, должны снижать продукцию АФК и соответственно снижать уровень продуктов ПОЛ в стенке желудка.

Действительно, показано, что гастропротекторное действие многих препаратов растительного происхождения [16–18, 59, 63, 83], доноров NO [37] у стрессированных животных сопровождается снижением уровня продуктов ПОЛ в стенке желудка и усилением антиоксидантной защиты ткани желудка. Однако наиболее объективную оценку роли АФК и продуктов ПОЛ в механизме стрессорного ulcerогенеза могли дать только эксперименты с использованием антиоксидантов с целью профилактики формирования стресс-индуцированных язв желудка.

В этом отношении несомненный интерес представляет исследование, выполненное D. Das и соавт. в 1997 г. [26]. Они установили, что стресс приводит к увеличению уровня МДА (+50 %), карбонилированных белков (+70 %) и $\cdot OH$ в стенке желудка. Содержание последних возрастало в несколько десятков раз. Уровень восстановленного глутатиона при этом, напротив, снижался. Такие «ловушки» $\cdot OH$, как натрия бензоат и ДМСО, а также «ловушка» свободных радикалов N-трет-бутилнитрон, оказывали антиulcerогенный эффект. Хелатор железа дефероксамин также препятствовал формированию язв желудка у стрессированных крыс. Дефероксамин снижал уровень МДА в ткани желудка стрессированных крыс [26]. Авторы полагают, что в патогенезе стрессорных язв желудка ключевую роль играет $\cdot OH$, образующийся при участии ионов железа в реакции Фентона. По данным W. M. Shian и соавт. [72], стресс приводит к увеличению в стенке желудка уровня гидроперекиси фосфатидилхолина. Глутатион оказывал антиulcerогенный эффект и снижал содержание гидроперекиси фосфатидилхолина в ткани желудка. Согласно данным D. Vandyopadhyay и соавт. [15, 16], стресс вызывает увеличение в 5 раз уровня $\cdot OH$ в ткани желудка, уровень МДА при этом повы-

шался в 1.5 раза. Мелатонин оказывал гастропротекторный эффект у стрессированных крыс, который сопровождался снижением уровня МДА и $\cdot\text{OH}$ в стенке желудка. Другие антиоксиданты глутатион и α -токоферол также оказывали антиульцерогенный эффект. Кроме того, авторы представили данные о том, что мелатонин является «ловушкой» $\cdot\text{OH}$ [15]. Убедительные доказательства участия АФК в стресс-индуцированном повреждении желудка представили Y. Ohta и K. Nishida [60]. Они установили, что 3-часовой стресс приводит к возникновению язв желудка, при этом у крыс в слизистой желудка в 2 раза увеличивается активность миелопероксидазы, уровень МДА повышался примерно на 25 %, уровень небелковых HS-групп снижался в 2 раза. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови возрастала в 2 раза, при этом в сыворотке крови в 4 раза увеличивалась активность ксантинооксидазы. Достоверного повышения активности ксантинооксидазы в стенке желудка обнаружить не удалось. Подкожное введение каталазы + супероксиддисмутазы (СОД) в 2 раза снижало индекс ульцерогенности. Активность ксантинооксидазы и концентрация мочевой кислоты при этом оставалась повышенной, активность миелопероксидазы в слизистой желудка снижалась, но оставалась выше, чем у интактных животных. Содержание МДА снижалось, а уровень небелковых HS-групп, напротив, повышался. Однако эти показатели не возвращались к значениям, характерным для интактных животных. По мнению Y. Ohta и K. Nishida [60], гастропротекторный эффект каталазы и СОД является следствием снижения продукции $\text{O}_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 , синтез которых катализирует ксантинооксидаза. В 2004 г. K. Yasukawa и соавт. [78] показали, что маннитол, который обладает способностью улавливать $\cdot\text{OH}$, при пероральном введении оказывает антиульцерогенный эффект у стрессированных крыс. Такие же свойства проявлял другой антиоксидант — carbamoyl-PROXYL. Установлено, что курсовое введение α -токоферола в дозе 60 мг/кг per os в течение 28 дней до стресса оказывало антиульцерогенный эффект [57]. У крыс, получавших α -токоферол, не был зафиксирован подъем уровня кортикостерона в плазме крови в ответ на стрессор, хотя уровень норадреналина в плазме крови повышался так же, как в группе стресс-контроля. Эти данные близки к результатам экспериментов группы Ф. З. Меерсона с инолом, который также ингибировал стресс-индуцируемую секрецию кортикостерона [51]. Показано [19], что антиоксидант bis(1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)decandioate оказывает гастропротекторный эффект у стрессированных крыс при пероральном введении. Установлено, что антиоксидант methyl (2-[(2-Нидрохурфенил)thio]acetyl)-L-prolinate оказывал выраженный гастропротекторный эффект [36]. Кроме того, он снижал уровень диеновых конъюгатов, МДА при неизменном уровне Шиффовых оснований.

Представленные данные свидетельствуют, что антиоксиданты оказывают гастропротекторный эффект у стрессированных крыс и снижают уровень продуктов ПОЛ. Гастропротекторным действием обладают «ловушки» $\cdot\text{OH}$ маннитол, натрия бензоат, мелатонин, ДМСО. Такой же эффект оказывает хелатор ионов железа дефероксамин, который ингибирует реакцию Фентона и аллопуринол, ингибирующий ксантинооксидазу. Гастропротекторный эффект у стрессированных особей оказывали СОД и каталаза, которые устраняли соответственно $\text{O}_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 . Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ключевую роль в механизме стрессорного повреждения слизистой желудка играет $\cdot\text{OH}$, образующийся в ходе реакции Фентона, и перекись водорода, источником которой служит ксантинооксидаза и, возможно, митохондрии и НАДФН-оксидаза.

Завершая данный обзор, нельзя обойти своим вниманием работы, которые опровергают участие АФК и продуктов ПОЛ в механизме формирования язв желудка у стрессированных особей. Так, например, было показано, что иммобилизационный стресс (24 ч) приводит к появлению язв желудка и увеличению уровня МДА в стенке желудка и в печени [75]. Антиоксидант инол (дибунол) вводили в дозе 50 мг/кг перорально в течение 7 дней перед стрессом. Инол предупреждает

дал стрессорный подъем МДА в стенке желудка и в печени, но не влиял на количество язв желудка. Диета с высоким содержанием токоферола снижала уровень МДА в стенке желудка стрессированных крыс, но не влияла на стрессорный ulcerogenesis [14]. В ходе экспериментов на крысах, которых подвергали сочетанному воздействию ограничения подвижности (3 ч) и холода (2—4 °С), было показано, что блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дезерапамил, галопамилл) оказывают антиульцерогенный эффект [12]. В стенке желудка стрессированных крыс было отмечено увеличение уровня МДА. Кроме того, было показано, что верапамил снижает уровень МДА в ткани желудка стрессированных особей. Другие блокаторы кальциевых каналов L-типа (деверапамил, галопамилл), напротив, достоверно повышали уровень МДА в ткани желудка. Указанный эффект носил дозозависимый характер. Все антагонисты кальция способствовали снижению уровня глутатиона в стенке желудка по сравнению со стресс-контролем. Представленные данные свидетельствуют, что наличие антиоксидантного эффекта не является обязательным условием для реализации гастропротекторного действия. Получены данные о том, что интрацеребровентрикулярное введение кальцитонина оказывает антиульцерогенный эффект у стрессированных крыс [28]. В ответ на стресс уровень МДА повышался в стенке желудка и в печени. Однако кальцитонин не снижал содержание МДА в ткани желудка и в печени, более того, была тенденция к увеличению уровня этого продукта ПОЛ. Сочетанное воздействие холода и ограничения подвижности приводило к увеличению уровня МДА и МПО в стенке желудка [24]. Блокатор МРТ-поры (mitochondrial permeability transition pore) циклоспорин оказывал антиульцерогенный эффект и снижал активность МПО в стенке желудка, при этом циклоспорин не влиял на уровень МДА. Эти факты говорят о том, что антиульцерогенный эффект циклоспорина не связан со снижением продукции АФК в стенке желудка. Установлено, что агонист альфа2-адренорецепторов клонидин оказывает антиульцерогенный эффект у стрессированных крыс, но не влияет на уровень МДА в стенке желудка [80].

Представленные данные свидетельствуют о том, что АФК и продукты ПОЛ играют важную, но не ключевую роль в стрессорном ulcerogenesis. Выше мы уже сообщали, что гастропротекторный эффект проявляют «ловушки» (scavengers) радикалов $\cdot\text{OH}$, ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, ингибитор реакции Фентона дефероксамин, СОД, устраняющая $\text{O}_2^{\cdot-}$, каталаза, утилизирующая H_2O_2 . Ионил и токоферол, по-видимому, не обладают аналогичными свойствами, поэтому и не проявляют гастропротекторных свойств при стрессорных воздействиях [14, 75].

В заключение обзора необходимо сказать несколько слов о гастропротекторном эффекте ингибиторов Ca^{2+} -каналов L-типа. Выше мы уже отмечали, что верапамил препятствует формированию стресс-индуцированных язв желудка и снижает уровень МДА в ткани желудка [12]. В другом исследовании было показано, что верапамил, начиная с дозы 0.01 мг/кг, достоверно снижал индекс ulcerogenesis [79]. Антиульцерогенный эффект достигал максимума в дозе 1 мг/кг. Такой же антиульцерогенный эффект оказывал другой блокатор Ca^{2+} -каналов — никардипин. Стресс вызывал снижение уровня глутатиона и способствовал подъему уровня МДА в стенке желудка. Верапамил и никардипин способствовали снижению уровня глутатиона и МДА в стенке желудка стрессированных крыс [79]. Показано, что блокатор Ca^{2+} -каналов L-типа верапамил оказывает гастропротекторный эффект у стрессированных крыс, но не влияет на гистамин-индуцированный ulcerogenesis [73]. Защитный эффект верапамила сопровождался снижением уровня продуктов ПОЛ в стенке желудка. Ингибитор NO-синтазы L-нитроаргинин устранял гастропротекторный эффект верапамила. Этот факт позволил исследователям предположить, что антиульцерогенный эффект верапамила связан с активацией NO-синтазы [73]. Результаты представляются нам сомнительными, поскольку нет данных о том, что снижение уровня Ca^{2+} в клетки

приводит к активации NO-синтазы, но есть данные о том, что повышение концентрации Ca^{2+} в клетке способствует активации нейрональной и эндотелиальной NO-синтазы [7]. Нам представляется более вероятным, что в условиях стресса в клетки слизистой желудка в избытке поступает Ca^{2+} , который активирует Nox5; последняя синтезирует $\text{O}_2^{\bullet -}$; дисмутирующий до H_2O_2 . Пероксид водорода в свою очередь включается в реакцию Фентона с образованием $\cdot\text{OH}$. Антагонисты кальция обрывают эту цепочку событий, ограничивая поступление Ca^{2+} в клетку. Безусловно, эта гипотеза нуждается в экспериментальной проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что стресс приводит к повреждению сердца, которое характеризуется аккумуляцией $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде, снижением ПФЖ, нарушением сократимости миокарда, появлением маркеров некроза в перфузате, оттекающем от сердца. Стресс может вызывать накопление продуктов ПОЛ в сердце. Однако аккумуляция продуктов ПОЛ может и не наблюдаться, видимо, конечный эффект общего адаптационного синдрома на ПОЛ зависит от продолжительности экстремального воздействия и его силы. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов, по всей видимости, является результатом снижения активности ферментов антиоксидантной защиты и снижения уровня глутатиона. Антиоксидант ионол повышает ПФЖ при курсовом введении, поэтому нельзя исключить возможность того, что его эффект не связан с антиоксидантным действием, а является результатом изменения экспрессии генов. Кроме того, ионол влияет на уровень кортикостерона, обмен катехоламинов у стрессированных особей, поэтому нельзя исключить, что его эффект на ПФЖ является следствием изменения секреции гормонов и результатом его влияния на обмен катехоламинов. Стресс влияет не только на состояние сердца, но и оказывает ulcerогенный эффект. Однократное стрессорное воздействие приводит к усилению образования в стенке желудка $\cdot\text{OH}$, увеличению уровня диеновых конъюгатов и гидроперекисей жирных кислот, повышению уровня вторичных продуктов ПОЛ (МДА, 4-гидроксиноненаль, Шиффовы основания). Кроме того, отмечается появление карбонилированных белков. Представленные данные говорят о том, что ксантиноксидаза, миелопероксидаза и реакция Фентона являются источниками АФК, которые принимают участие в формировании язв желудка в ответ на чрезмерный по силе раздражитель. Гастропротекторное действие многих препаратов растительного происхождения, доноров NO, рыбьего жира у стрессированных животных сопровождается снижением уровня продуктов ПОЛ в стенке желудка и усилением антиоксидантной защиты ткани желудка. Представленные данные свидетельствуют, что антиоксиданты оказывают гастропротекторный эффект у стрессированных крыс и снижают уровень продуктов ПОЛ. Гастропротекторным действием обладают «ловушки» $\cdot\text{OH}$ мелатонин, маннитол, натрия бензоат, ДМСО. Такой же эффект оказывает хелатор ионов железа дефероксамин, который ингибирует реакцию Фентона и аллопуринол, ингибирующий ксантиноксидазу. Гастропротекторный эффект у стрессированных особей оказывали СОД и каталаза, которые устраняли соответственно $\text{O}_2^{\bullet -}$ и H_2O_2 . Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что ключевую роль в механизме стрессорного повреждения слизистой желудка играет $\cdot\text{OH}$, образующийся в ходе реакции Фентона, и H_2O_2 , источником которой служит ксантиноксидаза и, возможно, митохондрии и НАДФН-оксидаза.

Статья подготовлена в рамках государственного задания. Авторы выражают признательность Н. А. Данильченко за техническую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М. Медицина. 1989.
- [2] *Божко А. П., Городецкая И. В.* Повышение устойчивости организма к комбинированному воздействию иммобилизации и холода тиреоидными гормонами. Научные доклады высшей школы. Биологические науки. 11 : 80—86. 1991.
- [3] *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М. Наука. 1972.
- [4] *Ласукова Т. В., Ускина Е. В., Афанасьев С. А., Пономаренко И. В., Нарыжная Н. В., Чернявский А. М., Лишманов Ю. Б.* Влияние эмоксипина и гистохрома на процесс перекисного окисления липидов и активность МВ-креатинфосфокиназы сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца в динамике операции аорто-коронарного шунтирования. Эксперим. и клин. фармакология. 60(5) : 51—53. 1997.
- [5] *Меерсон Ф. З., Долгих В. Т., Смоленцева В. Н., Батраченко В. Р.* Предупреждение нарушений метаболизма и функции сердечной мышцы при иммобилизационном стрессе с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям. Вопр. мед. химии. 31(3) : 41—45. 1985.
- [6] *Меерсон Ф. З., Пиенникова М. Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М. Медицина. 1988.
- [7] *Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М. Фирма «Слово». 2006.
- [8] *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. В. И. Кандрора, А. А. Рогова. Под ред. М. Г. Дурмишьяна. М. Медгиз. 1960.
- [9] *Чернявский А. М., Маслов Л. Н., Пономаренко И. В., Вечерский Ю. Ю., Лишманов Ю. Б., Карпов Р. С.* Кардиопротекторный эффект эмоксипина при хирургической реконструкции коронарных артерий. Кардиология. 36(8) : 35—38. 1996.
- [10] *Ahmarani L., Avedanian L., Al-Khoury J., Perreault C., Jacques D., Bkaily G.* Whole-cell and nuclear NADPH oxidases levels and distribution in human endocardial endothelial, vascular smooth muscle, and vascular endothelial cells. Can. J. Physiol. Pharmacol. 91(1) : 71—79. 2013.
- [11] *Ali T., Harty R. F.* Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. Gastroenterol. Clin. North. Am. 38(2) : 245—265. 2009.
- [12] *Alican I., Toker F., Arbak S., Yegen B. C., Yalçın A. S., Oktay S.* Gastric lipid peroxidation, glutathione and calcium channel blockers in the stress-induced ulcer model in rats. Pharmacol. Res. 30(2) : 123—135. 1994.
- [13] *Arcaro A., Pirozzi F., Angelini A., Chimenti C., Crotti L., Giordano C., Mancardi D., Torella D., Tocchetti C. G.* Novel perspectives in redox biology and pathophysiology of failing myocytes: modulation of the intramyocardial redox milieu for therapeutic interventions — a review article from the working group of cardiac cell biology, Italian Society of Cardiology. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016 : 6353469. 2016.
- [14] *Armario A., Campmany L., Borrás M., Hidalgo J.* Vitamin E-supplemented diets reduce lipid peroxidation but do not alter either pituitary-adrenal, glucose, and lactate responses to immobilization stress or gastric ulceration. Free Radic. Res. Commun. 9(2) : 113—118. 1990.
- [15] *Bandyopadhyay D., Biswas K., Bandyopadhyay U., Reiter R. J., Banerjee R. K.* Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. J. Pineal. Res. 29(3) : 143—151. 2000.
- [16] *Bandyopadhyay U., Biswas K., Chatterjee R., Bandyopadhyay D., Chattopadhyay I., Ganguly C. K., Chakraborty T., Bhattacharya K., Banerjee R. K.* Gastroprotective effect of *Neem* (*Azadirachta indica*) bark extract: possible involvement of H^+K^+ -ATPase inhibition and scavenging of hydroxyl radical. Life Sci. 71(24) : 2845—2865. 2002.
- [17] *Bhatnagar M., Sisodia S. S., Bhatnagar R.* Antiulcer and antioxidant activity of *Asparagus racemosus* Willd and *Withania somnifera* Dunal in rats. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1056 : 261—278. 2005.
- [18] *Bhattacharya A., Ghosal S., Bhattacharya S. K.* Effect of fish oil on offensive and defensive factors in gastric ulceration in rats. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 74(2) : 109—116. 2006.

- [19] Carnevale G., Zanoli P., Zavatti M., Baraldi M. Further evidence of the antiulcer activity of IAC, a novel free radical scavenger. *Pharmacology*. 88(3—4) : 133—136. 2011.
- [20] Chaturvedi A., Kumar M. M., Bhawani G., Chaturvedi H., Kumar M., Goel R. K. Effect of ethanolic extract of *Eugenia jambolana* seeds on gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 51(2) : 131—140. 2007.
- [21] Cook D., Heyland D., Griffith L., Cook R., Marshall J., Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Can. Critical Care Trials Group. Crit. Care Med.* 27(12) : 2812—2817. 1999.
- [22] Cook D. J., Fuller H. D., Guyatt G. H., Marshall J. C., Leasa D., Hall R., Winton T. L., Rutledge F., Todd T. J., Roy P. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Can. Critical Care Trials Group. N. Engl. J. Med.* 330(6) : 377—381. 1994.
- [23] Cook D. J., Griffith L. E., Walter S. D., Guyatt G. H., Meade M. O., Heyland D. K., Kirby A., Tryba M. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Can. Critical Care Trials Group. Crit. Care.* 5(6) : 368—375. 2001.
- [24] Coşkun T., Alican I., Yeğen B. C., San T., Cetinel S., Kurtel H. Cyclosporin A reduces the severity of cold-restraint-induced gastric lesions: role of leukocytes. *Digestion.* 56(3) : 214—219. 1995.
- [25] Das D., Banerjee R. K. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Mol. Cell. Biochem.* 125(2) : 115—125. 1993.
- [26] Das D., Bandyopadhyay D., Bhattacharjee M., Banerjee R. K. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radic. Biol. Med.* 23(1) : 8—18. 1997.
- [27] Dekanski D., Janičević-Hudomal S., Ristić S., Radonjić N. V., Petronijević N. D., Piperski V., Mitrović D. M. Attenuation of cold restraint stress-induced gastric lesions by an olive leaf extract. *Gen. Physiol. Biophys.* 28 (Spec No) : 135—142. 2009.
- [28] Erin N., Yeğen B. C., Oktay S. The role of 5-HT₃ receptors in the anti-ulcer effect of calcitonin. *Gen. Pharmacol.* 25(8) : 1599—1605. 1994.
- [29] Gupta P. C., Rao C. V., Sharma N. Protective effect of standardized extract of *Cleome viscosa* against experimentally induced gastric lesions in the rat. *Pharm. Biol.* 51(5) : 595—600. 2013.
- [30] Guzik T. J., Chen W., Gongora M. C., Guzik B., Lob H. E., Mangalat D., Hoch N., Dikalov S., Rudzinski P., Kapelak B., Sadowski J., Harrison D. G. Calcium-dependent NOX5 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase contributes to vascular oxidative stress in human coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52(22) : 1803—1809. 2008.
- [31] Hahn N. E., Meischl C., Kawahara T., Musters R. J., Verhoef V. M., van der Velden J., Vonk A. B., Paulus W. J., van Rossum A. C., Niessen H. W., Krijnen P. A. NOX5 expression is increased in intramyocardial blood vessels and cardiomyocytes after acute myocardial infarction in humans. *Am. J. Pathol.* 180(6) : 2222—2229. 2012.
- [32] Hansen T., Galougahi K. K., Celermajer D., Rasko N., Tang O., Bubb K. J., Figtree G. Oxidative and nitrosative signalling in pulmonary arterial hypertension — Implications for development of novel therapies. *Pharmacol. Ther.* 165 : 50—62. 2016.
- [33] Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 116(4) : 674—699. 2015.
- [34] Izgüt-Uysal V. N., Bülbül M., Tan R., Derin N., Ustünel I., Ağar A., Yargıçoğlu P. Effect of chronic stress and L-carnitine on rat stomach. *J. Physiol. Sci.* 57(3) : 187—192. 2007.
- [35] Jaiswal S. K., Rao C. V., Sharma B., Mishra P., Das S., Dubey M. K. Gastroprotective effect of standardized leaf extract from *Argyrea speciosa* on experimental gastric ulcers in rats. *J. Ethnopharmacol.* 137(1) : 341—344. 2011.
- [36] Kudryavtsev K. V., Markevich A. O., Virchenko O. V., Falalyeyeva T. M., Berego-va T. V., Ostapchenko L. I., Zabolotnev D. V., Zefirov N. S. Pharmacological correction of stress-induced gastric ulceration by novel small-molecule agents with antioxidant profile. *Scient. World J.* 2014 : 217039. 2014.
- [37] Kwiecień S., Brzozowski T., Konturek P. Ch., Konturek S. J. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J. Physiol. Pharmacol.* 53(4, pt 2) : 761—773. 2002.
- [38] Kwiecień S., Brzozowski T., Konturek P. C., Pawlik M. W., Pawlik W. W., Kwiecień N., Konturek S. J. The role of reactive oxygen species and capsaicin-sensitive sensory nerves in the

- pathomechanisms of gastric ulcers induced by stress. *J. Physiol. Pharmacol.* 54(3) : 423—437. 2003.
- [39] *Kwiecien S., Magierowska K., Magierowski M., Surmiak M., Hubalewska-Mazgaj M., Pajdo R., Sliwowski Z., Chmura A., Wojcik D., Brzozowski T.* Role of sensory afferent nerves, lipid peroxidation and antioxidative enzymes in the carbon monoxide-induced gastroprotection against stress ulcerogenesis. *J. Physiol. Pharmacol.* 67(5) : 717—729. 2016.
- [40] *Lishmanov Yu. B., Maslov L. N., Naryzhnaya N. V., Tam S. W.* Ligands for opioid and σ -receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardiosclerosis and stress. *Life Sci.* 65(1) : PL13—PL17. 1999.
- [41] *Liu X., Chen Z., Mao N., Xie Y.* The protective of hydrogen on stress-induced gastric ulceration. *Int. Immunopharmacol.* 13(2) : 197—203. 2012.
- [42] *Lou L. X., Geng B., Du J. B., Tang C. S.* Hydrogen sulphide-induced hypothermia attenuates stress-related ulceration in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 35(2) : 223—228. 2008.
- [43] *MacLaren R.* A review of stress ulcer prophylaxis. *J. Pharm. Pract.* 15(2) : 147—157. 2002.
- [44] *MacLaren R., Reynolds P., Allen R.* Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern. Med.* 174(4) : 564—574. 2014.
- [45] *Martínez-Sámano J., Torres-Durán P. V., Juárez-Oropeza M. A., Elías-Viñas D., Verdugo-Díaz L.* Effects of acute electromagnetic field exposure and movement restraint on antioxidant system in liver, heart, kidney and plasma of Wistar rats: a preliminary report. *Int. J. Radiat. Biol.* 86(12) : 1088—1094. 2010.
- [46] *Meerson F. Z., Arkhipenko Yu. V., Didenko V. V.* Selective inhibition of lipid peroxidation in the brain during stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 106(5) : 1543—1545. 1988.
- [47] *Meerson F. Z., Belkina L. M., Diusenov S. S., Ustinova E. E., Shabumina E. V.* Prevention of cardiac fibrillation using antioxidants and preliminary adaptation of animals to the effects of stress. *Kardiologiya.* 25(10) : 29—34. 1985.
- [48] *Meerson F. Z., Katkova L. S.* Effect of preliminary adaptation to short-term stress on resistance of myocardial contractility to hydrogen peroxide. *Bull. Exp. Biol. Med.* 100(6) : 1630—1633. 1985.
- [49] *Meerson F. Z., Belkina L. M., Sazontova T. G., Saltykova V. A., Arkhipenko Yu. V.* The role of lipid peroxidation in pathogenesis of arrhythmias and prevention of cardiac fibrillation with antioxidants. *Basic Res. Cardiol.* 82(2) : 123—137. 1987.
- [50] *Meerson F. Z., Malyshev V. V., Manykhina E. B., Petrova V. A.* Effect of stress and the antioxidant ionol on catecholamine synthesis and the dopamine concentration in the heart and adrenals. *Bull. Exp. Biol. Med.* 104(6) : 1661—1664. 1987.
- [51] *Meerson F. Z., Malyshev V. V., Petrova V. A., Manukhina E. B.* ACTH-dependent corticosterone secretion inhibited by the antioxidant indol. *Bull. Exp. Biol. Med.* 107(1) : 48—49. 1989.
- [52] *Meerson F., Pozharov V., Minyailenko T.* Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress. *J. Appl. Physiol.* 76(5) : 1856—1861. 1994.
- [53] *Meerson F. Z., Malyshev I. Y., Zamotrinsky A. V., Kopylov Y. U.* The role of hsp70 and IP3-DAG mechanism in the adaptive stabilization of structures and heart protection. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 28(5) : 835—843. 1996.
- [54] *Miller D. G., Mallov S.* Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 7(2) : 139—145. 1977.
- [55] *Nayeri A., Rafla-Yuan E., Farber-Eger E., Blair M., Ziaieian B., Cadeiras M., McPherson J. A., Wells Q. S.* Pre-existing psychiatric illness is associated with increased risk of recurrent takotsubo cardiomyopathy. *Psychosomatics.* 58(5) : pii: S0033-3182(17)30116-0. 2017.
- [56] *Nishida K., Ohta Y., Kobayashi T., Ishiguro I.* Involvement of the xanthine-xanthine oxidase system and neutrophils in the development of acute gastric mucosal lesions in rats with water immersion restraint stress. *Digestion.* 58(4) : 340—351. 1997.
- [57] *Nur Azlina M. F., Nafeeza M. I.* Tocotrienol and α -tocopherol reduce corticosterone and noradrenalin levels in rats exposed to restraint stress. *Pharmazie.* 63(12) : 890—892. 2008.
- [58] *Nur Azlina M. F., Kamisah Y., Chua K. H., Ibrahim I. A., Qodriyah H. M.* Preventive effects of tocotrienol on stress-induced gastric mucosal lesions and its relation to oxidative and inflammatory biomarkers. *PLoS One.* 10(10) : e0139348. 2015.

- [59] *Ohta Y., Kobayashi T., Nishida K., Nagata M., Ishiguro I.* Therapeutic effect of Oren-ge-doku-to extract on stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Phytother. Res.* 13(7) : 588—592. 1999.
- [60] *Ohta Y., Nishida K.* Protective effect of coadministered superoxide dismutase and catalase against stress-induced gastric mucosal lesions. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 30(8) : 545—550. 2003.
- [61] *Peng Y. C., Hsu C. L., Tung C. F., Chou W. K., Huang L. R., Hung D. Z., Hu W. H., Yang D. Y.* Chemiluminescence assay of mucosal reactive oxygen species in gastric cancer, ulcer and antral mucosa. *Hepatogastroenterology.* 55(82—83) : 770—773. 2008.
- [62] *Pimentel M., Roberts D. E., Bernstein C. N., Hoppensack M., Duerksen D. R.* Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am. J. Gastroenterol.* 95(10) : 2801—2806. 2000.
- [63] *Prabha T., Dorababu M., Goel S., Agarwal P. K., Singh A., Joshi V. K., Goel R. K.* Effect of methanolic extract of *Pongamia pinnata* Linn seed on gastro-duodenal ulceration and mucosal offensive and defensive factors in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 47(8) : 649—659. 2009.
- [64] *Prasad A., Lerman A., Rihal C. S.* Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 155(3) : 408—417. 2008.
- [65] *Rao Ch. V., Verma A. R., Vijayakumar M., Rastogi S.* Gastroprotective effect of standardized extract of *Ficus glomerata* fruit on experimental gastric ulcers in rats. *J. Ethnopharmacol.* 115(2) : 323—326. 2008.
- [66] *Rokutan K., Kawahara T., Kuwano Y., Tominaga K., Sekiyama A., Teshima-Kondo S.* NADPH oxidases in the gastrointestinal tract: a potential role of Nox1 in innate immune response and carcinogenesis. *Antioxid. Redox. Signal.* 8(9—10) : 1573—1882. 2006.
- [67] *Sahin E., Gümüşlü S.* Immobilization stress in rat tissues: alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 144(4) : 342—347. 2007.
- [68] *Sahin M., Sağdıç G., Elmas O., Akpınar D., Derin N., Aslan M., Agar A., Alicigüzel Y., Yargıçoğlu P.* Effect of chronic restraint stress and alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in rat peripheral organs. *Pharmacol. Res.* 54(3) : 247—252. 2006.
- [69] *Salles N., Szanto I., Herrmann F., Armenian B., Stumm M., Stauffer E., Michel J. P., Krause K. H.* Expression of mRNA for ROS-generating NADPH oxidases in the aging stomach. *Exp. Gerontol.* 40(4) : 353—357. 2005.
- [70] *Sato H., Tateishi H., Uchida T., Dote K., Ishirara M.* Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure.* Eds K. Kodama, K. Haze, M. Hon. Japanese. Tokyo. Kagakuyourousha. 1990.
- [71] *Shian W. M., Sasaki I., Kamiyama Y., Naito H., Funayama Y., Matsuno S., Miyazawa T.* Gastric mucosal phosphatidylcholine hydroperoxide increases during cold water-immersion restraint stress in rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 176(2) : 127—130. 1995.
- [72] *Shian W. M., Sasaki I., Kamiyama Y., Naito H., Matsuno S., Miyazawa T.* The role of lipid peroxidation on gastric mucosal lesions induced by water-immersion-restraint stress in rats. *Surg. Today.* 30(1) : 49—53. 2000.
- [73] *Sirmagul B., Kilic F. S., Batu O., Erol K.* The effects of verapamil on stress- and histamine-induced gastric lesions in rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 26(10) : 763—767. 2004.
- [74] *Tandon R., Khanna H. D., Dorababu M., Goel R. K.* Oxidative stress and antioxidants status in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 48(1) : 115—118. 2004.
- [75] *Vainshtein S. G., Zvershkhankovskii F. A.* Effect of ionol on gastric lesions in rats with immobilization stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 99(6) : 658—660. 1985.
- [76] *Warzecha Z., Dembinski A., Ceranowicz P., Dembinski M., Cieszkowski J., Kownacki P., Konturek P. C.* Role of sensory nerves in gastroprotective effect of anandamide in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 62(2) : 207—217. 2011.
- [77] *Wunsch H., Linde-Zwirble W. T., Angus D. C., Hartman M. E., Milbrandt E. B., Kahn J. M.* The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit. Care Med.* 38(10) : 1947—1953. 2010.
- [78] *Yasukawa K., Kasazaki K., Hyodo F., Utsumi H.* Non-invasive analysis of reactive oxygen species generated in rats with water immersion restraint-induced gastric lesions using in vivo electron spin resonance spectroscopy. *Free Radic. Res.* 38(2) : 147—155. 2004.

[79] *Yegen B. C., Alican I., Yalçin A. S., Oktay S.* Calcium channel blockers prevent stress-induced ulcers in rats. *Agents Actions.* 35(1—2) : 130—134. 1992.

[80] *Yelken B., Dorman T., Erkasap S., Dundar E., Tanriverdi B.* Clonidine pretreatment inhibits stress-induced gastric ulcer in rats. *Anesth. Analg.* 89(1) : 159—162. 1999.

[81] *Yerasi C., Koifman E., Weissman G., Wang Z., Torguson R., Gai J., Lindsay J., Sattler L. F., Pichard A. D., Waksman R., Ben-Dor I.* Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 6(3) : 280—286. 2017.

[82] *Zafir A., Banu N.* Modulation of in vivo oxidative status by exogenous corticosterone and restraint stress in rats. *Stress.* 12(2) : 167—177. 2009.

[83] *Zayachkivska O. S., Gzhegotsky M. R., Terletska O. I., Lutsyk D. A., Yaschenko A. M., Dzhura O. R.* Influence of *Viburnum opulus* proanthocyanidins on stress-induced gastrointestinal mucosal damage. *J. Physiol. Pharmacol.* 57 (Suppl. 5) : 155—167. 2006.

Поступила 4 X 2017